

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 731 578**

51 Int. Cl.:

A61N 1/36 (2006.01)

A61N 1/04 (2006.01)

A61N 1/362 (2006.01)

A61N 1/365 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **31.03.2015 PCT/EP2015/057114**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.10.2015 WO15155077**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2015 E 15713753 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2019 EP 3113835**

54 Título: **Aparato para tratar el corazón**

30 Prioridad:

10.04.2014 GB 201406483

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

18.11.2019

73 Titular/es:

**CARDIOLA LTD. (100.0%)
Gruezefeldstrasse 51
8404 Wintherthur, CH**

72 Inventor/es:

STANLEY, GLENN

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 731 578 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

Aparato para tratar el corazón

5 La presente invención se refiere a un aparato para tratar, diagnosticar y/o monitorizar un paciente que tiene un corazón, un ritmo cardíaco que comprende repetir periódicamente ondas Q, R, S y T de un electrocardiograma y un sistema vascular periférico, representando dicho electrocardiograma un ritmo cardíaco repetido QRSTQ que tiene una duración de la sístole Q-T, una duración de la diástole T-Q y una longitud de la trayectoria R-R, teniendo dicho paciente una frecuencia del pulso correspondiente a dicha longitud de la trayectoria R-R, comprendiendo el aparato al menos primer y segundo electrodos acoplables externa o internamente al paciente para estimular eléctricamente al paciente no invasiva o invasivamente, en sincronización con el ritmo cardíaco, por cadenas de impulsos aplicadas al paciente, determinar, para ciclos del ritmo cardíaco, un tiempo correspondiente a la posición de la onda T asociada y aplicar cadenas de impulsos de estimulación eléctrica generalmente en los fines de las ondas T durante una duración inferior a la duración de la diástole T-Q.

15 Se conoce un método y un aparato de este tipo de la patente de EE.UU. US6450942 y especialmente de la patente de EE.UU. 6.832.982 y de la patente EP 1 078 649 B correspondiente;

20 Los presentes solicitantes han llevado a cabo pruebas clínicas con aparatos de este tipo general, por ejemplo, como se detalló en la solicitud de patente europea publicada como EP 2 526 998 A2 y han realizado amplios estudios, ensayos clínicos e investigación usando dichos aparatos. La experiencia ha mostrado que los pacientes tratados con dichos aparatos y métodos pueden mostrar recuperación verdaderamente sorprendente de afecciones cardíacas potencialmente mortales, pueden hacer una recuperación más rápida de la derivación vascular y otra cirugía cardíaca, pueden experimentar una mejora altamente significativa en su metabolismo y bienestar general, pueden experimentar pérdida de peso significativa y tono corporal mejorado y pueden reducir significativamente su dependencia de altos niveles de medicación.

25 Se han investigado muchos aspectos diferentes de la tecnología e incluyen formas de moldear los impulsos bifásicos preferidos usados para la estimulación eléctrica. El término bifásico cubre básicamente los impulsos que tienen un impulso positivo seguido por un impulso negativo asociado (o viceversa), siendo la idea que este cambio en la polaridad reduzca los efectos biofísicos no deseados del cuerpo del paciente. Una forma de obtener impulsos bifásicos con una forma preferida se expone en el documento de patente EP 1 529 550 B1.

30 La tecnología también incluye formas de predecir la posición de la onda T, por ejemplo, como se describe en la patente de EE.UU. 8.032.207 (también publicada como US 2007/198064 A1). Este concepto se basa en el reconocimiento de que es relativamente fácil reconocer los picos R-R del ritmo cardíaco de un paciente y que es posible obtener la posición esperada de la onda T del siguiente ciclo cardíaco usando la denominada relación de Bazett.

35 También se han considerado formas para potenciar la contracción muscular experimentada por el cuerpo mientras se reduce la energía eléctrica requerida para desencadenar la contracción muscular, véase, por ejemplo, la patente de EE.UU. 7941215.

40 También se ha tenido en cuenta variar la estimulación eléctrica para prevenir que el paciente se acostumbre a ella de una forma que se reduzca el efecto deseado. Esto se describe en el documento de patente EP 1694404.

45 Además, se ha sabido que la tecnología es un candidato ideal para "telemedicina. Varios enfoques diferentes a este concepto, que permiten el control remoto de un paciente que lleva el aparato de estimulación y la monitorización regular del paciente desde un centro experto remoto o consulta médica, se exponen en el documento de patente EP 05 786 935.6, publicado como WO 2006/053596.

50 Uno de los significativos beneficios del aparato y métodos descritos anteriormente es que funcionan bien con electrodos externamente aplicados de manera que el aparato y los métodos asociados son completamente no invasivos.

55 Otro aspecto de la tecnología desarrollada hasta la fecha es que se puede usar mientras que el paciente está ocupándose de su rutina diaria normal, que incluye en el trabajo, y la estimulación se puede llevar a cabo esencialmente sin ninguna limitación de tiempo. Los solicitantes tienen muchos pacientes que han estado recibiendo tratamiento continuo durante periodos de dos a tres meses. También se ha encontrado que después de un periodo de tratamiento más largo, por ejemplo de tres meses, se puede interrumpir el uso del aparato y los beneficios positivos perduran durante un periodo más largo, nuevamente de normalmente aproximadamente tres meses, antes de que se necesite reanudar el tratamiento.

60 A pesar de toda la experiencia y ensayos clínicos con el aparato, hasta la fecha todavía ha habido incertidumbre en lo referente a cómo funciona en realidad el aparato en el sentido del mecanismo por el que el tratamiento con el aparato afecta el cuerpo humano y conduce a los beneficios positivos.

65 Al principio se creía que las pulsaciones experimentadas por el cuerpo como resultado de la contracción muscular

5 tenían un efecto puramente mecánico sobre la presión de la sangre suministrada por el corazón parecido a un fenómeno resonante y conducía a un aumento del riego sanguíneo a las arterias coronarias. Sin embargo, entonces pareció que la influencia mecánica era en realidad demasiado como pequeña para explicar los sorprendentes efectos que se habían logrado. También hubo teorías de que la estimulación aplicada tenía cierto efecto sobre el sistema nervioso autónomo, pero los mecanismos no eran completamente entendidos. Algunos médicos creían que la estimulación eléctrica aplicada conducía a un tipo de resincronización del cuerpo humano de manera que funcionaba más en línea con el reloj natural incorporado. También ha habido teorías e intentos por influir en el flujo de la sangre a través de áreas del cuerpo humano como resultado de la aplicación de estimulación a grupos de músculos físicamente separados. Sin embargo, las mediciones no soportan esta teoría que esperaría retrasos de tiempo significativos dependiendo de donde se estimulara el cuerpo en relación con el corazón.

15 Más recientemente, el presente solicitante ha llegado a un entendimiento completamente nuevo del modo en que esta forma de tratamiento puede afectar el cuerpo humano y ha establecido ahora que se pueden lograr beneficios particulares si la terapia se lleva a cabo teniendo en cuenta las reglas básicas hasta ahora no reconocidas, que son contrarias al entendimiento aceptado. Además, habiendo hecho los reconocimientos relevantes, el solicitante ha sido ahora capaz de proporcionar evidencia que soporta claramente sus hallazgos, que se presentarán después junto con los resultados de estudios clínicos y evidencia clínica referentes al funcionamiento del aparato actualmente presentado.

20 Los dispositivos del estado de la técnica adicionales se mencionan en los siguientes documentos de patente US 2014/025136 A1, US7 340,302 B1, US 2008/021504 A1, DE 60 2004 009262 T2, US 2007/233194 A1, US 7.158.826 B1, US 2010/014816 A1, US 6.148.233 A y FR 2 617 722 A1.

25 Experiencias pasadas con el funcionamiento del aparato de electroterapia descrito anteriormente mostraron ciertamente resultados beneficiosos para una proporción de los pacientes tratados; sin embargo, ni mucho menos para todos los pacientes tratados. Fue difícil predecir qué pacientes podrían ser satisfactoriamente tratados.

30 En vista de lo anterior, es así un objetivo de la presente invención proporcionar un aparato mejorado y simplificado que proporcione tratamiento mejorado con aplicabilidad más general de manera que una proporción muy grande de pacientes tratados experimenten un resultado favorable y de hecho dando como resultado el propio tratamiento menos molestia al paciente, mientras que, sin embargo, se obtienen los efectos físicos deseados y efectos beneficiosos adicionales.

35 La invención se define en la reivindicación 1. Los aspectos adicionales y las realizaciones preferidas se definen en las reivindicaciones adjuntas. Los aspectos, realizaciones y ejemplos de la presente divulgación que no se encuentran bajo el alcance de las reivindicaciones adjuntas no forman parte de la invención y simplemente se proporcionan para fines ilustrativos. Además, los métodos presentados en la presente descripción se proporcionan para fines ilustrativos solo y no forman parte de la presente invención.

40 Dicho aparato incluye la característica especial de que se configura para aplicar cadenas de impulsos de estimulación eléctrica en un tiempo dentro de un intervalo de -15 % a -1% de la longitud de la trayectoria R-R antes del fin de la onda T y que tiene una duración de la cadena seleccionada en el intervalo de 5 a 15 % de dicha longitud de la trayectoria R-R, de manera que la cadena de impulsos de estimulación termina en como máximo +5 % de RR después del fin de la onda T.

45 Trabajo reciente por los solicitantes ha conducido a algunos descubrimientos sorprendentes resultantes de la materia reivindicada en las reivindicaciones adjuntas que son contrarios a las expectativas y que ofrecen la posibilidad de tratamiento mejorado y simplificado con aplicabilidad más general, de manera que una proporción sustancialmente elevada de pacientes tratados experimenten un resultado favorable y de hecho dando como resultado el propio tratamiento poca o ninguna molestia al paciente mientras que, sin embargo, se obtienen los efectos físicos deseados.

50 Además, se ha encontrado que los beneficios de tratamiento con el aparato y método actualmente propuestos se pueden usar para tratar una variedad más amplia de enfermedades.

55 La presente invención se diferencia de la invención previamente reivindicada, por ejemplo en la patente de EE.UU. 6.832.982, en los siguientes aspectos: a) el comienzo de la estimulación se desplaza desde la diástole temprana hasta la sístole tardía, esto se considera una etapa importante contraria a las enseñanzas aceptadas debido a que cabría esperar que la activación de la estimulación en cualquier momento durante la sístole perjudicara al corazón y así condujera a un aumento de la probabilidad de insuficiencia cardíaca, debido al aumento en la carga de trabajo, tensión arterial y frecuencia cardíaca.

60 Sin embargo, se descubrió exactamente lo opuesto. Cuando se investigaba más la materia, se descubrió que sincronizando el desencadenamiento de la estimulación muscular para coincidir con la fase descendente de la onda T, dicha estimulación coincidía con la actividad del nervio simpático muscular (MNSA que se sincroniza por ECG), aumentando (potenciando) su efecto sobre la tensión arterial y desencadenando el ajuste barorreceptor (mediante retroalimentación negativa al cerebro) y regulación por disminución de la actividad nerviosa simpática que resulta que

se regula por incremento en la insuficiencia cardíaca.

Un efecto de esto es aumentar la diuresis que elimina el exceso de agua y sal del cuerpo del paciente y de hecho hasta tal grado que durante el tratamiento inicial de pacientes que padecen insuficiencia cardíaca aguda, las primeras horas de tratamiento conducen a una pérdida de agua significativa por micción repetida, debido a una regulación por disminución del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) desencadenado por una regulación por disminución de la actividad de los nervios simpáticos. El tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda requiere el uso de medicación diurética para reducir el edema en el cuerpo del paciente; sin embargo, esta medicación tiene el efecto secundario de empeorar la disfunción renal y arriesgar la insuficiencia renal. Organizando la electroterapia según la presente invención, aumenta la diuresis limitando la dosis de diuréticos necesarios, reduciéndose así la carga en el corazón y acelerando la recuperación, mientras que se es atento con los riñones, reduciéndose el riesgo de insuficiencia renal.

b) La limitación de la duración de la estimulación a un intervalo de 5 a 15 % de R-R, preferentemente de 8 a 12 % y especialmente a 10 % de la longitud de la trayectoria R-R. La decisión de limitar la duración de la estimulación refleja el reconocimiento:

de que disminuir la duración de la estimulación desde 20 % de R-R (contrario a la propia creencia previa del solicitante) condujo inesperadamente a una disminución en la posibilidad de efectos cardiovasculares no deseados, tales como aumento en la frecuencia cardíaca y tensión arterial, sugiriendo que uno o ambos de los siguientes tuvo lugar en el pasado:

i) la elevada duración de la estimulación condujo a la contracción de músculo esquelético, que se llevó a cabo en la siguiente sístole (ciclo cardíaco), debido al retraso de la relajación muscular.

ii) la duración más larga de la estimulación prolongó el vaciamiento de vasos sanguíneos de músculo esquelético estimulado, reduciéndose así el llenado de vasos sanguíneos, con una reducción neta en el volumen de sangre bombeada y una acumulación en los músculos de metabolitos que aumentan la resistencia vascular sistémica (mediante estimulación de ergo-receptores).

c) La limitación al efecto de que la cadena de impulsos de estimulación termina en, como máximo, +5 % de R-R después del fin de la onda T, garantiza que la estimulación ha empezado en la sístole tardía y completó la última dentro de la diástole temprana, para no afectar la siguiente sístole y para potenciar el llenado de los vasos sanguíneos del músculo esquelético estimulado con sangre. Esto conduce a un aumento en el volumen de sangre bombeado que previene en gran medida la acumulación de metabolitos en vasos sanguíneos y así evita los aumentos accionados por el ergorreflejo en la resistencia vascular sistémica.

El aparato según la invención según la reivindicación 1 se puede entender de dos formas. En primer lugar, es beneficioso si el aparato se diseña de manera que la sincronización del comienzo de la estimulación eléctrica se pueda seleccionar en cualquier momento dentro de un intervalo de -15 % a -1 % de la longitud de la trayectoria R-R antes del fin de la onda T, que la duración de la cadena se pueda seleccionar para estar en el intervalo de 5 a 15 % de dicha longitud de la trayectoria R-R y que la cadena de impulsos de estimulación se pueda terminar en como máximo +5 % de RR después del fin de la onda T. Dicho aparato puede funcionar en cualquier combinación de parámetros que cumpla estas condiciones límite y los parámetros precisos seleccionados permiten un ajuste ideal del aparato con las necesidades de cualquier paciente particular, es decir, cuidado personalizado. La calidad de ese ajuste se puede facilitar simple y eficazmente usando marcadores indirectos como se explicará adicionalmente más adelante.

Alternativamente, en una forma simplificada del aparato, el aparato se podría diseñar para operar a valores fijados para los parámetros dados, por ejemplo con estimulación que empieza en un momento correspondiente a cualquier punto dentro del intervalo -15 % a -5 % de la longitud de la trayectoria R-R antes del fin de la onda T, tal como -10 %, y siendo la duración de la cadena seleccionada en cualquier momento dentro del intervalo de 5 % a 15 % o la longitud de la trayectoria R-R, tal como 10 %, asegurándose que para los valores reales elegidos la estimulación eléctrica se detiene en el último 5 % de la longitud de la trayectoria R-R después del fin de la onda T. También es posible dicho aparato simplificado debido a que los valores seleccionados funcionarán de algún modo en todos los pacientes.

En una forma preferida del aparato de la invención, los impulsos de cada cadena de estimulación eléctrica tienen una frecuencia de repetición de impulsos en el intervalo de desde 150 Hz hasta 350 Hz, preferentemente en el intervalo desde 170 Hz hasta 250 Hz y lo más preferentemente a 200 Hz.

A este respecto, las primeras publicaciones por los presentes solicitantes sugieren una frecuencia de 100 Hz. En la práctica, la frecuencia que se ha usado es alrededor de 200 Hz. De hecho, existe un prejuicio significativo en la materia contra el uso de frecuencias superiores a 100 Hz. Esto se puede observar de las publicaciones:

"Functional electrical stimulation of lower limbs in patients with chronic heart failure" por A. Karavidas publicado en Heart Fail. Rev. (2010) 15:563-579 resume todos los estudios recientes de EMS, demostrando la preferencia por frecuencias de entre 10 Hz y 50 Hz.

Además, "Electrical Stimulation Using Kilohertz-Frequency Alternating Current" por A. R. Ward publicado en Phys. THER. 2009; 89:181-190, reivindica que la estimulación por encima de 50 Hz conduce a fatiga muscular relacionada

con la alta frecuencia de forma que el músculo deja de funcionar.

Effect of Burst-Mode Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation on Peripheral Vascular Resistance por Barbara J Morgan, Julie E Sherry, Kristin M Oehrlein, Kristin S Hegge en *PHYS THER.* 2001; 81:1183-1191.

Este documento se refiere a estimulación nerviosa eléctrica transcutánea bien conocida con el acrónimo "TENS". TENS se usa normalmente para el alivio de dolor y ha habido informes de que TENS puede afectar el sistema vascular periférico. Como se ha especificado en la publicación anteriormente referenciada, existen informes sobre el efecto que producen tres formas de TENS aplicadas en el umbral motor en las contracciones musculares. Estas tres formas son (alta frecuencia 85 impulsos por segundo [pps], baja frecuencia 2 pps y modo de ráfagas con 2 ráfagas por segundo [bps]) disminuyeron en realidad la circulación sanguínea en sujetos con patología desconocida.

Se observa en la publicación que TENS de modo de ráfagas estimula las fibras nerviosas periféricas usando frecuencias portadoras relativamente altas (80-100 pps), frecuencias de ráfagas moduladas (2-5 bps) e intensidades por encima o por debajo del umbral motor. Se dice que este patrón de estimulación externa imita más estrechamente la actividad del nervio simpático fisiológico que la estimulación en modo continuo de alta o baja frecuencia. El fin del estudio descrito en la publicación era investigar los efectos de TENS de modo ráfagas en la circulación sanguínea de la pantorrilla, tensión arterial y temperatura de la piel en sujetos con patología desconocida.

Se usaron una frecuencia de ráfagas de 2 bps, una frecuencia portadora de 85 pps y una duración de fase de 250 microsegundos. Durante un ensayo TENS estuvo justamente por debajo del umbral motor (ST), en otro ensayo TENS estuvo justamente por encima del umbral motor (MT), y en otro ensayo TENS estuvo 25 % por encima del umbral motor (125 % de MT). El umbral motor para cada nervio se definió como la lectura analógica en el estimulador eléctrico a la intensidad más baja que provocó una contracción muscular visible. Para el ensayo de ST, la intensidad aumentó primero hasta el umbral motor, luego disminuyó hasta que desapareció la contracción muscular. Para el ensayo de 125 % de MT, la salida analógica de TENS usada para la estimulación del umbral motor se multiplicó por 1,25.

Las citadas publicaciones conducen a la conclusión de que 100 Hz como frecuencia portadora es demasiado alta para ser eficaz y que es necesaria la alta intensidad de estimulación por encima del umbral motor.

La estimulación muscular eléctrica (EMS), también conocida como electro-mioestimulación, estimulación eléctrica neuromuscular (NMES) y estimulación eléctrica funcional (FES), es una forma de estimulación muscular que provoca la contracción muscular usando impulsos eléctricos. EMS ha recibido cada vez más atención en los últimos años, debido a que tiene el potencial de servir de herramienta de entrenamiento de la fuerza para sujetos sanos y atletas y una herramienta preventiva y de rehabilitación para pacientes parcial o totalmente inmovilizados y pacientes con enfermedad cardiovascular (Maffiuletti et al; *European Journal of Applied Physiology* 2011).

Los impulsos se generan por un dispositivo y se suministran a través de electrodos sobre la piel en la proximidad directa a los músculos a estimular. Los impulsos imitan el potencial de acción procedente del sistema nervioso central, provocando que se contraigan los músculos. Los electrodos generalmente son almohadillas que se adhieren a la piel. Se descubrió que las funciones corporales inducidas por la estimulación eléctrica provocaron cambios a largo plazo en los músculos. A este efecto, los científicos deportivos soviéticos aplicaron EMS en el entrenamiento de atletas de élite en los años 60, reivindicando aumentos de fuerza de 40 % (Ward 2002).

Sin embargo, EMS, como se usa hoy en día, tiene varias limitaciones:

1. EMS es estimulación no sincronizada y funciona tanto durante la sístole como la diástole, aumentando así la frecuencia cardíaca y la tensión arterial (es decir, un aumento en el producto frecuencia-tensión), aumentando así la carga cardíaca y, por tanto, la demanda de oxígeno, por este motivo se limita el uso de EMS a insuficiencia cardíaca de etapa relativamente temprana.
2. Mientras EMS trata el componente periférico (músculo esquelético) de ICC, tiene poco o ningún efecto sobre los componentes centrales (función cardíaca y hemodinámica).

También se debe observar que EEM (FES) normalmente funciona aplicando una cadena continua de impulsos rectangulares de 50 Hz de frecuencia a 120 V de amplitud y con 40 a 80 mA de corriente a un paciente. Esto se ha descrito por trabajadores en el campo tales como Sherry en 2001, Filippatos en 2008, y por Karavidas en 2010.

Nuevamente, se puede observar que la frecuencia de repetición de impulsos de EMS es relativamente baja. Los trabajadores en el campo también han dicho a los presentes solicitantes que no tienen sentido las frecuencias por encima de 100 Hz. Por consiguiente, se considera altamente sorprendente que las frecuencias por encima de 150 Hz no solo sean altamente eficaces, sino que también permitan la eficaz estimulación en el umbral motor con resultados beneficiosos y sin molestia para el paciente. Por tanto, se ha encontrado que, a pesar de usar tensiones de estimulación de tan solo 5 a 8 V, las corrientes que circulan son del orden de 40 mA. Esto es una tensión sorprendentemente baja, puesto que los especialistas no solo consideran que la frecuencia por encima de 150 Hz es demasiado alta, sino que la tensión usada está muy por debajo del nivel mínimo aceptado de 120 V. De hecho, los valores de tensión y de corriente usados por los presentes solicitantes a las frecuencias más altas a las que están

funcionando corresponden a una resistencia de la piel eficaz de aproximadamente 200 ohmios. Los expertos en el campo proponen la teoría, basándose en los valores de tensión y de corriente que usan a frecuencias más bajas, que la resistencia de la piel es ¡2500-3000 ohmios!

5 Es particularmente sorprendente el hallazgo de los presentes solicitantes que parece ser un tipo de efecto de microondas a frecuencias en el intervalo preferido que no solo reduce la resistencia de la piel eficaz, sino que también evita la fatiga y permite que los músculos sean eficazmente estimulados en el umbral motor sin tener que llegar hasta 25 % por encima de MT como se propone por Sherry.

10 Preferentemente, una tensión aplicada en la pluralidad de electrodos es inferior a ± 15 V, más específicamente la tensión aplicada está en un intervalo de desde 6 hasta 10 V y una tensión aplicada en la pluralidad de electrodos es inferior a 50 mA, normalmente 30 a 40 mA. A este respecto, la corriente se mantiene constante y la tensión aplicada varía de forma específica de paciente hasta que se perciben contracciones musculares. Los impulsos de estimulación se proporcionan ventajosamente con una duración promedio de impulsos de un impulso aplicado en los electrodos en el intervalo de 400 a 600 μ s, en particular de aproximadamente 500 μ s y a una frecuencia (frecuencia de repetición de impulsos de 200 Hz. Se encuentra que la resistencia de la piel eficaz de los electrodos está en un intervalo de 180 a 300 Ω , más específicamente en un intervalo desde 200 hasta 250 Ω .

20 El seleccionar los parámetros anteriores garantiza que se logra el efecto de tipo microondas de la alta frecuencia, que conduce a resistencia de la piel 'eficaz' reducida, y que permite que la energía eléctrica penetre más profunda y más ampliamente, llegando así a más grupos musculares y aumentando la eficiencia del ejercicio y del bombeo.

25 La decisión de elegir una frecuencia de aproximadamente 200 Hz como la frecuencia óptima se basó en lo siguiente: El descubrimiento de que el uso de frecuencias eléctricas gradualmente más altas por encima de 150 Hz: condujo a un efecto inesperado, concretamente una resistencia reducida de la piel y del músculo (ohmios=voltios/amperios), que ahora se entiende que es un efecto penetrante de tipo microondas actuando la parte localmente efectuada del cuerpo de guía de ondas. También se ha encontrado que el funcionamiento a frecuencias más altas por encima de 150 Hz tiene un efecto beneficioso sobre la onda de tensión diferencial reflejada. Esto se muestra por una reducción en la tensión sistólica aórtica (que aumenta en realidad debido a enfermedad cardiovascular) y un aumento en la tensión diastólica aórtica temprana y perfusión coronaria. Sin embargo, existe un límite de frecuencia superior debido al hecho de que frecuencias más altas aumentan progresivamente la velocidad a la que se alcanza la fatiga muscular (insuficiencia).

35 Esto es un descubrimiento adicional altamente sorprendente. Los solicitantes han hecho muchos intentos por lograr la contracción muscular durante un periodo de tiempo más largo, y por prolongar la contracción muscular con una reducción de la entrada de energía. Ahora han descubierto sorprendentemente que con la estimulación con una frecuencia de repetición de impulsos en el nuevo intervalo de frecuencias, la duración de la estimulación por ciclo cardíaco se puede reducir significativamente con beneficios significativos, particularmente cuando mejora la sincronización de la aparición de la estimulación. La reducción en la duración de las cadenas de impulsos de estimulación también significa que se requiere menos energía eléctrica que conduce a la vida prolongada de la batería antes de que se necesite recargar, un factor significativo para un aparato portátil. Además, y especialmente sorprendente, es el hecho de que los impulsos estimulantes con la sincronización y la duración como se describen también sincronicen con la MSNA del paciente (actividad del nervio simpático muscular) y que esto da efectos particularmente beneficiosos con respecto a la regulación por disminución de MSNA y RAAS.

45 En un aparato preferido de la presente invención, la duración de cada cadena de impulsos eléctricamente estimulantes se selecciona para corresponder a un tiempo en el intervalo de 5 a 15 %, preferentemente de 8 a 12 % y especialmente a 10 % de la longitud de la duración de la trayectoria R-R.

50 En una realización preferida, los electrodos se adaptan para estar ubicados en la proximidad de los puntos motores relacionados con los músculos más grandes de la pierna de un paciente.

La decisión de reubicar el sitio de estimulación de los electrodos se basó en los siguientes reconocimientos:

55 a) la realización de que el mecanismo subyacente era la estimulación muscular eléctrica y no el concepto sin demostrar previamente reivindicado de la estimulación eléctrica de paredes de vasos sanguíneos;
b) el reconocimiento de que mover los electrodos hacia el punto central (centro) de los músculos más grandes de la pantorrilla y el muslo tanto redujo la corriente (tensión) necesaria como aumentó la eficacia, mientras que aumentó la comodidad (redujo la molestia) del paciente.

60

5 Los puntos motores en los que los músculos se pueden estimular son preferentemente puntos motores de los músculos seleccionados del grupo de músculos que comprenden: el músculo recto femoral, el músculo vasto medial, el músculo vasto lateral, el músculo recto interno, el músculo sartorio, el músculo tensor de la fascia lata, el músculo iliopsoas, el músculo abductor largo, el músculo pectíneo, gastrocnemio de cabeza medial, el músculo gastrocnemio de cabeza lateral, el músculo sóleo, el músculo plantar, el músculo peroneo largo, el tibial anterior, el músculo gastrocnemio, el músculo peroneo corto, el músculo flexor largo del dedo gordo y el músculo extensor largo de los dedos del pie.

10 El grupo anterior indica que los grupos preferidos de músculos estimulados por medio del aparato se asocian con una pierna humana. Estos grupos de músculos se seleccionan para dirigir a los músculos más grandes, maximizándose así el número de fibras musculares alcanzadas con un único electrodo. Cada uno de estos músculos tiene varios puntos motores 'alimentándolos'. Se prefiere si los electrodos se colocan tan próximos como sea posible a los puntos motores de estos músculos, estando los puntos motores próximos a la superficie del cuerpo del paciente, de manera que los electrodos puedan tener una máxima influencia sobre el grupo de músculos y, por tanto, sobre el paciente.

15 En una realización preferida adicional, se proporcionan al menos primer, segundo, tercer y cuarto electrodos, siendo dichos primer y segundo electrodos capaces de ser montados en o próximos a puntos motores respectivos sobre una primera pierna del paciente y siendo dicho tercer y cuarto electrodos capaces de ser montados en o próximos a puntos motores respectivos sobre una segunda pierna del paciente, estando el aparato adaptado para aplicar cadenas de impulsos de estimulación eléctrica a los electrodos según uno de los siguientes esquemas:

- 20
- todos los electrodos en paralelo;
 - todos los electrodos en serie;
 - todos los electrodos de la primera pierna seguido por todos los electrodos de la segunda pierna;
 - un electrodo sobre la primera pierna seguido por un electrodo sobre la segunda pierna, seguido por otro electrodo sobre la primera pierna y otro electrodo sobre la segunda pierna;
 - un electrodo sobre la primera pierna seguido por otro electrodo sobre la primera pierna, seguido por un electrodo sobre la segunda pierna seguido por otro electrodo sobre la segunda pierna;
 - un electrodo sobre la primera pierna en paralelo con un electrodo sobre la segunda pierna, seguido por otro electrodo sobre la primera pierna en paralelo con otro electrodo sobre la segunda pierna;
 - todos los electrodos al azar.
- 25
- 30

35 Dichos patrones previenen que el cuerpo humano se acostumbre al patrón de estimulación y, si no se estimulan todos los músculos para cada latido del corazón, los diferentes patrones de estimulación también previenen la fatiga del músculo.

A este respecto, los electrodos de estimulación se unen preferentemente en los puntos motores de los siguientes músculos: el músculo vasto medial, el músculo vasto lateral, el músculo flexor largo del dedo gordo y el músculo extensor largo de los dedos del pie.

40 Alternativamente, los electrodos se aplican en los puntos motores del recto femoral y del gastrocnemio de cabeza medial.

45 Se seleccionan estos dos grupos diferentes de músculos ya que son los músculos más grandes en la pierna de un ser humano y hasta la fecha han mostrado los resultados de estimulación más prometedores. Además de lo anterior, los solicitantes han encontrado que la posición para los electrodos es bastante diferente de las posiciones sobre el torso previamente usadas. De hecho, las posiciones preferidas en las piernas son importantes teniendo en cuenta la explotación según la invención del concepto de onda de tensión diferencial que se va a describir después

50 Ambos métodos preferidos de estimulación aplican así electrodos sobre tanto los músculos del muslo como también los músculos de la parte inferior de la pierna de un paciente. Se cree que pulsando alternativamente la parte inferior de la pierna y luego la parte superior o viceversa con respecto al fin de la onda T mejora la eficacia de bombeo del corazón y los mecanismos de perfusión coronaria, que permite así que el corazón bombee un aumento de volumen de sangre a una tensión sistólica y frecuencia cardíaca más bajas. Esto provoca una reducción en la carga de trabajo del corazón y así mejora la salud general del paciente.

55 El aparato se adapta preferentemente para hacer funcionar el esquema respectivamente seleccionado en el plazo de un latido del corazón, en el plazo de latidos del corazón posteriores o en el plazo de una pluralidad de latidos del corazón.

60 El aparato se adapta ventajosamente para proporcionar un retraso de tiempo predefinido entre cadenas secuenciales de impulsos de estimulación aplicados a la pluralidad de electrodos.

65 En una realización preferida adicional, se detecta la actividad del nervio simpático muscular (MSNA) del paciente y se usan los picos de amplitud como desencadenante para el inicio de la estimulación eléctrica con respecto al fin de la onda T.

- Se ha reconocido por los presentes solicitantes que la actividad del nervio simpático muscular está en sincronización con la onda T del latido del corazón de un paciente y, por tanto, esto se puede detectar por micro-neurografía mínimamente invasiva para reconocer la posición de la onda T de un paciente y así proporcionar estimulación en el momento deseado y durante la duración deseada con respecto a la onda T. En este caso, microagujas monitorizan la actividad del nervio simpático muscular en los músculos de la pantorrilla o muslo de un paciente. Así, este método de detección proporciona una alternativa a la detección sincronizada del ciclo cardíaco de la onda T. Igualmente, se pueden usar los picos de MSNA como marcador indirecto para garantizar que se elijan los valores ideales para el comienzo y la duración de la estimulación eléctrica para el paciente particular que recibe tratamiento.
- Aún un método adicional de detección de la posición de la onda T incluye la tonometría. En este caso, se puede usar la forma de la onda de tensión diferencial de un paciente para iniciar y optimizar la estimulación. Por ejemplo, se pueden monitorizar y usar para este fin cambios en la tensión sistólica aórtica pico (aumento de la tensión sistólica), presión diastólica temprana (mostrada por la magnitud de la escotadura diastólica y que representa la tensión de perfusión coronaria) y tensión diastólica final aórtica (medida de la resistencia vascular sistémica).
- El número total de impulsos estimulantes de cada cadena de impulsos normalmente se encuentra en el intervalo desde 10 hasta 50.
- En el aparato de la invención, las cadenas de impulsos estimulantes se aplican preferentemente al paciente para cada ciclo del corazón. Pueden, sin embargo, en su lugar, aplicarse para cada segundo o tercer ciclo del corazón, o durante un ciclo de repetición periódica o al azar del corazón.
- El aparato se adapta de manera conocida para generar los impulsos de estimulación eléctrica en forma de impulsos bifásicos.
- Como se indica anteriormente, es una ventaja particular del aparato de la presente invención que el tratamiento se pueda efectuar usando impulsos de estimulación eléctrica con una amplitud pico seleccionada o seleccionable para encontrarse en el umbral motor en, es decir, en un valor correspondiente a la contracción muscular precisamente perceptible por el paciente o por un observador.
- En una realización preferida adicional, se proporciona ya sea un electrodo de tierra separado o se selecciona uno de la pluralidad de electrodos para funcionar como electrodo de tierra, o los seleccionados de la pluralidad de electrodos funcionan secuencialmente como electrodos de tierra.
- El proporcionar electrodos que funcionan ocasionalmente como electrodo de tierra tiene el efecto de que el músculo asociado al electrodo de tierra no se somete permanentemente a la estimulación y, por tanto, se previene que se acostumbre a la estimulación. Además, el no estimular el mismo músculo para cada ciclo cardíaco significa que se puede aumentar la duración de estimulación puesto que también se previene la fatiga del músculo. Así, como se conoce de una solicitud anterior de los presentes solicitantes, también se puede proporcionar una pluralidad de electrodos activos y se pueden activar en una secuencia predeterminada o al azar para evitar que el cuerpo se acostumbre a la estimulación y no responda apropiadamente. Parece, sin embargo, que con la baja tensión de estimulación que se puede usar en el intervalo de frecuencias especial del presente aparato, existe poca tendencia a que la respuesta del paciente disminuya durante el tratamiento prolongado, de manera que solo se puede usar un electrodo activo y un electrodo de tierra (electrodo pasivo). Como se observa anteriormente, el aparato mejorado según la presente invención implica una duración más corta de la estimulación por ciclo cardíaco y ella misma contribuye a prevenir que la respuesta del paciente disminuya debido al acostumbramiento (tolerancia). El uso de solo dos electrodos por pierna es, por supuesto, particularmente beneficioso, ya que se reducen significativamente el coste de los electrodos y la complejidad del cableado.
- La pluralidad de electrodos se activa preferentemente en una secuencia predeterminada o al azar.
- La sincronización según la presente invención como se define en la reivindicación 1 ha demostrado dar los mejores resultados con una amplia variedad de pacientes y es crítica en el sentido de que la onda T o un dato de referencia correspondiente necesita ser claramente identificado y usado como desencadenante para el comienzo de la cadena de impulsos. Esto se puede hacer mejor usando un sensor apropiado para monitorizar el electrocardiograma para el paciente y para determinar a partir de él la posición de la onda T para generar una señal desencadenante para el inicio de cada cadena de impulsos estimulantes. Alternativamente, como se ha establecido anteriormente, se puede usar un sensor capaz de medir la MSNA del paciente, puesto que se ha encontrado que los picos de la señal de MSNA se correlacionan con mucha exactitud con el fin de la onda T. Lo mismo se aplica a la onda de tensión diferencial que se puede monitorizar por tonometría. Hasta ahora, la onda T se ha estimado a partir de la posición de picos R-R sucesivos del electrocardiograma y usando la relación de Bazett. Esto es todavía factible, pero se tiene que apreciar que la relación de Bazett no es realmente una constante para todos los pacientes, sino que se necesita determinar específicamente para el paciente o clase de paciente en cuestión.
- Con el avance en el diseño de sensores, ahora se ha considerado que es factible detectar la aparición de la onda T, es decir, su flanco ascendente, o al menos el valor pico, directamente.

Aunque el aparato de la presente invención funciona bien usando electrodos externamente aplicados, puede ser beneficioso combinar el aparato de la invención con un cardioestimulador tal como un cardiomiostimulador, un marcapasos o un desfibrilador cuando el paciente está en cualquier caso acoplado a uno de estos dispositivos. No solo tiene sentido dicho dispositivo combinado debido a que ya está presente el aparato de detección de electrocardiograma, sino que también se puede suprimir la interferencia entre dos dispositivos diferentes y se puede interrumpir el tratamiento cuando se necesite, por ejemplo durante la actividad del desfibrilador.

En una realización preferida, la estimulación se proporciona en la pluralidad de electrodos en un modo de estimulación en ráfagas. Un modo de estimulación en ráfagas se considera generalmente como fisiológico ya que imita la actividad del nervio simpático muscular.

En una realización muy preferida, el aparato comprende además la combinación con un dispositivo para proporcionar un marcador indirecto, que puede ser un dispositivo integrado con el aparato o separado de él. El dispositivo se puede seleccionar del grupo que comprende un tonómetro, un monitor de la tensión arterial, un monitor del oxígeno en sangre, una báscula y microagujas que monitorizan MSNA de un paciente.

Ventajosamente, el marcador indirecto se selecciona del grupo que comprende una onda de tensión diferencial, una tensión arterial, un contenido de oxígeno en sangre, un peso corporal y una actividad del nervio simpático muscular.

El dispositivo para proporcionar un marcador indirecto se usa ventajosamente en combinación con el aparato con el fin de diagnóstico y/o monitorización del paciente.

Para la comunicación, el dispositivo y el aparato se comunizan mediante una interfaz, estando la interfaz adaptada para transmisión alámbrica y/o inalámbrica. Una interfaz Bluetooth o Wireless LAN son protocolos de comunicación adecuados para transmisión inalámbrica, mientras que también se podrían usar simplemente cables para conectar el dispositivo al aparato.

Los marcadores indirectos son mediciones adicionales que se pueden realizar, además de la determinación del ritmo cardíaco para proporcionar información adicional del diagnóstico.

Dichos marcadores indirectos permiten el ajuste del tratamiento para optimizar el efecto del tratamiento para el paciente respectivo. Por ejemplo, el tonómetro monitoriza externamente los valores de la onda de tensión diferencial, por ejemplo en la muñeca, que proporciona no invasivamente la curva de tensión aórtica, se proporcionan tensiones sistólica y diastólica, aumento de tensión sistólica y la posición de la escotadura diastólica por la curva de tensión aórtica, es decir, por el tonómetro.

Se reconoció durante el funcionamiento del aparato que el uso de tonometría como proveedor de marcador indirecto creó un medio de: optimizar los parámetros de estimulación y el uso general del dispositivo. Además, se optimizó la eficacia del tratamiento. Además, proporciona un método adicional de medición de los resultados del tratamiento y, por tanto, los beneficios del tratamiento, que incluyen la mejora en el pronóstico.

Así, cuando se usa un tonómetro que mide eficazmente la curva de tensión arterial aórtica, se pueden evaluar las señales de medición para determinar la posición de una escotadura o de una posición teórica de la escotadura para un paciente cuya circulación se ha deteriorado de tal forma que ya no es visible una escotadura. La posición de la escotadura o la posición calculada de la escotadura, respectivamente, se relacionan directamente con el flanco trasero de la onda T y así se puede usar para establecer los parámetros del aparato de manera que tenga lugar la estimulación con la sincronización ideal de los impulsos de estimulación eléctrica como relacionados con el fin de la onda T. Así, el aparato se puede ajustar para garantizar que la estimulación se lleve a cabo eficientemente y entonces se encuentra que la escotadura en la curva de tensión arterial aórtica se vuelve otra vez visible al comienzo del tratamiento. Esto es altamente importante. En el caso de enfermedad cardiovascular y enfermedades relacionadas, tales como la disfunción renal, la onda de tensión diferencial se desplaza mucho más rápido de lo normal y llega de nuevo al corazón durante la sístole en vez de durante la diástole. Esto aumenta la tensión sistólica, la carga de trabajo cardíaca y la demanda de oxígeno, mientras que reduce la tensión diastólica temprana (evidente de la desaparición de la escotadura diastólica), la perfusión coronaria y el suministro de oxígeno ventricular izquierdo.

El aparato de la presente invención ralentiza el retorno de la onda de tensión diferencial al corazón, asegurando que llegue durante la sístole temprana, reduciéndose así la tensión diastólica pico, la carga de trabajo cardíaca y la demanda de oxígeno y aumentando la tensión diastólica temprana aórtica, la perfusión coronaria y el suministro de oxígeno ventricular izquierdo. El aumento de la actividad muscular esquelética en las piernas da como resultado la vasodilatación de las principales arterias que provoca que la onda de presión viaje adicionalmente con algo de la energía de la onda que se absorbe por el aumento del efecto de amortiguamiento de la sangre en la periferia con su retorno posterior sincronizado por ECG al corazón durante la diástole temprana. Esto se confirma por la reaparición de la escotadura diastólica en pacientes que reciben tratamiento.

Como se ha mencionado anteriormente, otro dispositivo usado para proporcionar un marcador indirecto puede

comprender un monitor de oxígeno en sangre que nos dice cuánto oxígeno está presente en la sangre. El dispositivo monitoriza los niveles de oxígeno en sangre durante la estimulación. Así se puede variar la estimulación para optimizar los niveles de oxígeno en sangre.

- 5 En otra realización particularmente preferida, el aparato se adapta para aumentar las necesidades de fármacos diuréticos reductores de la diuresis y el riesgo de insuficiencia renal.

10 En un aspecto adicional, la invención también se refiere a un aparato para diagnosticar y/o monitorizar un paciente que tiene un corazón, un ritmo cardíaco que comprende repetir periódicamente ondas Q, R, S y T de un electrocardiograma y un sistema vascular periférico, representando dicho electrocardiograma un ritmo cardíaco repetido QRSTQ que tiene una duración de la sístole Q-T, una duración de la diástole T-Q y una longitud de la trayectoria R-R, teniendo dicho paciente una frecuencia del pulso correspondiente a dicha longitud de la trayectoria R-R, comprendiendo el aparato una pluralidad de electrodos acoplables externa o internamente al paciente para estimular eléctricamente al paciente no invasiva o invasivamente, en sincronización con el ritmo cardíaco, por cadenas de impulsos de estimulación eléctrica aplicados al paciente, determinar, para ciclos del ritmo cardíaco, un tiempo correspondiente al fin de una onda T asociada, estando el aparato configurado para aplicar cadenas de impulsos de estimulación eléctrica en un tiempo dentro de un intervalo de -15 % a -1% de la longitud de la trayectoria R-R antes del fin de la onda T y que tiene una duración de la cadena seleccionada en el intervalo de 5 a 15 % de dicha longitud de la trayectoria R-R, de manera que la cadena de impulsos de estimulación termina en como máximo +5 % de RR después del fin de la onda T, estando el aparato en combinación con un dispositivo o unidad que proporciona un marcador indirecto.

25 Dicho aparato se puede usar en la casa del paciente, en el lugar de trabajo del paciente, o mientras que el paciente está viajando, sin la necesidad de hospitalización. Esto reduce los costes sanitarios y puede mejorar la eficacia de la terapia. Esto es debido a que el paciente se puede monitorizar en casa remota o directamente. Si surgen cambios en la condición del paciente que se detectan por el aparato, el paciente y/o personal médico pueden ser alertados de este cambio en la condición, de manera que se puede ajustar el tratamiento del paciente en casa o de hecho independientemente de donde esté el paciente. Esto permite que un paciente disfrute de la comodidad de su propia casa y continúe con su rutina diaria, aunque la afección médica que está padeciendo hubiera requerido previamente hospitalización.

30 El aparato para diagnosticar y/o monitorizar se puede adaptar de una manera similar al aparato diseñado para tratar un paciente.

- 35 A este respecto, se prefiere si el marcador indirecto se selecciona del grupo que comprende una onda de tensión diferencial, una tensión arterial, un contenido de oxígeno en sangre, un peso corporal y una actividad del nervio simpático muscular. Ventajosamente, el aparato y el dispositivo para proporcionar un marcador indirecto se comunican mediante una interfaz, estando la interfaz adaptada para transmisión alámbrica y/o inalámbrica.

40 Se desvelan los métodos de tratamiento, diagnóstico y/o monitorización de un paciente usando el aparato anteriormente referenciado, pero no forman parte de la invención. Así, se proporciona un método de tratamiento de un paciente, teniendo el paciente un corazón, un ritmo cardíaco que comprende repetir periódicamente ondas Q, R, S y T de un electrocardiograma y un sistema vascular periférico, representando dicho electrocardiograma un ritmo cardíaco repetido QRSTQ que tiene una duración de la sístole Q-T, una duración de la diástole T-Q y una longitud de la trayectoria R-R, teniendo dicho paciente una frecuencia del pulso correspondiente a dicha longitud de la trayectoria R-R, habiendo al menos primer y segundo electrodos acoplables externa o internamente al paciente para estimular eléctricamente al paciente no invasiva o invasivamente, en sincronización con el ritmo cardíaco, por cadenas de impulsos aplicados al paciente, comprendiendo el método las etapas de determinar, para ciclos del ritmo cardíaco, un tiempo correspondiente al pico de la onda T asociada, aplicar cadenas de impulsos de estimulación eléctrica dentro de un intervalo de -15 % a -1 % de la longitud de la trayectoria R-R antes del fin de la onda T y que tiene una duración de la cadena seleccionada en el intervalo de 5 a 15 % de dicha longitud de la trayectoria R-R, de manera que la cadena de impulsos de estimulación termine en como máximo +5 % de RR después del fin de la onda T. Dicho método mejora el acoplamiento arterio-ventricular. Esto significa que conduce a una reducción en la carga de trabajo cardíaca y la demanda de oxígeno, mientras aumenta la perfusión coronaria y el suministro de oxígeno, dando como resultado el aumento de la eficiencia cardiovascular. El método se puede usar ventajosamente para tratar pacientes que tienen al menos uno de los siguientes trastornos, enfermedad cardiovascular, insuficiencia cardíaca, disfunción renal, hiperlipidemia, enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad vascular periférica, hipertensión, disfunción renal, disfunción diastólica, angina, diabetes, apnea del sueño, función renal central y reducida, demencia vascular, esclerosis múltiple, o para tratar pacientes que están postrados en la cama (por ejemplo, debido a defectos musculares), o en silla de ruedas, u hospitalizados.

65 A este respecto, se debe observar que los estudios médicos han mostrado que existe una relación entre la demencia vascular y otros tipos de demencia. De esta forma, se cree que mejorando la circulación sanguínea mediante los vasos sanguíneos de un paciente se reduce la probabilidad de demencia vascular y, por tanto, también de otros tipos de demencia. Aunque se consideró previamente que las demencias eran todas causadas por muerte nerviosa en diversas áreas del cerebro, se ha descubierto recientemente que un estrechamiento de los vasos sanguíneos que suministran

sangre y oxígeno al cerebro puede provocar 'demencia vascular', que es responsable de un porcentaje muy significativo de todas las demencias. Además, el aumentar el riego sanguíneo a estas regiones del cerebro privadas de oxígeno invierte la condición, al menos parcialmente.

- 5 La invención se describirá ahora con más detalle teniendo en cuenta la disposición general del aparato, el modo de acción del aparato, la evidencia para el modo de acción del aparato, los resultados de estudios a largo plazo, la duración de los beneficios después del tratamiento y los resultados clínicos. Más específicamente, se hará la siguiente descripción a modo de ejemplo solo con referencia a los dibujos adjuntos en los que:
- 10 Figs. 1A-1C son reproducciones de las Figs. 1A-1C de la patente de EE.UU. 6.832.982 para ayudar en un entendimiento del funcionamiento del corazón humano, siendo la Fig. 1 un diagrama esquemático representativo de un electrocardiograma, siendo la Fig. 1B un diagrama esquemático del corazón humano y siendo la Fig. 1C una vista a escala ampliada de la aorta en la conexión con el corazón y las arterias coronarias,
- 15 Fig. 2 es un diagrama esquemático que ilustra el uso de un aparato según la presente invención,
- Fig. 3 una vista en detalle que muestra posibles puntos de aplicación de los electrodos sobre el cuerpo humano
- 20 Fig. 4 es un diagrama que explica el diseño de los impulsos estimulantes aplicados generalmente en el fin de la onda T en la Fig. 2,
- Fig. 5 dos curvas de tensión aórtica diferentes para mostrar la presencia y ausencia de la escotadura diastólica en pacientes de diferentes edades,
- 25 Fig. 6 una representación esquemática del cuerpo humano que ilustra la zona de reflexión de las ondas de tensión diferencial,
- 30 Fig. 7 un diagrama esquemático similar a la Fig. 6 pero que muestra una posición modificada de la zona de reflexión de las ondas de tensión diferencial debido al tratamiento con el aparato de la invención,
- Fig. 8 un diagrama que se refiere al ECG del paciente de la Fig. 7 cuando recibe tratamiento y la sincronización con MSNA de los pacientes (MSNA sincroniza con el ECG),
- 35 Fig. 9 una curva de tensión aórtica similar a la Fig. 5 pero que muestra ahora dos ciclos cardíacos secuenciales para un paciente antes del tratamiento y para el mismo paciente durante el tratamiento,
- Fig. 10 representaciones de bucles de tensión - volumen para un paciente antes del tratamiento (bucle derecho) y para los mismos pacientes durante el tratamiento (bucle izquierdo),
- 40 Fig. 11 una serie de diagramas similares a la Fig. 10 pero que muestran la dependencia de las representaciones del bucle de tensión - volumen sobre la sincronización de la aparición de estimulación muscular eléctrica por las cadenas de impulsos estimulantes,
- 45 Fig. 12 un diagrama que ilustra la importancia de la sincronización de la estimulación no solo con el ECG del paciente, sino también con respecto a su MSNA,
- Figs. 13a a 13d diagramas que muestran diferentes tipos de esquemas de cadenas de impulsos de estimulación eléctrica aplicados al primer, segundo, tercer y cuarto electrodos durante un ciclo cardíaco,
- 50 Figs. 14a a 14g diagramas que muestran diferentes tipos de esquemas de cadenas de impulsos de estimulación eléctrica aplicados al primer, segundo, tercer y cuarto electrodos durante una pluralidad de ciclos cardíacos, y
- 55 Fig. 15 una comparación de la mejora en la salud de un paciente usando farmacoterapia optimizada y farmacoterapia optimizada conjuntamente con el uso de un aparato según la invención.

60 Para ayudar en el entendimiento de la invención es primero necesario considerar el funcionamiento del corazón humano y el estado de la técnica conocido en este campo.

El estado del corazón humano se mide frecuentemente por medio de un electrocardiograma, el trazado de salida típico que se obtiene se puede observar, por ejemplo, de la Fig. 1A que reproduce la Fig. 1A de la patente de EE.UU. 6.832.982. Un electrocardiograma es básicamente un registro de la secuencia de ondas eléctricas generadas en cada latido del corazón y los diferentes picos del electrocardiograma típico se designan normalmente por las letras P, Q, R, S y T. La denominada trayectoria R-R, es decir, el tiempo entre dos picos R, representa un ciclo del corazón y

65

normalmente asciende a aproximadamente 1 segundo.

Es de particular interés no solo la trayectoria R-R, que corresponde a la frecuencia del corazón o la frecuencia del pulso, sino también la trayectoria Q-T que reproduce el rendimiento de trabajo del corazón, denominado la sístole. El resto de la trayectoria equivalente a R-R menos Q-T, es decir, T-Q representa eficazmente el tiempo de recuperación del corazón en cada latido del corazón, denominado la diástole. El funcionamiento del corazón humano se trata después con más detalle con referencia a las Figs. 1A, 1B y 1C.

Los cardiólogos frecuentemente se refieren al concepto de la carga de trabajo del corazón (producto frecuencia-tensión), que es el producto de la frecuencia cardíaca, es decir, la frecuencia de las ondas R-R medidas en latidos del corazón por minuto, multiplicada por la tensión arterial sistólica como se mide en milímetros de mercurio.

En la electroestimulación cardiosincronizada de músculos con respecto al fin de una onda T, a la que se refiere la presente invención, se sincronizan los impulsos eléctricos de tal forma con respecto al ECG que el corazón y los músculos estimulados se contraen en momentos diferentes, es decir, en la fase de sístole se está contrayendo el corazón y se están relajando los músculos estimulados, luego, en la fase de diástole se está relajando el corazón y se están contrayendo los músculos estimulados.

Es importante para la presente invención la determinación del momento en el que ocurre la onda T. Existen varias formas básicas en las que se puede establecer el fin de la onda T desde el punto de vista de desencadenar cada nueva cadena de impulsos estimulantes. En el primer caso, la onda T se puede detectar directamente, por ejemplo, a partir de un electrocardiograma y las cadenas de impulsos se pueden desencadenar con respecto a la posición de la onda T.

Alternativamente, se pueden reconocer otros puntos de referencia en el electrocardiograma, por ejemplo la posición de las ondas Q o los picos R, y entonces se puede calcular un retraso adecuado hasta el fin de cada onda T respectiva, puesto que la longitud de la trayectoria Q-T tiene una relación fija conocida con la longitud de la trayectoria R-R denominada la relación de Bazett. Entonces se desencadenan las cadenas de impulsos estimulantes antes de los fines calculados de las ondas T. Los detalles de la generación de impulsos y el desencadenamiento dentro de una ventana determinada en relación con la posición del fin de la onda T se dan en las patentes anteriores de los solicitantes, por ejemplo en la patente de EE.UU. 6.832.982, y no se repetirán aquí. En su lugar, solo se tratarán aquí aquellos aspectos de la presente invención que se diferencian de la disposición del estado de la técnica.

Otra forma de establecer la sincronización de la estimulación es detectar la MSNA del paciente y analizarla para encontrar los picos de amplitud que se ha encontrado que se correlacionan con las ondas T, es decir, generalmente coinciden con el centro de la sección descendente de las ondas T o se sincronizan con ellas. Estos picos de amplitud se pueden entonces usar como un desencadenante para iniciar la estimulación.

Otra forma más de establecer la sincronización de la estimulación es determinar la forma de la onda de tensión diferencial del paciente usando tonometría. Así, se puede empezar la estimulación justo antes de la posición proyectada de la escotadura diastólica.

Puesto que el comienzo de la estimulación coincide con el cierre de la válvula aórtica, el cierre de esta válvula se podría detectar con un fonocardiograma y usar para iniciar la estimulación.

El alcanzar todos los casos anteriormente mencionados puede ser conveniente o de hecho necesario para mirar una pluralidad de valores históricos para varios latidos del corazón y para predecir el comienzo de la estimulación algorítmicamente a partir de dichos datos, por ejemplo formando un valor promedio deslizante a lo largo de varios latidos del corazón anteriores.

La duración de cada cadena de impulsos estimulantes se selecciona preferentemente hasta ascender a 5 a 15 % de la longitud de la trayectoria R-R de un ser humano normal que está en reposo. Esto conduce a una duración de la estimulación muscular de entre 40 ms y 120 ms si la longitud de la trayectoria R-R se supone que es 800 ms, correspondiente a una frecuencia cardíaca en reposo de 75 latidos por min.

Volviendo ahora a las Figs. 1A, 1B y 1C, ahora se dará una breve descripción del funcionamiento normal del corazón humano para facilitar un entendimiento de la presente invención.

El corazón 10 mostrado en la Fig. 1B tiene cuatro cámaras, concretamente la aurícula derecha AD, el ventrículo derecho VD, el ventrículo izquierdo VI y la aurícula izquierda AI. La sangre venosa que vuelve al corazón desemboca en la aurícula derecha, luego en el ventrículo derecho y pasa a los pulmones mediante la arteria pulmonar AP. En los pulmones, la sangre recoge oxígeno y vuelve a la aurícula izquierda AI, como se indica por la flecha 14. A partir de aquí, la sangre oxigenada pasa al ventrículo izquierdo, y luego a la aorta AO donde empieza su viaje a través de la denominada gran circulación alrededor del cuerpo. La circulación del ventrículo derecho a los pulmones y luego a la aurícula izquierda se denomina la circulación menor.

El funcionamiento del corazón se asocia con señales eléctricas, que se muestran en el electrocardiograma de la

Fig. 1A. El punto P significa la contracción de las dos aurículas AD y AI, que empuja la sangre en los ventrículos respectivos VD y VI mediante las válvulas respectivas 16 y 18, que actúan de válvulas de no retorno. La sección del electrocardiograma que empieza con Q y que termina con T se denomina la sístole y representa la contracción del ventrículo que sirve para expulsar la sangre del ventrículo derecho en la arteria pulmonar, y del ventrículo izquierdo en la aorta. Durante esta contracción, las válvulas 16 y 18 se cierran para prevenir el flujo inverso en la aurícula derecha y la aurícula izquierda. La sección TQ se denomina la diástole, que significa la relajación o la expansión de los ventrículos. El corazón se suministra con sangre oxigenada mediante las arterias coronarias AC, que se ramifican desde la aorta precisamente aguas arriba de las válvulas aórticas 20, 22, que se cierran para prevenir que la sangre vuelva desde la aorta hasta el ventrículo izquierdo durante la fase diastólica. Claramente, el corazón, de por sí mismo un músculo, se debe suministrar con sangre oxigenada para mantener los músculos trabajando. El corazón se suministra con esta sangre oxigenada mediante las arterias coronarias AC durante la diástole. Las válvulas 20, 22 de la aorta AO se cierran durante la sección descendente de la onda T y en este momento la tensión arterial en la aorta provoca que la sangre entre en las arterias coronarias AC. Por consiguiente, un aumento de la presión en la aorta AO durante la diástole favorece a las arterias coronarias.

En los individuos sanos jóvenes, la tensión aórtica aumenta durante la diástole temprana por el retorno a la aorta ascendente de la onda de tensión diferencial reflejada que aumenta la perfusión coronaria y el suministro de oxígeno. En un paciente con enfermedad cardiovascular, la onda de tensión diferencial reflejada llega de nuevo a la aorta ascendente mucho antes, durante la sístole, aumentando la tensión aórtica sistólica y la carga de trabajo ventricular izquierda y la demanda de oxígeno, reduciéndose así la tensión diastólica temprana aórtica, la perfusión coronaria y el suministro de oxígeno que conducen a un empeoramiento continuo de la enfermedad cardiovascular.

Volviendo ahora a la Fig. 2, ahora se dará un resumen de un posible modo de funcionamiento de un aparato según la invención. En el centro de la Fig. 2 existe una representación esquemática de la unidad de control de impulsos 20 del presente solicitante que se modifica, sin embargo, según la presente enseñanza. En la parte superior derecha del dibujo se puede observar un electrocardiograma 22 medido del paciente 24 ilustrado a la izquierda de la unidad de control 20. De hecho, el electrocardiograma se mide por electrodos aplicados al torso superior del paciente como se indica. Los electrodos en este ejemplo se conectan a un dispositivo de estimulación 26 unido a un cinturón que transmite el electrocardiograma medido a la unidad de control 20 por medio de transmisión inalámbrica. Esto se resume por el dibujo central que indica que los electrodos 28, 32 montados en el pecho del paciente transmiten el electrocardiograma inalámbricamente a la unidad de control mediante el dispositivo de estimulación 26 unido al cinturón, esto se simboliza por la familia de líneas curvadas 30. Sin embargo, esta transmisión también podría tener lugar por hilo, cable óptico o por transmisión inalámbrica directa (no mostrada). La unidad de control 20 analiza entonces las señales entrantes para predecir el fin de la siguiente onda T y transmite señales que representan el fin de la onda T desde la unidad de control 20 hasta el dispositivo de estimulación 26 con los electrodos 34, 35, 36, 37 asociados presentes sobre las piernas del paciente. El dispositivo de estimulación 26 genera entonces una cadena de impulsos 40 como se muestra también en la Fig. 4 y se aplican a los electrodos como también se muestra esquemáticamente por los impulsos 40 indicados en el diagrama a la izquierda y debajo de la unidad de control 20 en la Fig. 2. En la parte inferior derecha de la Fig. 2 también hay un diagrama marcado MSNA que muestra la sincronización simultánea de la cadena de impulsos 40 con la actividad del sistema nervioso simpático muscular del paciente.

También se debe observar que la unidad de control se podría implementar en una aplicación en un reloj inteligente, un teléfono inteligente, una tableta u otra forma de dispositivo electrónico personalizado (ninguno mostrado). De esta forma, un paciente se proporcionaría con electrodos de monitorización para medir el ritmo cardíaco QRSTQ que comunica con el reloj inteligente, teléfono inteligente o tableta, etc., mediante ya sea transmisión alámbrica o inalámbrica e incluyendo posiblemente los electrodos de estimulación un generador de señales (si esto no se proporciona por la salida de señales adecuadas por el reloj inteligente, teléfono inteligente o tableta, etc.) para estimular al paciente con la estimulación deseada. Los electrodos para estimulación pueden asimismo estar directamente conectados a o comunicarse con el generador de señales y/o la unidad de control (por ejemplo, aplicación de teléfono inteligente) mediante transmisión inalámbrica (por ejemplo, Bluetooth). En este caso, los electrodos de estimulación podrían ser almohadillas de estimulación inalámbrica o almohadillas mantenidas en su sitio mediante una banda flexibilizada.

La unidad de control 20 también puede estar configurada de forma diferente. Por ejemplo, el generador de señales se puede incorporar en la unidad de control 20 y puede transmitir los impulsos de estimulación eléctrica directamente por hilos (no mostrados) a los electrodos 1 y 2 o inalámbricamente.

Una consideración importante para la estimulación es la ubicación de los electrodos 34, 35, 36 y 37. Mientras que, en el pasado, los solicitantes han elegido ubicar arbitrariamente los electrodos sobre la pierna del paciente (véase, por ejemplo, la ilustración central en la Fig. 2), ahora se ha encontrado que existen posiciones óptimas de los electrodos 34, 35, 36, 37 sobre las piernas del paciente para resultados ideales con respecto a la terapia, como se indica en la Fig. 3. La Fig. 2 también muestra una imagen esquemática de las piernas del paciente 24 en la izquierda de la hoja, con diversas posiciones marcadas sobre su pierna derecha e izquierda superior e inferior para los electrodos 34, 35 y 36, 37, respectivamente. Se debe observar que también se pueden invertir las posiciones de los electrodos.

La Fig. 3 muestra con más detalle cómo se ubican preferentemente los electrodos 34, 35, 36, 37. Como se muestra en la Fig. 3, el electrodo 35 en la parte delantera del muslo derecho superior se ubica preferentemente generalmente a mitad de camino a lo largo del muslo medido desde la articulación de la cadera 42 hasta la articulación de la rodilla 44 y a un tercio desde el exterior del muslo cuando se ve desde el frente. El electrodo 34 sobre la pierna derecha inferior se coloca generalmente en una posición sobre la pantorrilla a 3/8 más debajo de la pierna inferior como se mide desde la articulación de la rodilla 42 hasta el talón 46 y aproximadamente 1/4 de camino desde el interior de la pantorrilla cuando se ve desde la parte trasera. Los electrodos 36 y 37 se colocan con simetría especular en la pierna izquierda.

Se ha encontrado, sorprendentemente, que la ubicación optimizada de los electrodos como se describe a propósito de la Fig. 3 permite una reducción significativa en la tensión estimulante sin reducir la eficacia del tratamiento. La ubicación del electrodo se selecciona preferentemente de manera que sea tan próxima como sea posible a al menos un punto motor del músculo asociado. La ubicación ideal da como resultado la reducción de la resistencia (o capacitancia (impedancia)) entre el músculo y el electrodo, por lo que se puede reducir la tensión aplicada para inducir la estimulación mientras se preserva el efecto estimulante deseado. El reducir la tensión aplicada es beneficioso para el bienestar del paciente.

Una técnica conveniente para identificar los puntos motores, como se desarrolló por el presente solicitante, comprende el uso de un lápiz óptico que está unido a una de las derivaciones de estimulación y se mueve alrededor de la vecindad esperada del punto motor. Tras alcanzar el punto motor da lugar a la contracción muscular. Si no se nota contracción muscular, entonces se aumenta el potencial aplicado al lápiz óptico mediante la derivación y se repite el proceso, posible varias veces, hasta que se vuelve visible la contracción muscular. Entonces, si el lápiz óptico se aleja del punto en el que la contracción se vuelve visible y se detiene la contracción, entonces es evidente que el punto en el que la contracción se vuelve visible está tan próximo como sea posible al punto motor. Un lápiz óptico 100 adecuado se muestra esquemáticamente en líneas fantasma en la Fig. 3. Se debe observar que los potenciales típicos usados están en el intervalo de 3 a 10 V, preferentemente en el intervalo de 4 a 6 V.

En el esquema ilustrado en las Figs. 2 y 3, el electrodo 35 se conecta como un electrodo de tierra cuando se aplica estimulación al electrodo 34 y similarmente 37 se conecta como un electrodo de tierra cuando la estimulación se aplica al electrodo 36. Alternativamente es posible proporcionar uno o más electrodos de tierra separados.

La forma de la cadena de impulsos de estimulación eléctrica 40 preferentemente aplicados al paciente en el diagrama de la Fig. 2 se muestra en la Fig. 4. La cadena de n impulsos comprende en realidad $n = 16$ impulsos bifásicos sincronizados en ECG de amplitud 15 V para la media onda positiva 50 seguido por -15 V para la media onda negativa 52. La duración de cada impulso 50 más 52 es 500 μ s y la cadena de impulsos tiene así una duración total de $16 \times 500 \mu$ s = 80 ms. Suponiendo una frecuencia cardíaca de 75 ciclos por minuto existe, por tanto, una separación de 720 ms entre el 16º impulso de la cadena de impulsos mostrado y el primer pulso de la siguiente cadena de impulsos 40 asociada al siguiente latido del corazón, es decir, empezando en el fin de la siguiente onda T. La frecuencia de repetición de impulsos de la cadena de impulsos estimulantes es, por tanto, $80 \text{ ms}/500 \mu$ s = 200 Hz

Hasta la fecha, en lo que se refiere a la amplitud de la señal bifásica, se ha encontrado que diferentes pacientes tienen diferentes tensiones umbral a las que perciben que el músculo se activa y a las que entonces se lleva a cabo preferentemente el tratamiento. Así, una posibilidad es que el operador 46 varíe la amplitud de los impulsos bifásicos hasta que se alcance el motor umbral.

En términos generales, se espera una amplitud de +15 V para la media onda positiva y de -15 V para la media onda negativa, pero puede variar de paciente a paciente de manera que se establezca normalmente en la práctica cada vez que se trata un nuevo paciente. Las tensiones usadas nunca superaron 45 V. Preferentemente, el intervalo de tensiones usado es desde 5 hasta 15 V en dependencia del paciente.

Las mediciones hechas usando la frecuencia preferida (-200 Hz) y los valores de corriente (~40 mA) de la presente invención muestran que la amplitud de la tensión presente durante la estimulación es normalmente aproximadamente 8 V (16 V para el valor pico a pico, es decir, desde -8 V hasta +8 V). Parece que la resistencia de la piel (impedancia) se encuentra en el intervalo desde 100 hasta 900 ohmios.

Así, en esta realización no existe intervalo de impulsos entre impulsos sucesivos de la cadena de impulsos de estimulación.

Un motivo particularmente importante para usar impulsos bifásicos es evitar la aparición de electrólisis en el tejido afectado por los impulsos aplicados. Cualquier efecto de este tipo que pueda ser desencadenado durante medio impulso se invierte inmediatamente en el siguiente medio impulso. Aunque se ha encontrado que los impulsos rectangulares bifásicos del tipo descrito anteriormente son satisfactorios y actualmente representan el tipo de impulsos preferidos, no son ni mucho menos la única posibilidad. En términos generales, se tiene previsto que los impulsos suministrados por el generador de impulsos sean bifásicos en el sentido de que tengan algún componente de señal de desplazamiento positivo y algún componente de señal de desplazamiento negativo. Sin embargo, no es imposible que los impulsos rectangulares monofásicos también se puedan usar con ventaja en algunas circunstancias.

Ciertamente, no es esencial que la media onda negativa sea del mismo tamaño y forma que la media onda positiva. La media onda positiva podría ser de amplitud y anchura diferentes de la amplitud y anchura de la media onda negativa. Además, no es esencial que los impulsos sean impulsos rectangulares. Podrían ser sinusoidales o podrían tener alguna otra forma, si se desea.

5 Volviendo ahora a la Fig. 5, este diagrama que refleja el trabajo hecho por O'Rourke en 2007 y Karavidas en 2010, muestra dos curvas de tensión aórtica diferentes en función del tiempo durante un ciclo cardíaco que se refiere a la acción de la onda de tensión diferencial. La curva izquierda es típica para un paciente sano de veinte años de edad y la curva derecha para un paciente mayor de sesenta años de edad.

10 Se pueden observar fácilmente diversos detalles de una comparación de estas dos curvas. En primer lugar, la tensión arterial pico es más alta en el paciente mayor con enfermedad cardiovascular que para el paciente más joven. El resultado de esto es que la fase de bombeo es más larga y la fase de relajación es más corta en el paciente mayor con enfermedad cardiovascular. En el paciente joven, la onda de tensión diferencial reflejada llega durante la diástole temprana justamente después de que se haya cerrado la válvula aórtica aumentando la tensión diastólica temprana aórtica (creando la escotadura diastólica), aumentando la perfusión coronaria y aumentando el suministro de LVO₂. Esta pronunciada escotadura diastólica casi ha desaparecido en el paciente mayor. Debido al retorno temprano de la onda de tensión diferencial reflejada en el paciente mayor, de hecho durante la sístole, aumenta la tensión sistólica pico (aumentando la carga de trabajo y la demanda de oxígeno). Esto reduce el efecto de la onda de tensión diferencial reflejada durante la fase diastólica temprana, que conduce a la desaparición de la escotadura diastólica, que muestra una reducción en la tensión diastólica temprana, la perfusión coronaria y el suministro de oxígeno. Estos diagramas son útiles en el entendimiento de la insuficiencia cardíaca crónica (ICC) y en el entendimiento de que para ser satisfactoria una terapia debe tratar tanto los componentes centrales como periféricos de ICC.

20 El presente solicitante ha alcanzado un nuevo entendimiento de cómo se pueden manipular estos diagramas de tensión aórtica de un paciente que padece una enfermedad cardiovascular mediante el uso del aparato de la presente invención de manera que pacientes con problemas cardiovasculares puedan ser dados con la forma ideal de la curva de tensión aórtica para una persona más joven.

30 La presente invención trabaja invirtiendo este proceso patológico descrito anteriormente con referencia a la Fig. 5 retrasando el retorno de la onda de tensión diferencial. Más específicamente, el aparato de la presente invención activa los músculos esqueléticos. La activación de los músculos esqueléticos da como resultado el consumo de oxígeno y glucosa en los músculos y provoca la liberación de sustancias vasodilatadoras que, a su vez, provoca una relajación de los vasos sanguíneos del músculo esquelético. Esto da como resultado un aumento en el riego sanguíneo al área estimulada que provoca que la onda de tensión diferencial se desplace más retrasando su retorno al corazón.

35 La sangre adicional en el área estimulada produce un efecto amortiguador que reduce la energía de la onda de tensión diferencial (que reduce la velocidad de la onda de impulsos) retrasando adicionalmente el retorno de la onda de tensión diferencial. Finalmente, el aparato sincroniza el retorno de la onda de tensión diferencial al corazón durante la diástole temprana con el ECG del paciente y MSNA debido a la sincronización seleccionada y la duración de la cadena de impulsos de estimulación. El resultado de esto es que el retorno retrasado de la onda de tensión diferencial conduce a una reducción en la tensión sistólica aórtica, carga de trabajo del VI y demanda de O₂ del VI y a la reaparición de la escotadura diastólica temprana debido a un aumento en la tensión diastólica aórtica, un aumento en la perfusión coronaria y un aumento en el suministro de oxígeno. Esto restaura el equilibrio del acoplamiento arterio-ventricular.

40 La Fig. 6 ilustra esquemáticamente una zona de reflexión del paciente mayor con enfermedad cardiovascular en la Fig. 5 antes del tratamiento con el aparato según la invención y cómo este está dispuesto en aproximadamente el centro del torso. A diferencia de esto, la Fig. 7 muestra esquemáticamente la situación tras el tratamiento con el aparato según la invención, donde la zona de reflexión se ha desplazado más abajo en el cuerpo y provoca así el retraso en el retorno de la onda de tensión diferencial. Con enfermedad más patológica (por ejemplo, insuficiencia cardíaca), existe una regulación por incremento del sistema nervioso simpático que aumenta la resistencia vascular sistémica (vasoconstricción), provocando que la zona de reflexión se desplace más arriba del cuerpo del paciente provocando un retorno incluso más temprano de la onda de tensión diferencial.

45 Con respecto a los componentes periféricos de ICC se observa que la disminución en el gasto cardíaco reduce el suministro de sangre y de oxígeno a los riñones y a los músculos esqueléticos. Se reduce la función renal, se activan SNA (actividad del nervio simpático) y RAAS (sistema renina-angiotensina-aldosterona), aumentando la retención de agua y sal y SVR (resistencia vascular sistémica). Se altera la función del músculo esquelético ya que son disfunción fisiológica y metabólica e hipersensibilidad ergorreleja, dando como resultado elevada SVR, intolerancia al ejercicio y disnea.

60 La regulación por disminución del sistema nervioso simpático mediante el aparato regula por disminución el sistema renina-angiotensina-aldosterona que da como resultado elevada diuresis (pérdida de agua y sales), descargando adicionalmente el corazón. Esto es muy beneficioso si los pacientes están padeciendo una afección cardiovascular aguda (por ejemplo, insuficiencia cardíaca descompensada aguda). Se podría usar el tratamiento con dicho aparato, por ejemplo en un vehículo de rescate, una sala de urgencias y/o en una UCI. Esto puede provocar una mejora casi instantánea en el estado del paciente soportando su función cardiovascular, reduciendo el daño cardiovascular y así mejorando el desenlace a largo plazo.

Hasta la fecha, en lo que se refiere a los componentes periféricos, disminuyen SNA, el ergorreflejo y SVR y aumentan el suministro de sangre y de O₂ a los riñones y músculos esqueléticos. Mejora la función renal, RAAS se regula por disminución, aumentando la eliminación de agua y sal. Además, mejora la función de músculo esquelético, y aumenta la función fisiológica y metabólica, la tolerancia al ejercicio y la calidad de vida (QOL).

La Fig. 8 muestra cómo se sincroniza una MSNA de un paciente con su ECG, más específicamente con su onda T. Este hecho se puede usar cuando se determina el fin de la onda T o un punto de referencia correspondiente para la estimulación aplicada.

Ahora se hace referencia a la Fig. 9 que muestra diagramas similares a la Fig. 5, pero que muestran ahora las curvas de tensión para dos ciclos cardíacos secuenciales. Nivel inicial marcado en el primer diagrama a la izquierda corresponde al diagrama derecho de la Fig. 5 para un paciente de sesenta años de edad. Por encima de este diagrama se muestra el ECG correspondiente que está dibujado en la relación de fase correcta con la curva de presión. El segundo ciclo cardíaco no se dibuja idénticamente al primero debido a que dichas curvas normalmente varían de un latido del corazón al siguiente. El valor de tensión arterial indicado por las dobles flechas muestra una tensión arterial más baja de 95 mmHg. Como se describió a propósito del diagrama derecho de la Fig. 5, la escotadura diastólica está ausente por los motivos dados anteriormente.

El diagrama derecho muestra ahora los cambios que resultan para el mismo paciente durante el tratamiento con el aparato según la presente enseñanza (abreviado aquí como MCP) y la relación de fase con el ECG correspondiente. Los dos ciclos cardíacos secuenciales ilustrados en el diagrama derecho no pretenden sugerir que los ciclos cardíacos vayan uno detrás del otro inmediatamente, sino que ilustran la mejora después de un corto periodo de tratamiento.

Estos diagramas confirman la teoría (modo de acción del aparato) explicada anteriormente. En particular, muestran lo siguiente:

- una disminución en la tensión sistólica pico;
- una disminución en la tensión diastólica final;
- un aumento en la tensión diastólica y así la perfusión coronaria;
- el retorno de la escotadura diastólica; y
- una disminución en la frecuencia cardíaca como resultado de que el corazón funciona más eficientemente.

La cadena de impulsos 40, descrita anteriormente a propósito de la Fig. 4, se desencadena antes del fin de la onda T para cada ciclo cardíaco. La tensión arterial pico se reduce bastante rápidamente (después de algunos minutos desde el valor de 158 mmHg mostrado en el diagrama izquierdo hasta 150 mmHg debido a un desplazamiento en el retorno de la onda de tensión diferencial a la diástole. La escotadura diastólica reaparece como resultado del ECG y la llegada retrasada sincronizada de MSNA de la onda de tensión diferencial. El valor más bajo de la tensión arterial (tensión arterial diastólica final) se reduce hasta por debajo de 80 mmHg desde 95 mmHg debido a una reducción en SVR. La presión pico se desplaza hacia la derecha, que indica una reducción de la frecuencia cardíaca. La forma del flanco descendente de la curva se modifica en relación con el flanco correspondiente mostrado en el diagrama izquierdo, que se ha dibujado en líneas discontinuas en el diagrama derecho para una fácil comparación.

Así, el diagrama derecho también muestra disminuciones significativas en tanto la tensión sistólica pico como en la tensión diastólica final y un aumento en la tensión de perfusión coronaria diastólica.

Volviendo ahora a la Fig. 10, ahora se dará una explicación de una familia de curvas que explican otros parámetros importantes del corazón.

El diagrama de la Fig. 10 muestra el funcionamiento del corazón de un paciente tratado usando la terapia con un aparato diseñado según la patente de EE.UU. 6.832.982 anterior del presente solicitante según una investigación realizada por Walpoth y Hess en 2009. Las curvas mostradas en el diagrama muestran gráficos de tensión-volumen para el ventrículo izquierdo medidos usando un catéter de conductancia 6-F insertado en el ventrículo izquierdo.

Se muestran dos familias de curvas diferentes, pero relacionadas, una familia es para un paciente antes del tratamiento con el aparato de la patente de EE.UU. 6.832.982 y una para el mismo paciente después del tratamiento con el aparato de la patente de EE.UU. 6.832.982. Las dos familias de curvas son estrechamente similares en el lado derecho del diagrama adyacente a la flecha vertical marcada "Contraer". La contracción del ventrículo izquierdo es responsable de bombear la sangre que retorna de los pulmones a la aurícula derecha fuera del corazón nuevamente a la aorta durante el latido expulsado como se indica adyacente a la flecha Expulsar en la parte superior del diagrama.

El paso vertical de la familia de curvas para los pacientes tratados adyacente a la flecha Contraer se desplaza, sin embargo, ligeramente hacia la izquierda con respecto a la de los pacientes no tratados.

Se puede observar del diagrama que para los pacientes no tratados el latido expulsado es tanto de duración más corta como conduce a una tensión sistólica pico más alta que para los pacientes tratados. La diferencia de presión ΔP

asciende a aproximadamente 30 mmHg. Existe, por tanto, una disminución significativa en la tensión sistólica final ESP. En el lado izquierdo del diagrama se puede observar que la familia de curvas para los pacientes tratados está mucho más hacia la izquierda que la familia de curvas para los pacientes no tratados. Esto muestra que el volumen sistólico, es decir, la cantidad de sangre expulsada del corazón durante la fase de expulsión y también la fracción de expulsión, es decir, la proporción de la sangre en el corazón que es expulsada, es considerablemente más alta para los pacientes tratados que para los pacientes no tratados. Así, existe un diferencial favorable en el volumen diastólico ΔSV de aproximadamente 12 % para los pacientes tratados. Un resultado de esto es que los pacientes tratados tienen una mayor disminución en el volumen sistólico final.

El latido expulsado va entonces seguido por el latido de llenado durante el que el ventrículo izquierdo se llena nuevamente con sangre empezando con el volumen sistólico final ESV y llenando para alcanzar el volumen diastólico final EDV al final de la diástole correspondiente al punto derecho inferior de las dos familias de curvas. Los valores mínimos para las dos familias de curvas muestran la tensión arterial más baja, la tensión diastólica final EDP. La pequeña proyección abajo a la derecha de las dos familias de curvas es en realidad parte de la familia de curvas para los pacientes tratados y muestra que estos pacientes tratados tienen una marcada tensión diastólica final y volumen.

Es interesante revisar los diagramas de la Fig. 11 que muestran diagramas similares a los de la Fig. 10, pero teniendo la cadena de impulsos de estimulación eléctrica 40 la frecuencia de repetición de impulsos, duración y amplitud preferidas según la invención, pero que se aplican en diferentes tiempos con solo el Ejemplo 3 mostrando el tiempo de aplicación según la presente invención. Cada diagrama tiene, inmediatamente debajo de él, una representación del ECG correspondiente que muestra el tiempo en el que se aplica la cadena 40 de impulsos estimulantes. Nuevamente, los diagramas muestran dos familias de curvas, una para una pluralidad de pacientes no tratados y la segunda para los mismos pacientes con tratamiento.

El diagrama 1 muestra la situación cuando las cadenas de impulsos estimulantes se aplican durante cada onda R. Se puede observar que la estimulación no tiene efecto, las dos familias de curvas se superponen completamente.

El diagrama 2 muestra la situación cuando la estimulación 40 se aplica durante la sístole tardía, justo antes de la onda T. Esta aplicación de la estimulación da como resultado un aumento en la fracción de expulsión del corazón (ventrículo izquierdo) que es positiva y está en línea con los hallazgos en los que se basan las realizaciones previas de la invención para que pueda ser beneficiosa la sincronización del comienzo de la duración en un periodo desde la sístole tardía hasta la diástole media. El diagrama 3 muestra, como ya se indicó, la sincronización de la presente invención con resultados particularmente beneficiosos. El diagrama 4 también soporta los hallazgos más tempranos de que la estimulación que empieza en la diástole media también puede ser beneficiosa. El diagrama 5 muestra que la estimulación en diástole tardía no tiene efecto y el diagrama 6 es simplemente un control sin estimulación que sorprendentemente tampoco tiene efecto. Estos diagramas confirman así que es posible la sincronización del ciclo cardíaco entre sístole tardía y diástole media.

Sin embargo, lo que no se apreció y que es importante para la presente invención es la realización que logra la máxima regulación por disminución de MSNA, cuyo intervalo de estimulación que se puede usar es mucho más estrecho y se clasifica en sístole tardía. Esto se muestra por el diagrama de la Fig. 12.

Las Fig. 13a a 13d muestran esquemáticamente diagramas que muestran diferentes tipos de esquemas de cadenas de impulsos de estimulación eléctrica aplicados al primer, segundo, tercer y cuarto electrodos 34, 35, 36, 37. Las cadenas de impulsos de estimulación eléctrica que comprenden una pluralidad de impulsos se ilustran simplemente usando un bloque rectangular. El primer y segundo electrodos 34, 35 se montan en o próximos a puntos motores respectivos sobre una primera pierna del paciente y el tercer y cuarto electrodos 36, 37 se montan en o próximos a puntos motores respectivos sobre una segunda pierna del paciente. Los esquemas mostrados en las Figs. 13a a 13d se proporcionan todos durante un latido del corazón, más específicamente dentro de -15 % de R-R a +5 % de R-R del fin de la onda T. La Fig. 13a muestra cómo la estimulación se efectúa en todos los electrodos 34, 35, 36, 37 en paralelo; la Fig. 13b muestra cómo la estimulación se efectúa en todos los electrodos 34, 35, 36, 37 en serie; la Fig. 13c muestra cómo la estimulación se efectúa en un electrodo 34 sobre la primera pierna en paralelo con un electrodo 36 sobre la segunda pierna, seguido por otro electrodo 35 sobre la primera pierna en paralelo con otro electrodo 37 sobre la segunda pierna; y la Fig. 13d muestra cómo la estimulación se efectúa en un electrodo 35 sobre la primera pierna seguido por otro electrodo 34 sobre la primera pierna, seguido por un electrodo 36 sobre la segunda pierna seguido por otro electrodo 37 sobre la segunda pierna. Para los esquemas de las Figs. 13a a d se considera que es necesario un electrodo de tierra separado, así los electrodos 34, 35, 36, 37 son electrodos activos.

Las Figs. 14a a 14g muestran esquemáticamente diagramas que muestran diferentes tipos de esquemas de cadenas de impulsos de estimulación eléctrica aplicados al primer, segundo, tercer y cuarto electrodos 34, 35, 36, 37. Las cadenas de impulsos de estimulación eléctrica que comprenden una pluralidad de impulsos se ilustran simplemente usando un bloque rectangular. El primer y segundo electrodos 34, 35 se montan en o próximos a puntos motores respectivos sobre una primera pierna del paciente y el tercer y cuarto electrodos 36, 37 se montan en o próximos a puntos motores respectivos sobre una segunda pierna del paciente.

Los esquemas mostrados en las Figs. 14a a 14g se proporcionan todos durante el transcurso de cuatro latidos del

corazón, sin embargo, la estimulación solo se proporciona durante una ventana de tiempo de -15 % de R-R a +5 % de R-R del fin de la onda T para cada latido del corazón y de hecho empezando en el último a -1 % de R-R. La Fig. 14a muestra cómo la estimulación se efectúa en todos los electrodos 34, 35, 36, 37 en paralelo; la Fig. 14b muestra cómo la estimulación se efectúa en todos los electrodos 34, 35, 36, 37 en serie; la Fig. 14c muestra cómo la estimulación se efectúa en un electrodo 34 sobre la primera pierna en paralelo con un electrodo 36 sobre la segunda pierna, seguido por otro electrodo 35 sobre la primera pierna en paralelo con otro electrodo 37 sobre la segunda pierna; la Fig. 14d muestra cómo la estimulación se efectúa en un electrodo 35 sobre la primera pierna seguido por otro electrodo 34 sobre la primera pierna, seguido por un electrodo 36 sobre la segunda pierna seguido por otro electrodo 37 sobre la segunda pierna, esto representa una distribución aleatoria de impulsos. Dichos ciclos aleatorios pueden ser intermitentemente incluidos para prevenir que los músculos se acostumbren a la estimulación; la Fig. 14e muestra cómo la estimulación se lleva a cabo sobre una pierna durante un latido del corazón y sobre la otra pierna durante el posterior latido del corazón etc.: en el que los impulsos administrados en cada pierna se retrasan con respecto a otro en el tiempo; la Fig. 14f muestra un patrón de estimulación en el que se estimula un electrodo 34 sobre la primera pierna seguido por un electrodo 36 sobre la segunda pierna, seguido por otro electrodo 35 sobre la primera pierna y luego seguido por otro electrodo 37 sobre la segunda pierna; y la Fig. 14g muestra un esquema adicional en el que los dos electrodos sobre cada pierna se pulsan secuencialmente.

Aparte del esquema de la Fig. 14a, para que se requiera un electrodo de tierra separado como para las realizaciones de la Fig. 13, en los otros esquemas de la Fig. 14, es decir, las Figs. 14b a 14d, puede servir de electrodo de tierra al menos uno de los electrodos a los que no está siendo actualmente aplicada una cadena de impulsos de estimulación eléctrica. Por ejemplo en la Fig. 14b, aunque el electrodo 34 es activo, el electrodo 35 restante sobre esa pierna actúa de electrodo de tierra y entonces cuando el electrodo 35 actúa de electrodo activo 34 se conecta para actuar de electrodo de tierra. Se aplica la misma situación a los electrodos 36 y 37. También es concebible entonces que todos los electrodos no actualmente en uso se conecten para actuar de electrodo de tierra en las Figs. 14b a 14g.

Los patrones de estimulación mostrados en las Figs. 13a a 14d también se pueden proporcionar durante el transcurso de 6, 8, 10, 12 latidos del corazón, etc., y se pueden incluir pausas de estimulación en los patrones y/o entre cada ciclo de cada esquema o se puede proporcionar estimulación solo para cada segundo, tercer, cuarto, etc., latido del corazón. Alternativamente, se pueden combinar diferentes esquemas para prevenir la fatiga muscular y que el músculo se acostumbre a la estimulación (habituación). Los electrodos 34, 35, 36, 37 se pueden aplicar en las piernas de un paciente según las posiciones indicadas esquemáticamente, por ejemplo, en la Fig. 3. Esto significa que el primer electrodo 34 se puede aplicar sobre la pierna izquierda ya sea en la región del punto motor de un músculo presente en la pantorrilla, por ejemplo, en el gastrocnemio de cabeza medial o en el músculo extensor largo de los dedos del pie, el segundo electrodo 35 también se puede aplicar sobre la pierna izquierda en la región de un punto motor del muslo en, por ejemplo, en el músculo vasto lateral o en el recto femoral, el tercer electrodo 36 se aplica entonces sobre la pierna derecha en la región de un punto motor de la pantorrilla, es decir, en, por ejemplo, el gastrocnemio de cabeza medial de la pierna derecha y el cuarto electrodo 37 se aplica en la región de un punto motor de, por ejemplo, en cualquiera del músculo vasto lateral o el recto femoral de la pierna derecha.

Un reconocimiento particularmente importante de la presente invención es que el aparato puede ser usado particularmente beneficiosamente en un vehículo de rescate, tal como una ambulancia, un helicóptero o un barco, y/o en una sala de urgencias o unidad de cuidados intensivos. De esta forma, un paciente que ha sufrido, por ejemplo, un infarto de miocardio o una sospecha de infarto de miocardio puede ser inmediatamente tratado al comienzo de la operación de rescate y se puede continuar tratando de camino a la sala de urgencias y de hecho en la sala de urgencias a la espera de atención por el personal del hospital. El tratamiento temprano de un trastorno del corazón puede ser altamente significativo en estabilizar y mejorar la condición del paciente, mejorando el flujo de sangre oxigenada al músculo cardíaco, y en eliminar el exceso de agua del cuerpo del paciente, mejorando así las probabilidades de supervivencia de un paciente.

Más específicamente, se ha encontrado que es mejor si el al menos un electrodo de tierra 34 se aplica externamente a la pierna inferior izquierda de los pacientes en la proximidad de los músculos flexor largo de los dedos del pie y flexor largo del dedo gordo y si el al menos un electrodo activo se aplica externamente al muslo derecho del paciente en la proximidad de los músculos vasto lateral y vasto intermedio.

La Fig. 15 muestra una comparación de la mejora en la salud de un paciente que padece ICC cuando se trata con farmacoterapia optimizada (la curva superior respectiva) y una farmacoterapia optimizada conjuntamente con el uso de un aparato según la invención (la curva inferior respectiva). Como se puede observar claramente, la farmacoterapia optimizada conjuntamente con el uso del aparato muestra una mejora significativa en la salud mental y física de un paciente con el uso de un aparato según la invención durante el tratamiento de ICC.

La presente invención reconoce que, para reducir los costes sanitarios y mejorar la eficacia de la terapia, existe una tendencia global hacia la medicina personalizada y el empoderamiento del paciente (es decir, que incluye el paciente en el tratamiento 'en casa' de su salud). Esto ha aumentado repentinamente y espectacularmente la necesidad y el uso de diagnósticos en el ámbito domiciliario, para ajustar el tratamiento y para identificar cuándo se necesitan cambios de tratamiento para detener/invertir un deterioro en la afección del paciente y la necesidad de hospitalización.

El aparato descrito aquí aumenta la tensión diastólica temprana en las arterias que alimentan tanto el corazón como el cerebro y estudios clínicos en tanto insuficiencia cardíaca aguda descompensada como en insuficiencia cardíaca crónica estable han informado de mejoras significativas en el rendimiento mental, que conducen a la creencia de que el presente aparato podría proporcionar beneficios significativos.

5 Los beneficios especiales del presente aparato son las capacidades de tratamiento del aparato para tanto afecciones cardiovasculares como neurológicas, así como diabetes, todas las cuales se asocian con el número cada vez mayor de ancianos, así como el diagnóstico y las capacidades de monitorización del paciente del aparato y las capacidades de interfaz azul con dispositivos de diagnóstico, que incluyen dispositivos de peso, TA y oximetría (asociados o
10 externos).

REIVINDICACIONES

1. Aparato para tratar a un paciente que tiene un corazón, un ritmo cardíaco que comprende repetir periódicamente ondas Q, R, S y T de un electrocardiograma y un sistema vascular periférico, representando dicho electrocardiograma un ritmo cardíaco repetido QRSTQ que tiene una duración de la sístole Q-T, una duración de la diástole T-Q y una longitud de la trayectoria R-R, teniendo dicho paciente una frecuencia del pulso correspondiente a dicha longitud de la trayectoria R-R, comprendiendo el aparato una unidad de control conectada a un dispositivo de estimulación conectado adicionalmente a una pluralidad de electrodos acoplables externa o internamente al paciente para estimular eléctricamente al paciente de manera no invasiva o invasiva, en sincronización con el ritmo cardíaco, mediante cadenas de impulsos de estimulación eléctrica aplicados al paciente, estando la unidad de control del aparato configurada para determinar, para ciclos del ritmo cardíaco, un tiempo correspondiente al fin de una onda T asociada, y para transmitir señales que representan el fin de la onda T al dispositivo de estimulación, **caracterizado por que** el dispositivo de estimulación está configurado para generar y aplicar cadenas de impulsos de estimulación eléctrica en la pluralidad de electrodos en un tiempo dentro de un intervalo del -15 % al -1 % de la longitud de la trayectoria R-R antes del fin de la onda T y que tiene una duración de la cadena seleccionada en el intervalo del 5 al 15 % de dicha longitud de la trayectoria R-R, de manera que la cadena de impulsos de estimulación termine en como máximo el +5 % de RR después del fin de la onda T.
2. Un aparato según la reivindicación 1, teniendo los impulsos de cada cadena de estimulación eléctrica una frecuencia de repetición de impulsos, es decir, una frecuencia portadora, estando el aparato configurado para generar la frecuencia de repetición de impulsos a una frecuencia en el intervalo desde 150 Hz hasta 350 Hz, preferentemente en el intervalo desde 170 Hz hasta 250 Hz, en particular a 200 Hz.
3. Un aparato según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la duración de cada cadena de impulsos eléctricamente estimulantes se selecciona para corresponder a un tiempo en el intervalo del 8 al 12 % de la duración de la longitud de la trayectoria R-R, en particular se selecciona para corresponder al 10 % de la duración de la longitud de la trayectoria R-R.
4. Un aparato según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, estando el aparato configurado para generar los impulsos de estimulación eléctrica en forma de impulsos bifásicos.
5. Un aparato según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, estando el aparato configurado para generar los impulsos de estimulación eléctrica con una amplitud pico seleccionada o seleccionable para estar en un valor correspondiente a un valor percibible por el paciente como una contracción muscular, es decir, un valor alrededor del umbral de estimulación definido como la amplitud más baja necesaria para lograr la contracción muscular; y/o en el que o bien se proporciona un electrodo de tierra separado, o se selecciona uno de la pluralidad de electrodos para funcionar como un electrodo de tierra, o los seleccionados de la pluralidad de electrodos, funcionan secuencialmente como electrodos de tierra; y/o en el que el aparato está configurado para activar la pluralidad de electrodos en una secuencia predeterminada o al azar.
6. Un aparato según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los electrodos están configurados para estar situados en la proximidad de los puntos motores relacionados con los músculos más grandes de la pierna de un paciente; y/o en el que los electrodos están configurados para estar situados en la proximidad de los puntos motores de los músculos, siendo los músculos seleccionados del grupo de músculos que comprenden: el músculo recto femoral, el músculo vasto medial, el músculo vasto lateral, el músculo recto interno, el músculo sartorio, el músculo tensor de la fascia lata, el músculo iliopsoas, el músculo abductor largo, el músculo pectíneo, gastrocnemio de cabeza medial, el músculo gastrocnemio de cabeza lateral, el músculo sóleo, el músculo plantar, el músculo peroneo largo, el tibial anterior, el músculo gastrocnemio, el músculo peroneo corto, el músculo flexor largo del dedo gordo y el músculo extensor largo de los dedos del pie.
7. Un aparato según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, estando el aparato configurado para aplicar las cadenas de impulsos estimulantes al paciente para cada ciclo del corazón, o para cada segundo o tercer ciclo del corazón, o durante un ciclo de repetición periódica o al azar del corazón; y/o en el que el aparato está configurado para proporcionar un retraso de tiempo predefinido entre cadenas secuenciales de impulsos de estimulación aplicados a la pluralidad de electrodos.
8. Un aparato según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se proporcionan al menos primer, segundo, tercer y cuarto electrodos, siendo dichos primer y segundo electrodos capaces de ser montados en o próximos a puntos motores respectivos sobre una primera pierna del paciente y siendo dichos tercer y cuarto electrodos capaces de ser montados en o próximos a puntos motores respectivos sobre una segunda pierna del paciente, estando el aparato adaptado para aplicar cadenas de impulsos de estimulación eléctrica a los electrodos según uno de los siguientes esquemas:
- todos los electrodos en paralelo;
 - todos los electrodos en serie;
 - todos los electrodos de la primera pierna seguido por todos los electrodos de la segunda pierna;

- un electrodo sobre la primera pierna seguido por un electrodo sobre la segunda pierna, seguido por otro electrodo sobre la primera pierna y otro electrodo sobre la segunda pierna;
 - un electrodo sobre la primera pierna seguido por otro electrodo sobre la primera pierna, seguido por un electrodo sobre la segunda pierna seguido por otro electrodo sobre la segunda pierna;
 - un electrodo sobre la primera pierna en paralelo con un electrodo sobre la segunda pierna, seguido por otro electrodo sobre la primera pierna en paralelo con otro electrodo sobre la segunda pierna;
 - todos los electrodos al azar; y opcionalmente estando el aparato configurado para operar el esquema respectivamente seleccionado en el plazo de un latido del corazón, en el plazo de latidos del corazón posteriores o en el plazo de una pluralidad de latidos del corazón.
9. Un aparato según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que una magnitud de una tensión aplicada en la pluralidad de electrodos es inferior a 45 V para la media onda de un impulso bifásico, en particular en el que una magnitud de una tensión aplicada en la pluralidad de electrodos es inferior a 15 V, preferentemente en el que la magnitud de la tensión aplicada está en un intervalo de desde 5 hasta 10 V, y lo más preferentemente en el que la magnitud de la tensión aplicada en la pluralidad de electrodos es aproximadamente 8 V.
10. Un aparato según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que una tensión aplicada en la pluralidad de electrodos es inferior a 50 mA, preferentemente inferior o igual a 40 mA.
11. Un aparato según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que una duración promedio de impulsos de un impulso de una cadena de impulsos estimulantes está en el intervalo de 400 a 600 μ s, en particular en el que la duración promedio de impulsos de un impulso aplicado en los electrodos es de alrededor de 500 μ s.
12. Un aparato según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 9 a 11, en el que una resistencia de tejido eficaz (efectiva) entre los electrodos y a través de un nervio asociado está en un intervalo de 100 a 400 Ω , en particular en el que la resistencia del tejido está en un intervalo desde 180 hasta 250 Ω .
13. Aparato según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en combinación con un dispositivo que proporciona un marcador indirecto (para ajustar el tratamiento), siendo el marcador indirecto seleccionado del grupo que comprende una frecuencia cardíaca, una onda de tensión diferencial, una tensión arterial, un contenido de oxígeno en sangre, un peso corporal y una actividad del nervio simpático muscular, opcionalmente en el que el dispositivo se selecciona del grupo que comprende un ECG, un tonómetro (ideal), un monitor de la tensión arterial, un monitor de oxígeno en sangre, una báscula y microagujas que monitorizan una MSAN del paciente, además opcionalmente en donde el dispositivo se usa para diagnósticos y/o para monitorizar al paciente, además opcionalmente en donde el dispositivo es un tonómetro adaptado para medir una curva de tensión arterial aórtica y para obtener de ella la posición de una onda de tensión diferencial reflejada con respecto a la sístole y estimular al paciente con la cadena de impulsos de estimulación de forma que la onda de tensión diferencial llegue de nuevo al corazón durante la sístole, además opcionalmente en donde el dispositivo y el aparato se comunican mediante una interfaz, estando la interfaz adaptada para transmisión alámbrica y/o inalámbrica.
14. Aparato según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la determinación del fin de la onda T se lleva a cabo en una unidad de evaluación usando señales proporcionadas por un dispositivo seleccionado del grupo que comprende un ECG, un tonómetro, un monitor de la tensión arterial, un monitor de oxígeno en sangre y microagujas que monitorizan una MSNA de un paciente; y/o en el que se detecta la actividad del nervio simpático muscular (MSNA) del paciente y se usan los picos de amplitud como desencadenante para el inicio de la estimulación eléctrica con respecto al fin de la onda T; y/o en el que el aparato está adaptado para retirar el exceso de agua almacenada en el cuerpo del paciente; y/o en el que la estimulación se proporciona en la pluralidad de electrodos en un modo de estimulación en ráfagas.
15. Un aparato según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que al menos uno de la pluralidad de los electrodos se incluye en una prenda de vestir, opcionalmente en el que la prenda de vestir se selecciona del grupo de elementos que comprenden unos pantalones, un cinturón, un torniquete, unos pantalones cortos, unos calcetines, unas medias y un peto, y/o en donde cada electrodo está configurado para aplicar la corriente de las cadenas de impulsos estimulantes de una forma distribuida a un músculo situado debajo del electrodo, por ejemplo, subdividiendo el electrodo en una pluralidad de áreas distribuidas de electrodos o usando una pluralidad de terminales distribuidos como electrodo, y/o en donde el aparato está adaptado para su uso en un vehículo de rescate, tal como una ambulancia, un helicóptero o barco, y/o en una sala de urgencias o una unidad de cuidados intensivos.

Fig. 1A

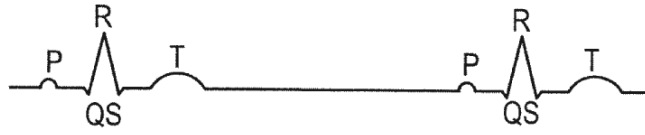


Fig. 1B

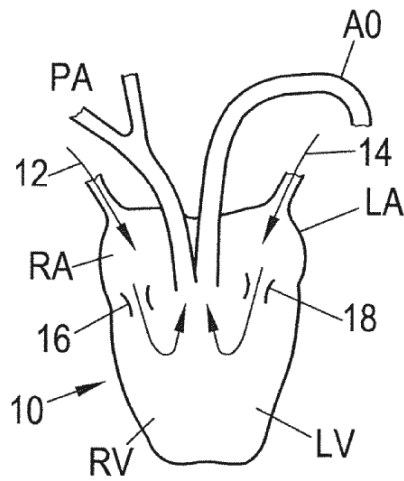


Fig. 1C

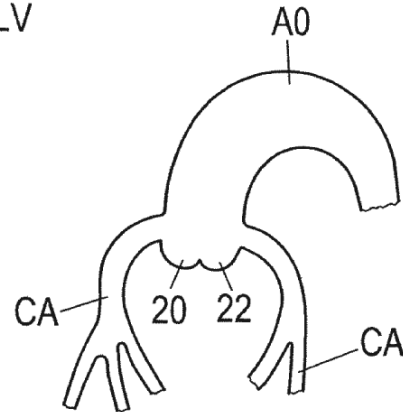


Fig. 2

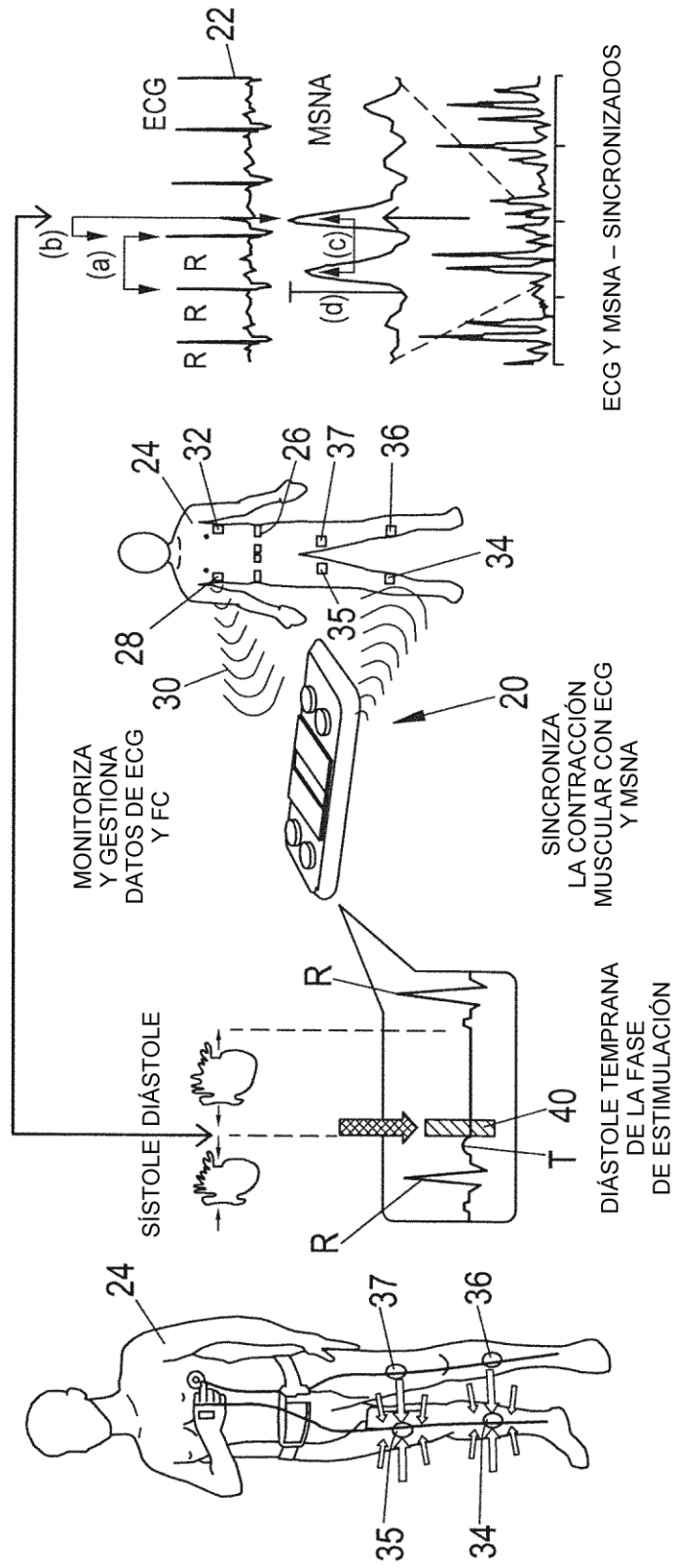


Fig. 3

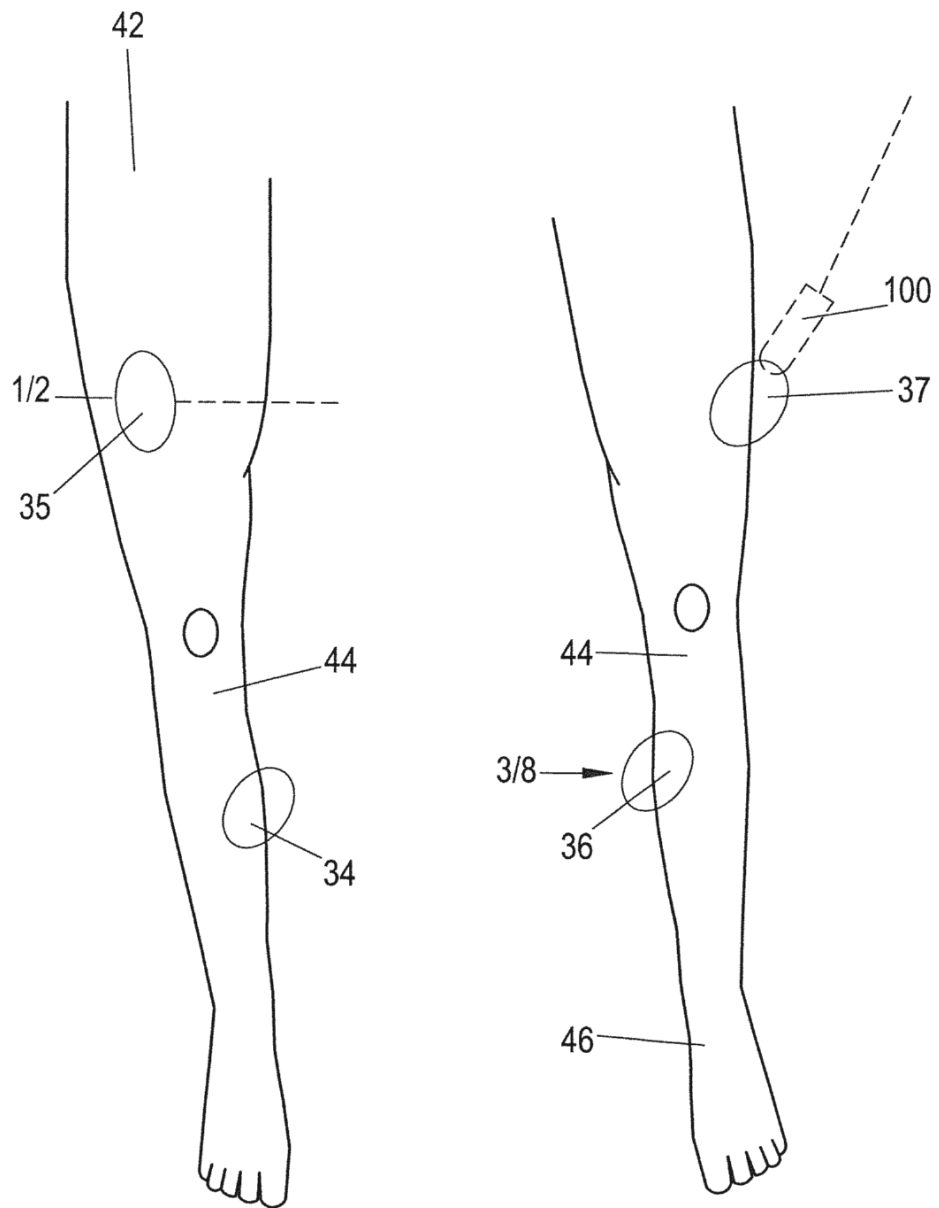


Fig. 4

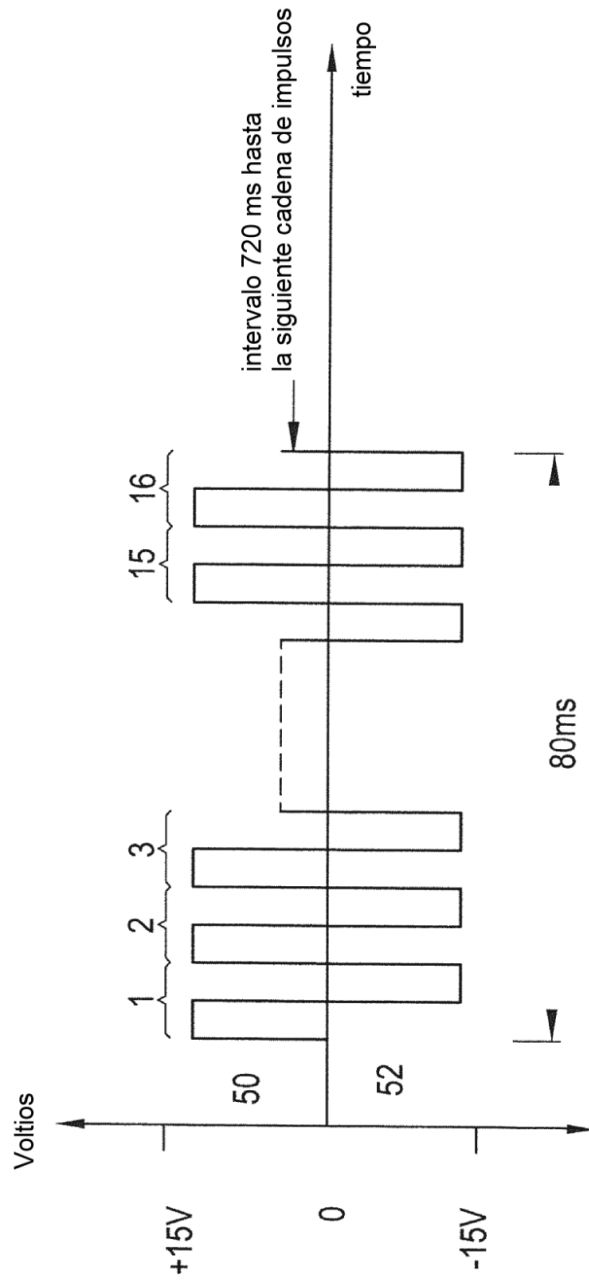


Fig. 5



Fig. 6

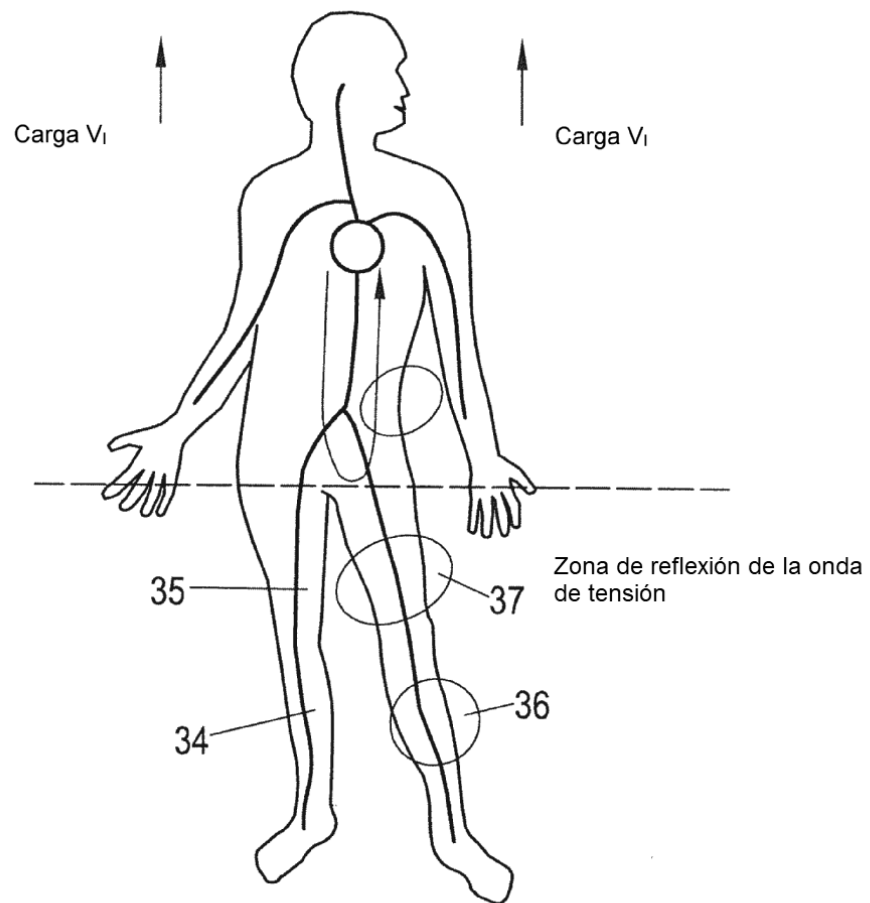


Fig. 7

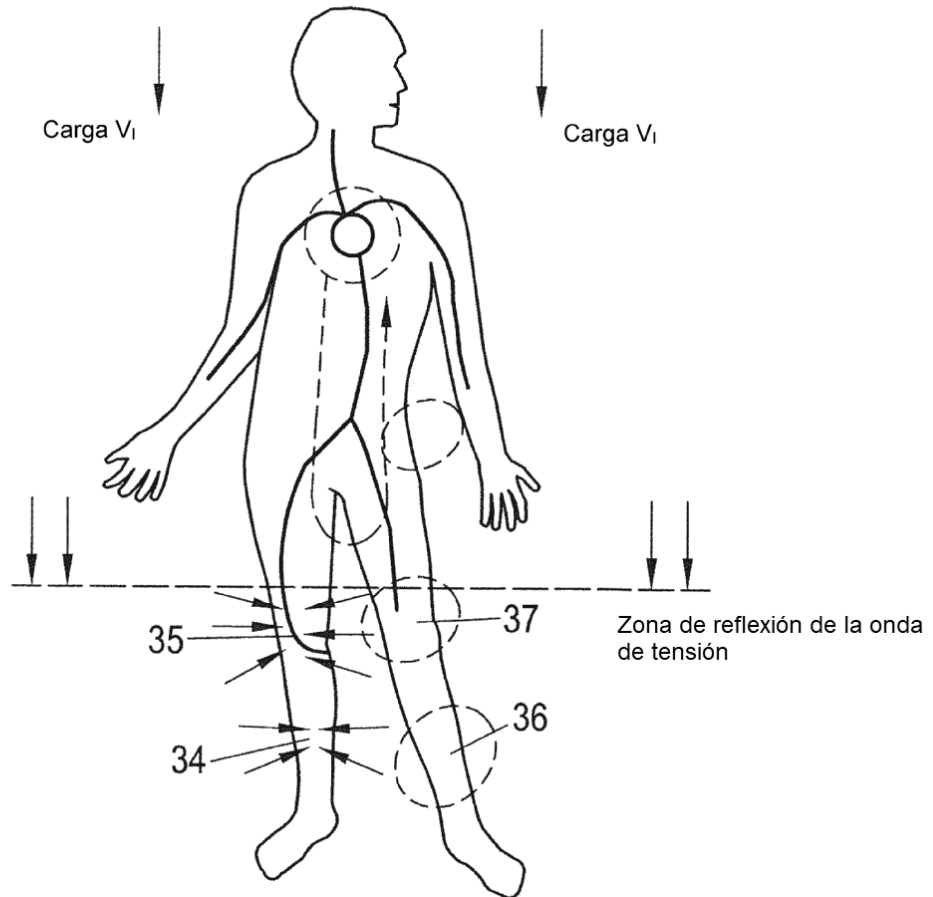


Fig. 8

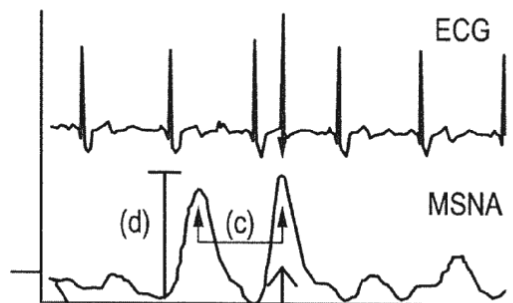
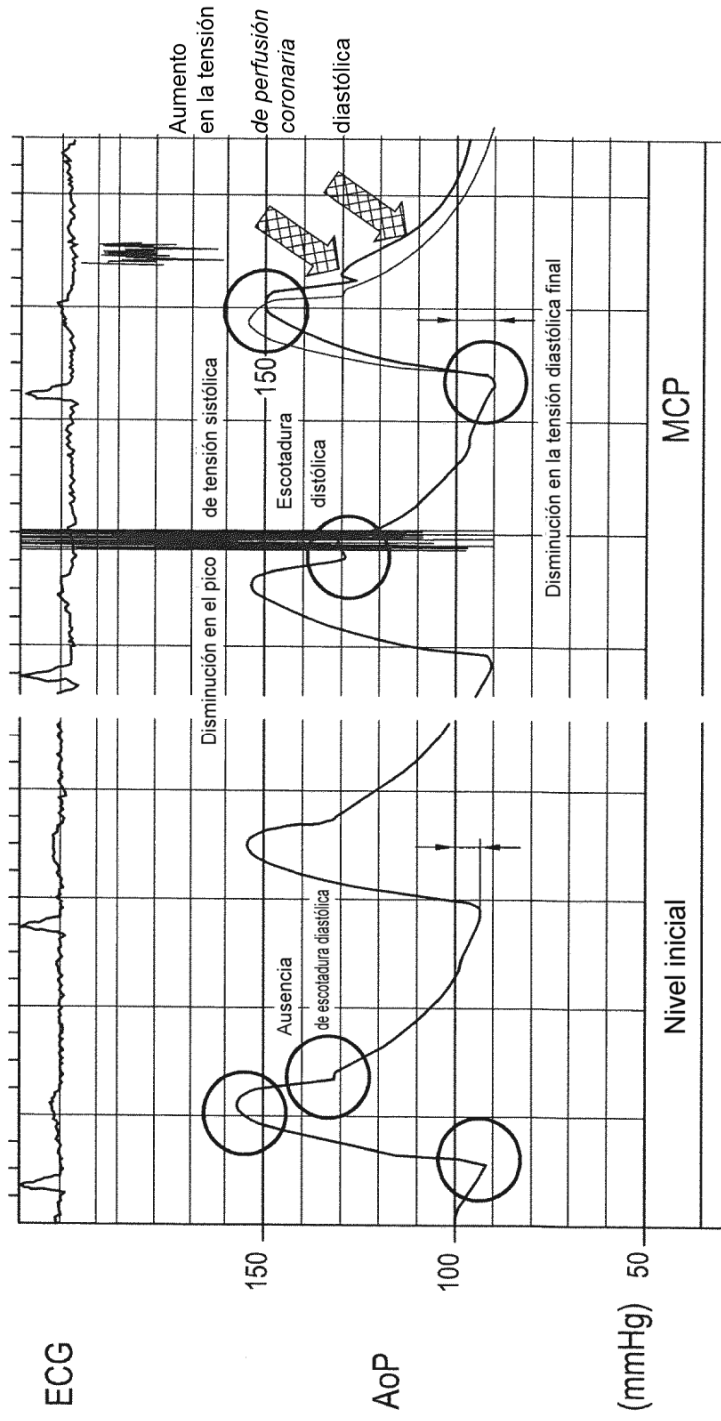


Fig. 9



AoP = tensión aórtica (mediciones con catéter)

SVR = resistencia vascular sistémica

Fig. 10

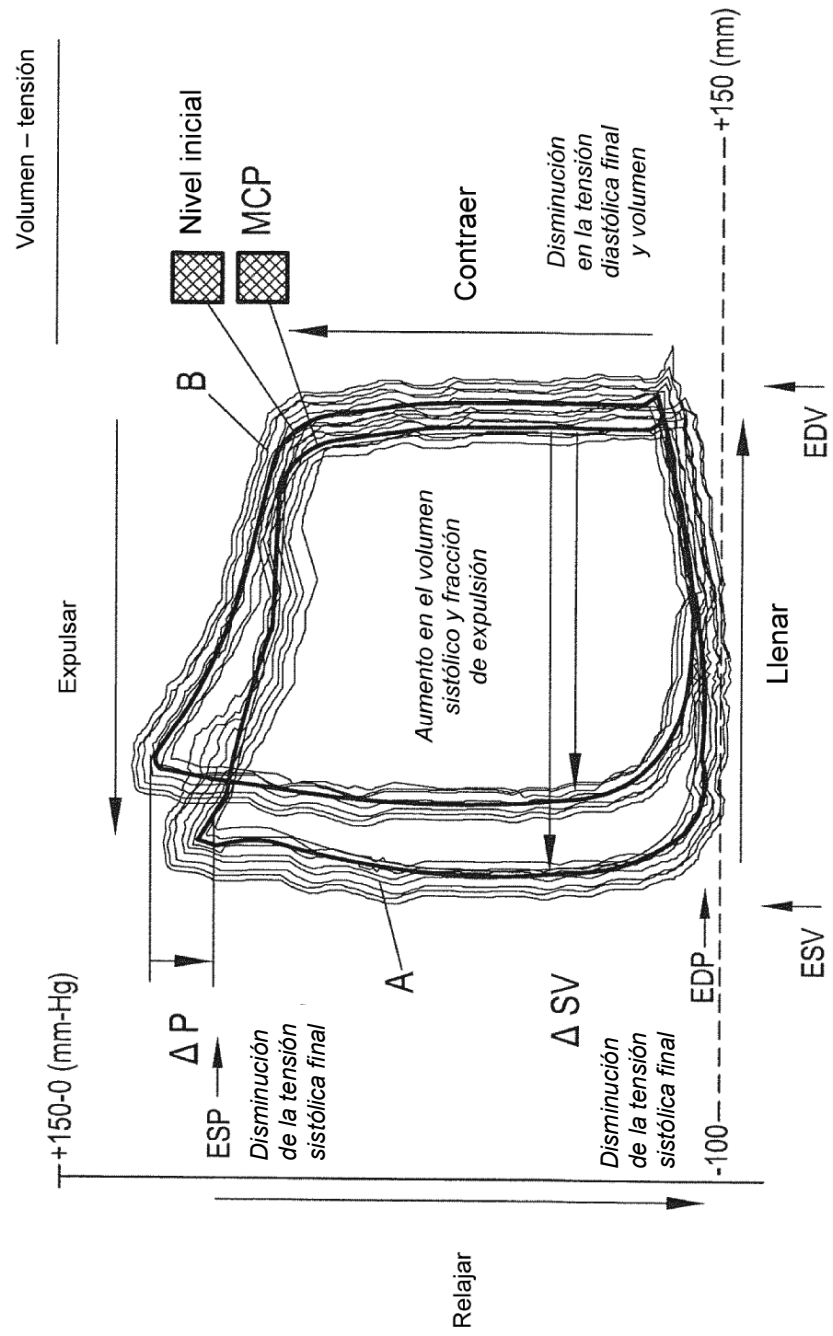
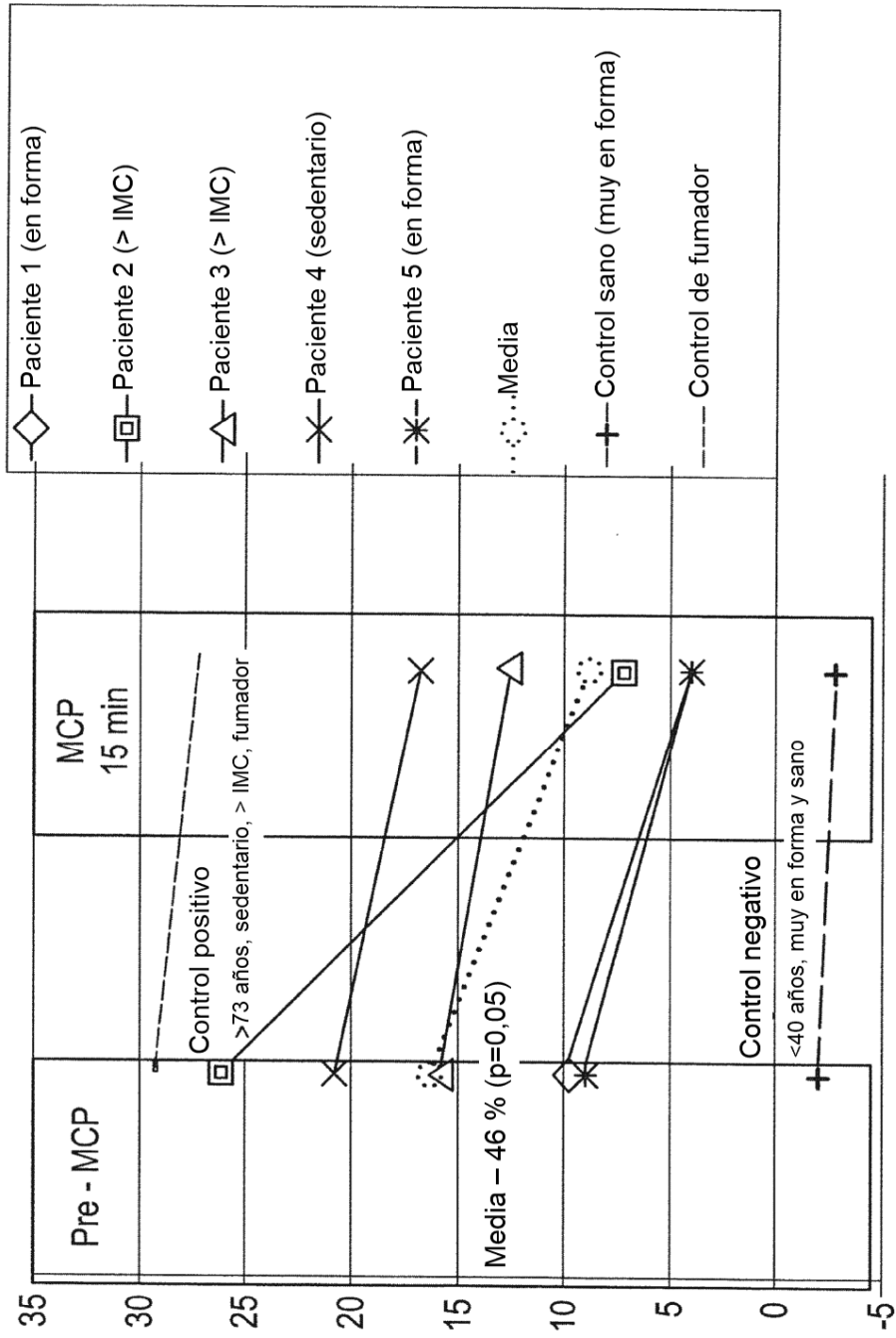


Fig. 11



Aumento de la tensión sistólica aórtica (%)
(tonometría de aplanamiento/SphygmoCor)

Fig. 12

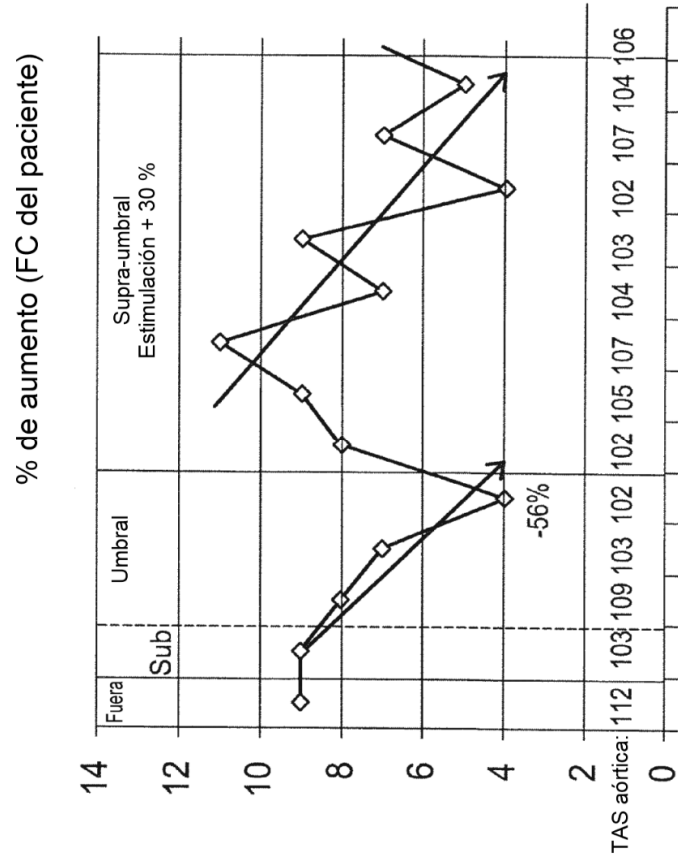


Fig. 13a

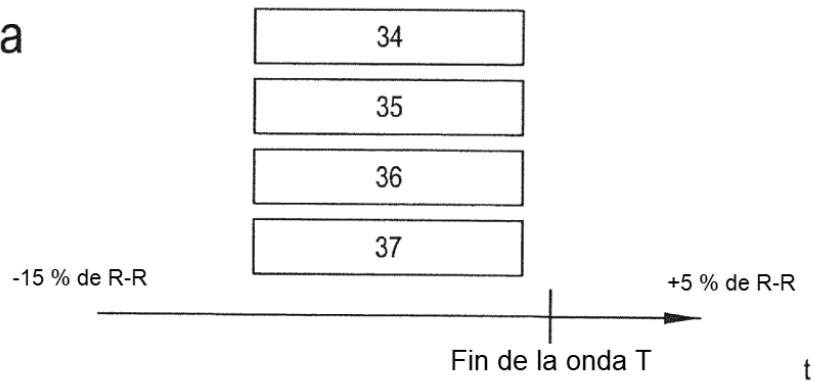


Fig. 13b

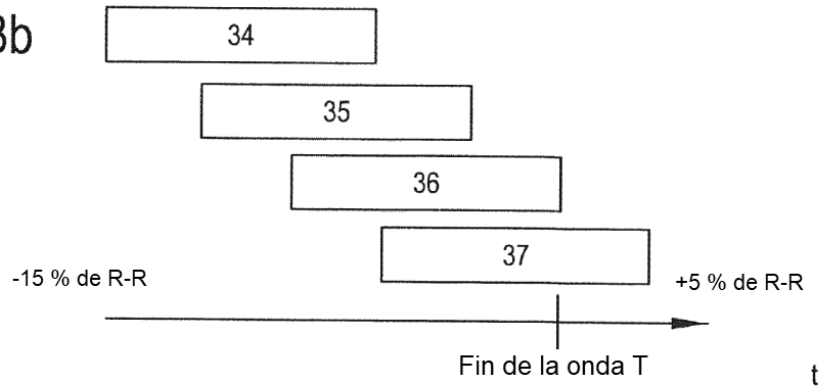


Fig. 13c

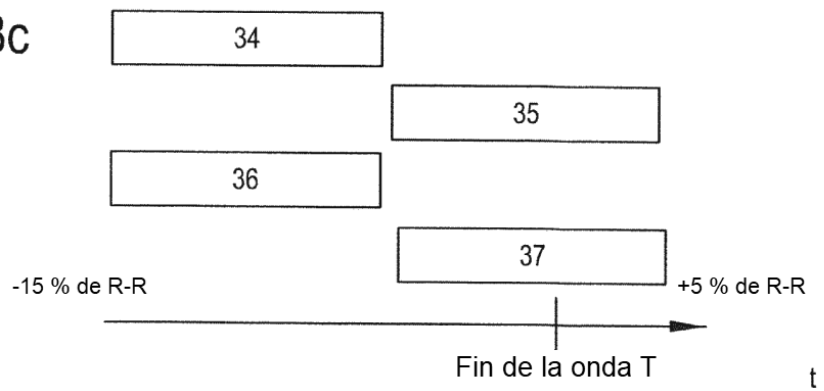
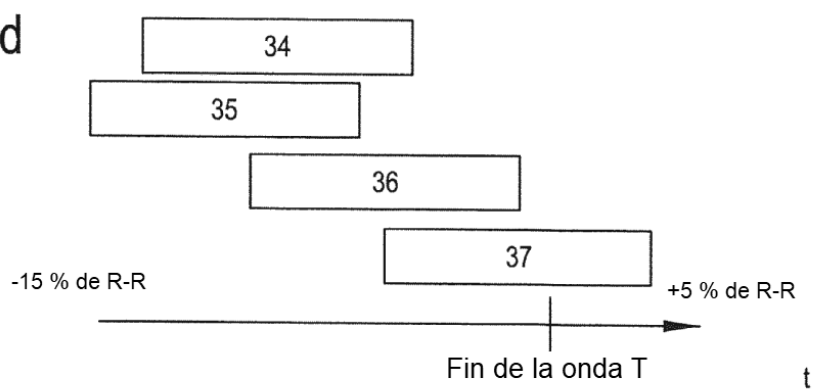


Fig. 13d



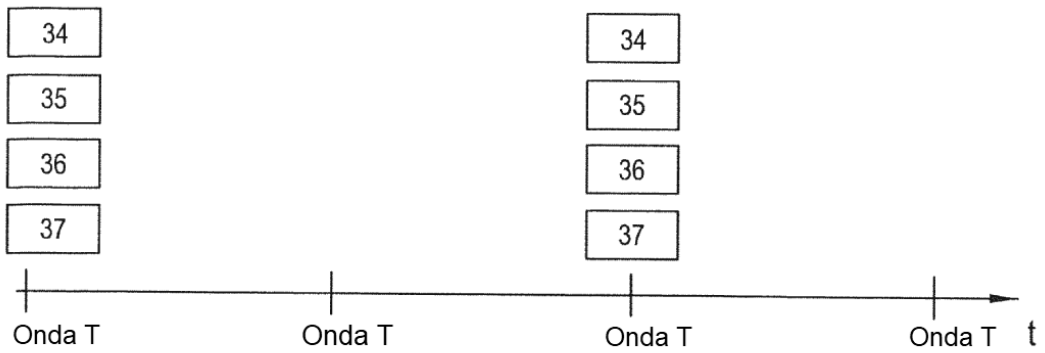


Fig. 14a

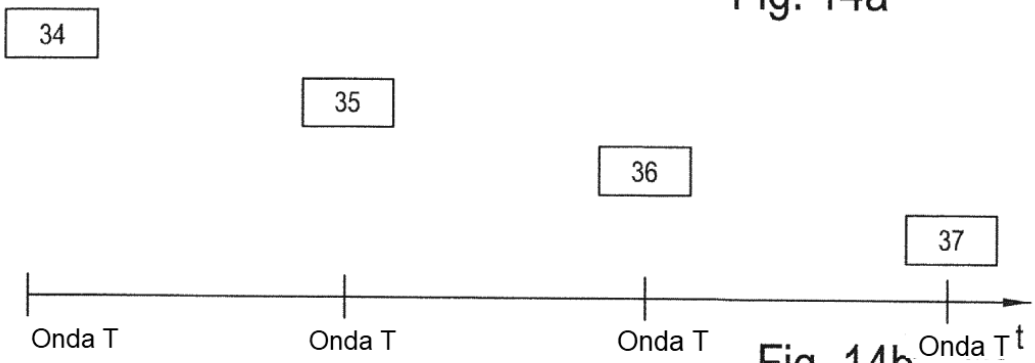


Fig. 14b

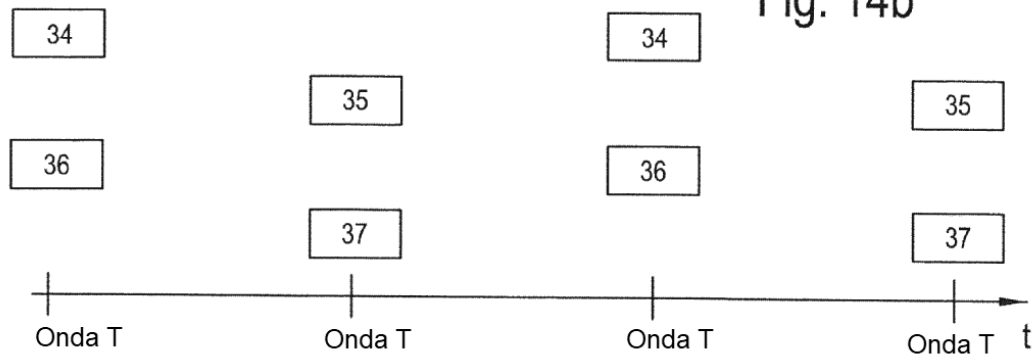


Fig. 14c

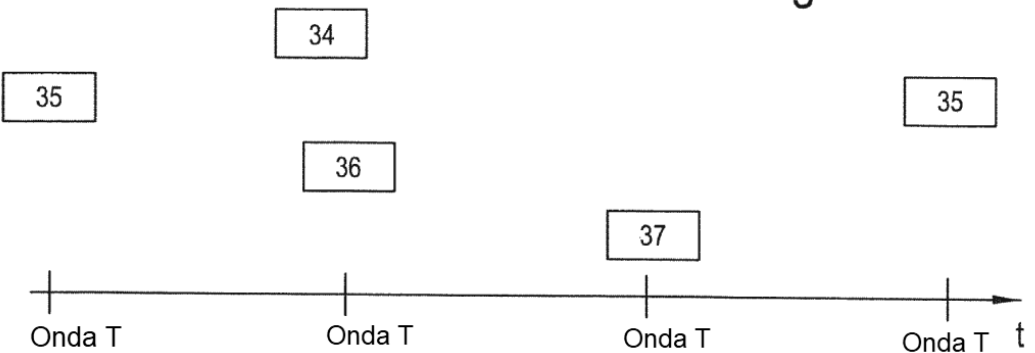


Fig. 14d

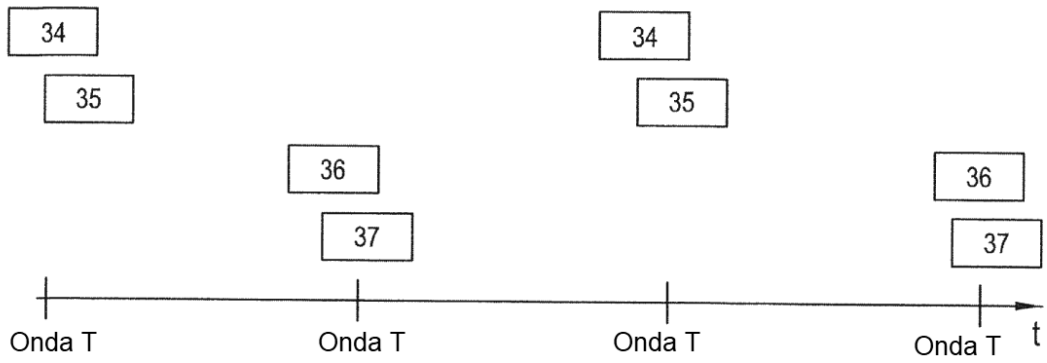


Fig. 14e

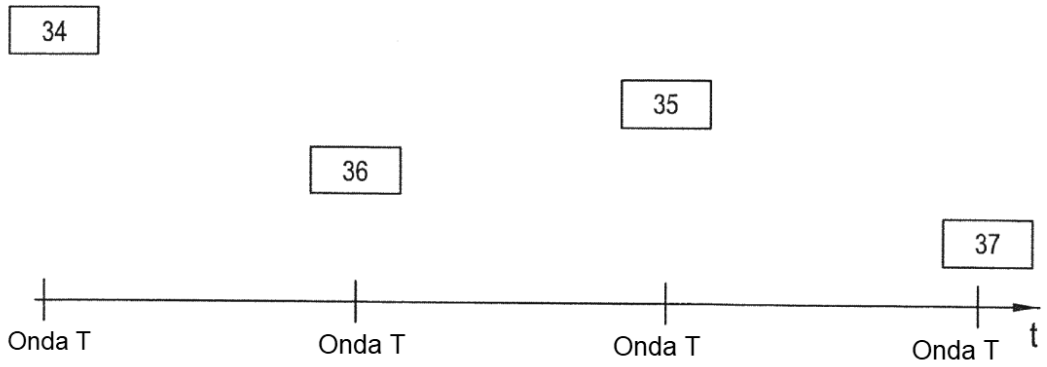


Fig. 14f

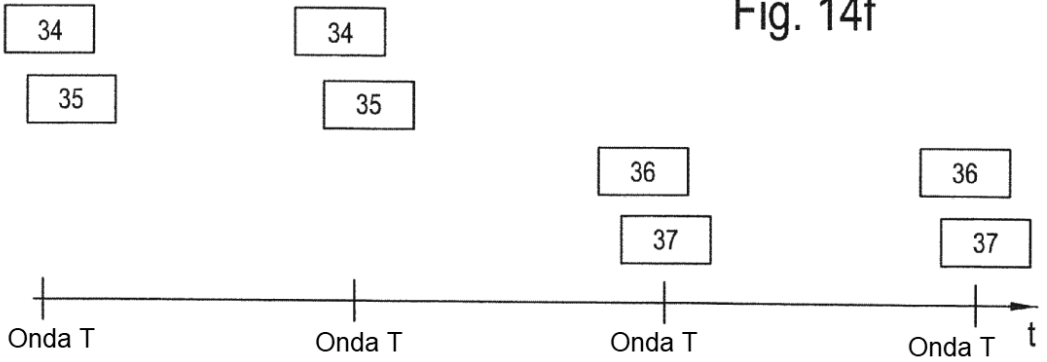


Fig. 14g

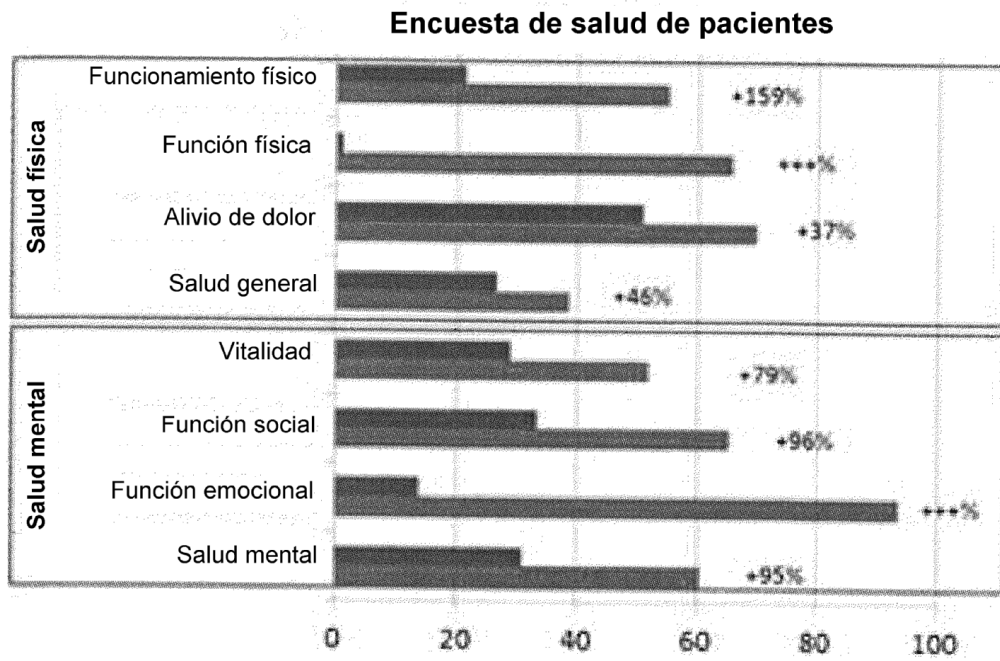


Fig. 15