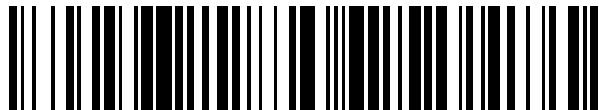


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 735 624**

51 Int. Cl.:

A61N 1/36 (2006.01)

A61B 5/0464 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.07.2013 PCT/US2013/050390**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.01.2014 WO14014787**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.07.2013 E 13741950 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2019 EP 2874694**

54 Título: **Neuroestimulador implantable para el control de la bradicardia a través de la estimulación del nervio vago**

30 Prioridad:

20.07.2012 US 201213554656

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

19.12.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

MILTENYI , Peter

ES 2 735 624 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

Neuroestimulador implantable para el control de la bradicardia a través de la estimulación del nervio vago

5 Campo

Esta solicitud se relaciona en general con la terapia de disfunción cardíaca crónica y, en particular, con un neuroestimulador implantable para controlar la bradicardia a través de la estimulación del nervio vago.

10 Antecedentes

La insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) es una afección crónica progresiva y físicamente debilitante en la que el corazón no puede suministrar suficiente flujo de sangre para satisfacer las necesidades del cuerpo. Patológicamente, la ICC se caracteriza por un estado neuroexcitatorio elevado acompañado por una función de barorreflejo arterial y cardiopulmonar disminuida y una actividad vagal reducida. La ICC se inicia por una disfunción cardíaca, que desencadena activaciones compensatorias de los sistemas nervioso simpático-adrenal (simpático) y renina-angiotensina-aldosterona. Inicialmente, estos mecanismos ayudan al corazón a compensar el deterioro de la función de bombeo, pero con el tiempo, la activación simpática sobrecargada y el aumento de la frecuencia cardíaca promueven la disfunción ventricular izquierda progresiva y una remodelación perjudicial.

La activación del sistema nervioso simpático también aumenta significativamente el riesgo y la gravedad de la bradicardia. La actividad parasimpática generalmente domina sobre la actividad simpática. En consecuencia, los aumentos en la actividad parasimpática debidos a la activación de los mecanismos compensatorios de la ICC pueden provocar una bradicardia pronunciada a la luz del ya alto nivel de actividad simpática derivada de la disfunción cardíaca crónica. La bradicardia patológica se clasifica como auricular, atrioventricular o ventricular, según el nivel de alteración en la generación y conducción de pulsos normales. La bradicardia sinusal enferma, una forma de bradicardia auricular, es causada por un mal funcionamiento del nodo sinusal. La bradicardia nodal atrioventricular se produce debido a la ausencia de pulso eléctrico del nodo sinusal. La bradicardia ventricular se produce como resultado de un bloqueo auriculoventricular debido a un deterioro en la conducción del pulso.

La disfunción cardíaca crónica se debe a un desequilibrio autónomo de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático que, si no se trata, conduce a arritmogénesis cardíaca, incluida la bradicardia, que empeora progresivamente la función cardíaca y produce la muerte eventual. El protocolo de atención actual para el tratamiento de la disfunción cardíaca crónica exige la prescripción de agentes farmacológicos, incluidos diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de los receptores de la angiotensina, bloqueadores beta y antagonistas de la aldosterona, y cambios en la dieta y el estilo de vida. Sin embargo, la efectividad de estas medidas es solo paliativa, no curativa, y los pacientes a menudo sufren efectos secundarios y comorbilidades debido a la progresión de la enfermedad, como edema pulmonar, apnea del sueño e isquemia miocárdica.

La terapia de resincronización cardíaca (TRC) ha estado disponible recientemente para aquellos pacientes con disfunción cardíaca crónica con función sistólica alterada. La TRC restaura el ritmo cardíaco sincrónico a través de la estimulación biventricular coordinada que ayuda a mejorar el rendimiento cardíaco contráctil. Sin embargo, la TRC solo aborda la disfunción sistólica y se limita a los pacientes que presentan un complejo QRS amplio (disincronía mecánica) y una fracción reducida de la eyección del ventrículo izquierdo.

La estimulación neural se ha propuesto como tratamiento complementario para la disfunción cardíaca crónica que aborda directamente el desequilibrio subyacente del sistema nervioso autónomo, en lugar de aliviar los síntomas o la estimulación directa del músculo cardíaco. La actividad dentro y entre los elementos de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático regula la función cardiovascular mediante el control de alta resolución sobre los procesos biológicos clave mediados por las corrientes iónicas que fluyen a través de las membranas celulares. Acumulativamente, en una persona sana, la regulación autónoma de estos procesos biológicos da como resultado una homeostasis estable de la frecuencia cardíaca y un rendimiento contráctil normal. Sin embargo, cuando los procesos de enfermedad alteran la función autónoma, se pierde la homeostasis y la función cardiovascular se degrada; el rendimiento contráctil se vuelve subóptimo y la modulación de la frecuencia cardíaca se distorsiona de manera que se crea un circuito de retroalimentación positiva que promueve la progresión de la disfunción cardíaca crónica y, en última instancia, los riesgos de ICC. La estimulación neural puede romper el circuito de retroalimentación positiva mediante la supresión de la activación neural excesiva a través de la modulación eléctrica de ciertas fibras nerviosas vagas. La modulación eléctrica puede ayudar a mejorar la función mecánica cardíaca y reducir la propensión del sistema nervioso intrínseco del corazón a inducir arritmias auriculares y ventriculares, incluida la bradicardia, durante el desequilibrio crónico del sistema nervioso autónomo.

No obstante, la estimulación del nervio vago (ENV) actualmente solo está aprobada para el tratamiento clínico de la epilepsia y la depresión resistentes a fármacos, aunque la ENV se ha propuesto como un tratamiento terapéutico a largo plazo de la ICC. La alteración terapéutica convencional de la activación eferente vagal cardíaca a través de la

estimulación eléctrica está dirigida solo a los nervios eferentes del sistema nervioso parasimpático y es clínicamente insuficiente para restablecer el equilibrio autónomo. Cualquier efecto terapéutico sobre la activación parasimpática se produce clínicamente como resultado del reclutamiento fortuito de fibras nerviosas parasimpáticas aferentes y no como un resultado previsto y deseado de la neuroestimulación céntrica eferente, como se describe en Sabbah et al.,

- 5 "Vagus Nerve Stimulation in Experimental Heart Failure," *Heart Fail. Rev.*, 16: 171-178 (2011). El artículo de Sabbah analiza los estudios en caninos con un dispositivo de estimulación del vago, fabricado por BioControl Medical Ftd., Yehud, Israel, que incluye un generador de señales, un cable de detección del endocardio del ventrículo derecho y un cable de estimulación del manguito del nervio vago derecho. Los cables de detección permiten sincronizar la estimulación del nervio vago derecho con el ciclo cardíaco mediante el control de la frecuencia cardíaca en circuito
- 10 cerrado. Un electrodo de manguito de nervio bipolar se implanta quirúrgicamente en el nervio vago derecho en la posición cervical media. Un electrodo de manguito de contacto múltiple bipolar asimétrico proporciona una inducción catódica de potenciales de acción al mismo tiempo que aplica bloques anódicos asimétricos que dan lugar a la activación preferencial, pero no exclusiva, de las fibras eferentes vagales. La estimulación eléctrica del nervio vago cervical derecho se administra solo cuando la frecuencia cardíaca aumenta más allá de un umbral preestablecido.
- 15 La estimulación se proporciona a una velocidad e intensidad de pulsos destinadas a reducir la frecuencia cardíaca basal en un diez por ciento mediante la estimulación preferencial de las fibras nerviosas vagas eferentes que conducen al corazón y bloquean los pulsos neurales aferentes al cerebro. Aunque fue eficaz para restaurar la sensibilidad barorrefleja y, en el modelo canino, aumentar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y disminuir los volúmenes diastólicos y sistólicos finales del ventrículo izquierdo, no se abordó la restauración del equilibrio
- 20 autónomo.

Se describen otros usos de la estimulación nerviosa eléctrica para el tratamiento terapéutico de diversas afecciones fisiológicas. Por ejemplo, la Patente de Estados Unidos n.º 6.600.954, expedida el 29 de julio de 2003 a Cohen et al. describe un método y aparato para el control selectivo de fibras nerviosas. Se aplica un dispositivo de electrodo a un

25 haz de nervios capaz de generar, al activarse, potenciales de acción unidireccionales que se propagan a través de fibras sensoriales de diámetro pequeño y gran diámetro en el haz de nervios, y lejos del sistema nervioso central. El dispositivo es particularmente útil para reducir las sensaciones de dolor en las piernas y los brazos.

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

La Patente de Estados Unidos n.º 7.123.961, expedida el 17 de octubre de 2006 a Kroll et al. describe la estimulación de los nervios autónomos. Se estimula un nervio autónomo para que afecte la función cardíaca

40 mediante un dispositivo de estimulación en comunicación eléctrica con el corazón mediante tres derivaciones adecuadas para administrar estimulación multicámara y terapia de choque. Además, el dispositivo incluye un cuarto cable que tiene tres electrodos colocados en o cerca del corazón, o cerca de un nervio autónomo alejado del corazón. La potencia se administra a los electrodos a un nivel de potencia establecido. La potencia se administra a un nivel reducido si la función cardíaca estaba afectada.

- 45 La patente de Estados Unidos n.º 7.225.017, expedida el 29 de mayo de 2007 a Shelchuk, describe la taquicardia ventricular terminal en conexión con cualquier dispositivo de estimulación que esté configurado o sea configurable para estimular los nervios, o estimular y sacudir el corazón del paciente. La estimulación parasimpática se usa para aumentar la estimulación antitaquicardia, la cardioversión o la terapia de desfibrilación. Para detectar señales
- 50 cardíacas auriculares o ventriculares y proporcionar terapia de estimulación de la cámara, particularmente en el lado izquierdo del corazón del paciente, el dispositivo de estimulación está acoplado a un cable diseñado para su colocación en el seno coronario o sus venas tributarias. La estimulación de cardioversión se administra a una vía parasimpática al detectar una taquicardia ventricular. Se administra un pulso de estimulación por medio de uno o más electrodos ubicados cerca de la vía parasimpática de acuerdo con los parámetros del pulso de estimulación
- 55 basados, al menos en parte, en la probabilidad de reinicio de una arritmia. En una realización adicional, el pulso de estimulación se administra después de la inspiración o durante un período refractario para provocar una liberación de acetilcolina. El dispositivo de estimulación puede incluir además un sensor fisiológico "sensible a la frecuencia" para ajustar la frecuencia de estimulación del ritmo de acuerdo con el estado de ejercicio del paciente o en respuesta a los cambios en el gasto cardíaco.

- 60 La Patente de Estados Unidos n.º 7.277.761, expedida el 2 de octubre de 2007 a Shelchuk, describe la estimulación vagal para mejorar la función cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca o ICC. Se estimula un nervio autónomo para que afecte la función cardíaca mediante un dispositivo de estimulación en comunicación eléctrica con el corazón mediante tres derivaciones adecuadas para administrar estimulación endocárdica multicámara y
- 65 terapia de choque. Además, el dispositivo incluye un cuarto cable que tiene tres electrodos colocados en o cerca del

corazón, o cerca de un nervio autónomo alejado del corazón. Se detecta una necesidad de aumento del gasto cardíaco a través del cable y se administra un pulso de estimulación cerca del tronco o rama vagosimpática izquierda para estimular así un nervio parasimpático. Si la estimulación ha provocado un aumento suficiente en el gasto cardíaco, la estimulación ventricular puede iniciarse a una frecuencia adecuadamente reducida.

5

La Patente de Estados Unidos n.º 7.295.881, expedida el 13 de noviembre de 2007 a Cohen et al. describe la activación, inhibición y monitorización del potencial de acción específica de la rama nerviosa. Dos configuraciones de electrodos, preferiblemente unidireccionales, flanquean una unión nerviosa desde la cual surge una rama nerviosa preseleccionada, proximal y distalmente a la unión, con respecto al cerebro. La estimulación selectiva de la rama nerviosa se puede utilizar junto con la estimulación específica de la rama nerviosa para lograr la estimulación selectiva de un rango específico de diámetros de fibra, sustancialmente restringido a una rama nerviosa preseleccionada, incluido el control de la frecuencia cardíaca, donde pueden ser deseable activar solo las fibras nerviosas vagales B en el corazón, y las fibras nerviosas no vagales A que inervan otros músculos.

10

15 La Patente de Estados Unidos n.º 7.778.703, expedida el 17 de agosto de 2010 a Gross et al. describe la estimulación selectiva de la fibra nerviosa para el tratamiento de afecciones cardíacas. Un dispositivo de electrodo está adaptado para ser acoplado a un nervio vago de un sujeto y una unidad de control acciona el dispositivo de electrodo mediante la aplicación de corrientes estimulantes e inhibitoras al nervio vago, que son capaces de inducir, respectivamente, potenciales de acción en una dirección terapéutica en una primera serie y una segunda serie de fibras nerviosas en el nervio vago e inhibidores de los potenciales de acción en la dirección terapéutica en la segunda serie de fibras nerviosas solamente. Las fibras nerviosas en la segunda serie tienen diámetros más grandes que las fibras nerviosas en la primera serie. La unidad de control normalmente activa el dispositivo de electrodo para aplicar señales al nervio vago para inducir la propagación de potenciales de acción eferentes hacia el corazón y suprimir los potenciales de acción aferentes inducidos artificialmente hacia el cerebro. No se menciona el control del paciente.

20

La Patente de Estados Unidos n.º 7.813.805, expedida el 12 de octubre de 2010 a Farazi y la Patente de Estados Unidos n.º 7.869.869, expedida el 11 de enero de 2011 a Farazi, describen la estimulación del nervio vago por umbral subcardíaco. Un estimulador del nervio vago está configurado para generar pulsos eléctricos por debajo de un umbral cardíaco, que se transmiten a un nervio vago, para inhibir o reducir las lesiones resultantes de la isquemia. El umbral cardíaco es un umbral para la energía suministrada al corazón por encima del cual hay una disminución de la frecuencia cardíaca o de la velocidad de conducción. En funcionamiento, el estimulador del nervio vago genera los pulsos eléctricos por debajo del umbral cardíaco, de manera que la frecuencia cardíaca no se ve afectada. Tampoco se menciona el control del paciente.

30

35 Finalmente, la patente de Estados Unidos n.º 7.885.709, expedida el 8 de febrero de 2011 a Ben-David, describe la estimulación nerviosa para tratar trastornos. Una unidad de control acciona un dispositivo de electrodo para estimular el nervio vago, a fin de modificar la variabilidad de la frecuencia cardíaca, o para reducir la frecuencia cardíaca, al suprimir el sistema adrenérgico (simpático). La estimulación vaga reduce la liberación de catecolaminas en el corazón, disminuyendo así el tono adrenérgico en su origen. Para algunas aplicaciones, la unidad de control sincroniza la estimulación con el ciclo cardíaco, mientras que para otras aplicaciones, la estimulación se puede aplicar, por ejemplo, en una serie de pulsos. Para reducir la frecuencia cardíaca, la estimulación se aplica utilizando una frecuencia cardíaca objetivo inferior a la frecuencia cardíaca promedio normal del sujeto. En una realización, la unidad de control está adaptada adicionalmente para detectar bradicardia y para terminar la regulación de la frecuencia cardíaca inmediatamente después de dicha detección, tal como mediante el cese de la estimulación vaga del sistema nervioso simpático. Además, la unidad de control puede usar un algoritmo que reacciona para regular la frecuencia cardíaca cuando la frecuencia cardíaca supera los límites predefinidos, por ejemplo, un límite bajo de 40 lpm y un límite alto de 140 lpm, o según se determine en tiempo real, como respuesta a los valores fisiológicos detectados.

40

50 El documento US 2010/0114197 A1 muestra un neuroestimulador implantable configurado para administrar la neuroestimulación a un paciente y suspender la administración de la neuroestimulación en respuesta a la detección de arritmia cardíaca potencial.

55 El documento US 2010/0010556 A1 muestra un neuroestimulador implantable configurado para administrar la estimulación vagal a un paciente y reducir la intensidad de la estimulación vagal en caso de bradicardia.

60 Por consiguiente, sigue existiendo la necesidad de un enfoque para tratar terapéuticamente la disfunción cardíaca crónica, incluida la ICC, y la arritmogénesis cardíaca, específicamente la bradicardia, a través de una forma de ENV para restablecer el equilibrio autónomo.

Sumario

La activación sostenida excesiva del sistema nervioso simpático tiene un efecto perjudicial sobre el rendimiento cardíaco a largo plazo y aumenta el riesgo de bradicardia y formas relacionadas de arritmia. La estimulación neural

65

aferente y eferente bidireccional a través del nervio vago puede restablecer beneficiosamente el equilibrio autónomo y mejorar el resultado a largo plazo del paciente. La estimulación neural se proporciona en una dosis de mantenimiento de bajo nivel independiente del ciclo cardíaco. La administración de ENV se puede proporcionar a través de un neuroestimulador vago implantable y un cable de electrodo, que suspende la administración de la dosis de mantenimiento al detectar una condición indicativa de bradicardia. La administración de ENV solo se reanuda continuamente si, durante la monitorización posterior a la suspensión, no se observa que la bradicardia se repita como resultado de la reanudación de ENV.

La presente invención proporciona un neuroestimulador implantable como se define en la reivindicación 1. Las realizaciones preferidas se definen mediante las reivindicaciones dependientes. La dosis de mantenimiento se administra terapéuticamente al nervio vago a través de un generador de pulsos incluido en el neuroestimulador a través de un par de electrodos helicoidales a través de un cable de terapia de estimulación nerviosa eléctricamente acoplado independiente del ciclo cardíaco. La fisiología del paciente se controla a través de un sensor fisiológico incluido en el neuroestimulador implantable y, al detectar una condición indicativa de bradicardia, se suspende la administración de la dosis de mantenimiento por parte del generador de pulsos al nervio vago. Transcurre un tiempo progresivamente cada vez mayor esperando a través de un controlador incluido en el neuroestimulador implantable y, al detectar una condición indicativa de una ausencia o terminación de la bradicardia, se administra una dosis de mantenimiento parcial progresivamente creciente al nervio vago a través del generador de pulsos.

Los aspectos, realizaciones o ejemplos de la presente divulgación que no están dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas no forman parte de la presente invención. Los métodos descritos a continuación tampoco forman parte de la presente invención.

Al restablecer el equilibrio autónomo, la ENV terapéutica actúa de forma aguda para disminuir la frecuencia cardíaca, aumentar la variabilidad de la frecuencia cardíaca y el flujo coronario, reducir la carga de trabajo cardíaca a través de la vasodilatación y mejorar la relajación del ventrículo izquierdo sin agravar la bradicardia comórbida u otras afecciones arrítmicas cardíacas. A largo plazo, las dosis bajas de ENV proporcionan los beneficios crónicos de la disminución de la producción negativa de citoquinas, el aumento de la sensibilidad barorrefleja, el aumento de la eficiencia del intercambio de gases respiratorios, la expresión de genes favorables, la regulación negativa del sistema renina-angiotensina-aldosterona y los efectos antiarrítmicos, antiapoptóticos, y antiinflamatorios reductores de ectopia.

Otras realizaciones de la presente invención serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica a partir de la siguiente descripción detallada, en la que se describen realizaciones como modo de ilustrar el mejor modo contemplado para llevar a cabo la invención. Como se comprenderá, la invención puede realizar otras realizaciones diferentes y sus diversos detalles pueden modificarse en varios aspectos obvios, todos ellos sin apartarse del alcance de la invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

En consecuencia, los dibujos y la descripción detallada deben considerarse de naturaleza ilustrativa y no restrictiva.

Breve descripción de los dibujos

La FIGURA 1 es un diagrama anatómico frontal que muestra, a modo de ejemplo, la colocación de un dispositivo de estimulación de vago implantable en un paciente masculino.

Las FIGURAS 2A y 2B son diagramas que muestran respectivamente el neuroestimulador implantable y el cable de terapia de simulación de la FIGURA 1.

La FIGURA 3 es una gráfica que muestra, a modo de ejemplo, la relación entre la eficacia terapéutica objetivo y el alcance de los posibles efectos secundarios resultantes del uso del neuroestimulador implantable de la FIGURA 1.

La FIGURA 4 es un gráfico que muestra, a modo de ejemplo, el rango óptimo del ciclo de trabajo basado en la intersección representada en la FIGURA 3.

La FIGURA 5 es un diagrama de tiempo que muestra, a modo de ejemplo, un ciclo de estimulación y un ciclo de inhibición de la ENV como se proporciona con el neuroestimulador implantable de la FIGURA 1.

La FIGURA 6 es un diagrama de flujo para manejar la bradicardia a través de la estimulación del nervio vago.

La FIGURA 7 es un diagrama de flujo que muestra una rutina para suspender la administración de terapia en base al ritmo sinusal normal para usar con el método de la FIGURA 6.

La FIGURA 8 es un diagrama de flujo que muestra una rutina alternativa para suspender la administración de terapia en base a la frecuencia cardíaca para usar con la FIGURA 6.

La FIGURA 9 es un diagrama de flujo que muestra una rutina para reanudar progresivamente la administración de terapia para su uso con la FIGURA 6.

La FIGURA 10 es un diagrama de tiempo que muestra, a modo de ejemplo, un retraso de retroceso exponencial como se usa en la rutina de la FIGURA 9.

Descripción detallada

El comportamiento funcional del tejido cardíaco está influenciado por el sistema nervioso autónomo, que desempeña un papel patógeno clave en la causa y en la respuesta biológica a la enfermedad cardiovascular. Los cambios complejos en el control autónomo de los sistemas cardiovasculares de los pacientes que padecen una enfermedad cardiovascular hacen que el sistema nervioso autónomo se desequilibre y favorecen un aumento del flujo de salida central simpático y parasimpático. El desequilibrio se acompaña de bradicardia pronunciada debido a la elevada actividad parasimpática activada para responder a la actividad simpática compensatoria. Las terapias de neuroestimulación periférica que se enfocan en el desequilibrio del sistema nervioso autónomo encontrado en individuos con ICC severa han demostrado mejorar los resultados. Específicamente, la propagación de potenciales de acción eferentes y aferentes a través de la terapia de regulación autónoma bidireccional activa simultáneamente las fibras nerviosas aferentes y eferentes parasimpáticas en el nervio vago. La terapia restaura directamente el equilibrio autónomo al comprometer los componentes de control del reflejo cardíaco y medular del sistema nervioso autónomo. Tras la estimulación del nervio vago cervical, los potenciales de acción se propagan desde el sitio de estimulación en dos direcciones, de manera eferente hacia el corazón y, de manera aferente, hacia el cerebro. Los potenciales de acción eferentes influyen en el sistema nervioso cardíaco intrínseco y el corazón, mientras que los potenciales de acción aferentes influyen en los elementos centrales del sistema nervioso.

Se puede adaptar un estimulador de nervio vago implantable, como el que se usa para tratar la epilepsia y la depresión refractarias a los medicamentos, para usar en el manejo de la disfunción cardíaca crónica mediante la estimulación vagal bidireccional terapéutica. La FIGURA 1 es un diagrama anatómico frontal que muestra, a modo de ejemplo, la colocación de un dispositivo implantable de estimulación vagal 11 en un paciente masculino 10.

La ENV provista a través del dispositivo de estimulación 11 opera bajo varios mecanismos de acción. Estos mecanismos incluyen aumentar el flujo parasimpático e inhibir los efectos simpáticos al bloquear la liberación de norepinefrina. Más importante aún, la ENV desencadena la liberación de acetilcolina (ACh) en la hendidura sináptica, que tiene efectos antiarrítmicos, antiapoptóticos y antiinflamatorios reductores de ectopia beneficiosos.

El dispositivo de estimulación del vago implantable 11 incluye al menos tres componentes implantados, un neuroestimulador implantable 12, un cable de terapia 13 y electrodos helicoidales 14. Se puede acceder de manera remota al dispositivo de estimulación del vago implantable 11 después del implante a través de un programador externo mediante el cual se puede controlar y programar el neuroestimulador 12 de forma remota por profesionales de la salud; un imán externo, tal como se describe en la solicitud de patente estadounidense comúnmente asignada, titulada "Implantable Device For Facilitating Control Of Electrical Stimulation Of Cervical Vagus Nerves For Treatment Of Chronic Cardiac Dysfunction", n.º de serie 13/314.130, presentada el 7 de diciembre de 2011, para el control básico del paciente; y un controlador electromagnético, como se describe en la solicitud de patente estadounidense comúnmente asignada, titulada "Vagus Nerve Neurostimulator With Multiple Patient-Selectable Modes For Treating Chronic Cardiac Dysfunction", n.º de serie 13/352.244, presentada el 17 de enero de 2012, que permite que el paciente 10 ejerza un mayor control sobre la administración y la suspensión de la terapia. Juntos, el dispositivo de estimulación del vago implantable 11 y uno o más de los componentes externos forman un sistema de administración terapéutica de ENV.

El neuroestimulador 12 se implanta en la región pectoral derecha o izquierda del paciente, generalmente en el mismo lado (ipsilateral) del cuerpo del paciente que el nervio vago 15, 16 a ser estimulado, aunque son posibles otras configuraciones de neuroestimulador-nervio vago, incluidos las contralaterales y bilaterales. Los electrodos helicoidales 14 generalmente se implantan en el nervio vago 15, 16 aproximadamente a mitad de camino entre la clavícula 19a-b y el proceso mastoideo. El cable de terapia 13 y los electrodos helicoidales 14 se implantan exponiendo primero la vaina carotídea y el nervio vago elegido 15, 16 a través de una incisión latero-cervical en el lado ipsilateral del cuello del paciente 18. Los electrodos helicoidales 14 se colocan sobre la vaina del nervio expuesto y se atan. Se forma un túnel subcutáneo entre los sitios de implantación respectivos del neuroestimulador 12 y los electrodos helicoidales 14, a través de los cuales el cable de terapia 13 se guía al neuroestimulador 12 y se conecta de forma segura.

El dispositivo de estimulación 11 estimula de manera bidireccional el nervio vago 15, 16 mediante la aplicación de estímulos eléctricos intermitentes y periódicos de ciclo continuo, que se definen paramétricamente a través de parámetros de estimulación almacenados y ciclos de tiempo. En una realización, la terapia de regulación autónoma se proporciona en una dosis de mantenimiento de bajo nivel independiente del ciclo cardíaco para activar simultáneamente las fibras nerviosas aferentes y eferentes parasimpáticas en el nervio vago. Tanto las fibras nerviosas simpáticas como las parasimpáticas se estimulan a través de los electrodos helicoidales 14 del dispositivo de estimulación 11. La estimulación del nervio vago cervical produce la propagación de potenciales de acción en

direcciones aferentes y eferentes desde el sitio de estimulación para restablecer el equilibrio autónomo. Los potenciales de acción aferentes se propagan hacia el origen del sistema nervioso parasimpático en la médula en el núcleo ambiguo, el núcleo del tracto solitario y el núcleo motor dorsal, así como hacia el origen del sistema nervioso simpático en la columna de células intermediolaterales de la médula espinal. Los potenciales de acción eferentes se propagan hacia el corazón 17 para activar los componentes del sistema nervioso intrínseco del corazón. El nervio vago izquierdo o derecho 15, 16 puede ser estimulado por el dispositivo de estimulación 11, aunque la estimulación del nervio vago derecho 16 tiene un efecto moderadamente más fuerte en la frecuencia cardíaca (aproximadamente un 20 % más fuerte) que la estimulación del nervio vago izquierdo 15 a los mismos niveles paramétricos.

- 10 La terapia de ENV se administra de forma autónoma al nervio vago del paciente 15, 16 a través de tres componentes implantados que incluyen un neuroestimulador 12, el cable de terapia 13 y los electrodos helicoidales 14. Las FIGURAS 2A y 2B son diagramas que muestran respectivamente el neuroestimulador implantable 12 y el cable de terapia de simulación 13 de la FIGURA 1. En una realización, el neuroestimulador 12 se puede adaptar a partir de un generador de pulsos VNS Therapy AspireHC Modelo 105 o un generador de pulsos VNS Therapy AspireSR Modelo 106, ambos fabricados y vendidos por Cyberonics, Inc., Houston, TX Sin embargo, también se podrían utilizar otros fabricantes y tipos de neuroestimuladores ENV implantables de receptáculo de un solo pasador. El cable de terapia de estimulación 13 y los electrodos helicoidales 14 se fabrican generalmente como un conjunto combinado y se pueden adaptar de un cable Modelo 302, un cable PerenniaDURA Modelo 303 o un cable PerenniaFLEX Modelo 304, también fabricados y vendidos por Cyberonics, Inc., en dos tamaños en función del diámetro interno del electrodo helicoidal, aunque también se podrían usar otras construcciones y tipos de electrodos y de cables de terapia compatibles con receptáculos de un solo pasador.

Refiriéndose primero a la FIGURA 2A, el neuroestimulador 12 proporciona ciclos de ENCENDIDO-APAGADO intermitentes y periódicos de estimulación vagal en una dosis de mantenimiento que cuando se aplica al nervio vago a través de los electrodos 14, produce potenciales de acción en los nervios subyacentes que se propagan bidireccionalmente. Los potenciales de acción que se propagan aferentemente activan los sitios medulares mediales responsables del control del reflejo central y los potenciales de acción que se propagan de manera eferente activan directamente el sistema nervioso intrínseco del corazón y el corazón. El neuroestimulador 12 incluye un generador de pulsos eléctrico que está sintonizado para restablecer el equilibrio autónomo al desencadenar potenciales de acción que se propagan de forma aferente y eferente dentro del nervio vago 15, 16. El neuroestimulador 12 está encerrado en una carcasa herméticamente sellada 21 construida con un material de implante seguro biocompatible, como el titanio. La carcasa 21 contiene circuitos electrónicos 22 alimentados por una batería principal 22, como una batería de monofloururo de litio-carbono. El circuito electrónico 22 se implementa utilizando circuitos integrados semiconductores de óxido de metal complementarios que incluyen un controlador de microprocesador que ejecuta un programa de control de acuerdo con los parámetros de estimulación almacenados y los ciclos de tiempo; un regulador de voltaje que regula la potencia del sistema; los circuitos lógicos y de control, incluida una memoria grabable 29 en la que se almacenan los parámetros de estimulación, que controlan la función general del generador de pulsos, reciben e implementan comandos de programación del programador externo u otra fuente externa, y recopilan y almacenan información de telemetría; un tranceptor que se comunica de forma remota con el programador externo mediante señales de radiofrecuencia; una antena, que recibe instrucciones de programación y transmite la información de telemetría al programador externo; y un interruptor de lengüeta 30 que proporciona acceso remoto al funcionamiento del neuroestimulador 12 mediante un programador externo, un simple imán para el paciente o un controlador electromagnético. La memoria grabable 29 puede incluir formas de memoria tanto volátiles (dinámicas) como persistentes (estáticas), tal como el firmware dentro del cual se pueden almacenar los parámetros de estimulación y los ciclos de tiempo. Son posibles otros circuitos y componentes electrónicos, como un sensor de ritmo cardíaco integrado.

Externamente, el neuroestimulador 12 incluye un cabezal 24 para recibir y conectar de manera segura al cable de terapia 13. En una realización, el cabezal 24 encierra un receptáculo 25 en el que se puede recibir un único pasador para el cable de terapia 13, aunque también podrían proporcionarse dos o más receptáculos, junto con los circuitos electrónicos adicionales 22 necesarios. El cabezal 24 incluye internamente un bloque conector de cables (no se muestra) y un conjunto de tornillos de fijación 26.

El neuroestimulador 12 es preferiblemente interrogado antes de la implantación y durante todo el período terapéutico con un programador externo y una varita de programación (no se muestran) operables por un proveedor de atención médica para verificar el funcionamiento correcto, descargar datos registrados, diagnosticar problemas y programar parámetros operativos. En general, el uso del programador externo está restringido a los proveedores de atención médica, mientras que el paciente recibe un control manual más limitado a través del "modo imán". En una realización, el programador externo ejecuta un software de aplicación especialmente diseñado para interrogar al neuroestimulador 12. El ordenador de programación se conecta a la varita de programación a través de una conexión de datos por cable o inalámbrica estandarizada. La varita de programación se puede adaptar de una Varita de Programación Modelo 201, fabricada y vendida por Cyberonics, Inc. y el software de la aplicación se puede adaptar del paquete de Software de Programación Modelo 250, con licencia de Cyberonics, Inc. Son posibles otras configuraciones y combinaciones de programadores externos, varita de programación y software de aplicación.

65

El neuroestimulador 12 proporciona ENV bajo el control del circuito electrónico 22. Los parámetros de estimulación almacenados son programables. Cada parámetro de estimulación puede programarse independientemente para definir las características de los ciclos de estimulación terapéutica e inhibición para garantizar la estimulación óptima para un paciente 10. Los parámetros de estimulación programables incluyen la corriente de salida, la frecuencia de la señal, el ancho de pulso, el tiempo de ENCENDIDO de la señal, el tiempo de APAGADO de la señal, la activación del imán (para la ENV, activada específicamente por el "modo imán"), y los parámetros de reinicialización. Otros parámetros programables son posibles. Además, se pueden proporcionar conjuntos o "perfiles" de parámetros de estimulación preseleccionados a los médicos con el programador externo y ajustarlos a los requisitos fisiológicos de un paciente antes de ser programados en el neuroestimulador 12, como se describe en la solicitud de patente de Estados Unidos titulada "Computer-Implemented System and Method for Selecting Therapy Profiles of Electrical Stimulation of Cervical Vagus Nerves for Treatment of Chronic Cardiac Dysfunction", n.º de serie 13/314.138, presentada el 7 de diciembre de 2011.

Con referencia a la FIGURA 2B, el cable de terapia 13 envía una señal eléctrica desde el neuroestimulador 12 al nervio vago 15, 16 a través de los electrodos helicoidales 14. En un extremo proximal, el cable de terapia 13 tiene un conector de electrodo 27 que hace la transición de un cuerpo de cable eléctrico aislado a un pasador conector metálico 28. Durante la implantación, el pasador conector 28 se guía a través del receptáculo 25 en el cabezal 24 y se sujeta firmemente en su lugar utilizando los tornillos de fijación 26 para acoplar eléctricamente el cable de terapia 13 al neuroestimulador 12. En un extremo distal, el cable de terapia 13 termina con el electrodo helicoidal 14, que se bifurca en un par de electrodos anódicos y catódicos 62 (como se describe más adelante con referencia a la FIGURA 4). En una realización, el conector de electrodo 27 se fabrica utilizando silicona y el pasador conector 28 está hecho de acero inoxidable, aunque también se pueden usar otros materiales adecuados. El cuerpo de cable aislado 13 utiliza un material conductor de aleación aislado con silicona.

Preferiblemente, los electrodos helicoidales 14 se colocan sobre el nervio vago cervical 15, 16 en la ubicación debajo donde las ramas cardíacas superior e inferior se separan del nervio vago cervical. En realizaciones alternativas, los electrodos helicoidales pueden colocarse en una ubicación superior donde una o las dos ramas cardíacas superior e inferior se separan del nervio vago cervical. En una realización, los electrodos helicoidales 14 se colocan sobre el nervio vago del paciente orientado con el extremo de los electrodos helicoidales 14 hacia la cabeza del paciente. En el extremo distal, el cuerpo de cable eléctrico aislado 13 se bifurca en un par de cuerpos de cable que están conectados a un par de electrodos propiamente dichos. La polaridad de los electrodos podría configurarse en un cátodo monopolar, un ánodo proximal y un cátodo distal, o un cátodo proximal y un ánodo distal.

Terapéuticamente, la ENV se administra como una dosis de mantenimiento independiente del ciclo cardíaco a través de ciclos continuos, ciclos intermitentes y periódicos de pulsos eléctricos y reposo (inhibición), que son comportamientos de salida del sistema que están preespecificados dentro del neuroestimulador 12 a través de los parámetros de estimulación almacenados y los ciclos de tiempo implementados en el firmware y ejecutados por el microprocesador. El neuroestimulador 12 puede funcionar con o sin un sensor de ritmo cardíaco integrado, como se describe respectivamente en la solicitud de patente de Estados Unidos asignada comúnmente, titulada "Implantable Device for Providing Electrical Stimulation of Cervical Vagus Nerves for Treatment of Chronic Cardiac Dysfunction with Leadless Heart Rate Monitoring", n.º de serie 13/314.126, presentada el 7 de diciembre de 2011, y solicitud de patente de Estados Unidos, titulada "Implantable Device for Providing Electrical Stimulation of Cervical Vagus Nerves for Treatment of Chronic Cardiac Dysfunction", n.º de serie 13/314.119, presentada el 7 de diciembre de 2011.

Además, cuando se dispone de un monitor de frecuencia cardíaca sin cables integrado, el neuroestimulador 12 puede proporcionar una evaluación autónoma del pulso cardiovascular y una titulación autocontrolada, como se describe respectivamente en la solicitud de patente de Estados Unidos asignada comúnmente, titulada "Implantable Device for Evaluating Autonomic Cardiovascular Drive in a Patient Suffering from Chronic Cardiac Dysfunction", número de serie 13/314.133, presentada el 7 de diciembre de 2011, publicada como US 2013/0158616, y la solicitud de patente de Estados Unidos, titulada "Implantable Device for Providing Electrical Stimulation of Cervical Vagus Nerves for Treatment of Chronic Cardiac Dysfunction with Bounded Titration", n.º de serie 13/314.135, presentada el 7 de diciembre de 2011, publicada como documento US 2013/0158617.

La ENV se administra como una terapia para la insuficiencia cardíaca independiente del ciclo cardíaco y en una dosis de mantenimiento lo suficientemente baja como para no provocar efectos secundarios, como arritmias cardíacas. La ENV se puede administrar con un ciclo de trabajo periódico en el rango del 2 % al 89 %, con un rango preferido de alrededor del 4 % al 36 % que se administra como una dosis de mantenimiento de baja intensidad. La selección del ciclo de trabajo es un compromiso entre las consideraciones médicas en competencia. La FIGURA 3 es un gráfico 40 que muestra, a modo de ejemplo, la relación entre la eficacia terapéutica dirigida 43 y el alcance de los posibles efectos secundarios 44 resultantes del uso del neuroestimulador implantable 12 de la FIGURA 1. El eje x representa el ciclo de trabajo 41. El ciclo de trabajo se determina dividiendo el tiempo de estimulación entre la suma de los tiempos de ENCENDIDO y APAGADO del neuroestimulador 12. Sin embargo, el tiempo de estimulación también puede incluir el tiempo de aumento progresivo y el tiempo de reducción progresiva, donde la frecuencia de estimulación excede un umbral mínimo (como se describe más adelante con referencia a la FIGURA 5). El eje y representa la respuesta fisiológica 42 a la terapia de ENV. La respuesta fisiológica 42 se puede expresar

cuantitativamente para un ciclo de trabajo dado 41 en función de la eficacia terapéutica dirigida 43 y el alcance de los posibles efectos secundarios 44, como se describe a continuación. El nivel máximo de respuesta fisiológica 42 ("máx") significa el punto más alto de eficacia terapéutica dirigida 43 o posibles efectos secundarios 44.

- 5 La eficacia terapéutica dirigida 43 y el alcance de los posibles efectos secundarios 44 pueden expresarse como funciones del ciclo de trabajo 41 y la respuesta fisiológica 42. La eficacia terapéutica dirigida 43 representa la eficacia prevista de la ENV para provocar una respuesta fisiológica beneficiosa para un ciclo de trabajo determinado y puede cuantificarse asignando valores a los diversos factores agudos y crónicos que contribuyen a la respuesta fisiológica 42 del paciente 10 debido a la administración de ENV terapéutica. Los factores agudos que contribuyen a
- 10 la eficacia terapéutica dirigida incluyen el aumento de la variabilidad de la frecuencia cardíaca y el flujo coronario, la reducción de la carga de trabajo cardíaca a través de la vasodilatación y la mejora de la relajación del ventrículo izquierdo. Los factores crónicos que contribuyen a la eficacia terapéutica dirigida 43 incluyen disminución de la activación parasimpática y aumento de la activación simpática, así como disminución de la producción negativa de citoquinas, aumento de la sensibilidad barorrefleja, aumento de la eficiencia de intercambio de gases respiratorios, expresión genética favorable, sistema de renina-angiotensina-aldosterona de regulación negativa, efectos anti-arrítmicos, anti-apoptóticos y antiinflamatorios que reducen la ectopia. Estos factores contribuyentes pueden combinarse de cualquier manera para expresar el nivel relativo de eficacia terapéutica dirigida 43, incluida la ponderación de efectos particulares sobre otros o la aplicación de funciones estadísticas o numéricas basadas directamente o derivadas de cambios fisiológicos observados. Empíricamente, la eficacia terapéutica dirigida
- 15 aumenta considerablemente a partir de un ciclo de trabajo de alrededor del 5 % y se estabiliza en una meseta cerca del nivel máximo de respuesta fisiológica en un ciclo de trabajo de alrededor del 30 %. Posteriormente, la eficacia terapéutica dirigida 43 comienza a disminuir alrededor de un ciclo de trabajo del 50 % y continúa en una meseta cerca de una respuesta fisiológica del 25 % a través del ciclo de trabajo máximo del 100 %.
- 25 El alcance de los posibles efectos secundarios 44 representa la aparición de un posible efecto fisiológico, ya sea adverso, como bradicardia, o terapéutico, que es secundario al beneficio deseado, que se presenta en el paciente 10 en respuesta a la ENV y puede ser cuantificado mediante la asignación de valores a los efectos fisiológicos presentados debido a la administración de ENV terapéutica. El grado en que un paciente puede ser propenso a exhibir efectos secundarios depende en gran medida de su estado, incluido el grado de disfunción cardíaca, tanto
- 30 aguda como crónica, cualquier complicación, problemas cardíacos previos, antecedentes familiares, salud general y consideraciones similares. Además, el tipo y la gravedad de un efecto secundario dependen del paciente. Para la ENV en general, los efectos secundarios adversos más comunes relacionados con la cirugía y la estimulación incluyen infección, asistolia, bradicardia, síncope, pensamiento anormal, neumonía por aspiración, reacción en el sitio del dispositivo, insuficiencia renal aguda, parálisis nerviosa, hipestesia, parestesia facial, parálisis de las cuerdas vocales, parálisis facial, parálisis de hemidiafragma, lesión laríngea recurrente, retención urinaria y fiebre de bajo grado. Los efectos secundarios no adversos más comunes incluyen ronquera, alteración de la voz, aumento de la tos, faringitis, parestesia, disnea, dispepsia, náuseas y laringismo. Los efectos secundarios menos comunes, incluidos los eventos adversos, incluyen ataxia, hipestesia, aumento de la tos, insomnio, movimiento muscular o espasmos asociados con la estimulación, náuseas, dolor, parestesia, faringitis, vómitos, aspiración, coagulación de
- 35 la sangre, sensación de asfixia, daño a los nervios, daño vascular, migración o extrusión del dispositivo, mareos, disfagia, úlcera duodenal o gástrica, dolor de oído, enrojecimiento facial, paresis o parálisis facial, rechazo de implantes, formación de tejido fibroso, formación de bolsas de líquido, hipo, dolor en el sitio de incisión, irritabilidad, irritación de la laringe, parálisis hemiafragmática, parálisis de las cuerdas vocales, dolor muscular, dolor de cuello, estimulación dolorosa o irregular, seroma, reacción de la piel o los tejidos, malestar estomacal, tinnitus, dolor de
- 40 dientes, cicatrización inusual en el sitio de la incisión, parálisis del nervio vago, cambio de peso, empeoramiento del asma o bronquitis. Estos efectos fisiológicos cuantificados pueden combinarse de cualquier manera para expresar el nivel relativo de extensión de los efectos secundarios potenciales 44, incluida la ponderación de efectos particulares más intensamente que otros o la aplicación de funciones estadísticas o numéricas basadas directamente o derivadas de los cambios fisiológicos observados. Empíricamente, el alcance de los efectos secundarios potenciales
- 45 44 es inicialmente bajo hasta aproximadamente un ciclo de trabajo del 25 %, momento en el cual el potencial comienza a aumentar abruptamente. El alcance de los efectos secundarios potenciales 44 se nivela en una meseta cerca del nivel máximo de respuesta fisiológica en aproximadamente un ciclo de trabajo del 50 % a través del ciclo de trabajo máximo del 100 %.
- 55 La intersección 45 de la eficacia terapéutica dirigida 43 y el alcance de los posibles efectos secundarios 44 representa un rango óptimo de ciclo de trabajo para la ENV. La FIGURA 4 es un gráfico 50 que muestra, a modo de ejemplo, el rango óptimo del ciclo de trabajo 53 basado en la intersección 45 representada en la FIGURA 3. El eje x representa el ciclo de trabajo 51 como un porcentaje del tiempo de estimulación sobre el tiempo de inhibición. El eje y representa la conveniencia 52 de operar el neuroestimulador 12 en un ciclo de trabajo 51 dado. El rango de trabajo
- 60 óptimo 53 es una función 54 de la intersección 44 de la eficacia terapéutica dirigida 43 y el alcance de los efectos secundarios potenciales 44. La conveniencia 52 puede expresarse cuantitativamente para un ciclo de trabajo 51 dado en función de los valores de la eficacia terapéutica objetivo 43 y el alcance de los posibles efectos secundarios 44 en su punto de intersección en el gráfico 40 de la FIGURA 3. El nivel máximo de conveniencia 52 ("Máx") significa un compromiso que se produce en el punto de mayor eficacia terapéutica específica 43 a la luz de los efectos
- 65 secundarios potenciales más bajos 44 y ese punto normalmente se encontrará dentro del rango del 5 % al 30 % de

un ciclo de trabajo 51. Otras expresiones de ciclos de trabajo y factores relacionados son posibles.

La ENV se administra en una dosis de mantenimiento de bajo nivel que utiliza ciclos alternativos de aplicación de estímulos (ENCENDIDO) e inhibición de los estímulos (APAGADO) que se ajustan para activar de manera eficiente el sistema nervioso intrínseco del corazón y el tejido del corazón y activar de manera aferente los reflejos centrales del paciente. La FIGURA 5 es un diagrama de tiempo que muestra, a modo de ejemplo, un ciclo de estimulación y un ciclo de inhibición de la ENV 60 provista por el neuroestimulador implantable 12 de la FIGURA 1. Los parámetros de estimulación permiten que la salida del pulso de estimulación eléctrica por el neuroestimulador 12 varíe tanto la amplitud (corriente de salida 66) como la duración (ancho de pulso 64). El número de pulsos de salida suministrados por segundo determina la frecuencia de señal 63. En una realización, un ancho de pulso en el rango de 100 a 250 μ s administración entre 0,02 y 50 mA de corriente de salida a una frecuencia de señal de aproximadamente 20 Hz, aunque se podrían utilizar otros valores terapéuticos según corresponda.

En el caso más simple, el tiempo de estimulación es el período de tiempo durante el cual el neuroestimulador 12 está ENCENDIDO y administración pulsos de estimulación. El tiempo de APAGADO 65 es siempre el período de tiempo que transcurre entre los tiempos de estimulación 61 durante los cuales el neuroestimulador 12 está APAGADO y se inhibe la administración de estimulación. En una realización, el neuroestimulador 12 implementa un tiempo de aumento progresivo 67 y un tiempo de reducción progresiva 68 que preceden y siguen respectivamente el tiempo de ENCENDIDO 62 durante el cual el neuroestimulador 12 está ENCENDIDO y administración pulsos de estimulación a la corriente de salida total 66. El tiempo de aumento progresivo 67 y el tiempo de reducción progresiva 68 se utilizan cuando la frecuencia de estimulación es de al menos 10 Hz, aunque se podrían usar otros umbrales mínimos, y ambos tiempos duran dos segundos, aunque también se podrían usar otros períodos de tiempo. El tiempo de aumento progresivo 67 y el tiempo de reducción progresiva 68 permiten que la intensidad de la corriente de salida 66 de cada pulso de salida aumente y disminuya gradualmente, evitando así traumas innecesarios en el nervio vago debido a la administración repentina o la inhibición de la estimulación a plena potencia.

La ENV terapéutica puede exacerbar la bradicardia patológica. El aumento de la actividad parasimpática que se produce en respuesta a la activación de los mecanismos compensatorios de la ICC aumenta el riesgo de bradicardia. La terapia de ENV se puede suspender en caso de bradicardia, después de lo cual la terapia solo se reanuda si la bradicardia no se repite. La FIGURA 6 es un diagrama de flujo para manejar la bradicardia a través de la estimulación del nervio vago 70. La rutina se implementa en el dispositivo de estimulación 11, cuya operación se define paramétricamente a través de parámetros de estimulación almacenados y ciclos de tiempo.

De manera preliminar, se proporciona un neuroestimulador implantable 12, que incluye un generador de pulsos 11, un cable de terapia de estimulación nerviosa 13 y un par de electrodos helicoidales 14 (etapa 71). En una realización alternativa, los electrodos pueden implantarse sin neuroestimulador o cables implantados. Se puede proporcionar energía a los electrodos desde una fuente de energía externa y un neuroestimulador a través de RF inalámbrico o acoplamiento inductivo. Una realización de este tipo puede dar como resultado menos tiempo quirúrgico y traumatismo para el paciente. Con referencia a la FIGURA 6, el generador de pulsos 11 suministra estimulación terapéutica eléctrica al nervio vago cervical de un paciente 10 en direcciones aferentes y eferentes en el nervio vago derecho o izquierdo 15, 16. El generador de pulsos almacena un modo operativo (etapa 72) que define paramétricamente una dosis de mantenimiento de bajo nivel de la estimulación, que se ajusta, como se describe anteriormente, para restablecer el equilibrio autónomo cardíaco a través de pulsos eléctricos de ciclo continuo, intermitentes y periódicos.

La ENV terapéutica se administra al nervio vago independientemente del ciclo cardíaco (etapa 73). Durante la administración del tratamiento, se comprueba la fisiología del paciente para detectar bradicardia (etapa 74), como se describe más adelante con referencia a las FIGURAS 7 y 8. Si una condición monitorizada del paciente es indicativa de bradicardia, es decir, la fisiología del paciente indica el inicio o la presencia de bradicardia (etapa 75), se suspende la administración de la dosis de mantenimiento. Sin embargo, en el contexto de la administración de ENV terapéutica, la bradicardia que se presenta de forma recurrente después de la reanudación de la terapia (etapa 76) se suspende y se reanuda provisionalmente mediante la aplicación de un protocolo de reanudación de la administración de la terapia progresiva (etapa 77), que aumenta de manera incremental el ciclo de trabajo y el retraso descrito más adelante a continuación con referencia a la FIGURA 9. De lo contrario, si la bradicardia se presenta independientemente de una reanudación reciente de la administración de la terapia y, por lo tanto, no es recurrente (etapa 76), la administración de ENV se suspende temporalmente (etapa 78), después de la cual se reanuda la administración de la terapia (etapa 79). El período de suspensión será de entre 15 y 30 minutos, o según corresponda a la situación. En una realización, la duración de la suspensión se puede determinar en función de la monitorización continua de la frecuencia cardíaca o ritmo sinusal del paciente, incluido el tipo de bradicardia o arritmia detectada.

El inicio o la presencia de bradicardia patológica se puede determinar por la frecuencia cardíaca o el ritmo sinusal normal a través de un electrograma endocárdico. Otras medidas fisiológicas son posibles. Por ejemplo, la bradicardia sinusal enferma, una forma de bradicardia auricular, se presenta con una frecuencia cardíaca en reposo

por debajo de 60 lpm, mientras que la bradicardia nodal atrioventricular se presenta con un complejo QRS normal acompañado de una onda P invertida. Por el contrario, la bradicardia ventricular se presenta con un complejo QRS ancho y una frecuencia cardíaca de entre 20 y 40 lpm, mientras que la bradicardia ventricular de unión se presenta con un complejo QRS estrecho y una frecuencia cardíaca de entre 40 y 60 lpm. Una vez suspendida, la administración de ENV solo se reanuda continuamente si, durante la monitorización posterior a la suspensión, no se observa que la bradicardia se repita como resultado de la reanudación de la ENV (etapa 77), se reanuda la administración de la dosis de mantenimiento (etapa 73). De lo contrario, la terapia queda suspendida.

El inicio o la presencia de bradicardia se pueden identificar mediante la evaluación del ritmo sinusal o la frecuencia cardíaca a través de un sensor fisiológico. La FIGURA 7 es un diagrama de flujo que muestra una rutina para suspender la administración de terapia basada en el ritmo sinusal normal 80 para usar con el método 70 de la FIGURA 6. El ritmo sinusal normal es un estado de frecuencia y ritmo cardíacos normales. Se especifican los parámetros que definen el ritmo sinusal normal (etapa 81), que pueden programarse paramétricamente en el neuroestimulador implantable 12. Durante la administración de la terapia de ENV, se monitoriza la frecuencia cardíaca del paciente (etapa 82) utilizando, por ejemplo, un electrodo de bloque único en el nervio vago y el cabezal 24 del neuroestimulador, que forman respectivamente un sensor de ritmo sinusal. En una realización adicional, el neuroestimulador 12 podría aumentarse con un electrodo de detección endocárdico. Si el ritmo sinusal no es normal (etapa 83), por ejemplo, la onda P se invierte o el complejo QRS es demasiado ancho o estrecho, ha comenzado o se produce la bradicardia y la administración de la terapia se suspende (etapa 84).

Alternativamente, la frecuencia cardíaca puede monitorizarse para detectar bradicardia. La FIGURA 8 es un diagrama de flujo que muestra una rutina alternativa (o adicional) para suspender la administración de terapia en base a la frecuencia cardíaca 90 para su uso con el método 70 de la FIGURA 6.

El neuroestimulador implantable 12 incluye un sensor de frecuencia cardíaca sin cables, como el disponible con un generador de pulsos VNS Therapy AspireSR Modelo 106, fabricado y vendido por Cyberonics, Inc., Houston, TX. Se especifica una frecuencia cardíaca mínima aceptable, como 50 lpm (etapa 91). Durante la administración de la terapia de ENV, se comprueba la frecuencia cardíaca del paciente (etapa 92). Si la frecuencia cardíaca cae por debajo del umbral (etapa 93), ha comenzado o se produce la bradicardia y la administración de la terapia se suspende (etapa 94).

Tras la reanudación de la terapia, la ENV no se reanuda continuamente en el ciclo de trabajo normal completo si la bradicardia se repite para contrarrestar la posibilidad de que la ENV agrave o cause la bradicardia. En su lugar, se utiliza un protocolo de reanudación de la administración progresiva de la terapia para reanudar gradualmente la administración de la terapia de ENV. La FIGURA 9 es un diagrama de flujo que muestra una rutina para reanudar progresivamente la administración de terapia 100 para su uso con el método 70 de la FIGURA 6. El protocolo se adapta progresivamente a la recurrencia de bradicardia en el paciente 11. Temporalmente, el protocolo utiliza un retraso de retroceso exponencial para aumentar el tiempo que transcurre entre los intentos de reanudar la terapia de ENV. Terapéuticamente, el protocolo aumenta constantemente el ciclo de trabajo de la administración de ENV una vez que la bradicardia parece ya no ser recurrente.

Inicialmente, se establecen un ciclo de trabajo parcial incremental inicial y un retraso incremental inicial (etapa 101), que se pueden programar paramétricamente en el neuroestimulador implantable 12. En una realización, el ciclo de trabajo incremental inicial comienza con un tren de pulsos de dos segundos y un retraso incremental inicial de diez minutos, aunque se podrían usar otros ciclos de trabajo incrementales iniciales y retrasos. La terapia de ENV se suspende durante el período del retraso incremental inicial (etapa 102), después de lo cual se administra la estimulación ENV en el ciclo de trabajo incremental inicial (etapa 103). La monitorización de la fisiología del paciente se reanuda y la frecuencia cardíaca del paciente se verifica periódicamente (etapa 104) utilizando, por ejemplo, un electrodo de bloqueo en el nervio vago o un electrodo de detección endocárdico y, si la condición del paciente permanece libre de indicaciones de bradicardia, el ciclo de trabajo incremental se incrementa gradualmente con cada verificación sucesiva de la frecuencia cardíaca hasta que se alcanza el ciclo de trabajo de mantenimiento completo.

La cantidad de tiempo necesario antes de que finalice la bradicardia varía y generalmente no sigue una curva temporalmente lineal, y por lo tanto predecible, desde el inicio hasta la finalización. Además, la monitorización regular de la fisiología del paciente durante el período de suspensión de la terapia puede consumir innecesariamente recursos del generador de pulsos 11, mientras que la reanudación de la terapia de ENV después de un período fijo de retraso puede exponer al paciente a una ENV potencialmente dañina demasiado pronto. En consecuencia, el generador de pulsos 11 aplica una forma de algoritmo de retraso de retroceso exponencial entre intentos de reanudar la administración de ENV. Si, después del período inicial de retraso incremental, el ritmo sinusal sigue siendo anormal (etapa 105), el generador de pulsos 11 aumenta la duración del retraso incremental (etapa 106).

El período de espera incremental generado por el algoritmo de retraso de retroceso exponencial se puede ajustar paramétricamente. La FIGURA 10 es un diagrama de tiempo 110 que muestra, a modo de ejemplo, un retraso de retroceso exponencial 113 como se usa en la rutina 100 de la FIGURA 9. El eje x 111 representa el tiempo en

minutos, aunque podrían usarse otros incrementos de tiempo. El eje y 112 representa el número de intentos para reanudar la administración del tratamiento, es decir, el número de veces que se verifica la fisiología del paciente. En este caso, el generador de pulsos 11 espera un retraso incremental inicial de 10 minutos (punto 114) antes de administrar la ENV en el ciclo de trabajo incremental inicial y verifica la fisiología del paciente por primera vez, 5 seguido de retrasos cada vez mayores de 15 minutos (punto 115), una hora (punto 116), 24 horas (punto 117) y tres días (no mostrados), suponiendo una bradicardia continua, antes de suspender la terapia de ENV por tiempo indefinido una vez que se haya alcanzado el retraso máximo. Se podrían usar otras formas de incrementar incrementalmente el retraso, incluyendo exponencial binario, exponencial binario truncado y algoritmos de retroceso estocásticos.

10

Refiriéndonos nuevamente a la FIGURA 9, la terapia de ENV se suspende nuevamente durante el período de mayor retraso incremental (etapa 102), después de lo cual se administra la estimulación ENV (etapa 103) y se revisa la frecuencia cardíaca del paciente (etapa 104). Se repite el ciclo de aumento del retraso incremental, la administración de ENV y el control de la frecuencia cardíaca del paciente (etapas 102-107), hasta que se restaura el ritmo sinusal normal (etapa 105) o se alcanza el retraso máximo (etapa 107), después de lo cual la terapia de ENV se suspende indefinidamente. 15

Una vez que se ha restablecido con éxito el ritmo sinusal normal (etapa 105), el ciclo de trabajo también se incrementa incrementalmente (etapa 109) hasta que se alcanza el ciclo de trabajo completo (etapa 108).

20

Opcionalmente, también se puede establecer un nuevo período de retraso incremental (etapa 109). La terapia de ENV se suspende nuevamente durante el período del retraso incremental (etapa 102), después de lo cual se administra la estimulación ENV en el ciclo de trabajo incrementado incrementalmente (etapa 103) y se revisa la frecuencia cardíaca del paciente (etapa 104). Se repite el ciclo de aumento del ciclo de trabajo incremental, la administración de ENV y la comprobación de la frecuencia cardíaca del paciente (etapas 102-105, 108 y 109), hasta 25

25

que se alcanza el ciclo de trabajo completo (etapa 108) o ritmo sinusal anormal que indica una recurrencia de bradicardia (etapa 105), después de lo cual la terapia de ENV se suspende una vez más utilizando el siguiente período de retraso incremental en el que el protocolo se detuvo.

En otros ejemplos, tanto la suspensión como la reanudación de la administración de la terapia pueden ajustarse para retirar o introducir gradualmente la ENV. Además, la administración de la terapia puede suspenderse manualmente proporcionando al neuroestimulador 12 un interruptor de lengüeta accionado magnéticamente que suspende la administración de la terapia en respuesta a una señal magnética aplicada de forma remota. 30

30

Si bien la invención se ha mostrado y descrito particularmente como referencia a sus realizaciones, los expertos en la técnica entenderán que se pueden realizar los cambios anteriores y otros en la forma y el detalle en la misma sin apartarse del alcance de la invención como se define por las reivindicaciones adjuntas. 35

35

REIVINDICACIONES

1. Un neuroestimulador implantable (11) para controlar la bradicardia a través de la estimulación del nervio vago, que comprende:

- 5 un neuroestimulador implantable (12) configurado para administrar estimulación terapéutica eléctrica en ambas direcciones aferentes y eferentes de un nervio vago cervical (15, 16) de un paciente (10), que comprende además:
- 10 una memoria interna (29) configurada para almacenar un modo de funcionamiento de un generador de pulsos, que comprende una dosis de mantenimiento de la estimulación terapéutica eléctrica ajustada para restablecer el equilibrio autónomo cardíaco mediante pulsos eléctricos de ciclo continuo, intermitentes y periódicos;
- 15 el generador de pulsos configurado para administrar terapéuticamente la dosis de mantenimiento al nervio vago (15, 16) a través de un par de electrodos helicoidales (14) a través de un cable de terapia de estimulación nerviosa acoplado eléctricamente (13) independiente del ciclo cardíaco;
- 20 un sensor fisiológico configurado para monitorizar la fisiología del paciente; y un controlador configurado para: suspender la administración de la dosis de mantenimiento por el generador de pulsos al nervio vago (15, 16) al detectar una condición indicativa de bradicardia a través del sensor fisiológico;
- 25 establecer un ciclo de trabajo parcial incremental inicial y un retraso incremental inicial, en el que la estimulación terapéutica eléctrica se administra según el ciclo de trabajo incremental inicial después del retraso incremental inicial en el que se suspendió la administración;
- 30 verificar periódicamente la frecuencia cardíaca del paciente; aumentar la duración del retraso incremental inicial al detectar y volver a detectar una condición indicativa de bradicardia al revisar la frecuencia cardíaca del paciente,
- en el que se repite un ciclo de aumento del retraso incremental, administración de la estimulación terapéutica eléctrica después del retraso incremental y verificación de la fisiología del paciente hasta que se restaura un ritmo sinusal normal del paciente o se alcanza un retraso máximo;
- 35 aumentar una duración del ciclo de trabajo incremental inicial al detectar la condición indicativa de ausencia de bradicardia al verificar la fisiología del paciente,
- en el que, una vez que se restaura el ritmo sinusal normal, se repite un ciclo de aumento del ciclo de trabajo incremental, administración de la estimulación terapéutica eléctrica y control de la frecuencia cardíaca del paciente hasta que se haya alcanzado el ciclo de trabajo completo.

2. Un neuroestimulador según la reivindicación 1, en el que la dosis de mantenimiento comprende:

- 35 una señal de tiempo de ENCENDIDO;
- una señal de tiempo de APAGADO;
- una corriente de salida;
- una frecuencia de señal;
- un ancho de pulso; y
- 40 un ciclo de trabajo definido dividiendo el tiempo de ENCENDIDO de la señal entre la suma del tiempo de ENCENDIDO de la señal y el tiempo de APAGADO de la señal.

3. Un neuroestimulador según la reivindicación 2, en el que la frecuencia de la señal es de 10 Hz a 20 Hz.

45 4. Un neuroestimulador según la reivindicación 2, en el que la dosis de mantenimiento comprende además:

- una señal de tiempo de aumento progresivo; y
- una señal de tiempo de disminución progresiva.

50 5. Un neuroestimulador según la reivindicación 1, que comprende además:

- un sensor de electrodo configurado para monitorizar el ritmo sinusal del paciente a través de al menos uno de los electrodos helicoidales (14) y el generador de pulsos; y
- 55 el controlador configurado para, al detectar marcadores fisiológicos de ritmo sinusal anormalmente lento especificado como parte del modo de operación como indicador de bradicardia, desencadenar la suspensión de la administración de la dosis de mantenimiento.

6. Un neuroestimulador según la reivindicación 5, que comprende además:

- 60 un sensor de electrodo configurado para monitorizar el ritmo sinusal del paciente a través de al menos uno de los electrodos helicoidales (14) y el generador de pulsos durante la suspensión de la dosis de mantenimiento para marcadores fisiológicos del ritmo sinusal normal especificado como parte del modo de operación como condición indicativa de la ausencia de bradicardia.

65 7. Un neuroestimulador según la reivindicación 5, en el que el generador de pulsos comprende un sensor de

frecuencia cardíaca sin cables configurado para detectar una frecuencia cardíaca en respuesta a la estimulación terapéutica eléctrica; y en el que el sensor fisiológico está configurado para suspender la administración de la dosis de mantenimiento cuando la frecuencia cardíaca del paciente cae por debajo de la frecuencia cardíaca umbral como indicador de bradicardia.

5

8. Un neuroestimulador según la reivindicación 1, que comprende además un interruptor de lengüeta accionado magnéticamente (30) configurado para controlar el generador de pulsos; y en el que el sensor fisiológico está configurado para suspender la administración de la dosis de mantenimiento en respuesta a una señal magnética aplicada de forma remota al interruptor de lengüeta (30).

10

9. Un neuroestimulador según la reivindicación 1, en el que aumentar la duración del retraso incremental inicial comprende:

15 aumentar exponencialmente el retraso incremental con respecto al retraso incremental utilizado más recientemente durante la suspensión de la administración de la dosis de mantenimiento.

10. Un neuroestimulador según la reivindicación 1, en el que el sensor fisiológico además está configurado para:

20 detectar la condición indicativa de bradicardia en base a al menos uno de ritmo sinusal anormal o frecuencia cardíaca que cae por debajo de un umbral mínimo.

11. Un neuroestimulador según la reivindicación 2, en el que el ciclo de trabajo está en el rango del 4 % al 36 % y/o el ancho del pulso está en el rango de 100 a 250 microsegundos y/o la corriente de salida está en el rango de 0,02 a 50 mA.

25

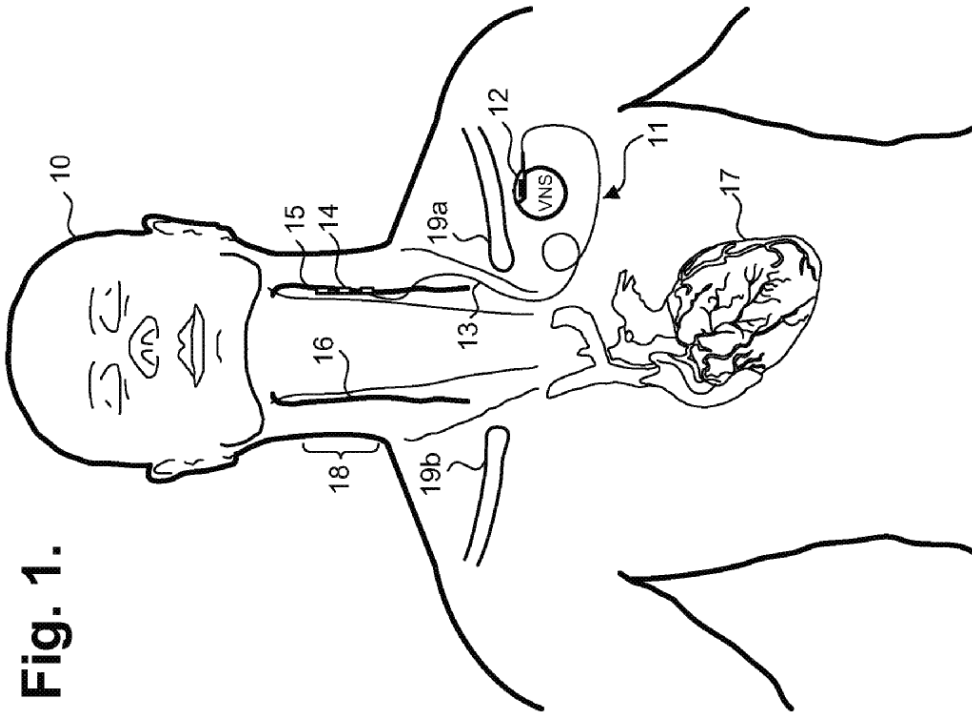


Fig. 2A.

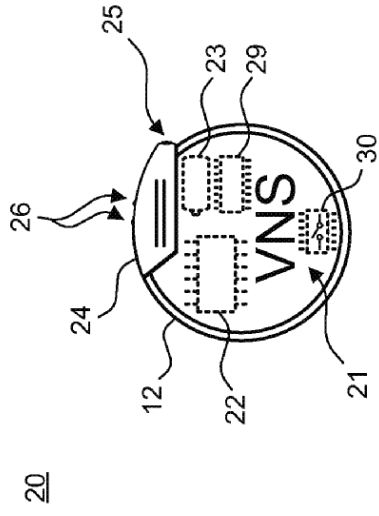


Fig. 2B.

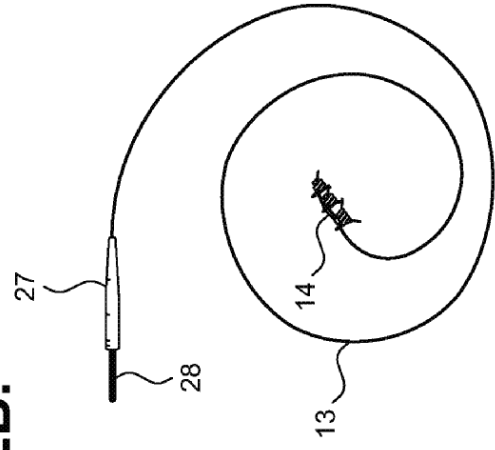


Fig. 3.

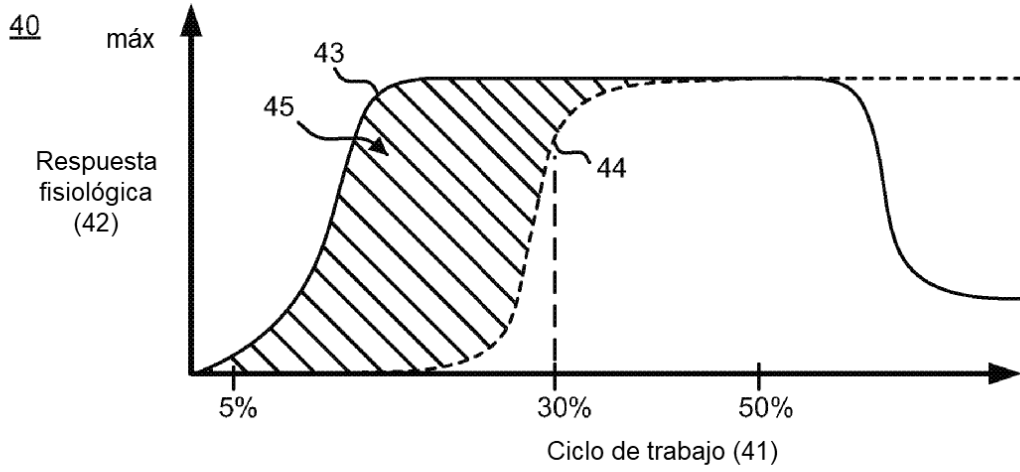


Fig. 4.

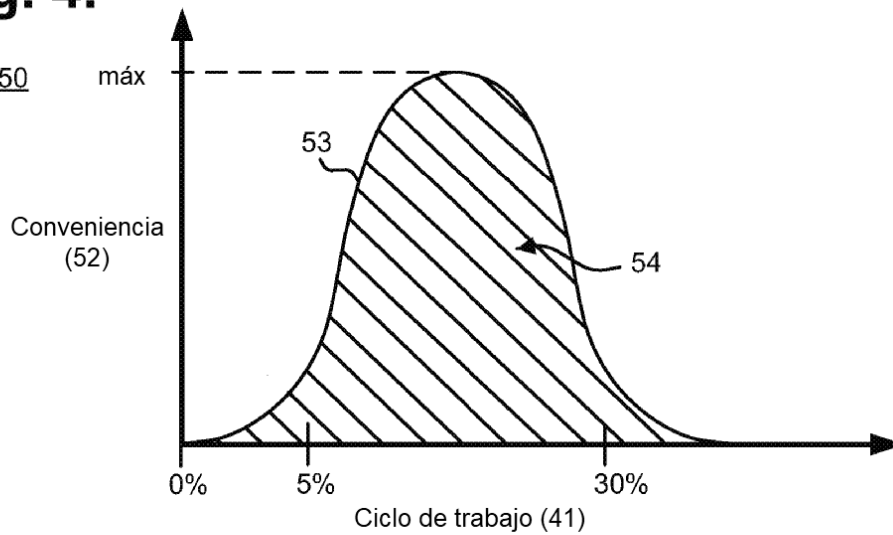


Fig. 5.

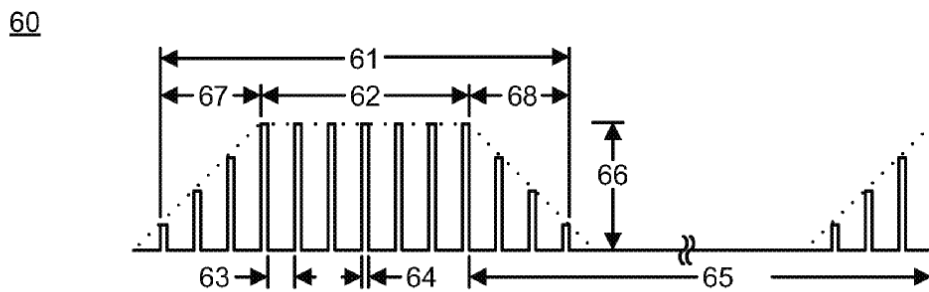


Fig. 6.

70

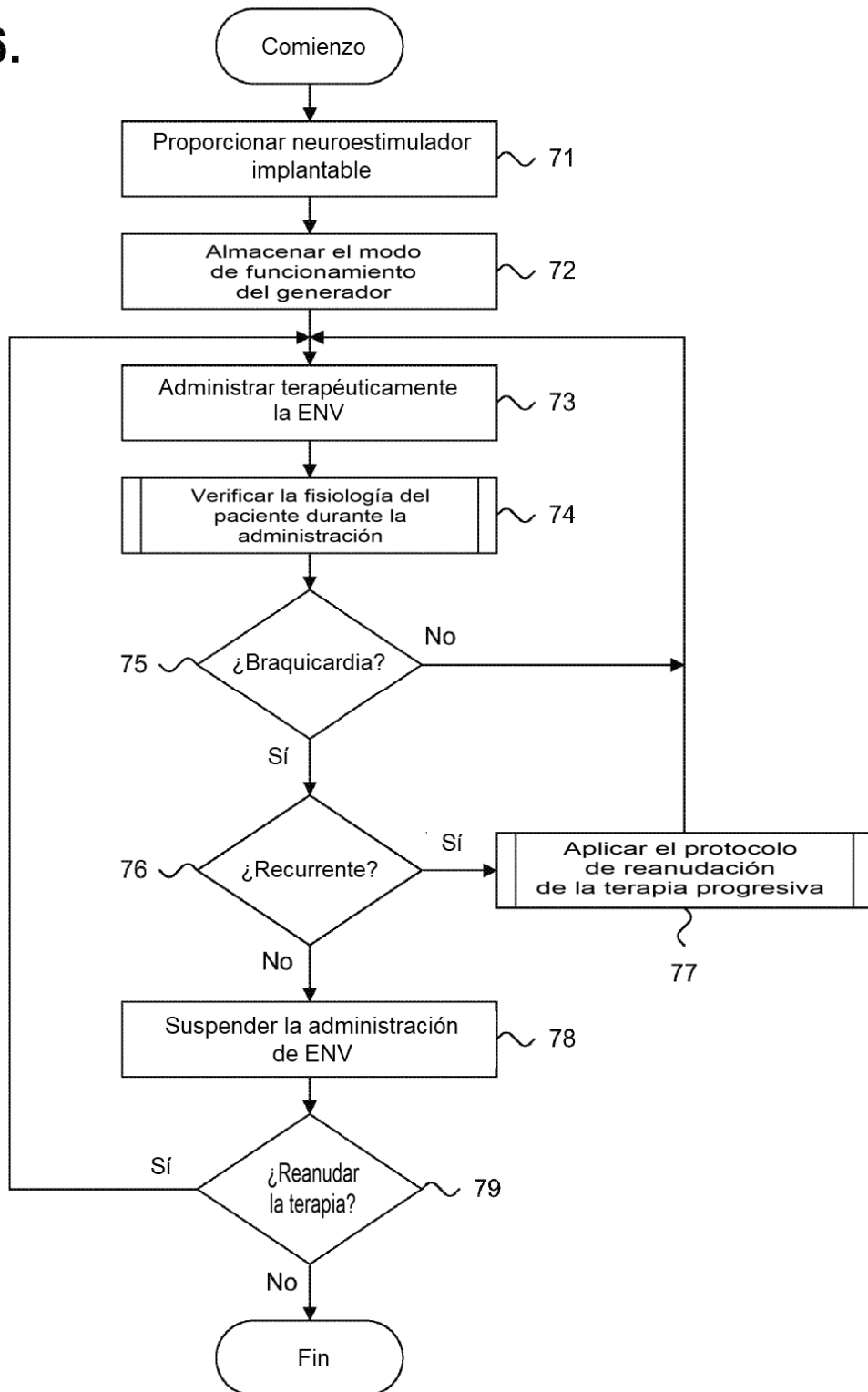


Fig. 7.

80

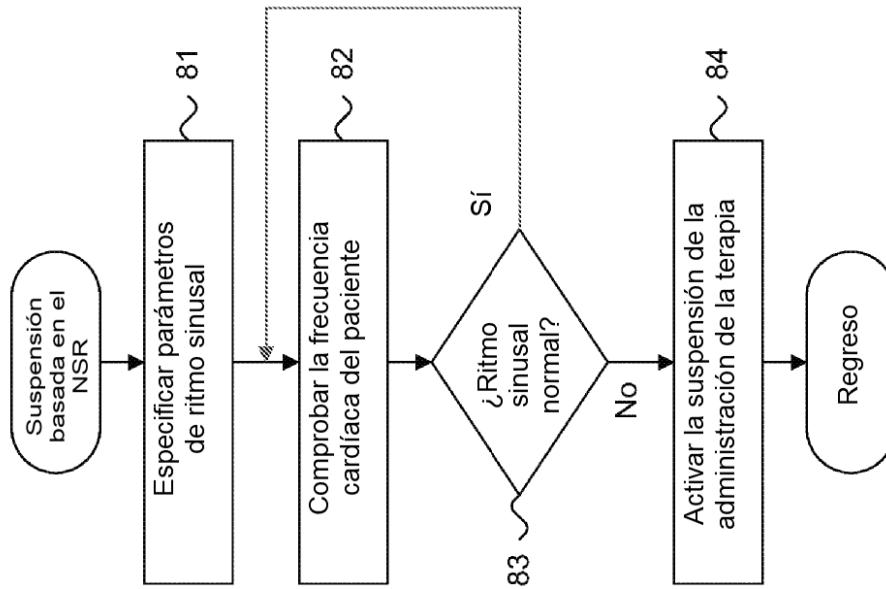


Fig. 8.

90

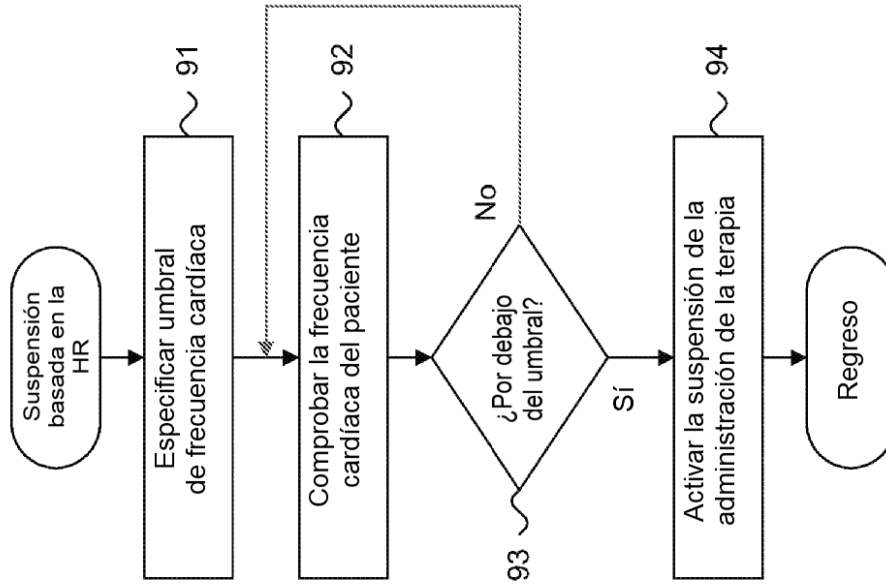


Fig. 9.

100

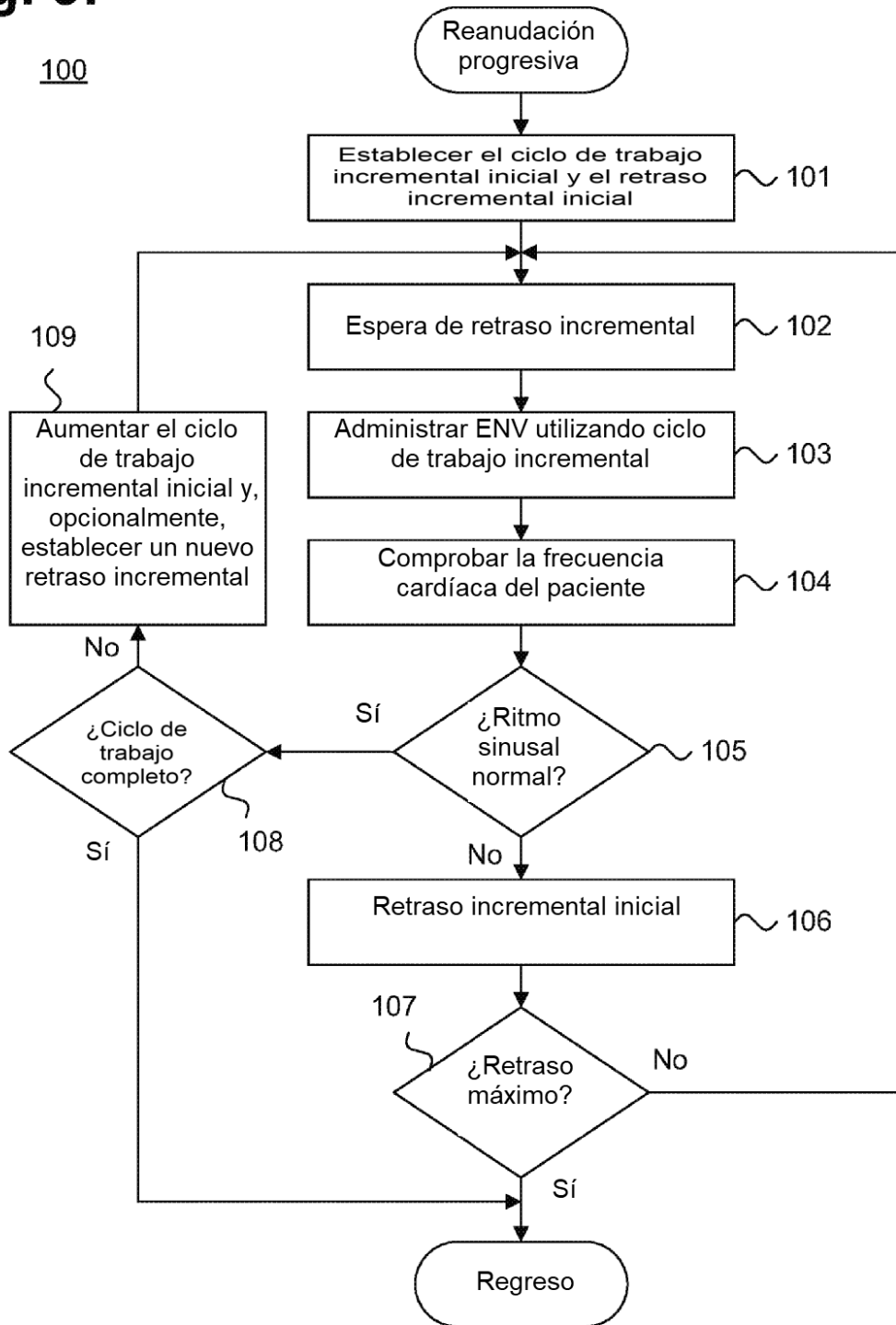


Fig. 10.

110

