

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 734 194**

51 Int. Cl.:

A61N 1/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.11.2015 PCT/PT2015/000047**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.05.2016 WO16072875**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.11.2015 E 15816263 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2019 EP 3215218**

54 Título: **Dispositivo de neuromodulación**

30 Prioridad:

03.11.2014 US 201462074136 P

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

04.12.2019

73 Titular/es:

**GALVANI BIOELECTRONICS LIMITED (50.0%)
980 Great West Road, Brentford Middlesex
TW8 9GS, GB y
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA (50.0%)**

72 Inventor/es:

**VILARES SANTOS CONDE, SILVIA MARGARIDA;
JOHN CHEW, DANIEL;
KRISTOFFER FAMM, HANS JAKOB;
SUCENA GUARINO, MARIA PEDRO;
HOLINSKI, BRAD y
PATEL, SONAL**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 734 194 T3

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

DESCRIPCIÓN

Dispositivo de neuromodulación

5 CAMPO TÉCNICO

Esta invención se refiere a dispositivos médicos y, más particularmente, a dispositivos médicos que administran terapia neuromoduladora.

10 ANTECEDENTES

El rápido aumento de la prevalencia de trastornos metabólicos, como la diabetes mellitus tipo 2 (T2D o T2DM), la obesidad, la tolerancia a la glucosa deteriorada (donde los pacientes desarrollan T2DM si no se trata) constituye una necesidad médica grave no satisfecha. Los tratamientos actualmente disponibles para estos trastornos son insuficientes para controlar la enfermedad en un número significativo de pacientes y, a menudo, producen efectos secundarios no deseados.

Los cuerpos carotídeos (CB) son quimiorreceptores periféricos que detectan cambios en los niveles de O₂, CO₂ y pH de la sangre arterial. Se sabe que la hipoxia, la hipercapnia y la acidosis activan los CB. Tras detectar cambios, el CB modula la actividad neural (es decir, el patrón potencial de acción y la frecuencia) en su nervio sensorial, el nervio del seno carotídeo (CSN). La actividad de CSN se interpreta por los elementos del tronco cerebral que controlan los reflejos eferentes, incluyendo la normalización de los gases sanguíneos mediante hiperventilación, y la regulación de la presión arterial y el rendimiento cardíaco mediante la activación del sistema nervioso simpático (SNS). De acuerdo con esta noción, la desaferenciación de CB a través de la denervación del nervio del seno carotídeo reduce la actividad simpática hiperactiva en ratas espontáneamente hipertensas (McBryde et al, Nat Commun. 2013; 4:2395).

Recientemente, el cuerpo carotídeo se ha implicado en el control de la homeostasis energética y la regulación de la sensibilidad a la insulina de todo el cuerpo (Riberio et al. (2013) Diabetes. 62: 2905-16, Limberg Med Hypotheses. junio 2014; 82(6):730 -5). Riberio et al. (*supra*) demostró que animales sanos alimentados con una dieta alta en grasas o alta en azúcares desarrollan resistencia a la insulina e hipertensión, pero que si las ratas sanas se someten a una resección del nervio del seno carotídeo (CSN) antes de comenzar la dieta, se evita el desarrollo de la resistencia a la insulina y la hipertensión. Sin embargo, estos procedimientos se realizaron en animales por lo demás sanos que no tienen ninguno de los síntomas o patologías asociados de trastornos metabólicos que se sabe afectan el sistema metabólico y perpetúan la enfermedad. No hay datos disponibles de animales más representativos de un estado de enfermedad activa.

La US 2014/067003 A1 contempla un sistema para regular la presión sanguínea estimulando una vía aferente al cerebro que produce una salida eferente en los riñones, que incluye un dispositivo de electrodo adaptado para su implantación en la región cervical, un generador estimulador, un cable que conecta el dispositivo de electrodo y el generador estimulador, en donde la región cervical se localiza generalmente entre un par de arterias carótidas comunes, por encima de un arco aórtico y frente a las vértebras cervicales C2 y C3.

45 SUMARIO

Usando modelos animales representativos tanto de la diabetes tipo 2 establecida como del desarrollo de la diabetes tipo 2 ("prediabetes"), cada uno caracterizado por resistencia a la insulina y una respuesta deteriorada a la glucosa, en la presente se demuestra que la modulación de la actividad neural en el CSN puede tratar condiciones asociadas con el control de glucosa deteriorado. En particular, en ratas que muestran un estado de enfermedad comparable a la diabetes tipo 2, así como en aquellas que muestran un estado de enfermedad comparable a la prediabetes, la actividad neural moduladora del CSN restaura la sensibilidad a la insulina y también reduce la tasa de aumento de peso y la acumulación de grasa (Figuras 5-7 para T2D y Tabla 1 para la prediabetes). En el modelo de T2D, la inhibición de la actividad neural del CSN mejora la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina de vuelta a niveles normales (Figuras 8-10 y Figuras 20 y 21). Estos efectos, a su vez, tendrán efectos beneficiosos sobre otras afecciones asociadas con el control deteriorado de la glucosa y las respuestas a la insulina, así como en aquellas afecciones asociadas con niveles de peso y grasa aumentados, por ejemplo, la obesidad y la hipertensión.

Además, en la presente se demuestra que en animales en un estado prediabético, la actividad neural en el CSN es notablemente diferente a la actividad neural en animales sanos tanto en el valor de referencia como tras los cambios sensoriales, particularmente la frecuencia y amplitud de los potenciales de acción agregados (Figura 11). Esto indica que un estado de enfermedad similar a la diabetes tipo 2 está estrechamente asociado con un cambio en la actividad neural en el CSN. Esta actividad neural anormal asociada con el estado de la enfermedad, puede por tanto, modularse para proporcionar un tratamiento eficaz para las afecciones asociadas con el control de la glucosa deteriorado y/o la resistencia a la insulina. Además, la actividad neural anormal puede ser una medida del estado de la enfermedad y puede usarse en circuito cerrado para controlar la modulación, por ejemplo, la detección de la

actividad neural anormal en el CSN puede indicar un estado de la enfermedad y determinar de este modo el tipo y nivel de modulación de la actividad neural del CSN para tratar ese estado de enfermedad. La modulación de la actividad neural proporcionará un modo de tratamiento sutil y versátil sin requerir necesariamente la eliminación del CSN. Por ejemplo, permitirá la titulación del tratamiento en respuesta a la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. La modulación también podría lograr un efecto terapéutico a la vez que mantiene la función para otros aspectos fisiológicos del CSN y el cuerpo carotídeo, como la capacidad de detectar cambios en los gases sanguíneos y garantizar de este modo una respuesta fisiológica adecuada al ejercicio. Está claro que no se desea afectar de manera adversa estos aspectos en un paradigma de tratamiento eficaz de trastornos metabólicos.

Por lo tanto, en un primer aspecto se proporciona un aparato que comprende un dispositivo para inhibir la actividad neural de un nervio del seno carotídeo (CSN) o cuerpo carotídeo de un sujeto, el dispositivo comprendiendo uno o más transductores configurados para aplicar una señal al CSN o cuerpo carotídeo asociado del sujeto, opcionalmente por lo menos dos de tales transductores; y un controlador acoplado al uno o más transductores, el controlador controlando la señal que debe aplicarse por el uno o más transductores, de tal manera que la señal inhibe la actividad neural del CSN o cuerpo carotídeo para producir una respuesta fisiológica en el sujeto, en donde la respuesta fisiológica es uno o más del grupo que consiste de: un aumento en la sensibilidad a la insulina en el sujeto, un aumento en la tolerancia a la glucosa en el sujeto, una disminución en la concentración de glucosa en plasma (en ayunas) en el sujeto, una reducción en el contenido de grasa subcutánea en el sujeto, y una reducción de la obesidad en el sujeto. El aparato también comprende medios para detectar (108) uno o más parámetros fisiológicos en el sujeto, en donde el uno o más parámetros fisiológicos detectados comprenden un potencial de acción o patrón de potenciales de acción en un nervio del sujeto, en donde el potencial de acción o patrón de los potenciales de acción están asociados con la afección asociada con una respuesta deteriorada a la glucosa.

En la presente se divulga un método para tratar una afección asociada con un control deteriorado de la glucosa en un sujeto que comprende implantar en el sujeto un dispositivo de acuerdo con el primer aspecto, posicionar por lo menos un transductor del aparato en contacto de señalización con un CSN o cuerpo carotídeo del sujeto y activar el aparato.

En la presente se divulga un método para inhibir la señalización neural en el CSN de un sujeto que comprende implantar en el sujeto un dispositivo de acuerdo con el primer aspecto, posicionar por lo menos un transductor del aparato en contacto de señalización con un CSN o cuerpo carotídeo del sujeto, y activar el aparato.

En la presente se divulga un método para tratar una afección asociada con un control deteriorado de la glucosa en un sujeto, el método comprendiendo aplicar una señal a una parte o la totalidad de un nervio del seno carotídeo (CSN) y/o un cuerpo carotídeo de dicho sujeto para inhibir la actividad neural de un CSN en el sujeto.

En la presente se divulga una forma de onda eléctrica neuromoduladora para su uso en el tratamiento de la resistencia a la insulina en un sujeto, en donde la forma de onda es una forma de onda de corriente alterna (CA) en kilohertzio que tiene una frecuencia de 1 a 50 KHz, de tal manera que, cuando se aplica a un nervio del seno carotídeo (CSN) del sujeto, la forma de onda inhibe la señalización neural en el CSN.

En la presente se divulga el uso de un dispositivo de neuromodulación para tratar una afección asociada con un control deteriorado de la glucosa en un sujeto como la resistencia a la insulina, mediante la modulación de la actividad neural aferente en un nervio del seno carotídeo del sujeto.

RESUMEN DE LOS DIBUJOS

Figura 1: Ejemplo de implementaciones del dispositivo que incluye uno o más dispositivos de neuromodulación para llevar a cabo la invención.

Figura 2: Efecto de la ingesta de dieta hipercalórica (alta en grasa (HF) + alta en sacarosa (HSu)) durante la dieta de 25 semanas sobre la sensibilidad a la insulina usada en el modelo de rata diabética tipo II, determinada por la prueba de tolerancia a la insulina, expresada como la tasa constante por la desaparición de glucosa (K_{ITT}). ANOVA de una vía con la prueba de comparación múltiple de Dunnett. *p < 0,05, **p < 0,01, ***p < 0,001 frente a valores en animales a las 0 semanas de dieta. Los datos representan medias \pm SEM.

Figura 3: Efecto de la denervación bilateral del nervio del seno carotídeo (CSN) sobre la sensibilidad a la insulina determinada por la prueba de tolerancia a la insulina, expresada como la tasa constante para la desaparición de glucosa (K_{ITT}). La resección de CSN se realizó después de 14 semanas de dieta HF+HSu (modelo de rata diabética tipo II). ANOVA de una vía con la prueba de comparación múltiple de Dunnett. ***p < 0,001, frente a valores en animales a las 0 semanas de dieta. ### p < 0,001, frente a valores en animales a las 14 semanas de dieta (antes de la resección con CSN). Los datos representan medias \pm SEM.

Figura 4: Efecto de la denervación del nervio del seno carotídeo (CSN) sobre la glucosa en plasma en ayunas

- 5 (paneles de la izquierda) y la sensibilidad a la insulina (paneles de la derecha) determinada por la prueba de tolerancia a la insulina, expresada como la tasa constante para la desaparición de la glucosa (K_{ITT}) en ratas de control (A) y ratas con dieta (prediabética) con alto contenido de grasa (HF) (B). Las barras blancas representan los valores de la glucosa en plasma en ayunas y la sensibilidad a la insulina en animales de control sin denervación (CSN). Las barras de color representan los valores de la glucosa en plasma y la sensibilidad a la insulina en ratas antes y después de la denervación de CSN. Las ratas se sometieron a 3 semanas de dieta HF, se desnervaron a la 3ª semana y se mantuvieron durante más de 3 semanas con las dietas respectivas.
- 10 Figura 5: Efecto de la ingesta de dieta hipercalórica (alta en grasas (HF) + alta en sacarosa (HSu)) durante la dieta de 25 semanas sobre el aumento de peso, como se usa en el modelo de rata diabética tipo II. Los datos representan medias \pm SEM.
- 15 Figura 6: Efecto de la denervación bilateral del nervio del seno carotídeo (CSN) sobre el aumento de peso corporal entre 0-14 semanas y entre 14-25 semanas en animales control y en animales sometidos a dietas hipercalóricas (alta en grasas (HF) + alta en sacarosa (HSu)). La resección de CSN se realizó después de 14 semanas de dieta HF + HSu. Los datos representan medias \pm SEM.
- 20 Figura 7: Efecto de la denervación del nervio del seno carotídeo bilateral en grasa (A) total, (B) subcutánea y (C) visceral en un modelo animal de diabetes tipo II (ratas Wistar sometidas a 14 y 25 semanas de dieta HF+Hsu, con denervación de CSN bilateral a las 14 semanas). Los datos representan medias \pm SEM.
- 25 Figura 8: Efecto de la ingesta de dieta hipercalórica (alta en grasa (HF) + alta en sacarosa (HSu)) durante 25 semanas sobre la glucosa en plasma en ayunas. ANOVA de una vía con prueba de comparación múltiple de Dunnett. **p <0,01, ***p <0,001 comparando valores con animales a las 0 semanas de dieta. Los datos se presentan como medias \pm SEM.
- 30 Figura 9: Efecto de la denervación bilateral del nervio del seno carotídeo crónico (CSN) sobre la glucosa en plasma en ayunas en animales hipercalóricos (alta en grasas (HF) + alta en sacarosa (HSu)). La resección de CSN se realizó después de 14 semanas de dieta HF + HSu. ANOVA de una vía con la prueba de comparación múltiple de Dunnett. **p <0,01 frente a los valores en animales antes de iniciar la dieta HF + HSu. Los datos representan medias \pm SEM.
- 35 Figura 10: A: tolerancia a la glucosa oral en un modelo animal de diabetes tipo II (ratas Wistar sometidas a 14 y 25 semanas de dieta HF + Hsu). B: Efecto de la denervación del nervio del seno carotídeo bilateral a las 14 semanas sobre la tolerancia a la glucosa en un modelo animal de diabetes tipo II (ratas wistar sometidas a dieta HF + Hsu de 14 y 25 semanas, con denervación de CSN bilateral a las 14 semanas (lecturas de 14 semanas tomadas antes de la denervación)).
- 40 Figura 11: Registros representativos (de 6 animales) de la actividad del nervio del seno carotídeo en condiciones basales y provocadas por hipoxia en un modelo animal de prediabetes (ratas alimentadas con dieta HF durante 3 semanas) y en una rata de control. A) y B): registros de la actividad quimiosensorial de CSN en condiciones basales y provocadas por 0% de O₂ en una rata HF (A) y una rata de control (B); C) y D): registros de la actividad quimiosensorial de CSN en condiciones basales y provocadas por un 5% de O₂ en una rata HF (A) y de control (B).
- 45 Figura 12: Efecto de la resección del nervio del seno carotídeo (CSN) bilateral (A) y unilateral (B) sobre la sensibilidad a la insulina en un modelo animal de prediabetes (ratas Wistar sometidas a 6 semanas de dieta HF, con denervación de CSN bilateral a las 3 semanas). Se evaluó la sensibilidad a la insulina mediante una prueba de tolerancia a la insulina (ITT) y se expresó mediante la constante de ITT (K_{ITT}), antes, una, dos y 3 semanas después de la resección de CSN. La resección de CSN se realizó después de 3 semanas de dieta HF.
- 50 Figura 13: Flujo de proceso para estudios terminales de bloqueo de CSN bilateral, y proceso para determinar los parámetros de bloqueo eficaces.
- 55 Figura 14: Respuestas a lo largo del tiempo de la función cardio-respiratoria a la hipoxia con y sin bloqueo de la conducción nerviosa HFAC
- 60 Figura 15: A. Ejemplo de trazas de datos brutos de EMG y ECG. B Respuestas de inicio debido a HFAC. C. Cambio de la frecuencia respiratoria cuantitativo a la hipoxia con y sin HFAC.
- 65 Figura 16: Cuantificación de los cambios en la frecuencia cardíaca y respiratoria inducidos por los bloques de HFAC bajo normoxia
- Figura 17: Trazas de datos de EMG y ECG 20 minutos y 1 semana después del cese del bloqueo del nervio del seno carotídeo bilateral continuo 50 Hz, estímulo de 2 mA.

Figura 18: Descripción del flujo del estudio para la implantación quirúrgica y la recuperación en modelo de enfermedad, para evaluar la tolerancia a la insulina y la glucosa

5 Figura 19: Mediciones de la impedancia funcional del electrodo a los 10 días de implantación muestran que los implantes son apropiados y estables; ambos intensamente y a los 10 días posteriores a la implantación. Los resultados se muestran en un eje y logarítmico.

10 Figura 20: K_{ITT} de animales de grupos simulados (A) e intervención activa (B). * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, para comparación con el valor de referencia antes de la dieta; # $p < 0,05$, para comparación entre 13 semanas de dieta y 7 días después del bloqueo

15 Figura 21: OGTT de animales en grupos simulados y de intervención activa. A muestra OGTT entre el grupo simulado y el grupo de intervención. B (bloqueo) y C (simulado) muestran OGTT para cada grupo en cada etapa del procedimiento. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ para comparación con el valor de referencia antes de la dieta; ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$ para comparación entre 13 semanas de dieta y 7 días después del bloqueo

DESCRIPCIÓN DETALLADA

20 A los términos como se usan en la presente se les da su definición convencional en la técnica tal como la entiende un experto en la técnica, a menos que se defina de otro modo a continuación. En el caso de cualquier incoherencia o duda, debe tener prioridad la definición que se proporciona en la presente.

25 Como se usa en la presente, la aplicación de una señal puede equipararse a la transferencia de energía en una forma adecuada para llevar a cabo el efecto deseado de la señal. Es decir, la aplicación de una señal a un nervio del seno carotídeo o cuerpo carotídeo puede equipararse a la transferencia de energía a (o desde) el nervio del seno carotídeo o al cuerpo carotídeo (como sea apropiado) para llevar a cabo el efecto deseado. Por ejemplo, la energía transferida puede ser energía eléctrica, mecánica (incluyendo acústica, como ultrasonido), electromagnética (por ejemplo, óptica), magnética o térmica. Se observa que la aplicación de una señal como se usa en la presente no incluye una intervención farmacéutica.

30 Como se usa en la presente, una "señal no destructiva" es una señal como se ha definido anteriormente que, cuando se aplica, no daña irreversiblemente la capacidad de conducción de la señal neural subyacente del nervio. Es decir, la aplicación de una señal no destructiva mantiene la capacidad del CSN (o fibras del mismo, u otro tejido nervioso al que se aplica la señal) para realizar potenciales de acción cuando cesa la aplicación de la señal, incluso si esa conducción está en la práctica inhibida o bloqueada como resultado de la aplicación de la señal no destructiva.

35 Como se usa en la presente, un "control de glucosa deteriorado" se entiende que significa una incapacidad para mantener los niveles de glucosa en sangre a un nivel normal (es decir, dentro de los límites normales para un individuo sano). Como apreciará el experto en la técnica, esto variará en base al tipo de sujeto y puede determinarse mediante una serie de métodos bien conocidos en la técnica, por ejemplo una prueba de tolerancia a la glucosa (GTT). Por ejemplo, en humanos que se someten a una prueba de tolerancia oral a la glucosa, un nivel de glucosa a 2 horas menor o igual a 7,8 mmol/l se considera normal. Un nivel de glucosa a las 2 horas de más de 7,8 mmol/l es indicativo de un control de la glucosa deteriorado.

40 Como se usa en la presente, "resistencia a la insulina" tiene su significado normal en la técnica, es decir, en un sujeto o paciente que presenta resistencia a la insulina, la respuesta fisiológica a la insulina en el sujeto o paciente es refractaria, de tal manera que se requiere un nivel más alto de insulina para controlar los niveles de glucosa en sangre, en comparación con el nivel de insulina requerido en un individuo sano. La sensibilidad a la insulina se usa en la presente como recíproca a la resistencia a la insulina, es decir, un aumento en la sensibilidad a la insulina equivale a una disminución en la resistencia a la insulina, y viceversa. La resistencia a la insulina puede determinarse usando cualquier método conocido en la técnica, por ejemplo, un GTT, una pinza hiperinsulinémica o una prueba de supresión de insulina.

45 Como se usa en la presente, "resistencia a la insulina" tiene su significado normal en la técnica, es decir, en un sujeto o paciente que presenta resistencia a la insulina, la respuesta fisiológica a la insulina en el sujeto o paciente es refractaria, de tal manera que se requiere un nivel más alto de insulina para controlar los niveles de glucosa en sangre, en comparación con el nivel de insulina requerido en un individuo sano. La sensibilidad a la insulina se usa en la presente como recíproca a la resistencia a la insulina, es decir, un aumento en la sensibilidad a la insulina equivale a una disminución en la resistencia a la insulina, y viceversa. La resistencia a la insulina puede determinarse usando cualquier método conocido en la técnica, por ejemplo, un GTT, una pinza hiperinsulinémica o una prueba de supresión de insulina.

50 Las afecciones asociadas con el control de glucosa deteriorado incluyen aquellas afecciones que se piensa provocan el deterioro (por ejemplo, resistencia a la insulina, obesidad, síndrome metabólico, diabetes tipo I, infección por hepatitis C, acromegalia) y afecciones resultantes del deterioro (por ejemplo, obesidad, síndrome de apnea del sueño, dislipidemia, hipertensión, diabetes tipo II). Se apreciará que algunas afecciones pueden ser tanto una causa como causada por un control de la glucosa deteriorado. El experto en la técnica apreciaría otras afecciones asociadas con deterioro en el control de la glucosa. También se apreciará que estas afecciones también pueden estar asociadas con la resistencia a la insulina.

55 Como se usa en la presente, el nervio del seno carotídeo (CSN) se entiende que significa la rama aferente del nervio glossofaríngeo que transporta señales neurales desde el cuerpo carotídeo al cerebro. Incluye tanto la rama quimiorreceptora como la rama barorreceptora del CSN, así como el tronco del nervio que lleva las fibras nerviosas

65

de las dos ramas mencionadas anteriormente (el nervio del seno carotídeo también se conoce como nervio de Hering).

Como se usa en la presente, la "actividad neural" de un nervio significa la actividad de señalización del nervio, por ejemplo, la amplitud, la frecuencia y/o el patrón de potenciales de acción en el nervio. El término "patrón", como se usa en la presente en el contexto de los potenciales de acción en el nervio, se pretende que incluya uno o más de: potencial(es) de campo local, potencial(es) de acción compuesto, potencial(es) de acción agregado y también magnitudes, frecuencias, áreas bajo la curva y otros patrones de potenciales de acción en el nervio o subgrupos (por ejemplo, fascículos) de las neuronas en el mismo.

La modulación de la actividad neural, como se usa en la presente, significa que la actividad de señalización del nervio se altera con respecto a la actividad neural de referencia, es decir, la actividad de señalización del nervio en el sujeto antes de cualquier intervención. Tal modulación puede inhibir, bloquear o cambiar de otro modo la actividad neural en comparación con la actividad de referencia.

Cuando la modulación de la actividad neural es la inhibición de la actividad neural, dicha inhibición puede ser una inhibición parcial. La inhibición parcial puede ser tal que la actividad de señalización total del nervio completo se reduzca parcialmente, o que se reduzca completamente la actividad de señalización total de un subconjunto de fibras nerviosas del nervio (es decir, no haya actividad neural en ese subconjunto de fibras del nervio), o que la señalización total de un subconjunto de fibras nerviosas del nervio se reduzca parcialmente en comparación con la actividad neural de referencia en ese subconjunto de fibras del nervio. Cuando la modulación de la actividad neural es la inhibición de la actividad neural, esto también abarca la inhibición total de la actividad neural en el nervio, es decir, no hay actividad neural en todo el nervio.

En algunos casos, la inhibición de la actividad neural puede ser un bloque de la actividad neural. Cuando la modulación de la actividad neural es un bloqueo sobre la actividad neural, dicho bloqueo puede ser un bloqueo parcial, por ejemplo, una reducción en la actividad neural del 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40 %, 45%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% o 95%, o el bloqueo de la actividad neural en un subconjunto de fibras nerviosas del nervio. Alternativamente, dicho bloqueo puede ser un bloqueo completo, es decir, el bloqueo de la actividad neural en todo el nervio. Se entiende que un bloqueo en la actividad neural bloquea la actividad neural para que no continúe más allá del punto del bloqueo. Es decir, cuando se aplica el bloqueo, los potenciales de acción pueden desplazarse a lo largo del nervio o subconjunto de fibras nerviosas hasta el punto del bloqueo, pero no más allá del punto del bloqueo.

La modulación de la actividad neural también puede ser una alteración en el patrón de potenciales de acción. Se apreciará que el patrón de potenciales de acción puede modularse sin cambiar necesariamente la frecuencia o amplitud general. Por ejemplo, la modulación de la actividad neural puede ser tal que el patrón de potenciales de acción se altera para parecerse más a un estado saludable en lugar de a un estado de enfermedad.

La modulación de la actividad neural puede comprender alterar la actividad neural de varias otras maneras, por ejemplo, aumentando o inhibiendo una parte particular de la actividad neural y/o estimulando nuevos elementos de actividad, por ejemplo en intervalos de tiempo particulares, en particular bandas de frecuencia, de acuerdo con patrones particulares y demás. Dicha alteración de la actividad neural puede, por ejemplo, representar tanto aumentos como disminuciones con respecto a la actividad de referencia.

La modulación de la actividad neural puede ser temporal. Como se usa en la presente, "temporal" se usa indistintamente con "reversible", entendiéndose que cada uno significa que la actividad neural modulada (ya sea una inhibición, un bloqueo u otra modulación de la actividad neural o cambio en el patrón frente a la actividad de referencia) no es permanente. Es decir, tras el cese de la señal, la actividad neural en el nervio vuelve sustancialmente hacia la actividad neural de referencia en el plazo de 1-60 segundos, o en 1-60 minutos, o en 1-24 horas, opcionalmente 1-12 horas, opcionalmente 1-6 horas, opcionalmente 1-4 horas, opcionalmente 1-2 horas, o en 1-7 días, opcionalmente 1-4 días, opcionalmente 1-2 días. En algunos casos de modulación temporal, la actividad neural vuelve sustancialmente a la actividad neural de referencia. Es decir, la actividad neural después del cese de la señal es sustancialmente la misma que la actividad neural antes de que se aplique la señal, es decir, antes de la modulación.

La modulación de la actividad neural puede ser persistente. Como se usa en la presente, "persistente" se entiende que significa que la actividad neural modulada (ya sea una inhibición, un bloqueo u otra modulación de la actividad neural o un cambio en el patrón frente a la actividad de referencia) tiene un efecto prolongado. Es decir, tras cesar la señal, la actividad neural en el nervio permanece sustancialmente igual que cuando se estaba aplicando la señal, es decir, la actividad neural durante y después de la modulación es sustancialmente la misma.

La modulación de la actividad neural puede ser correctiva. Como se usa en la presente, "correctivo" se entiende que significa que la actividad neural modulada (ya sea una inhibición, un bloqueo u otra modulación de la actividad neural o un cambio en el patrón frente a la actividad de referencia) altera la actividad neural hacia el patrón

de la actividad neural en un individuo sano. Es decir, tras cesar la señal, la actividad neural en el nervio se asemeja más estrechamente al patrón de potenciales de acción en el CSN observado en un sujeto sano que antes de la modulación, preferiblemente se asemeja de manera sustancial completamente al patrón de potenciales de acción en el CSN observado en un sujeto sano. Dicha modulación correctiva provocada por la señal puede ser cualquier modulación como se define en la presente. Por ejemplo, la aplicación de la señal puede dar como resultado un bloqueo en la actividad neural, y tras el cese de la señal, el patrón de potenciales de acción en el nervio se asemeja al patrón de potenciales de acción observado en un sujeto sano. A modo de ejemplo adicional, la aplicación de la señal puede dar como resultado una modulación tal que la actividad neural se asemeje al patrón de potenciales de acción observados en un sujeto sano, y tras cesar la señal, el patrón de potenciales de acción en el nervio sigue siendo el patrón de potenciales de acción observados en un sujeto sano.

Como se usa en la presente, una "mejora en un parámetro fisiológico medible" se entiende que significa que para cualquier parámetro fisiológico dado, una mejora es un cambio en el valor de ese parámetro en el sujeto hacia el valor normal o intervalo normal para ese valor, es decir, hacia el valor esperado en un individuo sano.

Por ejemplo, en un sujeto que tiene una afección asociada con un control deteriorado de la glucosa o que tiene resistencia a la insulina, una mejora en un parámetro medible puede ser: una reducción en el tono simpático, un aumento en la sensibilidad a la insulina, un aumento en la tolerancia a la glucosa, una reducción en la masa de grasa total, una reducción en la masa de grasa visceral, una reducción en la masa de grasa subcutánea, una reducción en las catecolaminas en plasma, una reducción en las metanefrinas urinarias y una reducción en la hemoglobina glucosilada (HbA1c), una reducción en los triglicéridos circulantes, suponiendo que el sujeto presente valores anormales para el parámetro respectivo.

El efecto fisiológico puede ser temporal. Es decir, tras cesar la señal, el parámetro fisiológico medido en el que fue inducida una mejora por la señal vuelve sustancialmente hacia la actividad neural de referencia en el plazo de 1-60 segundos, o en 1-60 minutos, o en 1-24 horas, opcionalmente 1 -12 horas, opcionalmente 1-6 horas, opcionalmente 1-4 horas, opcionalmente 1-2 horas, o en el plazo de 1-7 días, opcionalmente 1-4 días, opcionalmente 1-2 días,. En algunos casos, el parámetro fisiológico vuelve sustancialmente a la actividad neural de referencia. Es decir, el valor del parámetro fisiológico después del cese de la señal es sustancialmente el mismo que el valor del parámetro fisiológico antes de que se aplique la señal, es decir, antes de la modulación.

El efecto fisiológico puede ser persistente. Es decir, tras cesar la señal, el valor del parámetro fisiológico medible permanece sustancialmente igual que cuando se estaba aplicando la señal, es decir, el valor del parámetro fisiológico durante y después de la modulación es sustancialmente el mismo.

El efecto fisiológico puede ser correctivo. Es decir, tras cesar la señal, el valor del parámetro fisiológico medible se asemeja más al valor de ese parámetro observado en un sujeto sano que antes de la modulación, preferiblemente se asemeja de manera sustancial completamente al valor de ese parámetro observado en un sujeto sano.

Como se usa en la presente, un parámetro fisiológico no se ve afectado por la modulación de la actividad neural si el parámetro no cambia como resultado de la modulación del valor medio de ese parámetro mostrado por el sujeto o el sujeto cuando no se ha realizado ninguna intervención, es decir, no se aparta del valor de referencia para ese parámetro.

El experto en la técnica apreciará que el valor de referencia para cualquier actividad neural o parámetro fisiológico en un individuo no necesita ser un valor fijo o específico, sino que puede fluctuar dentro de un intervalo normal o puede ser un valor medio con un error e intervalos de confianza asociados. Los métodos adecuados para determinar los valores de referencia serán bien conocidos para el experto.

Como se usa en la presente, un parámetro fisiológico medible se detecta en un sujeto cuando se determina el valor para ese parámetro mostrado por el sujeto en el momento de la detección. Un detector es cualquier elemento capaz de hacer tal determinación.

Un "valor umbral predefinido" para un parámetro fisiológico es el valor mínimo (o máximo) para ese parámetro que debe ser mostrado por un sujeto o un sujeto antes de que se aplique la intervención especificada. Para cualquier parámetro dado, el valor umbral puede definirse como un valor indicativo de un estado patológico o un estado de enfermedad (por ejemplo, tono simpático (neural, hemodinámico (por ejemplo, frecuencia cardíaca, presión sanguínea, variabilidad de la frecuencia cardíaca) o biomarcadores de plasma/orina circulantes) mayor que un tono simpático umbral, o mayor que un tono simpático en un individuo sano, niveles de insulina en sangre mayores que los niveles saludables, señalización de CSN que muestra un cierto nivel de actividad o patrón). Alternativamente, el valor umbral puede definirse como un valor indicativo de un estado fisiológico del sujeto (que el sujeto está, por ejemplo, dormido, postprandial, o haciendo ejercicio). Los valores apropiados para cualquier parámetro dado serán determinados simplemente por la persona experta (por ejemplo, con referencia a los estándares médicos de la práctica).

Tal valor de umbral para un parámetro fisiológico dado se excede si el valor mostrado por el sujeto está más allá del valor de umbral, es decir, el valor mostrado es una desviación mayor del valor normal o saludable para ese parámetro que el valor de umbral predefinido.

5 Un "dispositivo de neuromodulación" o "aparato de neuromodulación" como se usa en la presente es un dispositivo configurado para modular la actividad neural de un nervio. Los dispositivos o aparatos de neuromodulación como se describen en la presente pueden estar compuestos de una o más partes. Los dispositivos o aparatos de neuromodulación comprenden por lo menos un transductor capaz de aplicar eficazmente una señal a un nervio. En aquellas realizaciones en las que el dispositivo de neuromodulación está por lo menos parcialmente implantado en el sujeto, los elementos del dispositivo que se van a implantar en el sujeto se construyen de tal manera que sean adecuados para tal implantación. Tales construcciones adecuadas serían bien conocidas por el experto.

15 Actualmente hay disponibles varios dispositivos de neuromodulación totalmente implantables, como el estimulador del nervio vago de SetPoint Medical, en desarrollo clínico para el tratamiento de la artritis reumatoide (Arthritis & Rheumatism, Volumen 64, N° 10 (Suplemento), página S195 (Resumen N° 451), octubre de 2012. " Pilot Study of Stimulation of the Cholinergic Anti-Inflammatory Pathway with an Implantable Vagus Nerve Stimulation Device in Patients with Rheumatoid Arthritis", Frieda A. Koopman et al), y el dispositivo INTERSTIM™ (Medtronic, Inc.), un dispositivo totalmente implantable utilizado para la modulación del nervio sacro en el tratamiento de la vejiga hiperactiva.

25 Los dispositivos de neuromodulación adecuados pueden fabricarse con las características que se describen en la presente, por ejemplo, para la implantación dentro del nervio (por ejemplo, intrafascicularmente), para rodear parcial o totalmente al nervio (por ejemplo, una interfaz de manguito con el nervio).

30 Como se usa en la presente, "implantado" se entiende que significa posicionado dentro del cuerpo del sujeto. La implantación parcial significa que solo se implanta una parte del dispositivo, es decir, solo una parte del dispositivo se coloca dentro del cuerpo del sujeto, con otros elementos del dispositivo externos al cuerpo del sujeto. Por ejemplo, el transductor y el controlador del dispositivo pueden estar totalmente implantados dentro del sujeto, y un elemento de entrada puede ser externo al cuerpo del sujeto. Totalmente implantado significa que la totalidad del dispositivo se coloca dentro del cuerpo del sujeto.

35 Como se usa en la presente, "carga equilibrada" en relación con una corriente CC se entiende que significa que la carga positiva o negativa introducida en cualquier sistema (por ejemplo, un nervio) como resultado de una corriente CC aplicada se equilibra mediante la introducción de la carga opuesta para lograr una neutralidad global (neta).

40 Los cuerpos carotídeos (CB) son quimiorreceptores periféricos que responden clásicamente a la hipoxia aumentando la actividad quimiosensorial en el nervio del seno carotídeo (CSN), provocando hiperventilación y la activación del sistema simpático-adrenal. Además de su papel en el control de la ventilación, el CB se ha propuesto como un sensor metabólico implicado en el control de la homeostasis energética. Recientemente, los inventores han descrito que los cuerpos carotídeos también pueden estar implicados en la etiología de la resistencia a la insulina, trastornos metabólicos y hemodinámicos centrales de enfermedades altamente prevalentes como la prediabetes, la diabetes tipo 2 y la apnea obstructiva del sueño (Ribeiro et al., 2013). En este estudio, la resección de CSN en ratas sanas previno el desarrollo de resistencia a la insulina y la hipertensión inducidas por dietas hipercalóricas posteriores. La resección de CSN antes de la dieta hipercalórica también redujo el aumento de peso y evitó el depósito de grasa visceral en este modelo. En la presente se demuestra que la sobreactivación de CB y la señalización de CSN aumentada están asociados con la patogénesis de las alteraciones metabólicas y hemodinámicas. Como se demuestra en la presente solicitud, la actividad del nervio del seno carotídeo (CSN) aumenta en los modelos animales de resistencia a la insulina (Figura 11) Por lo tanto, la modulación de la actividad neural en el CSN dará como resultado el tratamiento de afecciones asociadas con dicho control de glucosa deteriorado en un sujeto. Además, la supresión de la actividad de CB por la hiperoxia mejora la tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2 (Vera-Cruz, Guerreiro, Ribeiro, Guarino y Conde [en impresión], Avances en Medicina y Biología Experimental: quimiorreceptores arteriales en fisiología y patofisiología: la terapia de oxígeno hiperbárica mejora la homeostasis de la glucosa en sujetos con diabetes tipo 2: una posible implicación de los cuerpos carotídeos).

60 Por lo tanto, de acuerdo con la invención, el aparato comprende un dispositivo para inhibir la actividad neural de un nervio del seno carotídeo (CSN) de un sujeto, el dispositivo comprendiendo: uno o más transductores configurados para aplicar una señal al CSN o cuerpo carotídeo asociado de el sujeto, opcionalmente por lo menos dos de tales transductores; y un controlador acoplado al transductor o transductores, el controlador controlando la señal a aplicar por el uno o más transductores, de tal manera que la señal modula la actividad neural del CSN para producir una respuesta fisiológica en el sujeto, en donde la respuesta fisiológica producida en el sujeto es una o más del grupo consiste de: reducción en el tono simpático, aumento de la sensibilidad a la insulina, disminución de la

5 resistencia a la insulina, aumento de la tolerancia a la glucosa, una reducción en la masa grasa visceral, una reducción de la masa grasa subcutánea, reducción de las catecolaminas en plasma, reducción de las catecolaminas tisulares, reducción de las metanefrinas urinarias, una reducción en la hemoglobina glucosilada (HbA1c) o una reducción de los triglicéridos circulantes. Preferiblemente, la respuesta fisiológica es uno o más, más preferible de todas, aumento de la sensibilidad a la insulina, disminución en la resistencia a la insulina y aumento en la tolerancia a la glucosa.

En ciertas realizaciones, la señal aplicada por el uno o más transductores es una señal no destructiva.

10 En ciertas de tales realizaciones, la señal aplicada por el uno o más transductores es una señal eléctrica, una señal electromagnética, una señal óptica, una señal ultrasónica o una señal térmica. En aquellas realizaciones en las que el dispositivo tiene por lo menos dos transductores, la señal que cada uno de los transductores está configurado para aplicar se selecciona independientemente de una señal eléctrica, una señal óptica, una señal ultrasónica y una señal térmica. Es decir, cada transductor puede configurarse para aplicar una señal diferente. Alternativamente, en ciertas realizaciones, cada transductor está configurado para aplicar la misma señal.

15 En ciertas realizaciones, cada uno de los uno o más transductores puede estar compuesto por uno o más electrodos, una o más fuentes de fotones, uno o más transductores de ultrasonido, una o más fuente de calor, o uno o más de otros tipos de transductores dispuestos para poner en efecto la señal.

20 En ciertas realizaciones, la señal aplicada por el uno o más transductores es una señal eléctrica, por ejemplo, un voltaje o corriente. En ciertas realizaciones de este tipo, la señal aplicada comprende una corriente continua (CC), como una corriente continua de carga equilibrada, o una forma de onda de corriente alterna (CA), o ambas formas de onda CC y CA.

25 En ciertas realizaciones, la señal eléctrica aplicada por el uno o más transductores tiene una frecuencia de 0,5 a 100 kHz, opcionalmente de 1 a 50 kHz, opcionalmente de 5 a 50 kHz. En ciertas realizaciones la señal tiene una frecuencia de 25 a 55 kHz, opcionalmente de 30-50 kHz. En ciertas realizaciones, la señal tiene una frecuencia de 5-10 KHz. En ciertas realizaciones, la señal eléctrica tiene una frecuencia de más de 1 kHz. En la presente se muestra que las señales eléctricas que tienen una frecuencia de más de 20 kHz son particularmente eficaces para inhibir (en particular, bloquear) la actividad neural del CSN. Por lo tanto, en ciertas realizaciones preferidas, la señal eléctrica tiene una frecuencia mayor que 20 kHz, opcionalmente por lo menos 25 kHz, opcionalmente por lo menos 30 kHz. En ciertas realizaciones, la señal tiene una frecuencia de 30 kHz, 40 kHz o 50 kHz.

30 En ciertas realizaciones, se puede evitar una respuesta de aparición como resultado de la señal aplicada si la señal no tiene una frecuencia de 20 kHz o menos, por ejemplo, 1-20 kHz o 1-10 kHz.

35 En ciertas realizaciones, la forma de onda de CC o la forma de onda de CA pueden ser una forma de onda cuadrada, sinusoidal, triangular o compleja. La forma de onda de CC puede ser alternativamente una forma de onda de amplitud constante. En ciertas realizaciones, la señal eléctrica es una forma de onda sinusoidal de CA.

40 El experto en la técnica apreciará que la amplitud de corriente de una señal eléctrica aplicada necesaria para lograr la neuromodulación pretendida dependerá del posicionamiento del electrodo y de las características electrofisiológicas asociadas (por ejemplo, impedancia). Está dentro de la capacidad del experto en la técnica determinar la amplitud de corriente apropiada para lograr la neuromodulación deseada en un sujeto determinado. Por ejemplo, el experto en la técnica es consciente de los métodos adecuados para monitorizar el perfil de actividad neural inducido por la neuromodulación.

45 En ciertas realizaciones, la señal eléctrica tiene una corriente de 0,5-5mA, opcionalmente de 0,5mA-2mA, opcionalmente de 0,5-1,5mA, opcionalmente de 1mA o 2mA.

50 En ciertas realizaciones, la señal es una señal eléctrica que comprende una forma de onda sinusoidal de CA que tiene una frecuencia superior a 25 kHz, opcionalmente 30-50 kHz. En ciertas de tales realizaciones, la señal es una señal eléctrica que comprende una forma de onda sinusoidal de CA que tiene una frecuencia superior a 25 kHz, opcionalmente 30-50 kHz que tiene una corriente de 1 mA o 2 mA.

55 En aquellas realizaciones en las que la señal aplicada por el uno o más transductores es una señal eléctrica, por lo menos uno de los uno o más transductores es un electrodo configurado para aplicar la señal eléctrica. En ciertas de tales realizaciones, todos los transductores son electrodos configurados para aplicar una señal eléctrica, opcionalmente la misma señal eléctrica.

60 En aquellas realizaciones en las que la señal es una señal eléctrica y cada transductor configurado para aplicar la señal es un electrodo, el electrodo puede ser un electrodo bipolar o un electrodo tripolar. El electrodo puede ser un electrodo de manguito o un electrodo de alambre.

65

- 5 En ciertas realizaciones en las que la señal aplicada por el uno o más transductores es una señal térmica, la señal reduce la temperatura del nervio (es decir, enfría el nervio). En ciertas de tales realizaciones, el nervio se enfría a 14° C o menos para inhibir parcialmente la actividad neural, o a 6° C o menos, por ejemplo 2° C, para inhibir completamente la actividad neural. En tales realizaciones, es preferible no provocar daño al nervio. En ciertas realizaciones alternativas, la señal aumenta la temperatura del nervio (es decir, calienta el nervio). En ciertas realizaciones, la actividad neural se inhibe aumentando el nervio en por lo menos 5° C, por ejemplo en 5° C, 6° C, 7° C, 8° C. En ciertas realizaciones, la señal calienta y enfría el nervio, simultáneamente en diferentes localizaciones en el nervio, o secuencialmente en la misma o diferente localización en el nervio.
- 10 En aquellas realizaciones en las que la señal aplicada por el uno o más transductores es una señal térmica, por lo menos uno de los uno o más transductores es un transductor configurado para aplicar una señal térmica. En ciertas de tales realizaciones, todos los transductores están configurados para aplicar una señal térmica, opcionalmente la misma señal térmica.
- 15 En ciertas realizaciones, uno o más de los uno o más transductores comprenden un elemento Peltier configurado para aplicar una señal térmica, opcionalmente, todos de los uno o más transductores comprenden un elemento Peltier. En ciertas realizaciones, uno o más de los uno o más transductores comprenden un diodo láser configurado para aplicar una señal térmica, opcionalmente, todos de los uno o más transductores comprenden un diodo láser configurado para aplicar una señal térmica. En ciertas realizaciones, uno o más de los uno o más transductores comprenden un elemento eléctricamente resistivo configurado para aplicar una señal térmica, opcionalmente, todos de los uno o más transductores comprenden un elemento eléctricamente resistivo configurado para aplicar una señal térmica.
- 20 En ciertas realizaciones, la señal aplicada por el uno o más transductores es una señal mecánica. En ciertas realizaciones, la señal mecánica es una señal de presión. En ciertas de tales realizaciones, el transductor hace que se aplique una presión al nervio de por lo menos 250 mmHg, inhibiendo de este modo la actividad neural. En ciertas realizaciones alternativas, la señal es una señal ultrasónica. En ciertas de tales realizaciones, la señal ultrasónica tiene una frecuencia de 0,5-2,0MHz, opcionalmente de 0,5-1,5MHz, opcionalmente 1,1MHz. En ciertas realizaciones, la señal ultrasónica tiene una densidad de 10-100 W/cm², por ejemplo 3.6 W/cm² o 93 W/cm².
- 25 En ciertas realizaciones, la señal aplicada por el uno o más transductores es una señal electromagnética, opcionalmente una señal óptica. En ciertas de tales realizaciones, el uno o más transductores comprenden un láser y/o un diodo emisor de luz configurado para aplicar la señal óptica. En ciertas de tales realizaciones, la señal óptica (por ejemplo, la señal láser) tiene una densidad de energía de 500 mW/cm² a 900 W/cm². En ciertas realizaciones alternativas, la señal es una señal magnética. En ciertas de tales realizaciones, la señal magnética es una señal bifásica con una frecuencia de 5-15Hz, opcionalmente 10Hz. En ciertas de tales realizaciones, la señal tiene una duración de pulso de 1-1000µS, por ejemplo 500µS.
- 30 En ciertas realizaciones, la respuesta fisiológica puede ser temporal. Es decir, tras cesar la señal, el parámetro fisiológico medido en el que se indujo una mejora por la vuelve sustancialmente hacia la actividad neural de referencial en el plazo de 1-60 segundos, o en el plazo de 1-60 minutos, o en el plazo de 1-24 horas, opcionalmente 1 -12 horas, opcionalmente 1-6 horas, opcionalmente 1-4 horas, opcionalmente 1-2 horas, o en el plazo de 1-7 días, opcionalmente 1-4 días, opcionalmente 1-2 días,. En algunos casos, el parámetro fisiológico vuelve sustancialmente a la actividad neural de referencia. Es decir, el valor del parámetro fisiológico después del cese de la señal es sustancialmente el mismo que el valor del parámetro fisiológico antes de que se aplicase la señal, es decir, antes de la modulación.
- 35 En ciertas realizaciones, la respuesta fisiológica puede ser persistente. Es decir, tras cesar la señal, el valor del parámetro fisiológico medible permanece sustancialmente igual que cuando se estaba aplicando la señal, es decir, el valor del parámetro fisiológico durante y después de la modulación es sustancialmente el mismo.
- 40 En ciertas realizaciones, la respuesta fisiológica puede ser correctiva. Es decir, tras cesar la señal, el valor del parámetro fisiológico medible se parece más al valor para ese parámetro observado en un sujeto sano que antes de la modulación, preferiblemente se asemeja de manera sustancial completamente al valor de ese parámetro observado en un sujeto sano.
- 45 El dispositivo comprende además medios para detectar uno o más parámetros fisiológicos en el sujeto. Tales medios pueden ser uno o más detectores configurados para detectar el uno o más parámetros fisiológicos. Es decir, cada detector puede detectar más de un parámetro fisiológico, por ejemplo, todos los parámetros fisiológicos detectados. Alternativamente, cada detector está configurado para detectar un parámetro separado del uno o más parámetros fisiológicos detectados.
- 50 En tales ciertas realizaciones, el controlador está acoplado a los medios para detectar uno o más parámetros fisiológicos, y hace que el transductor o los transductores apliquen la señal cuando se detecta que el parámetro fisiológico cumple o supera un valor de umbral predefinido.
- 55
- 60
- 65

En ciertas realizaciones, el uno o más parámetros fisiológicos detectados comprenden uno o más del grupo que consiste de: tono simpático, concentración de insulina en plasma, concentración de glucosa en plasma, concentración de catecolamina en plasma (es decir, uno o más de epinefrina, norepinefrina, metanefrina, normetanefrina y dopamina) concentración, concentración de catecolamina en el tejido, concentración de HbA1c en plasma o concentración de triglicéridos en plasma.

El uno o más parámetros fisiológicos detectados comprenden un potencial de acción o un patrón de potenciales de acción en un nervio del sujeto, en donde el potencial de acción o el patrón de potenciales de acción está asociado con la afección asociada con una respuesta deteriorada a la glucosa que se va a tratar. En ciertas realizaciones, el nervio es un nervio simpático. En ciertas realizaciones, el nervio es un nervio simpático esplácnico. En ciertas realizaciones, el nervio es el nervio peroneo, el nervio ciático (o una o más ramificaciones del mismo), o terminales nerviosas simpáticas del músculo. En ciertas realizaciones alternativas, el nervio es un nervio aferente implicado en la regulación metabólica, por ejemplo, nervios aferentes del hígado o del tracto GI. En una realización deseable, el nervio es el CSN. El patrón de potenciales de acción detectado puede estar asociado con una respuesta deteriorada a la glucosa o la insulina.

Se apreciará que pueden detectarse dos cualquiera o más de los parámetros fisiológicos indicados en paralelo o consecutivamente. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, el controlador está acoplado a un detector o detectores configurados para detectar el patrón de potenciales de acción en el CSN al mismo tiempo que la tolerancia a la glucosa en el sujeto.

La modulación en la actividad neural como resultado de la aplicación de la señal es la inhibición de la actividad neural en el CSN. Es decir, en tales realizaciones, la aplicación de la señal da como resultado que la actividad neural en por lo menos parte del CSN se reduzca en comparación con la actividad neural de referencia en esa parte del nervio. Tal reducción en la actividad podría ser igualmente en todo el nervio, en cuyo caso la actividad neural se reduciría en todo el nervio. Por lo tanto, en ciertas de tales realizaciones, un resultado de aplicar la señal es por lo menos una inhibición parcial de la actividad neural en el CSN. En ciertas de tales realizaciones, un resultado de aplicar la señal es por lo menos la inhibición parcial de la actividad neural en la ramificación quimiorreceptora del CSN. En ciertas de tales realizaciones, un resultado de aplicar la señal es la inhibición total de la actividad neural en la ramificación quimiorreceptora del CSN. En ciertas realizaciones, un resultado de aplicar la señal es la inhibición total de la actividad neural en el CSN.

En ciertas realizaciones, la modulación en la actividad neural como resultado de aplicar la señal es un bloqueo en la actividad neural en el CSN. Es decir, en tales realizaciones, la aplicación de la señal bloquea el desplazamiento de los potenciales de acción más allá del punto del bloqueo en por lo menos una parte del CSN. En ciertas de tales realizaciones, la modulación es un bloqueo parcial. En ciertas realizaciones alternativas, la modulación es un bloqueo completo. En una realización preferida, la modulación es un bloqueo parcial o completo de la actividad neural en el CSN.

En ciertas realizaciones, la modulación en la actividad neural como resultado de la aplicación de la señal es una alteración del patrón de potenciales de acción en el CSN. En ciertas de tales realizaciones, la actividad neural se modula de tal manera que el patrón de potenciales de acción resultante en el CSN se asemeja al patrón de potenciales de acción en el CSN observado en un sujeto sano.

La modulación de la actividad neural puede comprender alterar la actividad neural de varias otras maneras, por ejemplo, aumentando o inhibiendo una parte particular de la actividad y estimulando nuevos elementos de actividad, por ejemplo en intervalos de tiempo particulares, en bandas de frecuencia particulares, de acuerdo con patrones particulares y demás. Dicha alteración de la actividad neural puede representar, por ejemplo, tanto aumentos como disminuciones con respecto a la actividad de referencia.

En ciertas realizaciones del método, la señal se aplica intermitentemente. En ciertas de tales realizaciones, la señal se aplica continuamente durante por lo menos 5 días, opcionalmente por lo menos 7 días, antes de cesar. Es decir, para tal aplicación intermitente de la señal, la señal se aplica continuamente durante por lo menos 5 días (opcionalmente 7 días), luego la aplicación cesa durante un período (por ejemplo, 1 día, 2 días, 3 días, 1 semana, 2 semanas, 1 mes) antes de que la señal se vuelva a aplicar continuamente durante por lo menos 5 días (opcionalmente 7 días).

En ciertas de tales realizaciones en las que la señal se aplica intermitentemente, la señal se aplica durante un primer período de tiempo, luego se detiene durante un segundo período de tiempo, luego se vuelve a aplicar durante un tercer período de tiempo y luego se detiene durante un cuarto período de tiempo. En tal realización, el primer, el segundo, el tercero y el cuarto periodos se ejecutan secuencial y consecutivamente. La serie del primer, segundo, tercer y cuarto periodos equivale a un ciclo de aplicación. En ciertas de tales realizaciones, pueden ejecutarse consecutivamente múltiples ciclos de aplicación de tal manera que la señal se aplique en fases, entre tales fases no se aplica ninguna señal.

5 En tales realizaciones, la duración del primer, segundo, tercer y cuarto períodos de tiempo se selecciona independientemente. Es decir, la duración de cada período de tiempo puede ser igual o diferente a cualquiera de los otros períodos de tiempo. En ciertas de dichas realizaciones, la duración de cada uno del primer, segundo, tercer y cuarto períodos de tiempo puede ser cualquier tiempo de 1 segundo (s) a 10 días (d), de 2s a 7d, de 3s a 4d, de 5s a 24 horas (24 h), de 30 s a 12 h, de 1 min a 12 h, de 5 min a 8 h, de 5 min a 6 h, de 10 min a 6 h, de 10 min a 4 h, de 30 min a 4 h, de 1 h a 4 h. En ciertas realizaciones, la duración de cada uno del primer, segundo, tercer y cuarto períodos de tiempo es de 5s, 10s, 30s, 60s, 2 min, 5 min, 10 min, 20 min, 30 min, 40 min, 50 min, 60 min, 90 min, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h, 6 h, 7 h, 8 h, 9 h, 10 h, 11 h, 12 h, 13 h, 14 h, 15 h, 16 h, 17 h, 18 h, 19 h, 20 h, 21 h, 22 h, 23 h, 24 h, 2d, 3d, 4d, 5d, 6d, 7d.

15 En ciertas realizaciones en las que el controlador hace que la señal se aplique intermitentemente, la señal se aplica durante una cantidad específica de tiempo por día. En ciertas de tales realizaciones, la señal se aplica durante 10 min, 20 min, 30 min, 40 min, 50 min, 60 min, 90 min, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h, 6 h, 7 h, 8 h, 9 h, 10 h, 11 h, 12 h, 13 h, 14 h, 15 h, 16 h, 17 h, 18 h, 19 h, 20 h, 21 h, 22 h, 23 h por día. En ciertas de tales realizaciones, la señal se aplica continuamente durante la cantidad de tiempo especificado. En ciertas de tales realizaciones alternativas, la señal puede aplicar discontinuamente a lo largo del día, siempre que el tiempo total de la aplicación sea el tiempo especificado.

20 En ciertas realizaciones en las que el controlador hace que la señal se aplique intermitentemente, la señal se aplica solo cuando el sujeto está en un estado específico. En ciertas de tales realizaciones, el controlador hace que la señal se aplique solo cuando el sujeto está despierto. En ciertas realizaciones alternativas, el controlador hace que la señal se aplique solo cuando el sujeto está dormido. En ciertas realizaciones, el controlador hace que la señal se aplique antes y/o después de la ingestión de alimentos. En ciertas realizaciones, el controlador hace que la señal se aplique antes y/o después de que el sujeto realice el ejercicio.

30 En ciertas de tales realizaciones, el dispositivo comprende además un medio de entrada. En tales realizaciones, el estado del sujeto (es decir si el sujeto está despierto, dormido, antes o después de comer, o antes o después de hacer ejercicio) puede introducirse en el dispositivo por el sujeto o por un médico. En realizaciones alternativas, el dispositivo comprende además un detector configurado para detectar el estado del sujeto, en el que la señal se aplica solo cuando el detector detecta que el sujeto está en el estado específico.

35 En ciertas realizaciones alternativas, el controlador hace que la señal se aplique continuamente al CSN y/o al cuerpo carotídeo. Se apreciará que en realizaciones en las que la señal es una serie de pulsos, los espacios entre los pulsos no significan que la señal no se aplique continuamente. Dicha aplicación continua puede continuar indefinidamente, por ejemplo, permanentemente. Alternativamente, la aplicación continua puede ser durante un período mínimo, por ejemplo, la señal puede aplicarse continuamente durante por lo menos 5 días, o por lo menos 7 días.

40 En ciertas realizaciones del dispositivo, la inhibición en la actividad neural provocada por la aplicación de la señal (ya sea una inhibición, bloqueo u otra modulación de la actividad neural) es temporal/reversible. Es decir, tras cesar la señal, la actividad neural en el nervio vuelve sustancialmente a la actividad neural de referencia en el plazo de 1-60 segundos, o en el plazo de 1-60 minutos, o en el plazo de 1-24 horas, opcionalmente 1-12 horas, opcionalmente 1-6 horas, opcionalmente 1-4 horas, opcionalmente 1-2 horas, o en el plazo de 1-7 días, opcionalmente 1-4 días, opcionalmente 1-2 días,. En ciertas de tales realizaciones, la actividad neural vuelve de manera sustancial completamente a la actividad neural de referencia. Es decir, la actividad neural después del cese de la señal es sustancialmente la misma que la actividad neural antes de que se aplicase la señal, es decir, antes de la modulación.

50 En ciertas realizaciones alternativas, la inhibición en la actividad neural provocada por la aplicación de la señal es sustancialmente persistente. Es decir, tras el cese de la señal, la actividad neural en el nervio permanece sustancialmente igual que cuando se estaba aplicando la señal, es decir, la actividad neural durante y después de la modulación es sustancialmente la misma.

55 En ciertas realizaciones, la inhibición en la actividad neural provocada por la aplicación de la señal es parcialmente correctiva, preferiblemente sustancialmente correctiva. Es decir, tras el cese de la señal, la actividad neural en el nervio se asemeja más al patrón de potenciales de acción en el CSN observado en un sujeto sano que antes de la modulación, preferiblemente se asemeja de manera sustancial completamente al patrón de potenciales de acción en el CSN observado en un sujeto sano. En tales realizaciones, la modulación provocada por la señal puede ser cualquier modulación como se define en la presente. Por ejemplo, la aplicación de la señal puede dar como resultado un bloqueo en la actividad neural, y tras el cese de la señal, el patrón de potenciales de acción en el nervio se asemeja al patrón de potenciales de acción observado en un sujeto sano. A modo de ejemplo adicional, la aplicación de la señal puede dar como resultado una modulación tal que la actividad neural se asemeje al patrón de potenciales de acción observados en un sujeto sano, y tras el cese de la señal, el patrón de potenciales de acción en el nervio se asemeja al patrón de potenciales de acción observado en un sujeto sano. Se plantea la hipótesis de que

tal efecto correctivo es el resultado de un bucle de retroalimentación positiva, es decir, el estado de la enfermedad subyacente se trata como resultado de los métodos reivindicados y, por lo tanto, las señales quimiosensoriales a lo largo del CSN no son anormales y, por lo tanto, el estado de la enfermedad no se perpetúa por la actividad neural anormal del CSN.

5 En ciertas realizaciones, el dispositivo es adecuado para por lo menos una implantación parcial en el sujeto, de tal manera que por lo menos una parte del dispositivo se asienta dentro del cuerpo, preferiblemente en proximidad al CSN o cuerpo carotídeo al que se va a aplicar la señal. En tales realizaciones, partes del dispositivo, por ejemplo, el transductor y el controlador, pueden ser adecuadas para ser implantadas completamente en el
10 sujeto, de tal manera que la señal se puede aplicar al CSN o al cuerpo de la carótida, y otras partes del dispositivo pueden ser externas al cuerpo, por ejemplo, un elemento de entrada o un elemento de carga remota. En ciertas realizaciones, el dispositivo es adecuado para ser implantado completamente en el sujeto.

15 En ciertas realizaciones, el dispositivo comprende además uno o más de un elemento de fuente de alimentación, por ejemplo, una batería, y/o uno o más elementos de comunicación.

En la presente se divulga un método para tratar una afección asociada con un control de la glucosa deteriorado en un sujeto, el método comprendiendo implantar un dispositivo de acuerdo con el primer aspecto, colocar por lo menos un transductor del dispositivo en contacto de señalización con un CSN y/o cuerpo carotídeo del
20 sujeto, y activar el dispositivo.

También se divulga en la presente un método para inhibir la señalización neural en el CSN de un sujeto que comprende implantar en el sujeto un dispositivo de acuerdo con el primer aspecto, colocar por lo menos un transductor del aparato en contacto de señalización con un CSN o cuerpo carotídeo del sujeto y activar el aparato.
25 En ciertas realizaciones de este método, la inhibición de la señalización neural en el CSN mejora el control de la glucosa en el sujeto.

En tales realizaciones, el transductor está en contacto de señalización con el CSN o el cuerpo carotídeo cuando está colocado de tal manera que la señal puede aplicarse efectivamente al CSN o al cuerpo carotídeo. El
30 dispositivo se activa cuando el dispositivo se encuentra en un estado operativo tal que la señal se aplicará como se determine por el controlador.

En ciertas realizaciones de estos métodos, el método se aplica bilateralmente. Es decir, en tales realizaciones, un primer transductor se coloca en contacto de señalización con el nervio del seno carotídeo (CSN) izquierdo y/o el cuerpo carotídeo izquierdo de dicho sujeto para modular la actividad neural del CSN izquierdo en el
35 sujeto, y un segundo transductor se coloca en contacto de señalización con el nervio del seno carotídeo (CSN) derecho y/o el cuerpo carotídeo derecho de dicho sujeto para modular la actividad neural del CSN derecho en el sujeto. En ciertas de tales realizaciones, el primer y el segundo transductores son parte de un dispositivo de acuerdo con el tercer método divulgado en la presente. En tales realizaciones alternativas, el primer y el segundo transductores son parte de dispositivos separados de acuerdo con el tercer método divulgado en la presente.
40

La implementación de la invención (como se trata tanto anteriormente como a continuación) se apreciará aún más con referencia a las Figuras 1A-1C.

45 Las Figuras 1A-1C muestran cómo la invención puede llevarse a cabo usando uno o más dispositivos de neuromodulación que se implantan en, localizan en, o disponen de otro modo con respecto a un sujeto 200 para llevar a cabo cualquiera de los varios métodos descritos en la presente. De esta manera, pueden usarse uno o más dispositivos de neuromodulación para tratar una afección asociada con un control deteriorado de la glucosa en un sujeto, modulando la actividad neural aferente del nervio del seno carotídeo.
50

En cada una de los Figuras 1A-1C se proporciona un dispositivo de neuromodulación separado 100', 100" con respecto a cada uno de los nervios del seno carotídeo izquierdo y derecho, aunque como se ha tratado anteriormente, un dispositivo podría proporcionarse o usarse con respecto a solo uno de los nervios izquierdo y derecho. Cada uno de tales dispositivos de neuromodulación puede implantarse total o parcialmente en el sujeto, o localizarse de otra manera, para proporcionar la neuromodulación del nervio del seno carotídeo respectivo, cuerpo del seno carotídeo, o ambos. La Figura 1A también muestra esquemáticamente los componentes de uno de los dispositivos de neuromodulación 100, en el que el dispositivo comprende varios elementos, componentes o funciones agrupados juntas en una sola unidad e implantados en el sujeto 200. Un primer elemento es un transductor 102 que se muestra en la proximidad a un nervio del seno carotídeo 90 del sujeto. El transductor 102
55 puede ser operado por un elemento controlador 104. El dispositivo puede comprender uno o más elementos adicionales como un elemento de comunicación 106, un elemento detector 108, un elemento de fuente de alimentación 110 y demás. Cada uno de los dispositivos de neuromodulación izquierdo y derecho 100', 100" puede funcionar independientemente, o pueden funcionar en comunicación entre sí, por ejemplo, usando los elementos de comunicación respectivos 106.
60
65

Cada dispositivo de neuromodulación 100', 100" puede llevar a cabo la neuromodulación requerida independientemente, o en respuesta a una o más señales de control. Tal señal de control puede ser proporcionada por el controlador 104 de acuerdo con un algoritmo, en respuesta a la salida de uno o más elementos detectores 108, y/o en respuesta a las comunicaciones de una o más fuentes externas recibidas usando el elemento de comunicaciones. Como se trata en la presente, el elemento(s) detector podría responder a una variedad de diferentes parámetros fisiológicos.

La Figura 1B ilustra algunas formas en las que el dispositivo de la Figura 1A puede ser distribuido de manera diferente. Por ejemplo, en la Figura 1B los dispositivos de neuromodulación 100', 100" comprenden transductores 102 implantados proximalmente a los nervios del seno carotídeo 90 o cuerpos, pero otros elementos como un controlador 104, un elemento de comunicación 106 y una fuente de alimentación 110 se implementan en una unidad de control separada 30 que también puede implantarse o ser llevada por el sujeto. La unidad de control 130 controla luego los transductores en ambos dispositivos de neuromodulación a través de conexiones 132 que pueden, por ejemplo, comprender cables eléctricos y/o fibras ópticas para suministrar señales y/o energía a los transductores.

En la disposición de la Figura 1B uno o más detectores 108 están localizados separadamente de la unidad de control, aunque uno o más de estos detectores también podrían localizarse, o en vez de, dentro de la unidad de control 130 y/o en uno o ambos dispositivos de neuromodulación 100', 100". Los detectores pueden usarse para detectar uno o más parámetros fisiológicos del sujeto, y el elemento controlador o la unidad de control hace luego que los transductores apliquen la señal en respuesta al parámetro(s) detectado, por ejemplo solo cuando un parámetro fisiológico detectado cumple o supera un valor umbral predefinido. Los parámetros fisiológicos que podrían detectarse para tales propósitos incluyen tono simpático, concentración de insulina en plasma, sensibilidad a la insulina, concentración de glucosa en plasma, tolerancia a la glucosa, concentración de catecolamina en plasma, concentración de catecolamina en los tejidos, concentración en plasma de HbA1c y concentración de triglicéridos en plasma. De manera similar, un parámetro fisiológico detectado podría ser un potencial de acción o un patrón de potenciales de acción en un nervio del sujeto, por ejemplo un nervio eferente o más particularmente un nervio simpático, en el que el potencial de acción o el patrón de potenciales de acción está asociado con la afección a tratar. En la presente se demuestra que la actividad neural en el CSN se incrementa en animales en un estado prediabético y, por tanto, en una realización, el o cada detector 108 puede localizarse en o próximo al CSN, para detectar el potencial de acción o el patrón de potenciales de acción en el CSN, como indicativo de un estado de enfermedad. En una realización, el detector 108 puede implantarse unilateralmente en o proximal a uno (es decir, izquierdo o derecho) del CSN (o, de manera análoga, al CB, o la ramificación del nervio glossofaríngeo hacia el CSN/CB, o la ramificación quimiosensorial del CSN), y el o cada transductor 102 pueden implantarse en o proximalmente al otro del CSN (o nervios análogos).

Son por supuesto posibles una variedad de otras formas en que los varios elementos funcionales podrían localizarse y agruparse en los dispositivos de neuromodulación, una unidad de control 130 y en cualquier otro lugar son. Por ejemplo, uno o más sensores de la Figura 1B podrían usarse en la disposición de Figuras 1A o 1C u otras disposiciones.

La Figura 1C ilustra algunas maneras en que alguna funcionalidad del dispositivo de las Figuras 1A o 1B se proporciona no implantado en el sujeto. Por ejemplo, en la Figura 1C se proporciona una fuente de alimentación externa 140 que puede proporcionar alimentación a los elementos implantados del dispositivo de manera familiar al experto, y un controlador externo 150 proporciona parte o toda la funcionalidad del controlador 104, y/o proporciona otros aspectos de control del dispositivo, y/o proporciona lectura de datos desde el dispositivo, y/o proporciona una característica de entrada de datos 152. La capacidad de entrada de datos podría usarse por un sujeto u otro operario de varias maneras, por ejemplo, para introducir datos relacionados con las actividades actuales o esperadas del sujeto como dormir, comer o hacer ejercicio físico.

Cada dispositivo de neuromodulación puede adaptarse para llevar a cabo la neuromodulación requerida usando uno o más modos físicos de funcionamiento que típicamente involucran aplicar una señal a un cuerpo carotídeo o nervio sinusal, tal señal implica generalmente una transferencia de energía hacia (o desde) el cuerpo o nervio. Como ya se ha tratado, tales modos pueden comprender modular el nervio o cuerpo del seno carotídeo usando una señal eléctrica, una señal óptica, un ultrasonido u otra señal mecánica, una señal térmica, una señal magnética o electromagnética, o algún otro uso de energía para llevar a cabo la modulación requerida. Tales señales pueden ser señales no destructivas. Tal modulación puede comprender aumentar, inhibir o cambiar de otro modo el patrón de actividad neural en el nervio o el cuerpo. Con este propósito, el transductor 90 ilustrado en la Figura 1A podría estar compuesto por uno o más electrodos, una o más fuentes de fotones, uno o más transductores de ultrasonido, una o más fuentes de calor, o uno o más tipos de transductores dispuestos para poner en efecto la neuromodulación requerida.

El dispositivo(s) de modulación neural puede estar dispuesto para inhibir la actividad neural de un nervio del seno carotídeo o un cuerpo carotídeo usando el transductor(s) para aplicar una señal eléctrica, por ejemplo, un voltaje o una corriente, por ejemplo, una corriente continua (CC), como una corriente continua de carga equilibrada,

o una forma de onda de CA, o ambas. En tales realizaciones, los transductores configurados para aplicar la señal eléctrica son electrodos.

En ciertas realizaciones, la señal eléctrica aplicada por el uno o más transductores tiene una frecuencia de 0,5 a 100 kHz, opcionalmente de 1 a 50 kHz, opcionalmente de 5 a 50 kHz. En ciertas realizaciones, la señal tiene una frecuencia de 25 a 55 kHz, opcionalmente de 30-50 kHz. En ciertas realizaciones, la señal tiene una frecuencia de 5-10 KHz. En ciertas realizaciones, la señal eléctrica tiene una frecuencia superior a 20 kHz, opcionalmente por lo menos 25 kHz, opcionalmente por lo menos 30 kHz. En ciertas realizaciones, la señal tiene una frecuencia de 30 kHz, 40 kHz o 50 kHz.

En ciertas realizaciones, una respuesta de aparición como resultado de la señal que se está aplicando puede evitarse si la señal no tiene una frecuencia de 20 kHz o menos, por ejemplo, 1-20 kHz o 1-10 kHz.

En ciertas realizaciones, la forma de onda de CC o la forma de onda de CC pueden ser una forma de onda cuadrada, sinusoidal, triangular o compleja. La forma de onda de CC puede alternativamente ser una forma de onda de amplitud constante. En ciertas realizaciones, la señal eléctrica es una forma de onda sinusoidal de CA.

El experto en la técnica apreciará que la amplitud de corriente de una señal eléctrica aplicada necesaria para lograr la neuromodulación pretendida dependerá del posicionamiento del electrodo y de las características electrofisiológicas asociadas (por ejemplo, impedancia). Está dentro de la capacidad del experto en la técnica determinar la amplitud de corriente apropiada para lograr la neuromodulación pretendida en un sujeto determinado. Por ejemplo, el experto en la técnica conoce métodos adecuados para monitorizar el perfil de actividad neural inducido por la neuromodulación.

En ciertas realizaciones, la señal eléctrica tiene una corriente de 0,1-10 mA, opcionalmente de 0,5-5mA, opcionalmente de 1mA-2mA, opcionalmente de 1mA o 2mA.

En ciertas realizaciones, la señal es una señal eléctrica que comprende una forma de onda sinusoidal de CA que tiene una frecuencia de más de 25 kHz, opcionalmente 30-50 kHz.

En aquellas realizaciones en las que uno o más transductores son electrodos, el electrodo puede ser un electrodo bipolar, o un electrodo tripolar. El electrodo puede ser un electrodo de manguito o un electrodo de alambre.

Los métodos térmicos de neuromodulación típicamente manipulan la temperatura de un nervio para inhibir la propagación de la señal. Por ejemplo, Patberg et al. (El bloqueo de la conducción de impulsos en nervios periféricos por enfriamiento local como una rutina en la experimentación con animales. *Journal of Neuroscience Methods* 1984; 10:267-75) expone cómo enfriar un nervio bloquea la conducción de señales sin una respuesta de inicio, el bloqueo siendo tanto reversible como de acción rápida, con inicios de hasta decenas de segundos. El calentamiento del nervio también puede usarse para bloquear la conducción, y es generalmente más fácil de implementar en un transductor o dispositivo implantable pequeño o localizado, por ejemplo, usando radiación infrarroja de un diodo láser o una fuente de calor térmico como un elemento eléctricamente resistivo, que puede usarse para proporcionar un efecto de calentamiento rápido, reversible y espacialmente muy localizado (ver, por ejemplo, Duke et al. *J neural Eng.* junio 2012; 9(3): 036003. Variabilidad espacial y temporal en respuesta a la estimulación electro-óptica híbrida). Se puede proporcionar calentamiento o enfriamiento, o ambos, usando un elemento Peltier.

En ciertas realizaciones en las que la señal aplicada por el uno o más transductores es una señal térmica, la señal reduce la temperatura del nervio (es decir, enfría el nervio). En ciertas de tales realizaciones, el nervio se enfría a 14° C o menos para inhibir parcialmente la actividad neural, o a 6° C o menos, por ejemplo 2° C, para inhibir completamente la actividad neural. En tales realizaciones, es preferible no provocar daño al nervio. En ciertas realizaciones alternativas, la señal aumenta la temperatura del nervio (es decir, calienta el nervio). En ciertas realizaciones, la actividad neural se inhibe aumentando el nervio en por lo menos 5° C, por ejemplo en 5° C, 6° C, 7° C, 8° C. En ciertas realizaciones, la señal calienta y enfría el nervio, simultáneamente en localizaciones diferentes en el nervio, o secuencialmente en la misma localización o una diferente en el nervio.

En aquellas realizaciones en las que la señal aplicada por el uno o más transductores es una señal térmica, por lo menos uno de los uno o más transductores es un transductor configurado para aplicar una señal térmica. En ciertas de tales realizaciones, todos los transductores están configurados para aplicar una señal térmica, opcionalmente la misma señal térmica.

En ciertas realizaciones, uno o más de los uno o más transductores comprenden un elemento Peltier configurado para aplicar una señal térmica, opcionalmente todos de los uno o más transductores comprenden un elemento Peltier. En ciertas realizaciones, uno o más de los uno o más transductores comprenden un diodo láser configurado para aplicar una señal térmica, opcionalmente, todos de los uno o más transductores comprenden un diodo láser configurado para aplicar una señal térmica. En ciertas realizaciones, uno o más de los uno o más

transductores comprenden un elemento eléctricamente resistivo configurado para aplicar una señal térmica, opcionalmente todos de los uno o más transductores comprenden un elemento eléctricamente resistivo configurado para aplicar una señal térmica.

5 La optogenética es una técnica que modifica genéticamente las células para expresar características fotosensibles, que luego pueden activarse con luz para modular la función celular. Se han desarrollado muchas herramientas optogenéticas diferentes que pueden usarse para inhibir la activación neural. Se ha compilado una lista de herramientas optogenéticas para suprimir la actividad neural (Epilepsia. 9 de octubre de 2014 . Doi: 10.1111/epi.12804. Evaluación de WONOEP: Herramientas optogenéticas para suprimir las convulsiones y explorar los mecanismos de la epileptogénesis. Ritter LM et al.). El amonio acrilamina-azobenceno-cuaternario (AAQ) es un ligando fotocromático que bloquea muchos tipos de canales K⁺ y en la configuración cis, el alivio del bloqueo del canal K⁺ inhibe la activación (Nat Neurosci. julio 2013; 16(7): 816-23. doi: 10.1038/nn.3424. Farmacología optogenética para el control de proteínas de señalización neuronal nativas. Kramer RH et al.).

15 En ciertas realizaciones, la señal aplicada por el uno o más transductores es una señal electromagnética, opcionalmente una señal óptica. En ciertas de tales realizaciones, el uno o más transductores comprenden un láser y/o un diodo emisor de luz configurado para aplicar la señal óptica. En ciertas de tales realizaciones, la señal óptica (por ejemplo, la señal láser) tiene una densidad de energía de 500 mW/cm² a 900 W/cm². En ciertas realizaciones alternativas, la señal es una señal magnética. En ciertas de tales realizaciones, la señal magnética es una señal bifásica con una frecuencia de 5-15Hz, opcionalmente 10Hz. En ciertas de tales realizaciones, la señal tiene una duración de pulso de 1-1000µS, por ejemplo 500µS.

25 En ciertas realizaciones, la señal aplicada por el uno o más transductores es una señal electromagnética, opcionalmente una señal óptica. En ciertas de tales realizaciones, el uno o más transductores comprenden un láser y/o un diodo emisor de luz configurado para aplicar la señal óptica. En ciertas de tales realizaciones, la señal óptica (por ejemplo, la señal láser) tiene una densidad de energía de 500 mW/cm² a 900 W/cm². En ciertas realizaciones alternativas, la señal es una señal magnética. En ciertas de tales realizaciones, la señal magnética es una señal bifásica con una frecuencia de 5-15Hz, opcionalmente 10Hz. En ciertas de tales realizaciones, la señal tiene una duración de pulso de 1-1000µS, por ejemplo 500µS.

30 Las formas mecánicas de neuromodulación pueden incluir el uso de ultrasonidos que puede implementarse convenientemente usando transductores de ultrasonidos externos en lugar de implantados. Otras formas de neuromodulación mecánica incluyen el uso de la presión (por ejemplo, ver "Los efectos de la compresión sobre la conducción en los axones mielinizados del nervio ciático de rana aislada" por Robert Fern y P.J. Harrison Br.j. Anaesth. (1975), 47, 1123).

35 En ciertas realizaciones, la señal aplicada por el uno o más transductores es una señal mecánica. En ciertas realizaciones, la señal mecánica es una señal de presión. En ciertas de tales realizaciones, el transductor hace que se aplique una presión de por lo menos 250 mmHg al nervio, inhibiendo de este modo la actividad neural. En ciertas realizaciones alternativas, la señal es una señal ultrasónica. En ciertas de tales realizaciones, la señal ultrasónica tiene una frecuencia de 0,5-2,0MHz, opcionalmente de 0,5-1,5MHz, opcionalmente de 1,1MHz. En ciertas realizaciones, la señal ultrasónica tiene una densidad de 10-100 W/cm², por ejemplo 13,6 W/cm² o 93 W/cm².

45 Algunas otras formas eléctricas de neuromodulación pueden usar formas de onda de corriente continua (CC) o de corriente alterna (CA) aplicadas a un nervio usando uno o más electrodos. Un bloqueo de CC puede lograrse incrementando gradualmente la amplitud de la forma de onda de CC (Bhadra y Kilgore, IEEE Transactions on Neural systems and rehabilitation engineering, 2004 12(3) pp313-324).

50 Algunas otras técnicas de CA incluyen HFAC o KHFAc (alta frecuencia o frecuencia de kilohercio) para proporcionar un bloqueo reversible (por ejemplo, ver Kilgore y Badra, 2004, Medical and Biological Engineering and Computing, mayo; 42(3): 394-406. Bloqueo de la conducción nerviosa usando corriente alterna de alta frecuencia. Kilgore KL, Bhadra N.). En el trabajo de Kilgore y Bhadra, una forma de onda propuesta fue sinusoidal o rectangular a 3-5 kHz, y las amplitudes de señal típicas que produjeron el bloqueo fueron de 3-5 voltios o de 0,5 a 2,0 mili amperios pico a pico.

55 La HFAC puede aplicarse típicamente a una frecuencia de entre 1 y 50 kHz a un ciclo de trabajo del 100% (Bhadra, N. et al., Journal of Computational Neuroscience, 2007, 22(3), pp 313-326). Los métodos para bloquear selectivamente la actividad de un nervio mediante la aplicación de una forma de onda que tiene una frecuencia de 5-10 kHz se describen en la US 7.389.145. De manera similar, la US 8.731.676 describe un método para mejorar el dolor del nervio sensorial aplicando una forma de onda de frecuencia de 5 a 50 kHz a un nervio.

60 Algunos sistemas de bloqueo de nervios disponibles comercialmente incluyen el sistema Maestro (RTM) disponible de Enteromedics Inc. de Minnesota, Estados Unidos. Dispositivos de neuromodulación similares son tratados de manera más general en la US2014/214129 y en otros sitios.

65

En la presente también se divulga un método para tratar una afección asociada con un control de la glucosa deteriorado en un sujeto, el método comprendiendo aplicar una señal a un nervio del seno carotídeo (CSN) y/o un cuerpo carotídeo de dicho sujeto para modular la actividad neural de un CSN en el sujeto. En ciertas realizaciones, esto puede lograrse aplicando la señal por un dispositivo de neuromodulación que comprende uno o más transductores para aplicar la señal. En ciertas realizaciones preferidas, el dispositivo de neuromodulación se implanta por lo menos parcialmente en el sujeto. En ciertas realizaciones preferidas, el dispositivo de neuromodulación se implanta totalmente en el sujeto.

Como sabe el experto en la técnica, cada sujeto mamífero individual tiene un cuerpo carotídeo izquierdo y derecho, cada cuerpo carotídeo teniendo un CSN asociado. El CSN transporta señales nerviosas aferentes desde el cuerpo carotídeo al cerebro. Por lo tanto, en los métodos de acuerdo con la divulgación, la señal puede aplicarse directamente a una parte o a la totalidad de uno o ambos CSN para modular la actividad neural en ese o esos CSN. Alternativamente, la señal puede aplicarse a una parte o a la totalidad de uno o ambos cuerpos carotídeos asociados con los CSN para modular las señales nerviosas aferentes transportadas desde el cuerpo o cuerpos carotídeos al nervio glossofaríngeo y el tronco cerebral. Alternativamente, la señal puede aplicarse a una parte o a la totalidad de tanto el cuerpo carotídeo como el CSN asociado, unilateral o bilateralmente.

En ciertas realizaciones del método, la afección asociada con el control de glucosa deteriorado es una afección asociada con la resistencia a la insulina. Los ejemplos de afecciones asociadas con el control de la glucosa deteriorado incluyen el síndrome metabólico, la diabetes tipo 2, la obesidad, la hipertensión, la dislipidemia, el síndrome de apnea del sueño y otros trastornos metabólicos. En ciertas realizaciones, la afección tratada por los métodos es por lo menos una del grupo que consiste de síndrome metabólico, diabetes tipo 2, obesidad y dislipidemia. El experto en la técnica apreciará que cualquier sujeto puede presentar una o más afecciones asociadas con un control de la glucosa deteriorado y que el método puede usarse para tratar una o más o todas de esas afecciones.

En ciertas realizaciones del método, el tratamiento de la afección está indicado por una mejora en un parámetro fisiológico medible, por ejemplo, reducción del tono simpático, aumento de la sensibilidad a la insulina, aumento de la tolerancia a la glucosa, reducción de la masa de grasa total, reducción de la masa de grasa visceral, reducción de la masa de grasa subcutánea, reducción de las catecolaminas en plasma, reducción de las catecolaminas en tejidos, reducción de las metanefrinas en la orina, reducción de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) o reducción de la concentración de triglicéridos en circulación. En ciertas de tales realizaciones, el parámetro fisiológico medible es por lo menos uno del grupo que consiste de: tono simpático, sensibilidad a la insulina, sensibilidad a la glucosa, masa de grasa total, masa de grasa visceral, masa de grasa subcutánea, contenido de catecolaminas en plasma, contenido de catecolaminas en tejidos, contenido de metanefrinas en orina y niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c). En tales realizaciones, se entiende que es la actividad neural en los nervios simpáticos y/o el neurotransmisor simpático asociado medidos en compartimentos de tejido sistémico o local en el sistema nervioso simpático.

El experto en la técnica apreciará los métodos adecuados para determinar el valor de cualquier parámetro dado. A modo de ejemplo, un aumento en la frecuencia cardíaca y/o la presión arterial durante un período de por lo menos 24 horas es típicamente indicativo de un tono simpático aumentado, al igual que una variabilidad de la frecuencia cardíaca aberrante, excedente de norepinefrina cardíaca o renal, microneurografía de la piel o músculos y norepinefrina en plasma/ orina. A modo de ejemplo adicional, la sensibilidad a la insulina puede medirse mediante el índice HOMA o una pinza hiperinsulinémica. A modo de ejemplo adicional, la masa de grasa total puede determinarse por bioimpedancia. A modo de ejemplo adicional, la grasa visceral puede determinarse indirectamente midiendo el perímetro abdominal. El experto en la técnica apreciará otros métodos adecuados para determinar el valor de cualquier parámetro dado.

En ciertas realizaciones del método, el tratamiento de la afección está indicado por una mejora en el perfil de la actividad neural en el CSN'. Es decir, el tratamiento de la afección está indicado por la actividad neural en el CSN que se aproxima a la actividad neural en un individuo sano.

En ciertas realizaciones, la respuesta fisiológica puede ser temporal. Es decir, tras el cese de la señal, el parámetro fisiológico medido en el que se indujo una mejora por la señal vuelve sustancialmente a la actividad neural de referencia en el plazo de 1-60 segundos, o en el plazo de 1-60 minutos, o en el plazo de 1-24 horas, opcionalmente 1 -12 horas, opcionalmente 1-6 horas, opcionalmente 1-4 horas, opcionalmente 1-2 horas, o en el plazo de 1-7 días, opcionalmente 1-4 días, opcionalmente 1-2 días. En algunos casos, el parámetro fisiológico vuelve de manera sustancial completamente a la actividad neural de referencia. Es decir, el valor del parámetro fisiológico después del cese de la señal es sustancialmente el mismo que el valor del parámetro fisiológico antes de que se aplicase la señal, es decir, antes de la modulación.

En ciertas realizaciones, la respuesta fisiológica puede ser persistente. Es decir, tras el cese de la señal, el valor del parámetro fisiológico medible permanece sustancialmente igual que cuando se estaba aplicando la señal, es decir, el valor del parámetro fisiológico durante y después de la modulación es sustancialmente el mismo.

En ciertas realizaciones, la respuesta fisiológica puede ser correctiva. Es decir, tras el cese de la señal, el valor del parámetro fisiológico medible se asemeja más estrechamente al valor de ese parámetro observado en un sujeto sano que antes de la modulación, preferiblemente se asemeja de manera sustancial completamente al valor de ese parámetro observado en un sujeto sano.

En ciertas realizaciones del método, el método no afecta la función de regulación cardiopulmonar del cuerpo carotídeo y el CSN. En realizaciones particulares, el método no afecta a uno o más parámetros fisiológicos en el sujeto seleccionados del grupo que consiste de: pO₂, pCO₂, presión sanguínea, demanda de oxígeno y respuestas cardio-respiratorias al ejercicio y la altitud. El experto en la técnica apreciará métodos adecuados para determinar el valor de cualquier parámetro dado.

De acuerdo con el método de la divulgación, la aplicación de la señal da como resultado que la actividad neural en por lo menos parte del CSN se reduce en comparación con la actividad neural de referencia en esa parte del nervio. Dicha reducción en la actividad podría ser igualmente a través de todo el nervio, en cuyo caso la actividad neural se reduciría en todo el nervio. Por lo tanto, en ciertas de tales realizaciones, un resultado de aplicar la señal es por lo menos una inhibición parcial de la actividad neural en el CSN. En ciertas de tales realizaciones, un resultado de aplicar la señal es por lo menos una inhibición parcial de la actividad neural en la ramificación de quimiorreceptores del CSN. En ciertas de tales realizaciones, un resultado de aplicar la señal es una inhibición total de la actividad neural en la ramificación de quimiorreceptores del CSN. En ciertas realizaciones, un resultado de aplicar la señal es la inhibición total de la actividad neural en el CSN. De manera análoga, en ciertas realizaciones, la modulación en la actividad neural como resultado de aplicar la señal es la inhibición de la actividad neural desde el seno carotídeo/cuerpo carotídeo al nervio glossofaríngeo y el tronco cerebral, de tal manera que la actividad neural que está asociada con el CSN/CB en el CSN, el nervio glossofaríngeo o el tronco cerebral se reduce en comparación con la actividad neural previa al tratamiento asociada con el seno carotídeo/cuerpo carotídeo en esa parte del nervio.

En ciertas realizaciones del método, la modulación en la actividad neural como resultado de aplicar la señal es un bloqueo en la actividad neural en el CSN. Es decir, en tales realizaciones, la aplicación de la señal bloquea los potenciales de acción para que no se desplacen más allá del punto del bloqueo en por lo menos una parte del CSN. En ciertas de tales realizaciones, la modulación es un bloqueo parcial. En ciertas realizaciones alternativas, la modulación es un bloqueo completo.

En ciertas realizaciones del método, la modulación en la actividad neural como resultado de aplicar la señal es una alteración del patrón de potenciales de acción en el CSN. En ciertas de tales realizaciones, la actividad neural se modula de tal manera que el patrón resultante de potenciales de acción en el CSN se asemeja al patrón de potenciales de acción en el CSN observado en un sujeto sano.

En ciertas realizaciones del método, la señal se aplica intermitentemente. En ciertas de tales realizaciones, la señal se aplica continuamente durante por lo menos 5 días, opcionalmente por lo menos 7 días, antes de cesar. Es decir, para tal aplicación intermitente de la señal, la señal se aplica continuamente durante por lo menos 5 días (opcionalmente 7 días), luego la aplicación cesa durante un período (por ejemplo, 1 día, 2 días, 3 días, 1 semana, 2 semanas, 1 mes) antes de que la señal se vuelva a aplicar continuamente durante por lo menos 5 días (opcionalmente 7 días).

En ciertas de tales realizaciones en las que la señal se aplica intermitentemente, la señal se aplica durante un primer período de tiempo, luego se detiene durante un segundo período de tiempo, luego se vuelve a aplicar durante un tercer período de tiempo y luego se detiene durante un cuarto período de tiempo. En tal realización, el primer, el segundo, el tercer y el cuarto periodos se secuencial y consecutivamente. La serie del primer, segundo, tercer y cuarto períodos equivale a un ciclo de aplicación. En ciertas de tales realizaciones, pueden ejecutarse múltiples ciclos de aplicación consecutivamente de tal manera que la señal se aplica en fases, entre las cuales se aplica la señal ho.

En tales realizaciones, la duración del primer, segundo, tercer y cuarto períodos de tiempo se selecciona independientemente. Es decir, la duración de cada período de tiempo puede ser igual o diferente a cualquiera de los otros períodos de tiempo. En ciertas de tales realizaciones, la duración de cada uno del primer, segundo, tercer y cuarto períodos de tiempo puede ser cualquier tiempo de 1 segundo (s) a 10 días (d), 2s a 7d, 3s a 4d, 5s a 24 horas (24 h), de 30 s a 12 h, de 1 min a 12 h, de 5 min a 8 h, de 5 min a 6 h, de 10 min a 6 h, de 10 min a 4 h, de 30 min a 4 h, de 1 h a 4 h. En ciertas realizaciones, la duración de cada uno del primer, segundo, tercer y cuarto períodos de tiempo es de 5s, 10s, 30s, 60s, 2 min, 5 min, 10 min, 20 min, 30 min, 40 min, 50 min, 60 min, 90 min, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h, 6 h, 7 h, 8 h, 9 h, 10 h, 11 h, 12 h, 13 h, 14 h, 15 h, 16 h, 17 h, 18 h, 19 h, 20 h, 21 h, 22 h, 23 h, 24 h, 2d, 3d, 4d, 5d, 6d, 7d.

En ciertas realizaciones en las que la señal se aplica intermitentemente, la señal se aplica durante una cantidad específica de tiempo por día. En ciertas de tales realizaciones, la señal se aplica durante 10 min, 20 min, 30 min, 40 min, 50 min, 60 min, 90 min, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h, 6 h, 7 h, 8 h, 9 h, 10 h, 11 h, 12 h, 13 h, 14 h, 15 h, 16 h, 17 h,

18 h, 19 h, 20 h, 21 h, 22 h, 23 h por día. En ciertas de tales realizaciones, la señal se aplica continuamente durante la cantidad de tiempo especificada. En ciertas de tales realizaciones alternativas, la señal puede aplicarse discontinuamente a lo largo del día, siempre que el tiempo total de la aplicación sea el tiempo especificado.

5 En ciertas realizaciones en las que la señal se aplica intermitentemente, la señal se aplica solo cuando el sujeto está en un estado específico. En ciertas de tales realizaciones, la señal se aplica solo cuando el sujeto está despierto. En ciertas realizaciones alternativas, la señal se aplica solo cuando el sujeto está dormido. En ciertas realizaciones, la señal se aplica antes y/o después de la ingestión de alimentos. En ciertas realizaciones, la señal se aplica antes y/o después de que el sujeto realice ejercicio. En tales realizaciones, el estado del sujeto (es decir, si el
10 sujeto está despierto, dormido, antes o después de comer, o antes o después de hacer ejercicio) puede ser indicado por el sujeto. En tales realizaciones alternativas, el estado del sujeto puede detectarse independientemente de cualquier entrada del sujeto. En ciertas realizaciones en las que la señal se aplica mediante un dispositivo de neurodimulación, el dispositivo comprende además un detector configurado para detectar el estado del sujeto, en el que la señal se aplica solo cuando el detector detecta que el sujeto está en el estado específico.

15 En ciertas realizaciones alternativas, el controlador hace que la señal se aplique continuamente al CSN y/o al cuerpo carotídeo. Se apreciará que en realizaciones en las que la señal es una serie de pulsos, los espacios entre los pulsos no significan que la señal no se aplique continuamente. Dicha aplicación continua puede continuar indefinidamente, por ejemplo, permanentemente. Alternativamente, la aplicación continua puede ser durante un período mínimo, por ejemplo, la señal puede aplicarse continuamente durante por lo menos 5 días, o por lo menos 7 días.

20 En ciertas realizaciones del método, la modulación en la actividad neural provocada por la aplicación de la señal (ya sea una inhibición, bloqueo u otra modulación de la actividad neural) es temporal/reversible. Es decir, tras el cese de la señal, la actividad neural en el nervio vuelve sustancialmente a la actividad neural de referencia en el plazo de 1-60 segundos, o en el plazo de 1-60 minutos, o en el plazo de 1-7 días, opcionalmente 1-4 días, opcionalmente 1-2 días, o en el plazo de 1-24 horas, opcionalmente 1-12 horas, opcionalmente 1-6 horas, opcionalmente 1-4 horas, opcionalmente 1-2 horas. En ciertas de tales realizaciones, la actividad neural vuelve de manera sustancial completamente a la actividad neural de referencia. Es decir, la actividad neural después del cese
25 de la señal es sustancialmente la misma que la actividad neural antes de que se aplique la señal, es decir, antes de la modulación.

30 En ciertas realizaciones alternativas del método, la modulación en la actividad neural provocada por la aplicación de la señal es sustancialmente persistente. Es decir, tras cesar la señal, la actividad neural en el nervio permanece sustancialmente igual que cuando se estaba aplicando la señal, es decir, la actividad neural durante y después de la modulación es sustancialmente la misma.

35 En ciertas realizaciones del método, la modulación en la actividad neural provocada por la aplicación de la señal es parcialmente correctiva, preferiblemente sustancialmente correctiva. Es decir, tras cesar la señal, la actividad neural en el nervio se asemeja más estrechamente al patrón de potenciales de acción en el CSN observado en un sujeto sano que antes de la modulación, preferiblemente se asemeja de manera sustancial completamente al patrón de potenciales de acción en el CSN observado en un sujeto sano. En tales realizaciones, la modulación provocada por la señal puede ser cualquier modulación como se define en la presente. Por ejemplo, la aplicación de la señal puede dar como resultado un bloqueo en la actividad neural, y tras cesar la señal, el patrón de potenciales de acción en el nervio se asemeja al patrón de potenciales de acción observado en un sujeto sano. A modo de ejemplo adicional, la aplicación de la señal puede dar como resultado una modulación tal que la actividad neural se asemeja al patrón de potenciales de acción observado en un sujeto sano, y tras cesar la señal, el patrón de potenciales de acción en el nervio se asemeja al patrón de potenciales de acción observado en un sujeto sano. Se plantea la hipótesis de que tal efecto correctivo es el resultado de un bucle de retroalimentación positivo, es decir, el estado de la enfermedad subyacente se trata como resultado de los métodos reivindicados y, por lo tanto, las señales quimiosensoriales a lo largo del CSN no son anormales y, por lo tanto, el estado de la enfermedad no se perpetúa por la actividad neural del CSN anormal.

40 En ciertas realizaciones del método de acuerdo con la divulgación, el método comprende además el paso de detectar uno o más parámetros fisiológicos del sujeto, en donde la señal se aplica solo cuando el parámetro fisiológico detectado cumple o excede un valor umbral predefinido. En tales realizaciones en las que se detecta más de un parámetro fisiológico, la señal puede aplicarse cuando cualquiera de los parámetros detectados cumple o excede su valor umbral, alternativamente solo cuando todos los parámetros detectados cumplen o exceden sus valores umbral. En ciertas realizaciones en las que la señal se aplica mediante un dispositivo de neuromodulación, el dispositivo comprende además por lo menos un detector configurado para detectar uno o más parámetros fisiológicos.

45 En ciertas realizaciones del método, el uno o más parámetros fisiológicos detectados son uno o más del grupo que consiste de: tono simpático, concentración de insulina en plasma, sensibilidad a la insulina, concentración de glucosa en plasma, tolerancia a la glucosa, masa de grasa total, masa de grasa visceral, contenido de
50

catecolaminas en plasma (es decir, una o más de epinefrina, norepinefrina, metanefrina, normetanefrina y dopamina), contenido de catecolaminas tisulares, contenido de metanefrinas en la orina, contenido de HbA1c en plasma y una reducción en la concentración de triglicéridos circulantes.

5 A modo de ejemplo, un contenido típico de HbA1c en un sujeto humano sano estaría entre 20-42 mmol/mol (4-6% de Hb total). Un contenido de HbA1c que exceda de 42 mmol/mol puede ser indicativo de un estado diabético.

10 En ciertas realizaciones, el uno o más parámetros fisiológicos detectados son uno o más del grupo que consiste de: tono simpático, concentración de insulina en plasma, concentración de glucosa en plasma, concentración de catecolaminas en plasma (es decir, una o más de epinefrina, norepinefrina, metanefrina, normetanefrina), catecolaminas en tejidos, y contenido de HbA1c en plasma.

15 En ciertas realizaciones, el parámetro fisiológico detectado es un potencial de acción o patrón de potenciales de acción en un nervio del sujeto, en donde el potencial de acción o patrón de potenciales de acción está asociado con la afección asociada con una respuesta a la glucosa deteriorada que se va a tratar. En ciertas realizaciones, el nervio es un nervio simpático.

20 En ciertas de tales realizaciones, el nervio es un nervio simpático aferente. En ciertas de tales realizaciones, el nervio es el CSN. En esta realización, el patrón detectado de potenciales de acción puede estar asociado con una respuesta deteriorada a la glucosa. En ciertas de tales realizaciones alternativas, el nervio es un nervio aferente implicado en la regulación metabólica, por ejemplo, los nervios aferentes del hígado o del tracto GI.

25 En ciertas de tales realizaciones alternativas, el nervio es un nervio simpático eferente, opcionalmente el nervio peroneo, el nervio ciático (o una o más ramificaciones del mismo), o terminales nerviosas simpáticas musculares. En ciertas de tales realizaciones, el nervio es el nervio ciático. En ciertas de tales realizaciones, el nervio es el nervio renal.

30 Se apreciará que pueden detectar se dos cualquiera o más de los parámetros fisiológicos indicados en paralelo o consecutivamente. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, el patrón de potenciales de acción en el CSN puede detectarse al mismo tiempo que la tolerancia a la glucosa.

En ciertas de tales realizaciones, una vez aplicada por primera vez, la señal puede aplicarse intermitente o permanentemente, como se describe en las realizaciones anteriores.

35 Como se ha demostrado en la presente, detener o inhibir la señalización neural en un CSN (es decir, modulación unilateral) es suficiente para restaurar por lo menos parcialmente la sensibilidad a la insulina (Figura 10), aunque este efecto puede ser transitorio. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, se aplica una señal a un nervio del seno carotídeo (CSN) y/o un cuerpo carotídeo de dicho sujeto para modular la actividad neural de un CSN en el sujeto. Es decir, la señal se aplica por lo menos unilateralmente para lograr por lo menos una modulación unilateral (es decir, lado derecho o izquierdo) de la actividad neural en el CSN respectivo. En la Figura 9, está claro que detener la señalización neural en ambos CSN (es decir, la modulación bilateral) produce un efecto mayor que es más duradero. De manera similar, las Figuras 20 y 21 muestran que el bloqueo bilateral de la actividad neural del CSN con una señal eléctrica es eficaz para restablecer la tolerancia a la glucosa y la sensibilidad a la insulina. Se observa una mayor mejora cuanto más tiempo se aplica el bloqueo (Figura 20).

40 45 Por lo tanto, en ciertas realizaciones preferidas del método, se modula la actividad neural en ambos CSN (es decir, la modulación es bilateral). Es decir, en ciertas realizaciones preferidas, se aplica una señal al nervio del seno carotídeo (CSN) izquierdo y/o al cuerpo carotídeo izquierdo del sujeto y se aplica una señal al nervio del seno carotídeo (CSN) derecho y/o al cuerpo carotídeo derecho del sujeto para modular la actividad neural del CSN izquierdo y del CSN derecho del sujeto. En tales realizaciones, la señal aplicada a cada CSN y/o cuerpo carotídeo, y por lo tanto el tipo y grado de modulación, se selecciona independientemente de la aplicada al CSN y/o cuerpo carotídeo opuesto. En ciertas realizaciones, la señal aplicada al CSN y/o al cuerpo carotídeo derecho es la misma que la señal aplicada al CSN y/o al cuerpo carotídeo izquierdo. En ciertas realizaciones alternativas, la señal aplicada al CSN y/o al cuerpo carotídeo derecho es diferente a la señal aplicada al CSN y/o al cuerpo carotídeo izquierdo.

50 55 60 65 En ciertas de tales realizaciones del método, se aplica una primera señal al nervio del seno carotídeo (CSN) izquierdo y/o al cuerpo carotídeo izquierdo del sujeto para modular la actividad neural del CSN izquierdo en el sujeto mediante un dispositivo de neuromodulación que comprende uno o más transductores para aplicar la señal, y se aplica una segunda señal al nervio del seno carotídeo (CSN) derecho y/o al cuerpo carotídeo derecho de dicho sujeto para modular la actividad neural del CSN derecho en el sujeto mediante un dispositivo de neuromodulación que comprende uno o más transductores para aplicar la señal. En ciertas de tales realizaciones, la primera señal y la segunda señal son aplicadas por el mismo dispositivo de neuromodulación, ese dispositivo tiene por lo menos dos transductores, uno para aplicar la primera señal y otro para aplicar la segunda señal. En ciertas de tales realizaciones alternativas, la primera y la segunda señales se aplican mediante dispositivos de neuromodulación

separados.

5 Cabe señalar que la naturaleza temporal del efecto terapéutico cuando se detiene la actividad del CSN unilateralmente (Figura 10) puede deberse al bloqueo total y en curso de un CSN (es decir, mediante resección) compensado por el CSN restante. Puede ser que la modulación unilateral intermitente o temporal no muestre el efecto reducido, ya que no se provoca que el CSN restante lo compense.

En ciertas realizaciones del método, la señal aplicada es una señal no destructiva.

10 En ciertas realizaciones del método de acuerdo con la divulgación, la señal aplicada es una señal eléctrica, una señal electromagnética (opcionalmente una señal óptica), una señal mecánica (opcionalmente ultrasónica), una señal térmica, una señal magnética o cualquier otro tipo de señal. En ciertas de tales realizaciones en las que se puede aplicar más de una señal, por ejemplo una a cada CSN y/o cuerpo carotídeo, cada señal puede seleccionarse independientemente de una señal eléctrica, una señal óptica, una señal ultrasónica y una señal térmica. En aquellas
15 realizaciones en las que se aplican dos señales mediante un dispositivo de modulación, las dos señales pueden ser del mismo tipo de señal o pueden ser diferentes tipos de señales seleccionadas independientemente de una señal eléctrica, una señal óptica, una señal ultrasónica y una señal térmica. En aquellas realizaciones en las que se aplican dos señales, cada una por un dispositivo de neuromodulación separado, las dos señales pueden ser del mismo tipo de señal o pueden ser diferentes tipos de señales seleccionadas independientemente de una señal
20 eléctrica, una señal óptica, una señal ultrasónica y Una señal térmica.

En ciertas realizaciones del método en el que la señal se aplica mediante un dispositivo de neuromodulación que comprende por lo menos un transductor, el transductor puede estar compuesto por uno o más electrodos, una o más fuentes de fotones, uno o más transductores de ultrasonidos, una o más fuentes de calor, o uno o más de otros tipos de transductores dispuestos para poner en efecto la señal.
25

En ciertas realizaciones del método, la señal es una señal eléctrica, por ejemplo, un voltaje o una corriente, y comprende una o más formas de onda de CA o CC. En ciertas realizaciones, la señal eléctrica es una forma de onda de CA que tiene una frecuencia de 0,5 a 100 kHz, opcionalmente de 1 a 50 kHz, opcionalmente de 5 a 50 kHz.
30 En ciertas realizaciones, la señal tiene una frecuencia de 25 a 55 kHz, opcionalmente de 30-50 kHz. En ciertas realizaciones, la señal tiene una frecuencia de 5-10 KHz. En ciertas realizaciones, la señal eléctrica tiene una frecuencia de más de 1 kHz.

En la presente se muestra que las señales eléctricas que tienen una frecuencia de más de 20 kHz son particularmente eficaces para inhibir (en particular, bloquear) la actividad neural del CSN. Por lo tanto, en ciertas realizaciones preferidas del método la señal eléctrica tiene una frecuencia mayor que 20 kHz, opcionalmente por lo menos 25 kHz, opcionalmente por lo menos 30 kHz. En ciertas realizaciones, la señal tiene una frecuencia de 30 kHz, 40 kHz o 50 kHz.
35

En ciertas realizaciones, se puede evitar una respuesta de inicio como resultado de la señal que se está aplicando si la señal no tiene una frecuencia de 20 kHz o menos, por ejemplo, 1-20 kHz o 1-10 kHz.
40

En ciertas realizaciones, la forma de onda de CC o la forma de onda de CA pueden ser una forma de onda cuadrada, sinusoidal, triangular o compleja. La forma de onda de CC puede alternativamente ser una forma de onda de amplitud constante. En ciertas realizaciones, la señal eléctrica es una forma de onda sinusoidal de CA.
45

El experto en la técnica apreciará que la amplitud de corriente de una señal eléctrica aplicada necesaria para lograr la neuromodulación prevista dependerá del posicionamiento del electrodo y de las características electrofisiológicas asociadas (por ejemplo, impedancia). Está dentro de la capacidad del experto en la técnica determinar la amplitud de corriente apropiada para lograr la neuromodulación pretendida en un sujeto dado. Por ejemplo, el experto en la técnica conoce los métodos adecuados para monitorizar el perfil de actividad neural inducido por la neuromodulación.
50

En ciertas realizaciones, la señal eléctrica tiene una corriente de 0,5-5mA, opcionalmente de 0,5mA-2mA, opcionalmente de 0,5-1.5mA, opcionalmente de 1mA o 2mA.
55

En ciertas realizaciones, la señal es una señal eléctrica que comprende una forma de onda sinusoidal de CA que tiene una frecuencia de más de 25 kHz, opcionalmente de 30-50 kHz. En ciertas de tales realizaciones, la señal es una señal eléctrica que comprende una forma de onda sinusoidal de CA que tiene una frecuencia de más de 25 kHz, opcionalmente de 30-50 kHz que tiene una corriente de 1 mA o 2 mA.
60

En aquellas realizaciones en las que la señal eléctrica se aplica mediante un dispositivo de neuromodulación que comprende uno o más electrodos, cada transductor configurado para aplicar la señal es un electrodo configurado para aplicar la señal eléctrica. En ciertas de tales realizaciones, todos los transductores son electrodos configurados para aplicar una señal eléctrica, opcionalmente la misma señal eléctrica. En ciertas de tales
65

realizaciones, el electrodo puede ser un electrodo bipolar o un electrodo tripolar. El electrodo puede ser un electrodo de manguito o un electrodo de alambre.

5 En ciertas realizaciones en las que la señal aplicada por el uno o más transductores es una señal térmica, la señal reduce la temperatura del nervio (es decir, enfría el nervio). En ciertas de tales realizaciones, el nervio se enfría a 14° C o menos para inhibir parcialmente la actividad neural, o a 6° C o menos, por ejemplo 2° C, para inhibir completamente la actividad neural. En tales realizaciones, es preferible no provocar daño al nervio. En ciertas realizaciones alternativas, la señal aumenta la temperatura del nervio (es decir, calienta el nervio). En ciertas realizaciones, la actividad neural se inhibe aumentando el nervio en por lo menos 5° C, por ejemplo en 5° C, 6° C, 7°
10 C, 8° C. En ciertas realizaciones, la señal calienta y enfría el nervio, simultáneamente en diferentes localizaciones en el nervio, o secuencialmente en la misma o diferente localización en el nervio.

15 En aquellas realizaciones en las que la señal aplicada por el uno o más transductores es una señal térmica, por lo menos uno de los uno o más transductores es un transductor configurado para aplicar una señal térmica. En ciertas de tales realizaciones, todos los transductores están configurados para aplicar una señal térmica, opcionalmente la misma señal térmica.

20 En ciertas realizaciones, uno o más de los uno o más transductores comprenden un elemento Peltier configurado para aplicar una señal térmica, opcionalmente, todos del uno o más transductores comprenden un elemento Peltier. En ciertas realizaciones, uno o más de los uno o más transductores comprenden un diodo láser configurado para aplicar una señal térmica, opcionalmente, todos de los uno o más transductores comprenden un diodo láser configurado para aplicar una señal térmica. En ciertas realizaciones, uno o más de los uno o más transductores comprenden un elemento eléctricamente resistivo configurado para aplicar una señal térmica, opcionalmente todos de los uno o más transductores comprenden un elemento eléctricamente resistivo configurado
25 para aplicar una señal térmica.

30 En ciertas realizaciones, la señal aplicada por el uno o más transductores es una señal mecánica. En ciertas realizaciones, la señal mecánica es una señal de presión. En ciertas de tales realizaciones, el transductor hace que se aplique una presión de por lo menos 250 mmHg al nervio, inhibiendo de este modo la actividad neural. En ciertas realizaciones alternativas, la señal es una señal ultrasónica. En ciertas de tales realizaciones, la señal ultrasónica tiene una frecuencia de 0,5-2,0MHz, opcionalmente de 0,5-1,5MHz, opcionalmente de 1,1MHz. En ciertas realizaciones, la señal ultrasónica tiene una densidad de 10-100 W/cm², por ejemplo 13,6 W/cm² o 93 W/cm².

35 En ciertas realizaciones, la señal aplicada por el uno o más transductores es una señal electromagnética, opcionalmente una señal óptica. En ciertas de tales realizaciones, el uno o más transductores comprenden un láser y/o un diodo emisor de luz configurado para aplicar la señal óptica. En ciertas de tales realizaciones, la señal óptica (por ejemplo, la señal láser) tiene una densidad de energía de 500 mW/cm² a 900 W/cm². En ciertas realizaciones alternativas, la señal es una señal magnética. En ciertas de tales realizaciones, la señal magnética es una señal bifásica con una frecuencia de 5-15Hz, opcionalmente 10Hz. En ciertas de tales realizaciones, la señal tiene una duración de pulso de 1-1000µS, por ejemplo 500µS.
40

45 En la presente se divulga una forma de onda eléctrica neuromoduladora para su uso en el tratamiento de la resistencia a la insulina en un sujeto, en donde la forma de onda es una forma de onda de corriente alterna (CA) de kilohercios que tiene una frecuencia de 1 a 50 KHz, opcionalmente de 25-50 kHz, de tal manera que, cuando se aplica a un nervio del seno carotídeo (CSN) del sujeto, la forma de onda inhibe la señalización neural en el CSN. En ciertas realizaciones, la forma de onda, cuando se aplica al CSN, mejora la respuesta del sujeto a la insulina.

50 En la presente se divulga el uso de un dispositivo de neuromodulación para tratar una afección asociada con un control de la glucosa deteriorado en un sujeto como la resistencia a la insulina, modulando la actividad neural aferente en un nervio del seno carotídeo del sujeto.

55 En base a las observaciones presentadas en la presente, en particular la observación de que la denervación de CSN da como resultado un descenso de la concentración de triglicéridos en plasma circulante, se apreciará que la divulgación proporciona un método para tratar la obesidad en un sujeto, el método comprendiendo aplicar una señal a un El nervio del seno carotídeo (CSN) y/o un cuerpo carotídeo de dicho sujeto para modular la actividad neural de un CSN en el sujeto. Aún más, la divulgación proporciona un método para tratar la obesidad, el método comprendiendo aplicar una señal a un nervio del seno carotídeo (CSN) y/o un cuerpo carotídeo de dicho sujeto para modular la actividad neural de un CSN en el sujeto, en donde la señal se aplica mediante un dispositivo de neuromodulación que comprende uno o más transductores para aplicar la señal. Las realizaciones presentadas
60 anteriormente con respecto al tercer y cuarto métodos de la divulgación serán aplicables, *mutatis mutandis*, a estos métodos de la divulgación.

65 En una realización preferida de todos los aspectos de la invención, el sujeto o paciente es un mamífero, más preferiblemente un humano. En ciertas realizaciones, el sujeto o paciente padece una enfermedad o trastorno asociado con un control de la glucosa deteriorado.

La descripción detallada anterior se ha proporcionado a modo de explicación e ilustración, y no se pretende que limite el alcance de las reivindicaciones adjuntas. Para un experto en la técnica serán evidentes muchas variaciones en las realizaciones actualmente preferidas ilustradas en la presente, y permanecerán dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes.

EJEMPLOS

Ejemplo 1:

Animales y procedimientos experimentales.

Los experimentos se realizaron en ratas Wistar macho (200-380 g), de 8-9 semanas de edad, obtenidas de la casa de animales de la Escuela de Medicina de NOVA, Universidad de Lisboa de NOVA. Los animales se mantuvieron bajo control de temperatura y humedad ($21\pm 1^\circ\text{C}$; $55\pm 10\%$ de humedad) con un ciclo de 12 h de luz y 12 h de oscuridad. El día anterior a los procedimientos experimentales, las ratas se mantuvieron en ayunas durante la noche y se les permitió acceso libre a agua. Se usaron tres grupos diferentes de animales a lo largo de los experimentos: un grupo de control, un grupo de prediabetes y un grupo de diabetes tipo 2. El grupo de control recibió una dieta simulada (7,4% de grasa más 75% de carbohidratos [4% de azúcar] más 17% de proteínas; dietas SDS RM1; Probiológica, Lisboa, Portugal). El grupo de prediabetes se alimentó con una dieta rica en lípidos al 60% durante por lo menos 3 semanas (60% de grasa más 17% de carbohidratos más 23% de proteínas; Mucedola, Milán, Italia) - una dieta alta en grasas (HF). Este modelo de prediabetes se asemeja a la prediabetes en humanos, ya que se caracteriza por hiperinsulinemia, resistencia a la insulina y normoglucemia (Figura 4). El modelo de diabetes tipo 2 se alimentó con una dieta rica en lípidos al 60% (60% de grasa más 17% de carbohidratos más 23% de proteínas; Mucedola, Milán, Italia) más 35% de sacarosa en agua potable por lo menos 14 semanas - una dieta alta en grasa y alta en azúcar (HF + Hsu). Este modelo se asemeja a una fase inicial de la diabetes tipo 2 en humanos y se caracteriza por hiperglucemia, resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa e hiperinsulinemia combinadas (la Fleur et al., 2011) (Figuras 2, 5 y 8).

Las ratas Wistar se sometieron a dieta HF durante por lo menos 3 semanas para inducir prediabetes y a dietas HF + Hsu durante por lo menos 14 semanas para inducir diabetes tipo 2 y luego se sometieron a resección del nervio del seno carotídeo bilateral con anestesia de ketamina (30 mg/kg)/xilazina (4 mg/kg) y analgesia con brupenorfina (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$) como se describe en Ribeiro et al., 2013. Los grupos de control se sometieron a un procedimiento simulado. La ingesta de alimentos y líquidos se monitorizó durante los tratamientos en todos los grupos de animales.

Después del procedimiento quirúrgico, los animales se mantuvieron bajo las dietas respectivas para mantener una ingesta calórica aumentada durante el período de recuperación y el período experimental restante (3 semanas para el modelo de prediabetes y 11 semanas para el modelo de diabetes tipo 2). Se evaluaron la glucosa en ayunas (Figuras 8 y 9 para ratas diabéticas tipo 2, Figura 4 para ratas prediabéticas), tolerancia a la glucosa (Figura 10 para ratas diabéticas tipo 2) y sensibilidad a la insulina (Figuras 2 y 3 para ratas diabéticas tipo 2 y Figura 4 para ratas diabéticas) antes y después de la denervación del nervio del seno carotídeo. La resección del CSN se confirmó a través de la ausencia de hiperventilación inducida por hipoxia isquémica evaluada como la oclusión de la arteria carótida común (Ribeiro et al., 2013). Los principios de la atención de laboratorio se siguieron de acuerdo con la Directiva de la Unión Europea para la protección de vertebrados usados con fines experimentales y otros fines científicos (2010/63/UE). Los protocolos experimentales fueron aprobados por el comité de ética de la Escuela de Medicina de NOVA, Universidad de Lisboa de NOVA.

Medición de la sensibilidad a la insulina.

La sensibilidad a la insulina se determinó mediante la prueba de tolerancia a la insulina (ITT). La ITT proporciona una estimación de la sensibilidad general a la insulina, que se correlaciona bien con la norma establecida de pinza hiperinsulinémica-euglucémica "estándar de oro" (Monzillo y Hamdy 2003). Implica la administración de un bolo de insulina intravenosa de 0,1 u/kg de peso corporal en la vena de la cola, después de un ayuno nocturno, seguido de la medición de la disminución de la concentración de glucosa en plasma durante 15 minutos. Se calculó la tasa constante de desaparición de la glucosa (K_{ITT}) usando la fórmula $0.693/t_{1/2}$ (Monzillo y Hamdy 2003; Guarino et al., 2013; Ribeiro et al., 2013). El tiempo medio de glucosa medio ($t_{1/2}$) se calculó a partir de la pendiente del análisis de mínimos cuadrados de las concentraciones de glucosa en plasma durante la fase de declive lineal. Las muestras de sangre se recogieron mediante inclinación de la cola y los niveles de glucosa se midieron con un glucómetro (Precision Xtra Meter, Abbott Diabetes Care, Portugal) y tiras reactivas (Abbott Diabetes Care, Portugal).

La Figura 2 muestra el efecto de la dieta HF+Hsu sobre la sensibilidad a la insulina. Las ratas diabéticas tipo 2 expuestas a la dieta HF+Hsu muestran una tasa significativamente disminuida para la depuración de la glucosa en comparación con las ratas control alimentadas con una dieta normal, lo que indica una reducción en la

sensibilidad a la insulina (es decir, resistencia o tolerancia a la insulina) como resultado de la dieta HF+Hsu. De manera similar, la Figura 4 muestra que los ratones prediabéticos expuestos a la dieta HF también muestran una reducción en la sensibilidad a la insulina. La capacidad de la resección del CSN para restablecer la sensibilidad a la insulina en tanto los modelos diabéticos tipo 2 como prediabéticos se muestra en la Figura 3 y la Figura 4 respectivamente, donde las ratas resistentes a la insulina de ambos modelos que se han sometido a una resección del CSN bilateral muestran una sensibilidad a la insulina comparable a las ratas de control alimentadas con una dieta normal.

La Figura 12 muestra el efecto de la denervación del CSN bilateral (A) y unilateral (B) sobre la sensibilidad a la insulina en ratas prediabéticas. La Figura 12B muestra que la sensibilidad a la insulina se restaura una semana después de la denervación unilateral (es decir, solo se reseca un CSN). Este efecto se pierde 2 semanas después de la denervación, probablemente debido a una compensación por el aumento de la actividad en el otro CSN. Sin embargo, se espera que una modulación unilateral parcial o temporal de la actividad neural del CSN (es decir, de sólo un CSN) no dé como resultado dicha compensación. La Figura 12A muestra que la denervación bilateral restaura efectivamente la sensibilidad a la insulina. Este efecto se mantiene hasta por lo menos 3 semanas después de la denervación.

Medición de la glucosa en ayunas y tolerancia a la glucosa.

La tolerancia a la glucosa se evaluó mediante la prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT). Se administró una solución de glucosa (2 g/kg de peso corporal) por vía intragástrica mediante alimentación forzada después de un ayuno nocturno (Carrascosa et al., 2001). Las muestras de sangre se recogieron mediante la inclinación de la cola y los niveles de glucosa se midieron con un glucómetro (Precision Xtra Meter, Abbott Diabetes Care, Portugal) y tiras reactivas (Abbott Diabetes Care, Portugal) a 0 (antes de la carga de glucosa), 15, 30, 60, 120 y 180 min después de la administración de glucosa. La evaluación de la respuesta a la glucemia se realiza calculando el área total bajo la curva de glucosa en suero usando el método de mínimos cuadrados o el método trapezoidal (Matthews et al., 1990). Al final de la OGTT, se recogió sangre de la vena de la cola en eppendorfs. Las muestras de suero se centrifugaron en una microcentrífuga (Eppendorf, Madrid, España) a las 12,000 X g durante 10 min.

Las Figuras 8 y 9 muestran claramente que una dieta HF+Hsu aumenta considerablemente la glucemia de glucosa en ayunas en ratas diabéticas tipo 2, tanto después de 14 semanas como de 25 semanas de la dieta (Figura 8), pero que esta hiperglucemia se reduce cuando se evita la actividad neural del CSN (Figura 9). La Figura 4 muestra que una dieta HF no afecta a la glucemia en ratas prediabéticas, de acuerdo con el modelo de prediabetes.

La tolerancia general a la glucosa también está deteriorada en ratas diabéticas tipo 2 alimentadas con una dieta HF+Hsu. La Figura 10A muestra que el área total bajo la curva de respuesta de glucosa para estas ratas diabéticas tipo 2 es mucho mayor que para los controles, tanto a las 14 como a las 25 semanas, lo que indica una respuesta a la glucosa deteriorada. En la Figura 10B se muestra que para ratas que se han sometido a denervación de CSN después de 14 semanas de una dieta HF+Hsu, el área bajo la curva de respuesta es más pequeña. Esto demuestra que es posible mejorar la respuesta de la glucosa previniendo la actividad neural del CSN en diabéticos tipo 2.

Experimento terminal

Al final de los experimentos, se monitorizó la presión arterial media en la arteria femoral (Conde et al., 2012; Guarino et al., 2013). Después, las ratas se sacrificaron mediante una sobredosis intracardíaca de pentobarbital, excepto cuando se realizó una punción del corazón para recoger sangre. Este experimento terminal se realizó con animales bajo anestesia con pentobarbital sódico (60 mg/kg ip), ya que el pentobarbital mostró que no alteraba los parámetros metabólicos probados en la presente (tasa constante de desaparición de glucosa [K_{ITT}], glucemia en ayunas, insulinemia y ácidos grasos libres) en comparación con animales conscientes (Guarino et al., 2013) o respuestas de insulina a la glucosa (Davidson, 1971).

Medición del peso corporal y masa de grasa.

El peso corporal de ratas diabéticas tipo 2 se evaluó dos veces por semana (Figura 6). Estos animales (alimentados con una dieta HF+Hsu) mostraron un aumento de peso reducido después de la denervación de CSN en comparación con los animales en una dieta HF+Hsu sin denervación del CSN (Figura 6). Las grasas totales, subcutáneas y viscerales se recogieron después de una laparotomía abdominal y se pesaron (Figura 7). Las ratas diabéticas tipo 2 (alimentadas con una dieta HF+Hsu durante 25 semanas) mostraron un aumento en la grasa total en comparación con los animales de control. Las ratas diabéticas tipo 2 que se sometieron a denervación del CSN a las 14 semanas mostraron una ganancia de grasa reducida en comparación con aquellas que no se habían sometido a denervación (Figura 7). En particular, las ratas en las que se previno la actividad neural de CSN mostraron una reducción significativa en el nivel de grasa subcutánea acumulada (Figura 7B).

Como se muestra en la Tabla 1, las ratas prediabéticas (alimentadas con una dieta HF durante 6 semanas) que se habían sometido a resección del CSN después de 3 semanas de dieta HF mostraron una ganancia de peso significativamente reducida, tuvieron una masa de grasa total reducida y tuvieron una masa grasa visceral reducida en comparación con animales prediabéticos que no se habían sometido a denervación del CSN (Tabla 1). Las ratas con dieta HF denervadas también tenían niveles más bajos de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos en comparación con las ratas con dieta HF que no se habían sido denervado, así como niveles más altos de lipoproteínas de alta densidad (HDL).

Tabla 1

Tratamientos	Control		Dieta alta en grasas	
	Sin resección del CSN	Con resección del CSN	Sin resección del CSN	Con resección del CSN
Aumento de peso (g/día)	0.68 ± 0.2	0.38 ± 0.2	1.43 ± 0.3 *	0.07 ± 0.3 ###
Grasa total (g/kg)	51.7 ± 2.4	47.4 ± 6.3	70.1 ± 3.6 **	64.7 ± 6.3
Grasa visceral (g/kg)	9.9 ± 0.4	9.5 ± 0.6	13.8 ± 0.8 ***	11.8 ± 0.9 #
Colesterol total (mg/dl)	71.9 ± 3.9	68.6 ± 5.0	67.6 ± 2.9	69.6 ± 2.9
LDL (mg/dl)	4.9 ± 0.3	5.3 ± 0.6	4.2 ± 0.5	3.8 ± 0.8
HDL (mg/dl)	28.0 ± 1.2	23.9 ± 1.2	20.3 ± 1.2 ***	25.0 ± 1.9 #
Triglicéridos (mg/dl)	31.1 ± 3.5	20.4 ± 2.7	45.4 ± 3.4 *	19.8 ± 5.3 ##

Efecto de la resección del nervio del seno carotídeo sobre el peso, la grasa total, la grasa visceral y el perfil de lípidos (colesterol total, triglicéridos, HDL y LDL) en ratas de control y con dieta alta en grasas. Los datos con y sin resección del seno carotídeo son medias de 8-9 y 8-10 valores, respectivamente. ANOVA de una y dos vías con las pruebas multicomparación de Dunnett y Bonferroni, respectivamente; *p <0,05 y ***p <0,001 frente a control; ##p <0,01 y ###p <0,001 comparando valores con y sin resección del CSN.

Esto demuestra que previniendo la actividad neural del CSN, es posible reducir la tasa de aumento de peso, la acumulación de masa grasa y también mejorar el perfil de lípidos en la sangre en modelos de prediabetes. En particular, el contenido de triglicéridos circulantes se redujo en las ratas reseccionadas en comparación con aquellas que tenían el CSN intacto en tanto los grupos de control como de dieta alta en grasas. Esto sugiere que el dispositivo y los métodos de la invención podrían utilizarse para reducir el contenido de triglicéridos circulantes.

Medición de la insulina plasmática, HbA1c, niveles de ácidos grasos libres circulantes y catecolaminas, contenido de catecolamina en la médula suprarrenal y renal.

Las concentraciones de insulina se cuantifican con un kit de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) (kit ELISA de rata ultrasensible Mercodia, Mercodia AB, Uppsala, Suecia). La HbA1c se evalúa utilizando un kit RANDOX (RANDOX, Irlandox, Porto, Portugal), ácidos grasos libres con un análisis colorimétrico (Zenbio, Carolina del Norte, Estados Unidos) y determinación de corticosterona realizada con un kit de inmunoensayo de corticosterona DetectX (Arbor Assays, Madrid, España).

Para la cuantificación de la catecolamina en plasma, se purifican muestras de plasma de 400 ml y se extraen y cuantifican las catecolaminas como se describe en Conde et al., 2012a. Para la cuantificación del contenido de catecolamina en la médula suprarrenal, se homogenizan medulas suprarrenales previamente congeladas en PCA 0.6 N, y su contenido de catecolamina endógena se cuantificó como se describe en Gallego-Martin et al., 2012.

Registros de la actividad nerviosa del seno carotídeo ex vivo

Las ratas de los grupos control y prediabetes se anestesiaron con pentobarbital sódico (Sigma, Madrid, España) (60 mg/kg i.p.), se traqueostomizaron y se diseccionaron las arterias carótidas más allá de la bifurcación de la carótida. La preparación de CB-CSN se identificó bajo un microscopio de disección y un bloque de tejido, que incluía la bifurcación carotídea y el nervio glossofaríngeo, se retiró y se colocó en una cámara de Lucita en Tyrode enfriado con hielo/ equilibrado con 100% O2 (en mM: NaCl 140; KCl 5; CaCl2 2; MgCl2 1,1; HEPES 10; glucosa 5,5; pH 7,40) para la disección adicional. Una vez limpiado quirúrgicamente el tejido circundante no deseado, la preparación de CB-CSN se digirió durante 3-5 minutos en una solución de colagenasa tipo I (1 mg/ml) para aflojar el perineuro (Conde et al. 2012b) La preparación de CB-CSN se mantuvo en Tyrode enfriado con hielo/equilibrado con 100 % de O2 hasta que se transfirió a la cámara de registro. En todos los casos, los animales se sacrificaron mediante sobredosis intracardiacas de pentobarbital sódico hasta que cesó el latido de sus corazones.

La preparación de CB-CSN se transfirió a una cámara de registro montada en un microscopio de disección (Nikon Corporation, Tokio, Japón) y se superfundió (37° C) con solución salina tamponada con bicarbonato/CO2 (en mM: NaCl 120; NaHCO3 24; KCl 3; CaCl2 2; MgCl2 1,1; glucosa 10; pH 7,40). Los registros de o una sola o de unas

pocas fibras de CSN se realizaron usando un electrodo de succión. El potencial de pipeta se obtuvo con una ganancia de 5 K, se filtró a baja frecuencia (5 Hz) y alta frecuencia (5 kHz) y se registró a una frecuencia de muestra de 200 μ seg (Digidata 1550, pClamp; Axon Instruments, Molecular Devices, Wokingham, Reino Unido) y se almacenó en un ordenador. Se identificó la actividad de quimiorreceptores (como la generación espontánea de potenciales de acción a intervalos irregulares) y se confirmó por su aumento en respuesta a la hipoxia (normoxia: 20% de O₂ + 5% de O₂ + 75% de N₂; hipoxia: 5% de O₂ + 5% de CO₂ + N₂ equilibrado o 0% de O₂ + 5% de CO₂ + N₂ equilibrado). La actividad de la unidad de CSN se convirtió a pulsos lógicos, que se sumaron cada segundo y se convirtieron en un voltaje proporcional a la suma (Figura 11).

La Figura 11 muestra claramente que las ratas prediabéticas (es decir, aquellas que han sido alimentadas con la dieta HF durante 3 semanas) muestran un patrón diferente de potenciales de acción en el CSN en respuesta a los estímulos. Esto indica que los síntomas patológicos de resistencia a la insulina, aumento de peso y respuesta a la glucosa deteriorada están asociados con un cambio en la actividad neural en el CSN. Además, a partir de los datos descritos anteriormente, queda claro que prevenir esta actividad neural anormal en el CSN da como resultado una mejora en los síntomas asociados con la diabetes en estas ratas. Es por lo tanto posible tratar afecciones asociadas con una respuesta a la glucosa deteriorada y con sensibilidad a la insulina (por ejemplo, diabetes tipo 2) modulando la actividad neural en el CSN, por ejemplo, bloqueando o inhibiendo la señalización, o alterando el patrón de señalización para que se asemeje más estrechamente al de un sujeto sano. Dicha modulación puede realizarse mediante un dispositivo de neuromodulación.

Estudios terminales de bloqueo bilateral de CSN.

La Figura 13 muestra un diagrama de flujo que indica el proceso seguido para los experimentos descritos a continuación.

Las ratas alimentadas con una dieta normal se anestesiaron con uretano (I.P. 1,5 g/kg). Los electrodos de EMG se implantaron subcutáneamente a través del diafragma. El CSN se expuso y diseccionó bilateralmente del tejido subyacente. Se implantaron bilateralmente electrodos de manguito CorTec (1 mm x 1 mm, electrodos de iridio de platino bipolares, tecnología de cabestrillo AirRay microcuff) en cada CSN. El pegamento Se usó pegamento de fibrina Tisseel tanto para asegurar como para aislar el área. Este pegamento evita la propagación de la corriente excesiva y las contracciones musculares y el apretón de la mandíbula inespecíficos.

Para confirmar el bloqueo efectivo de la señalización neural del CSN, se usó la hipoxia como modelo sustituto, ya que la detección de la hipoxia por parte del cuerpo carotídeo conduce a la actividad neural en el CSN. Los cambios en la frecuencia cardíaca y la frecuencia respiratoria se midieron como indicativos de una respuesta a la hipoxia detectada. El bloqueo efectivo de la actividad neural se indicó mediante una reducción en los cambios relativos de la frecuencia cardíaca y respiratoria en respuesta a la hipoxia.

Se usó una respuesta de dosis a la corriente alterna de alta frecuencia (HFAC) para determinar el parámetro efectivo de bloqueo. Las señales de bloqueo probadas fueron 20 KHz, 30 KHz, 40 KHz y 50 KHz, cada una a 1 mA.

Las ratas se sometieron luego a 10% de O₂ en N₂ para inducir la hipoxia y se registraron las respuestas de referencia a la hipoxia. Los datos se registraron por EMG y ECG de los electrodos de superficie y se analizaron en MatLab para cuantificar la respuesta de frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria. La hipoxia llevo a un aumento retardado (en aproximadamente 30 segundos) de la frecuencia respiratoria y una frecuencia cardíaca reducida (Figura 14 - sin bloqueo). Después de recoger las respuestas de referencia a la hipoxia, se usó una respuesta a la dosis a HFAC para determinar el parámetro efectivo de bloqueo. Las señales de bloqueo fueron 20KHz, 30KHz, 40KHz, cada una a 1mA, y 50KHz a 1 y 2mA de corriente (Figura 14).

Cuando se cuantifica (Figura 15B), ninguno de los parámetros de estimulación probados produjo una inhibición del 100% de la respuesta de hipoxia, probablemente debido al efecto compensatorio de los quimiorreceptores del arco central y aórtico. Se observó una respuesta de inicio indicada por un aumento en la frecuencia respiratoria con una señal de 20 KHz 1 mA (Figura 15B). No se observó una respuesta de inicio o mínima para las otras señales de bloqueo (Figura 15B). Durante la exposición a hipoxia, 30 KHz 1 mA, 40 KHz 1 mA y 50 KHz 1 mA y 50 KHz 2 mA dieron como resultado un bloqueo efectivo de la actividad de CSN, indicado por los cambios relativos reducidos en la respiración y la frecuencia cardíaca en respuesta a condiciones hipóxicas (Figura 15C).

La reversibilidad del bloqueo inducido por cada señal de bloqueo se observó reevaluando las respuestas a la hipoxia 1 minuto después del bloqueo en comparación con las respuestas de referencia (Figura 15A).

No se encontró ningún efecto de la HFAC entre 20-50 KHz en las respuestas cardíacas y respiratorias en el entorno normóxico (Figuras 16).

Implantación quirúrgica y estudios de recuperación.

Se anestesiaron con ketamina/medetomidina (IP) ratas alimentadas con una dieta normal. Se implantaron gorras de cabeza en el cráneo, se unieron a los electrodos del manguito CorTec y se colocaron con trocar detrás de la oreja y se conectaron bilateralmente a los CSN, y se aislaron en su sitio con pegamento de fibrina. Inmediatamente después de la implantación, los animales se estimularon brevemente (2 segundos) con 300uA a 5Hz para determinar la colocación correcta del electrodo, indicada por el aumento de la frecuencia respiratoria (esto se observó en todos los animales). Se dejó que los animales se recuperaran durante 10 días antes del bloqueo atados.

A los 10 días, los animales fueron atados (y aclimatados durante 2 días) y luego expuestos a una señal de bloqueo de 50KHz 2mA HFAC sinusoide de manera continua durante 7 días. No se mostraron alteraciones de comportamiento.

Tras el cese de la señal eléctrica, los animales se expusieron a un estímulo hipóxico y la frecuencia respiratoria se evaluó dos veces; a los 20 minutos después de la señal y después de una semana. A los 20 minutos después del cese de la señal eléctrica, los animales no respondieron a un desafío de hipoxia (10% de O₂ + 90% de nitrógeno), lo que demuestra que se mantuvo un bloqueo funcional (Figura 17). Una semana después de que se detuviera el estímulo eléctrico, la respuesta a la hipoxia había vuelto a los niveles de referencia (aumento de la frecuencia respiratoria del -20%), indicando la reversibilidad del bloqueo eléctrico funcional (Figura 17). La reversibilidad del bloqueo funcional confirma que el bloqueo funcional producido por la señal eléctrica no se debió a daños en el CSN.

Estudios de eficacia

Las ratas se sometieron a los desafíos de ITT y GTT en el valor de referencia, (antes de la dieta Hf+Hsu) antes de la cirugía, después de la cirugía, antes de la aleatorización y después de la simulación o la intervención activa (ver Figura 18 para series de flujo de eventos). Los animales se anestesiaron con ketamina/medetomidina (I.P.) y se les implantaron gorras de cabeza y se unieron a los electrodos de manguito CorTec, se colocaron con trocar detrás de la oreja y se conectaron bilateralmente a los CSN, y se aislaron en su sitio con pegamento de fibrina. La espectroscopia de impedancia eléctrica se realizó los días 14 y 15 después de la cirugía. La ITT se realizó entre los días 14 y 15, y la OGTT entre los días 16 y 17 después de la cirugía.

Los resultados de la espectroscopia de impedancia eléctrica a los 10 días después de la implantación del electrodo del manguito confirmaron que los electrodos estaban colocados correctamente sobre los nervios y que funcionan como se espera para su geometría y composición material (media - 8,8 Kohms [+/-1,5 Kohms] a 1 KHz) (Figura 19).

El KITT posquirúrgico, calculado a partir del ITT tomado en los días 14-15 postoperatorios confirmó que la cirugía tuvo un impacto mínimo en los niveles de KITT (Figura 20). El AUC de OGTT realizado los días 16-17 confirmó que la respuesta glucémica a un estímulo no se vio afectada por la cirugía.

Tabla 2

Prueba de desafío de glucosa oral: área bajo la curva (AUC) de la glucemia (mg/dl)			
	Antes de la dieta	13 semanas de dieta	Post cirugía (prebloqueo)
Grupo de intervención simulada AUC	21437	24914	23960
Bloque eléctrico AUC, grupo de intervención activa.	22395	24464	24354

Los animales se unieron a correas para permitir la aclimatación durante 2 días antes de la aleatorización. Los animales se aleatorizaron luego en dos grupos: grupo de intervención activa (bloqueo eléctrico del CSN usando 50 KHz (2 mA)) o grupo de intervención simulado (sin bloqueo eléctrico del CSN). La ITT se realizó en los días 5-7 y la OGTT se realizó en los días 7-9.

7-9 días después de la aleatorización, se realizó la ITT en todos los animales de ambos grupos y se calculó KITT (Figura 20). El KITT medio de los animales en el grupo de intervención simulada, aumentó en un 18,46% durante el período de intervención. Este aumento no fue estadísticamente significativo (p = 0,4448). El KITT de animales en el grupo de intervención activa aumentó en un 47,38% durante el periodo de intervención. Este aumento fue estadísticamente significativo (p=0,0128). Se observó una tendencia de aumento de KITT con mayor duración del bloqueo (Figura 20) 5 días después de la aleatorización, se realizó la OGTT en 2 animales del grupo de intervención activa. 7 días después de la aleatorización, se realizó la OGTT en todos los animales del grupo de intervención simulada y los 3 animales restantes del grupo de intervención activa. La glucemia media, el área bajo la

curva (AUC) de los animales en el grupo de intervención simulada aumentó en un 1,12% durante el período de intervención. Este aumento no fue estadísticamente significativo ($p = 0,6197$). La AUC de los animales en el grupo de intervención activa disminuyó en un 21,41% durante el período de intervención. Esta disminución fue estadísticamente significativa ($p=0,0063$).

5 Esto demuestra una mejora estadísticamente significativa en la tolerancia a la glucosa en el grupo de intervención activa, con una tolerancia a la glucosa superando los niveles de antes de la dieta (Figura 21).

10 Por lo tanto, el bloqueo de la señalización neural en el nervio del seno carotídeo, en particular el bloqueo usando una señal eléctrica, produce mejoras estadísticamente significativas en la tolerancia a la glucosa y mejoras estadísticamente significativas en la sensibilidad a la insulina.

Tabla 3

KITT (% de glucosa/min) para grupos de intervención activos y simulados		
KITT	Intervención simulada, sin bloqueo eléctrico.	Bloqueo eléctrico, grupo de intervención activa.
	N = 5	N = 5
Antes del bloqueo	2.592	2.874
7 días	2.996	4.106
Cambio (IC 95%)	0,40 (-0,92: 1,73)	1.232 (0.434: 2.030)
Variación porcentual ajustada (IC 95%)	18.46 (-28.51: 65.44)	47.38 (5.829: 88.94)
Valor de P	0.4448	0.0128

Tabla 4

Prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT) área bajo la curva (AUC) para la glucemia después de la aleatorización		
	Intervención simulada, sin bloqueo eléctrico.	Bloqueo eléctrico, grupo de intervención activa.
	N = 5	N = 5
AUC postoperatoria, pre-intervención (mg/dl)	23960	24354
AUC de glucemia postoperatoria (mg/dl) 5-7 días	23690	19139
Cambio desde el valor de referencia (95% (IC))	-270 (-1666: 1126)	-5215 (-8132: -2503)
% de cambio desde el valor de referencia (IC 95%)	-1.12% (-7.063: 4.951)	-21.41% (-32.66: -10.53)
Valor de p	0.6197	0.0063

45

REIVINDICACIONES

- 5 **1.** Un aparato que comprende:
- un dispositivo (100) para inhibir la actividad neural de un nervio del seno carotídeo (CSN) o cuerpo carotídeo de un sujeto, el dispositivo comprendiendo:
- 10 uno o más transductores (102) configurados para aplicar una señal al CSN o al cuerpo carotídeo asociado del sujeto, opcionalmente por lo menos dos de tales transductores; y
- un controlador acoplado al uno o más transductores (102), el controlador controlando la señal que debe aplicarse por el uno o más transductores (102), de tal manera la señal inhiba la actividad neural del CSN o cuerpo carotídeo para producir una respuesta fisiológica en el sujeto, en donde la respuesta fisiológica es uno o más del grupo que consiste de: un aumento en la sensibilidad a la insulina en el sujeto, un aumento en la tolerancia a la glucosa en el sujeto, una disminución en la concentración de glucosa en plasma, opcionalmente concentración de glucosa en plasma en ayunas, en el sujeto, una reducción en el contenido de grasa subcutánea en el sujeto y una reducción de la obesidad en el sujeto;
- 15 y medios para detectar (108) uno o más parámetros fisiológicos en el sujeto, en donde el uno o más parámetros fisiológicos detectados comprenden un potencial de acción o patrón de potenciales de acción en un nervio del sujeto, en donde el potencial de acción o patrón de potenciales de acción está asociado con una afección asociada con una respuesta a la glucosa deteriorada.
- 20 **2.** Un aparato de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la señal es una señal no destructiva opcionalmente, en el que la señal es una señal eléctrica, una señal óptica, una señal ultrasónica o una señal térmica.
- 25 **3.** Un aparato de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la señal es una señal eléctrica, y cada transductor (102) configurado para aplicar la señal es un electrodo, opcionalmente en el que el electrodo es un electrodo de manguito bipolar.
- 30 **4.** Un aparato de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la señal comprende una forma de onda de corriente alterna (CA) mayor que una frecuencia de 1 kHz, opcionalmente en el que la forma de onda de CA tiene una frecuencia mayor de 20 kHz o una frecuencia de 30-50kHz.
- 35 **5.** Un aparato de acuerdo con la reivindicación 4, en el que la forma de onda de CA es una forma de onda sinusoidal.
- 6.** Un aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3-5, en el que la señal eléctrica tiene una corriente de 0,5-5 mA.
- 40 **7.** Un aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que la señal no induce un efecto de inicio.
- 8.** Un aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el controlador está acoplado a dicho medio para detectar (108), y hace que dicho transductor o transductores (102) apliquen dicha señal cuando se detecta que el parámetro fisiológico cumple o supera un valor umbral predefinido.
- 45 **9.** Un aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que el uno o más parámetros fisiológicos detectados comprenden uno o más del grupo que consiste de tono simpático, concentración de insulina, concentración de glucosa, concentración de catecolaminas en plasma, concentración de catecolamina en tejidos, y concentración de HbA1c en plasma.
- 50 **10.** Un aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que el nervio es un nervio simpático, opcionalmente un nervio simpático aferente, opcionalmente un CSN.
- 55 **11.** Un aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que la señal inhibe por lo menos parcialmente la actividad neural en la ramificación quimiorreceptora del CSN, opcionalmente inhibe completamente la actividad neural en la ramificación quimiorreceptora del CSN, opcionalmente inhibe completamente la actividad neural en el CSN.
- 60 **12.** Un aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que la inhibición en la actividad neural como resultado de aplicar la señal es un bloqueo parcial o un bloqueo completo de actividad neural en el CSN.
- 65 **13.** Un aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que:
- (a) la inhibición de la actividad neural como resultado de aplicar la señal es sustancialmente persistente;
- (b) la modulación en la actividad neural es reversible; o

(c) la modulación en la actividad neural es correctiva.

5 **14.** Un aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que el aparato es adecuado para por lo menos una implantación parcial en el sujeto, opcionalmente adecuado para ser implantado completamente en el sujeto.

10 **15.** Un aparato de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-14, en el que el dispositivo (100) comprende los medios para detectar (108).

Figura 1A

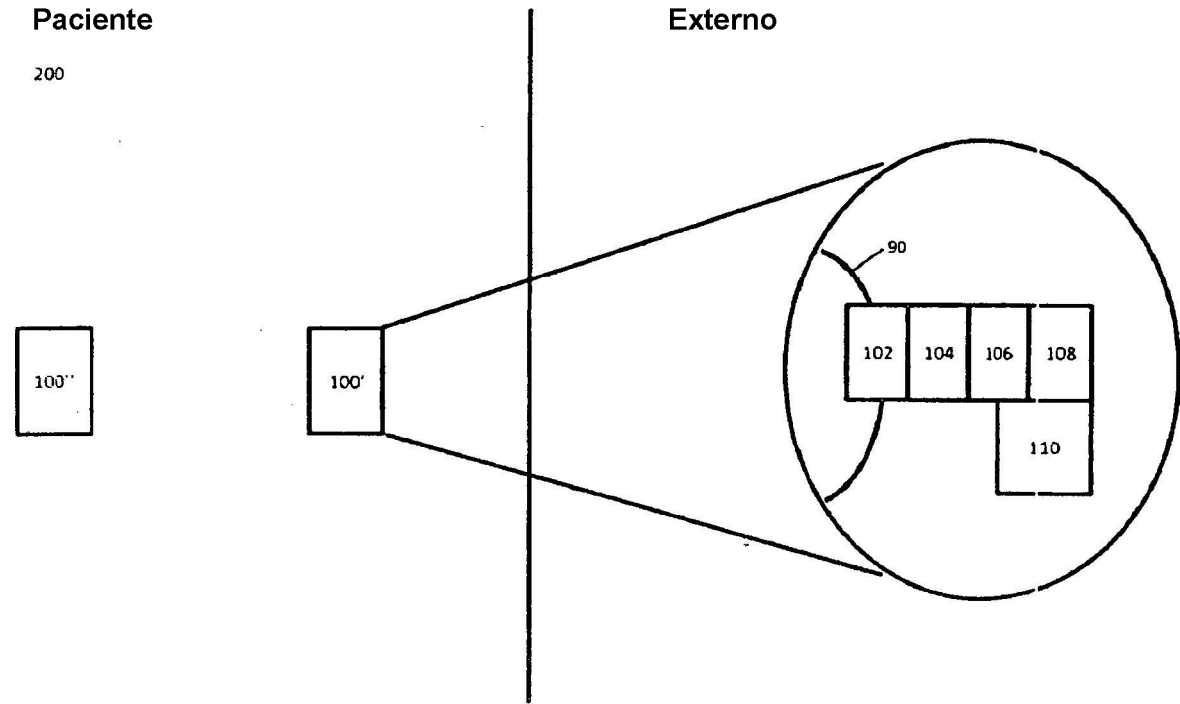


Figura 1B

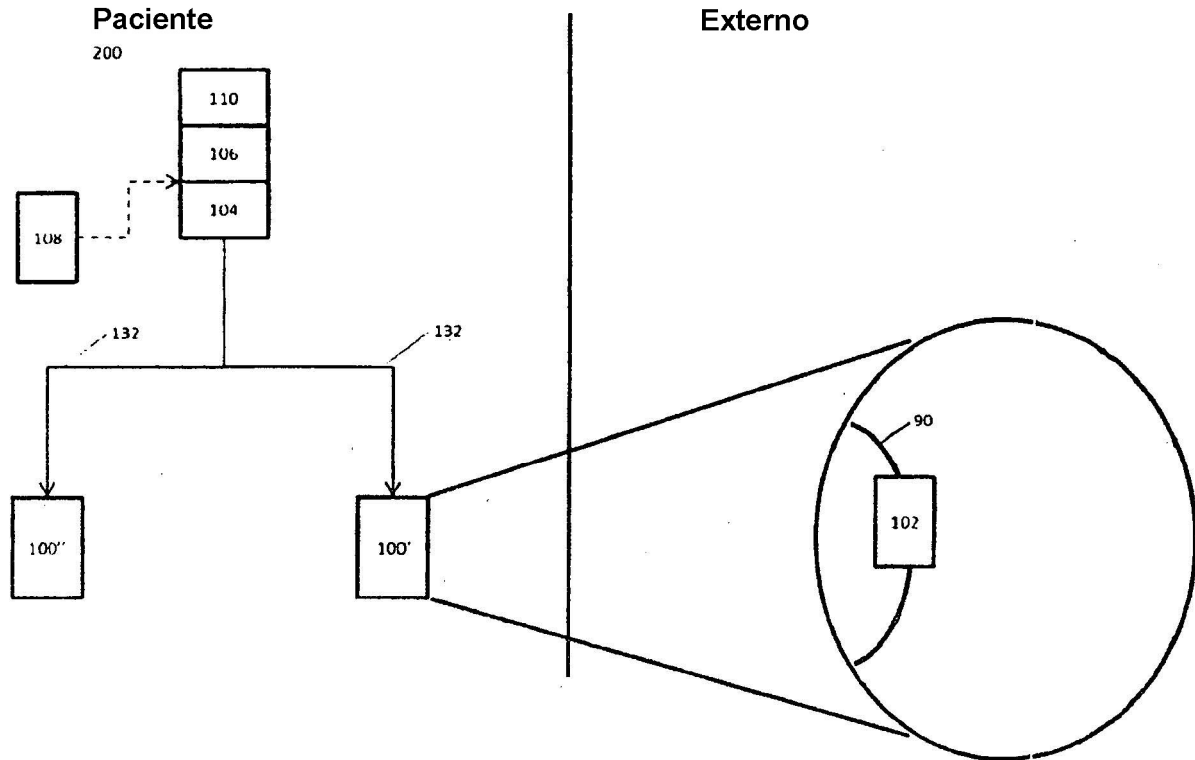


Figura 1C

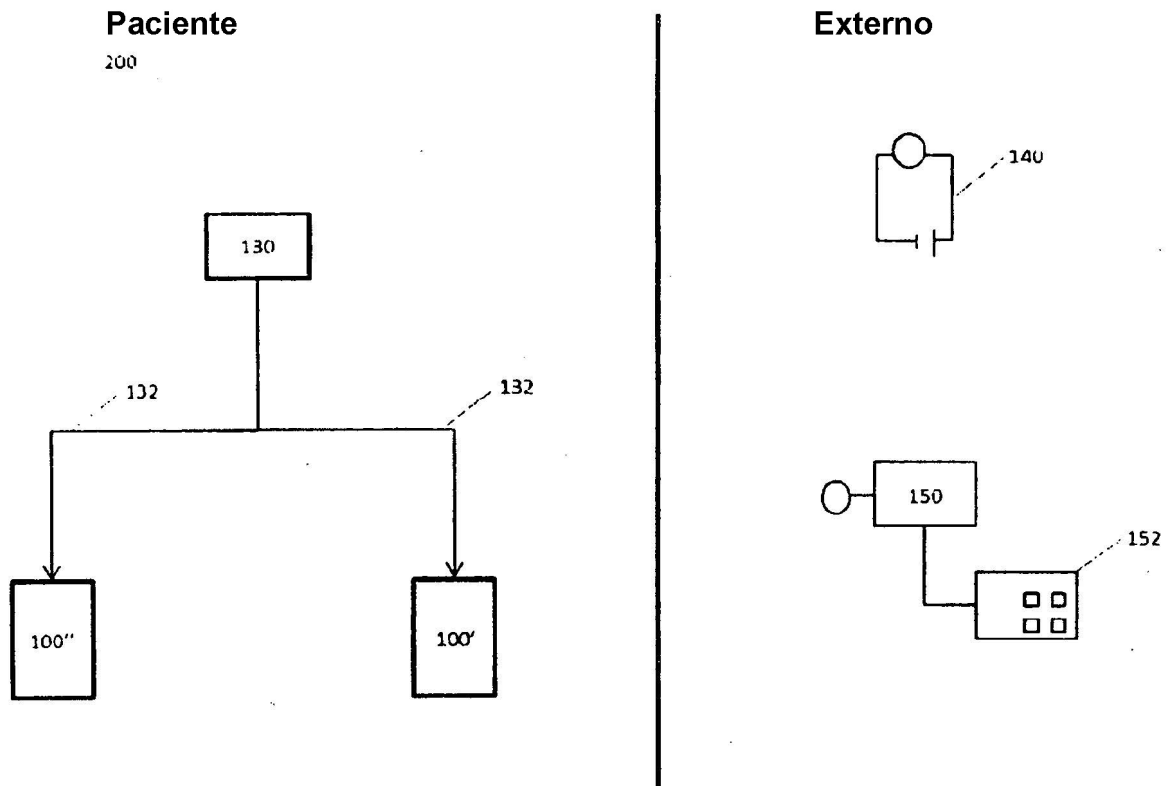


Figura 2

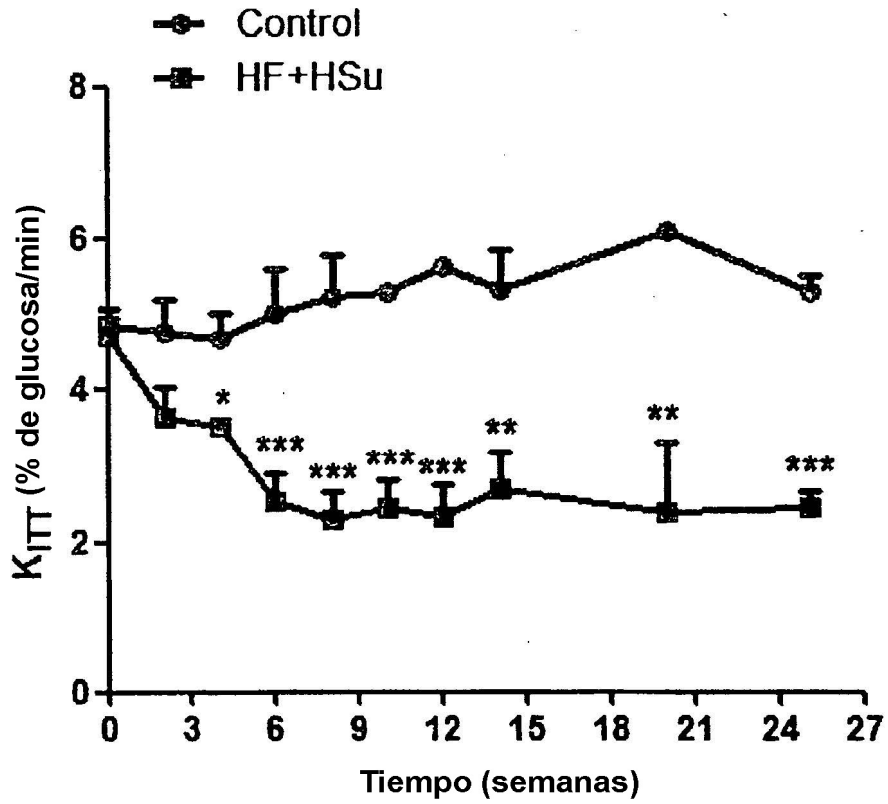


Figura 3

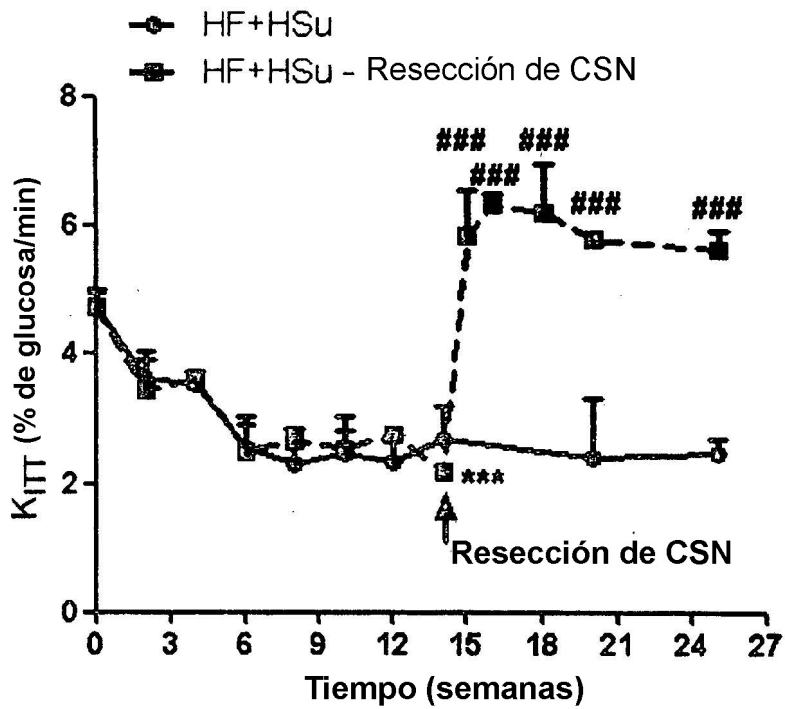


Figura 4

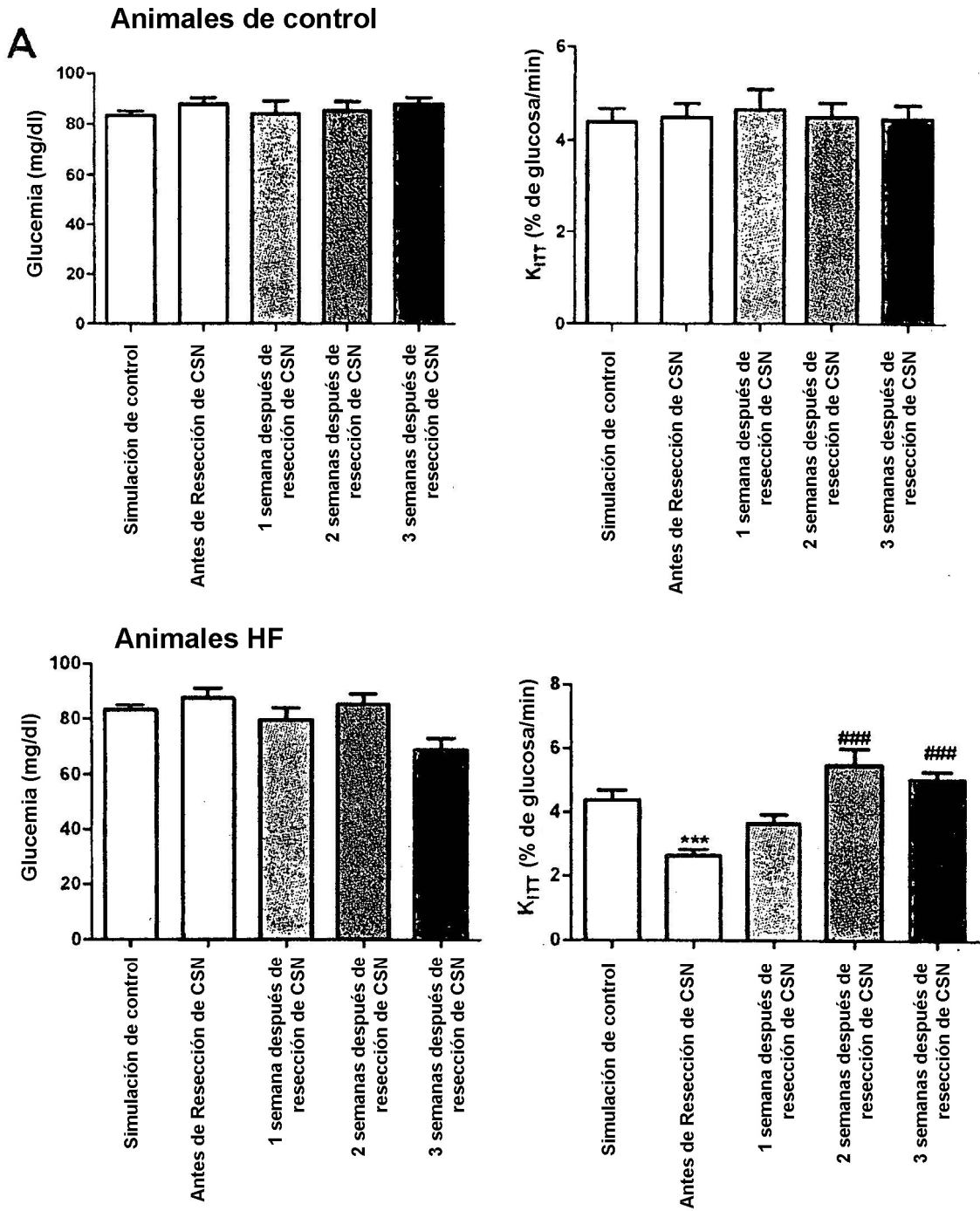


Figura 5

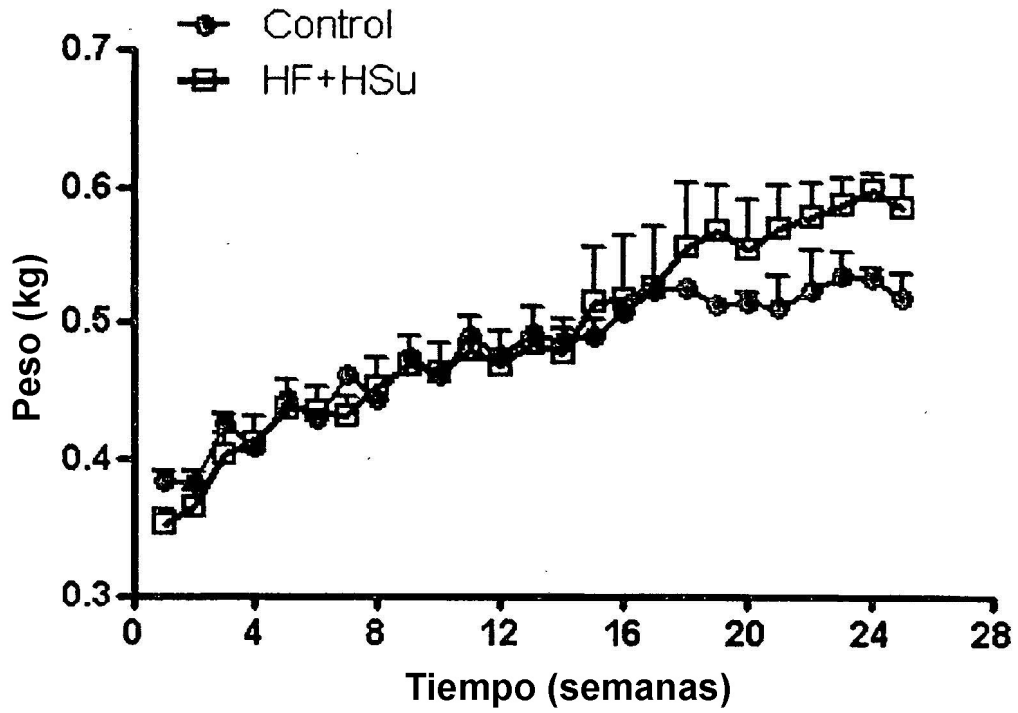


Figura 6

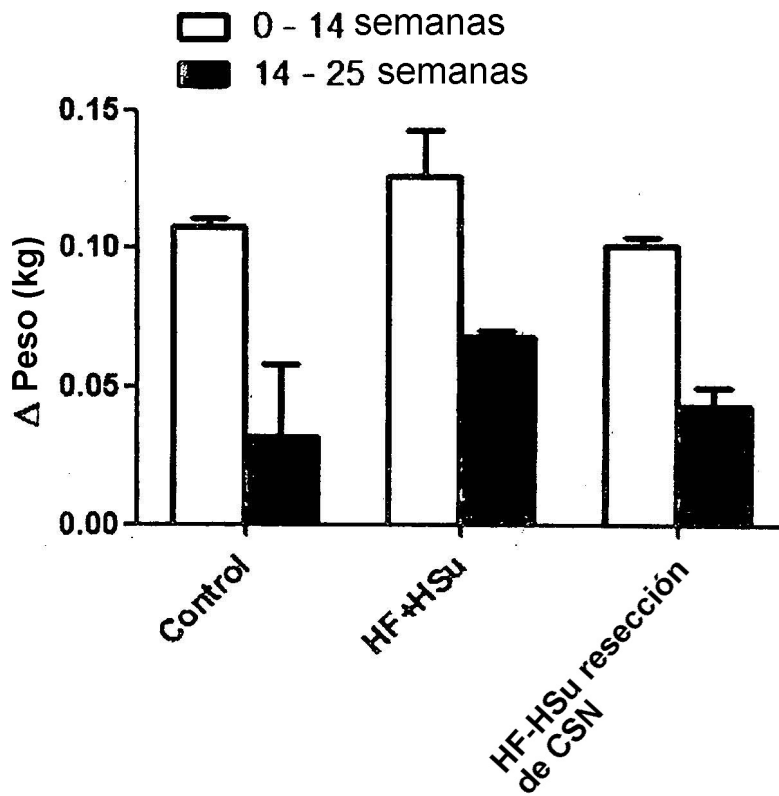
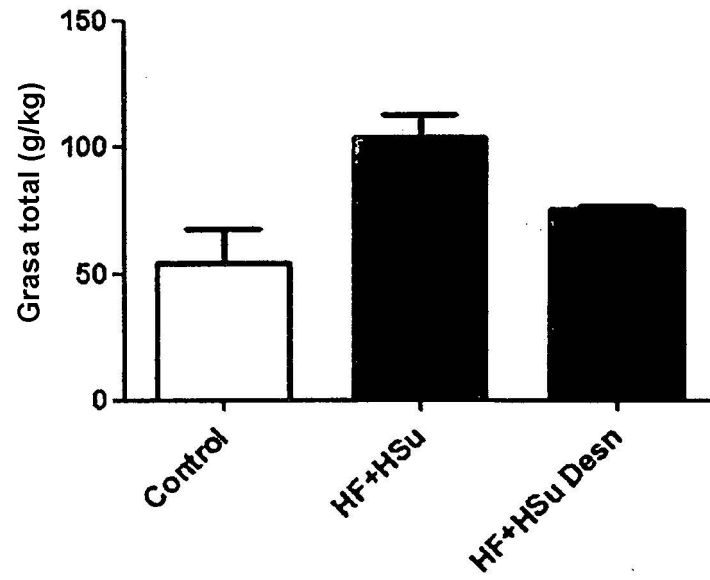


Figura 7

A



B

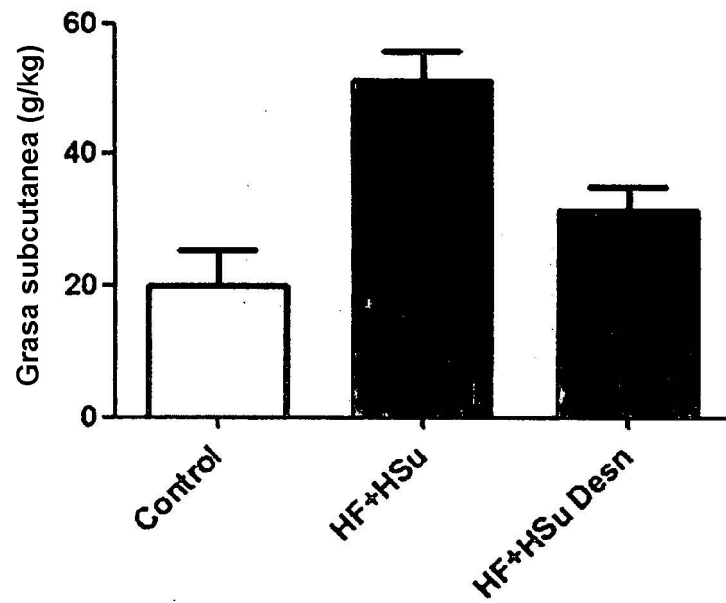


Figura 7C

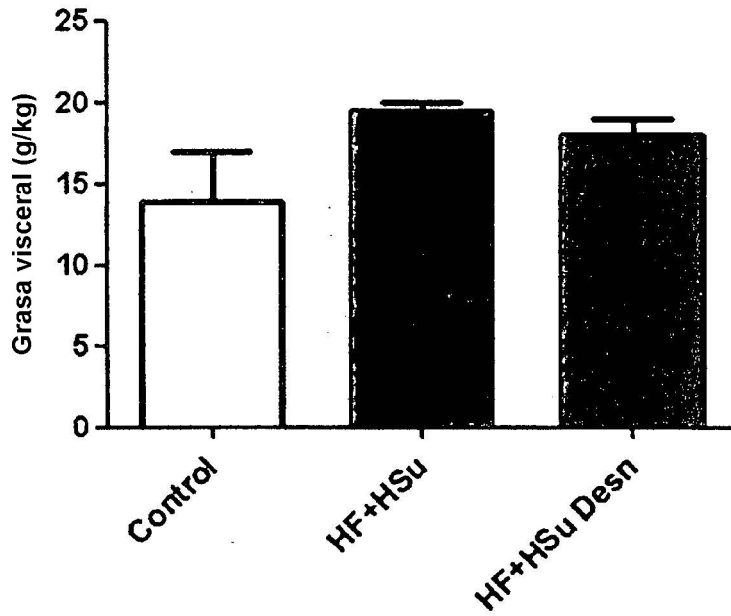


Figura 8

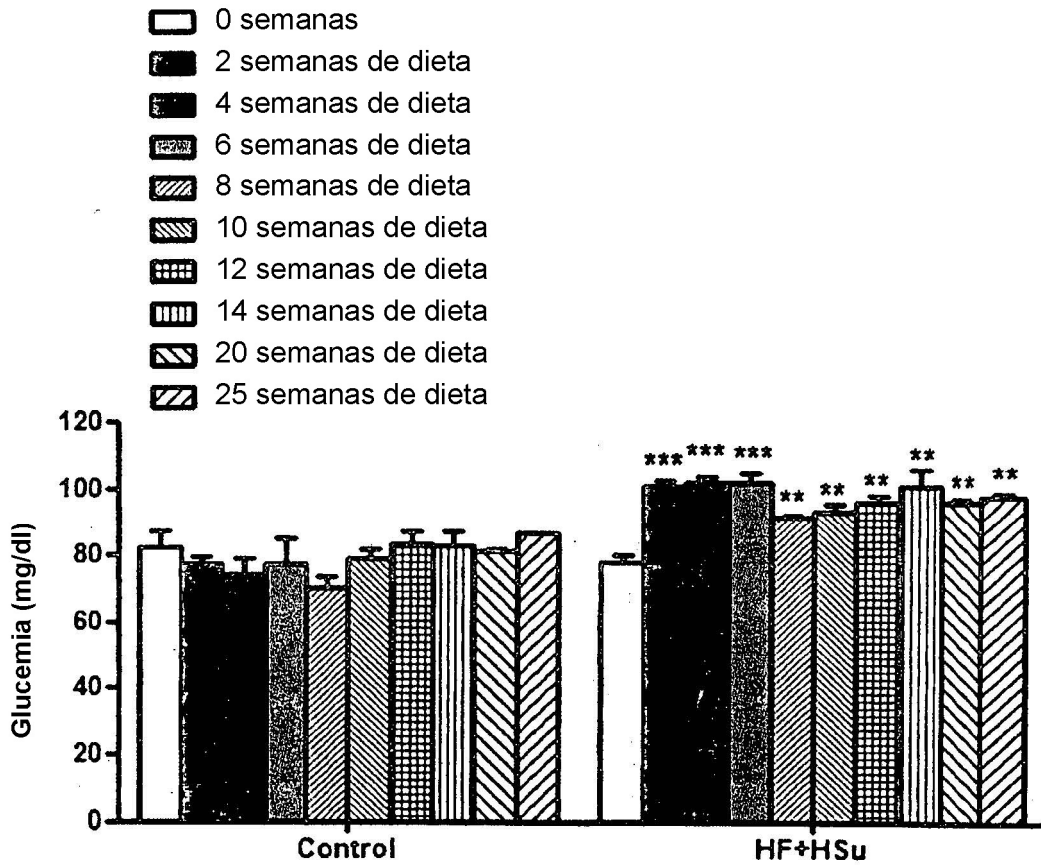


Figura 9

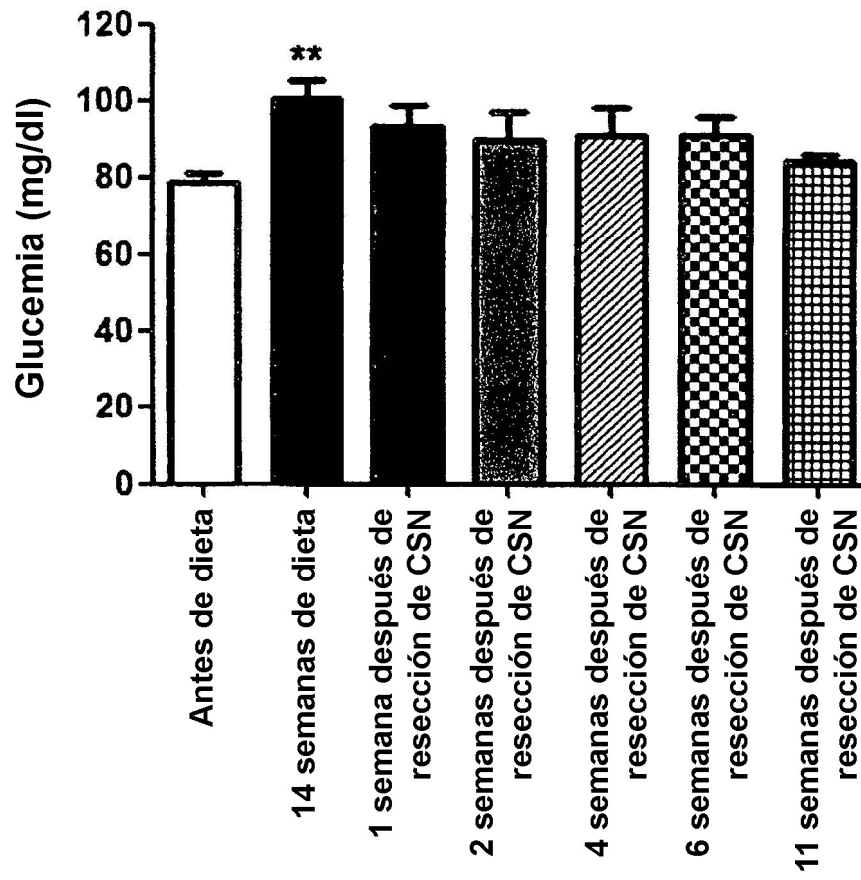
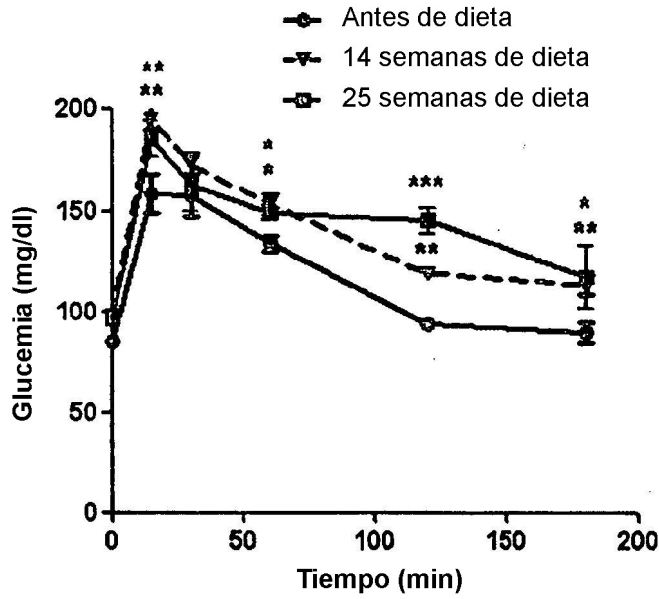


Figura 10

A.



B.

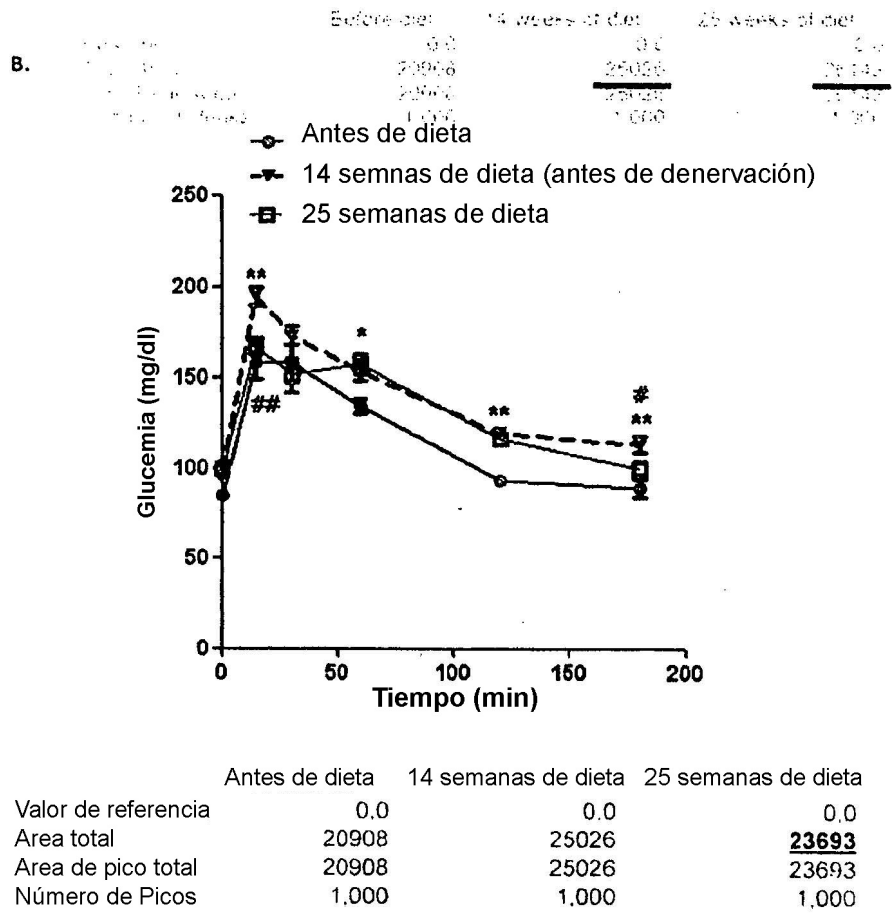


Figura 11

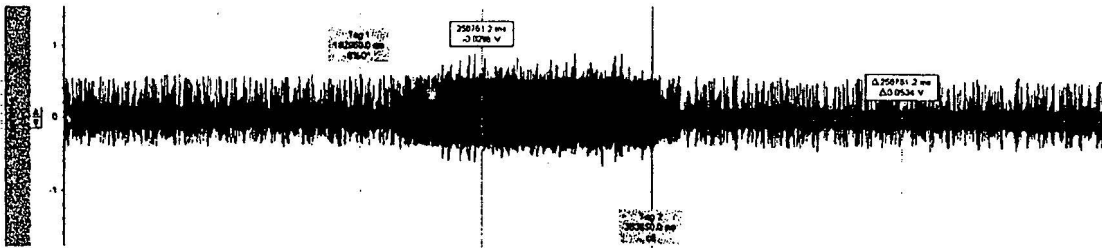
A) Dieta HF: Referencia y respuesta a 0% de O₂



B) Control - Referencia y respuesta a 0% de O₂



C) Dieta HF - Referencia y respuesta a 5% de O₂



D) Control - Referencia y respuesta a 5% de O₂



Figura 12

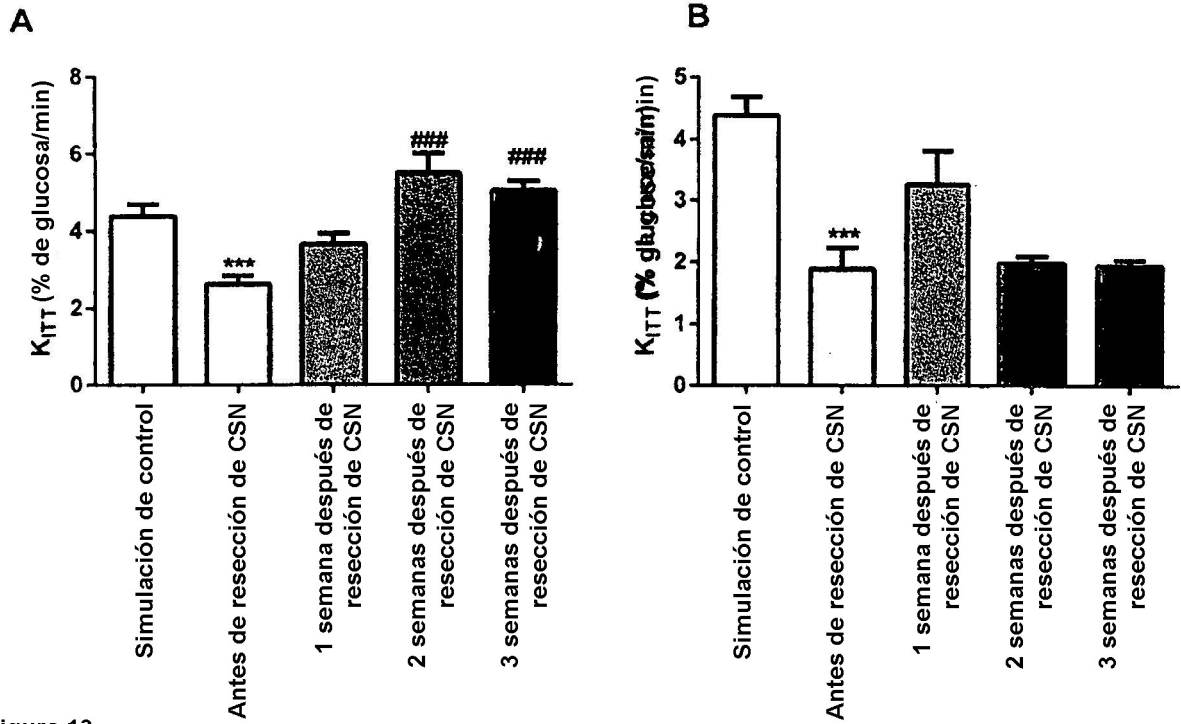
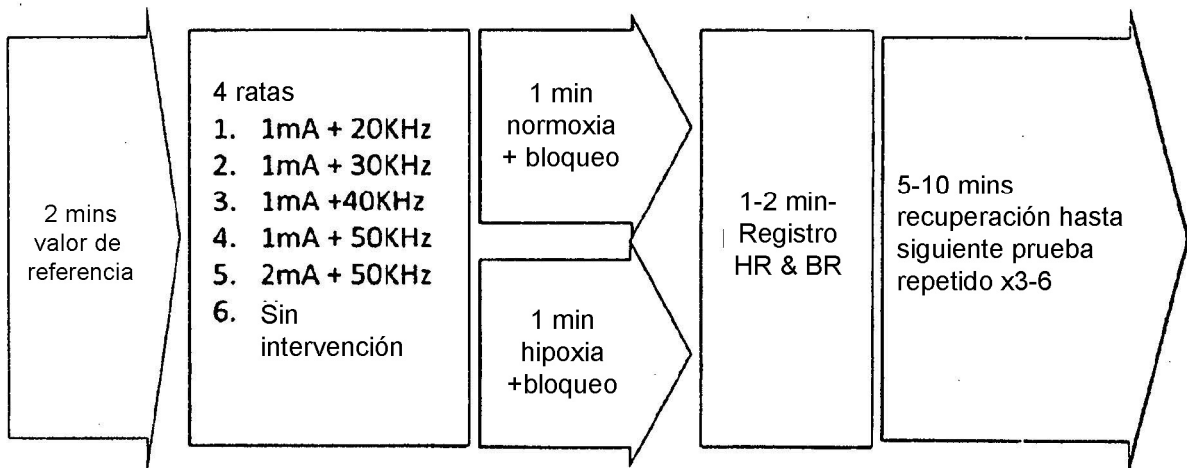


Figura 13



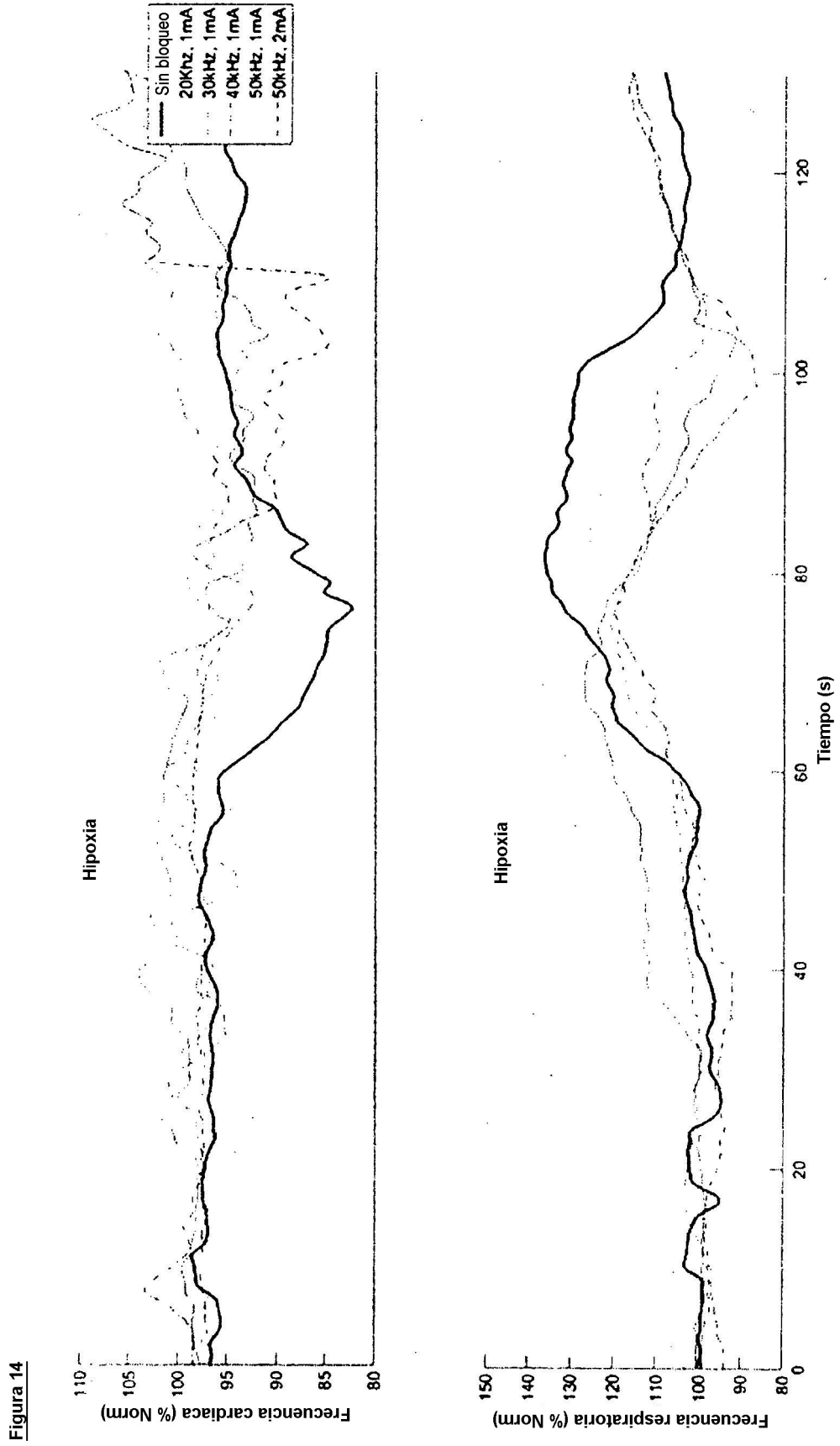


Figura 15

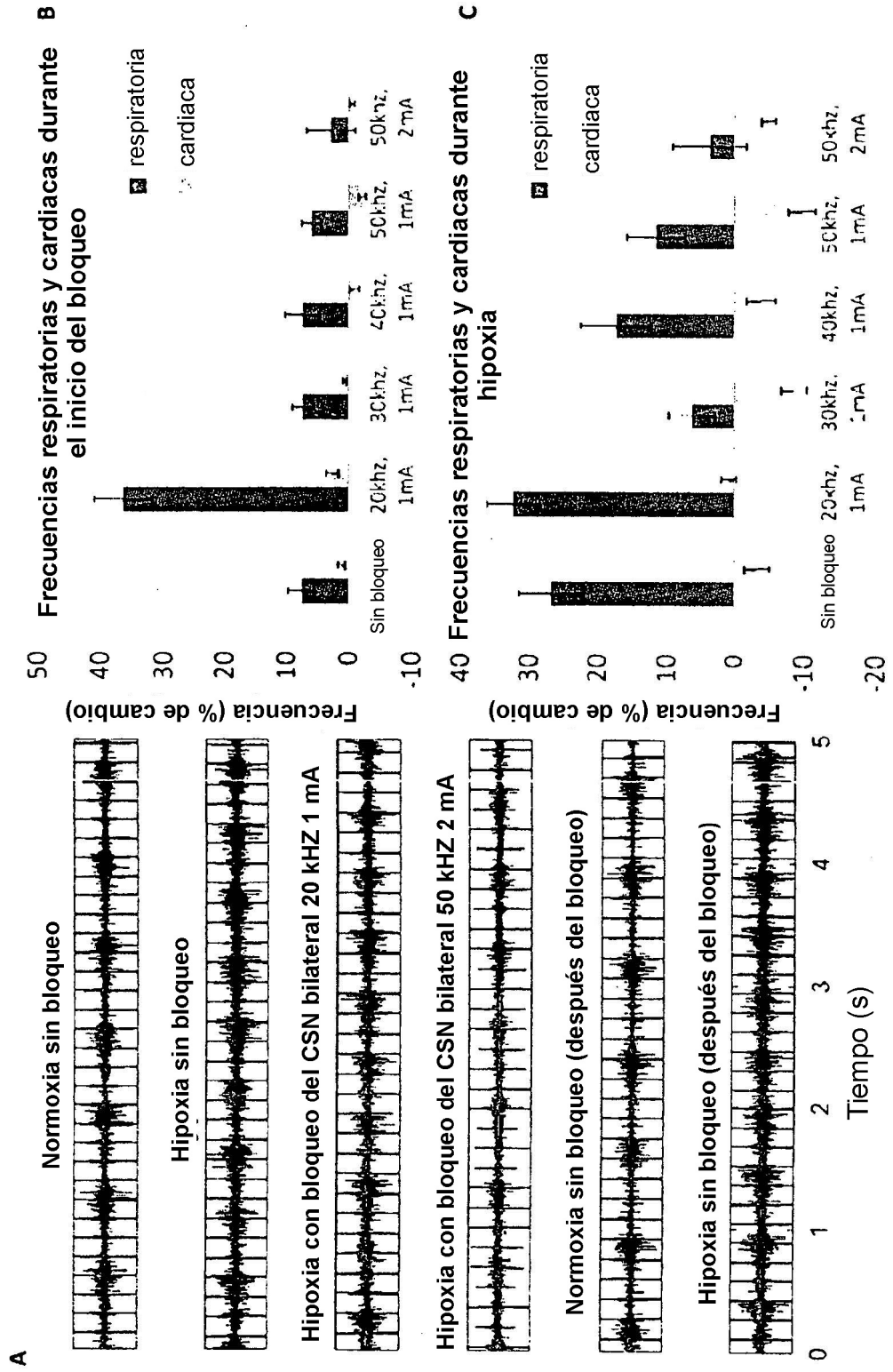


Figura 16

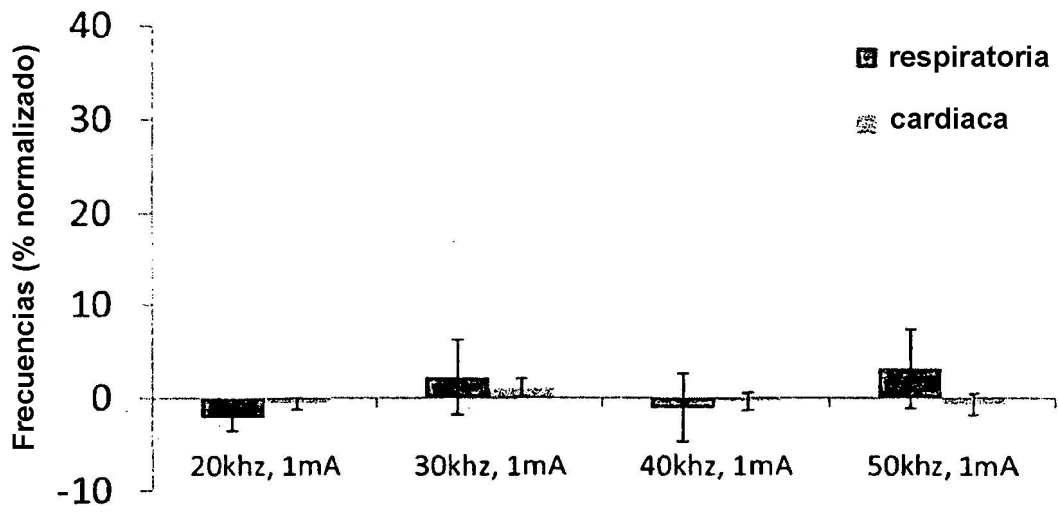


Figura 17

20 minutos después del cese del bloqueo durante la normoxia



20 minutos después del cese del bloqueo durante 10% de O₂ + 90% de N₂



1 semana después del cese del bloqueo durante la normoxia



1 semana después del cese del bloqueo durante 10% de O₂ + 90% de N₂



2 segundos 

Figura 18

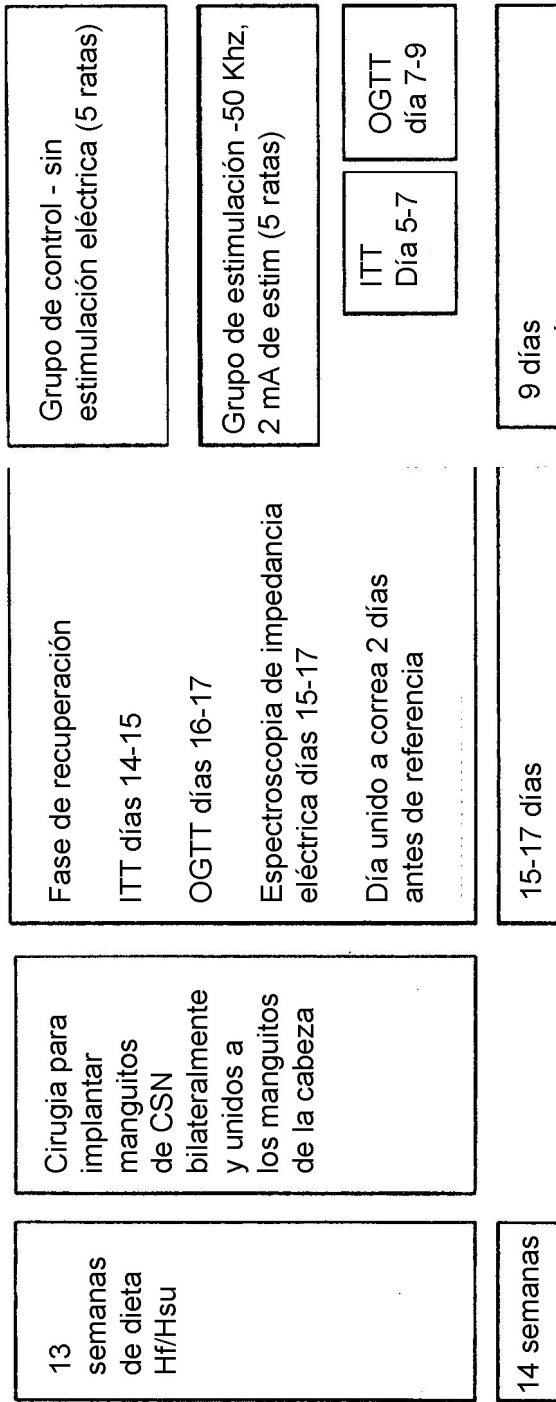


Figura 19

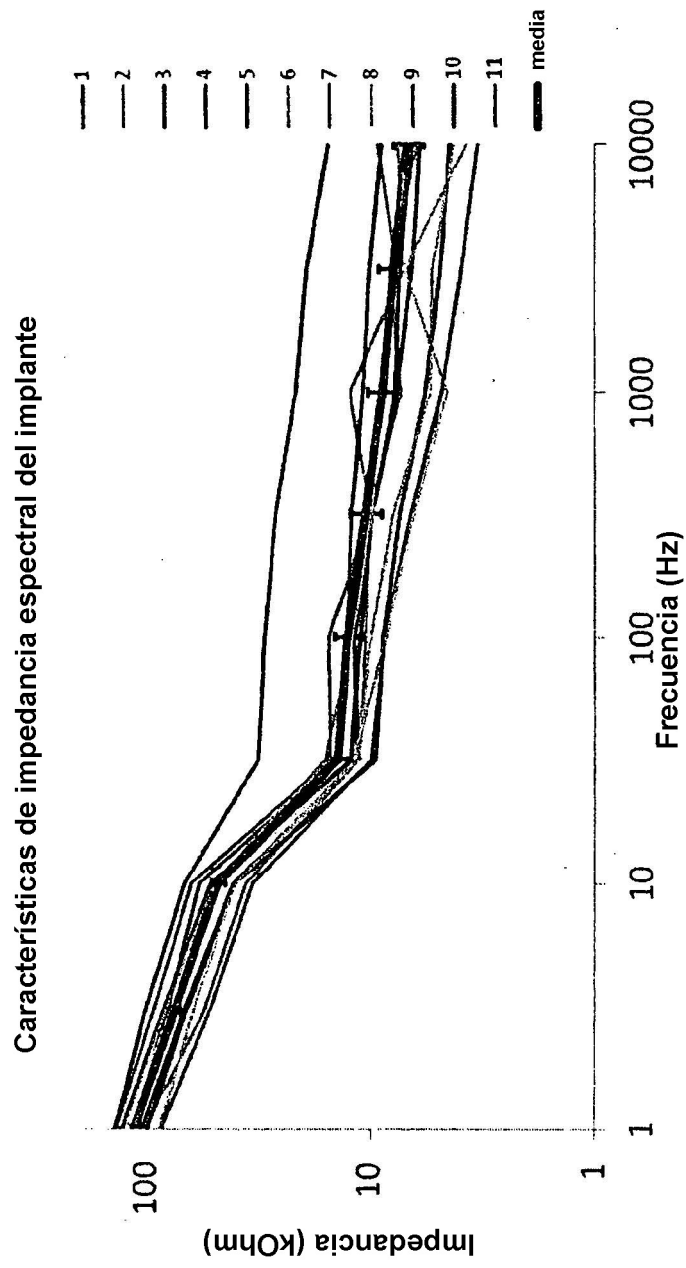
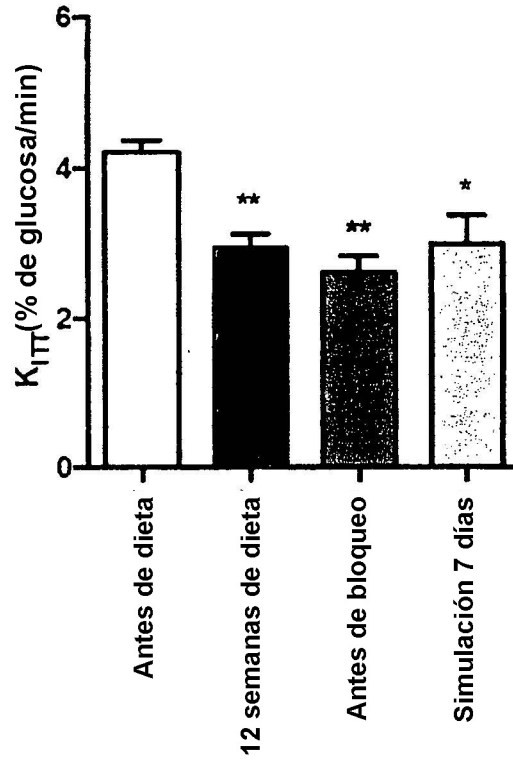


Figura 20

A



B

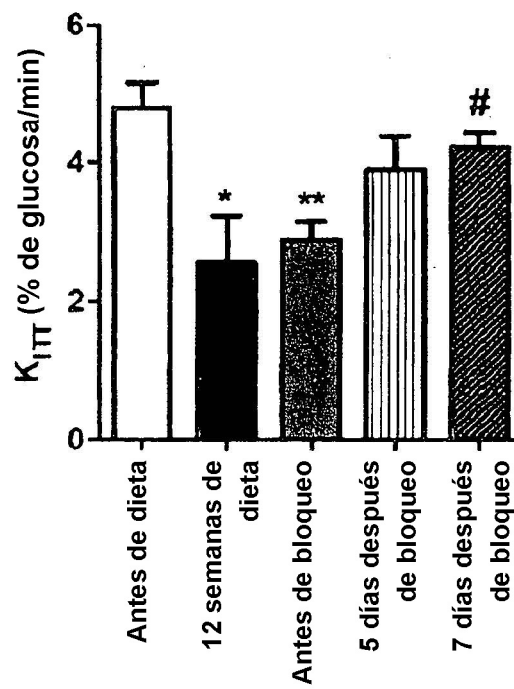
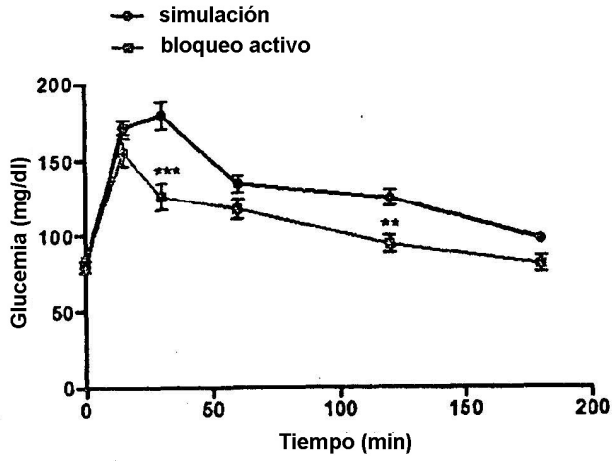


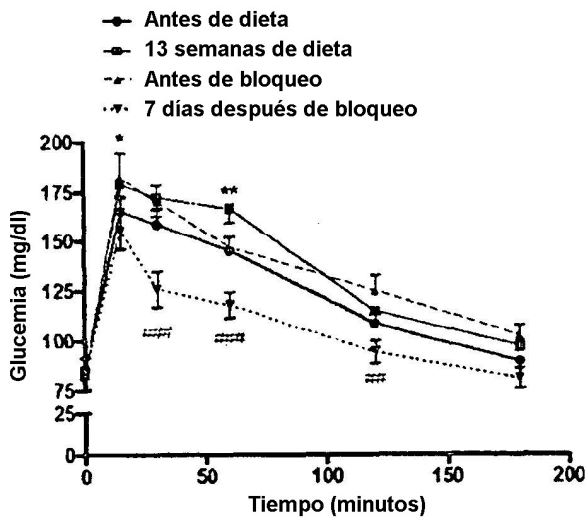
Figura 21

A



B

Bloqueo activo 50 KHz 2mA



C

Grupo de control (sin bloqueo)

