

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 738 382**

51 Int. Cl.:

**A61N 1/37** (2006.01)  
**A61B 5/0452** (2006.01)  
**G06F 19/00** (2008.01)  
**A61N 1/36** (2006.01)  
**A61N 1/372** (2006.01)  
**A61N 1/05** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.11.2015 PCT/US2015/06200**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **19.05.2016 WO16077481**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.11.2015 E 15801044 (7)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2019 EP 3218048**

54 Título: **Valoración de neuro-estimulación usando alternancias de onda T**

30 Prioridad:

**12.11.2014 US 201462078600 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**22.01.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**LIBBUS, IMAD y  
KENKNIGHT, BRUCE H.**

74 Agente/Representante:

**MILTENYI , Peter**

ES 2 738 382 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**

Valoración de neuro-estimulación usando alternancias de onda T

5 CAMPO

Esta solicitud está relacionada con la neuro-modulación y, más específicamente, con sistemas mejorados para valorar terapias de estimulación.

ANTECEDENTES

- 10 La insuficiencia cardíaca crónica (CHF) y otras formas de disfunción cardíaca crónica (CCD) pueden estar relacionadas con un desequilibrio autónomo de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático que, si no es tratado, puede conducir a la arritmogénesis cardíaca, al empeoramiento progresivo de la función cardíaca y a la eventual muerte del paciente. La insuficiencia cardíaca crónica se caracteriza patológicamente por un estado neuro-excitatorio elevado y es acompañado de indicaciones fisiológicas de alteración de la función arterial y barorrefleja cardiopulmonar
- 15 con reducción de la actividad vagal.

- La insuficiencia cardíaca crónica desencadena activaciones compensatorias del sistema nervioso simpato-adrenal (simpático) y del sistema hormonal renina-angiotensina-aldosterona, lo que inicialmente ayuda a compensar el deterioro de la función de bombeo del corazón, pero que, con el tiempo, puede promover una disfunción progresiva del ventrículo izquierdo y una remodelación cardíaca perjudicial. Los pacientes que sufren de insuficiencia cardíaca crónica tienen un mayor riesgo de taquiarritmias, tales como la fibrilación auricular (AF), taquiarritmias ventriculares (taquicardia ventricular (VT) y fibrilación ventricular (VF)), y aleteo auricular, particularmente cuando la morbilidad subyacente es una forma de enfermedad de las arterias coronarias, miocardiopatía, prolapso de la válvula mitral u otra enfermedad valvular cardíaca. La activación simpatoadrenal también aumenta significativamente el riesgo y la
- 20 gravedad de taquiarritmias debido a la acción neuronal de las fibras nerviosas simpáticas en, sobre o alrededor del corazón y a través de la liberación de epinefrina (adrenalina), que puede exacerbar una frecuencia cardíaca ya elevada.

- El estándar de atención para el tratamiento de la disfunción cardíaca crónica en general continúa evolucionando. Por ejemplo, se han propuesto nuevos enfoques terapéuticos que utilizan la estimulación eléctrica de las estructuras neurales que abordan directamente el desequilibrio y la desregulación del sistema nervioso autónomo cardíaco subyacente. En una forma, la estimulación controlada del nervio vago cervical modula beneficiosamente la función reguladora cardiovascular. La estimulación del nervio vago (VNS) se ha utilizado para el tratamiento clínico de la epilepsia y la depresión refractarias a los fármacos y, más recientemente, se ha propuesto como un tratamiento
- 30 terapéutico de afecciones cardíacas tal como la insuficiencia cardíaca crónica. Por ejemplo, la estimulación del nervio vago se ha demostrado en estudios caninos como eficaz en el tratamiento simulado de la fibrilación auricular y la insuficiencia cardíaca, según se describe en Zhang et al., "Chronic Vagus Nerve Stimulation Improves Autonomic Control and Attenuates Systemic Inflammation and Heart Failure Progression in a Canine High-Rate Pacing Model". *Circ Heart Fail* 2009, 2, pp. 692-699 (22 de septiembre de 2009). Los resultados de un estudio multi-centro abierto de fase II en el que se utilizó la estimulación crónica del nervio vago para pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción sistólica grave se describen en De Ferrari et al., "Chronic Vagus Nerve Stimulation: A New and Promising Therapeutic Approach for Chronic Heart Failure", *European Heart Journal*, 32, pp. 847-855 (28 de octubre de 2010).

- El documento US 2008/082133 A1 incluye la detección de una señal cardíaca a partir de un electrodo implantado subsiguiente a una contracción prematura detectando una contracción prematura espontánea. Se mide un parámetro de onda T a partir de la señal cardíaca detectada para un conjunto de ciclos cardíacos. Se determina una métrica de alternancias de onda T correspondiente al parámetro medido de onda T. Se suministra un pulso de ritmo cardíaco en un intervalo predeterminado que corresponde a una contracción prematura evocada. Se mide una frecuencia cardíaca y se compara con una frecuencia de inducción de alternancias de onda T predeterminada.

50

- La terapia de estimulación del nervio vago comúnmente requiere la implantación de un neuro-estimulador, un procedimiento quirúrgico que requiere diversas semanas de recuperación antes de que el neuro-estimulador pueda activarse y el paciente pueda comenzar a recibir la terapia de estimulación del nervio vago. Incluso después de la recuperación y la activación del neuro-estimulador, no se suministra inmediatamente una dosis terapéutica completa de estimulación del nervio vago al paciente para evitar causar molestias significativas al paciente y otros efectos secundarios indeseables. En cambio, para permitir que el paciente se ajuste a la terapia de estimulación del nervio vago, se utiliza un proceso de valoración en el que se incrementa la intensidad gradualmente durante un período de tiempo bajo el control de un médico, con un determinado tiempo entre los sucesivos aumentos en la intensidad de la terapia de estimulación del nervio vago para que el paciente se adapte a la nueva intensidad. A medida que se aplica
- 55 la estimulación de forma crónica en cada nuevo nivel de intensidad, el umbral de tolerancia del paciente, o límite de la zona de tolerancia, aumenta gradualmente, lo que permite un aumento de la intensidad durante las sesiones de valoración subsiguientes. El proceso de valoración puede requerir mucho más tiempo en la práctica porque el aumento de la intensidad es generalmente realizado por un médico u otro proveedor de atención médica y, por lo tanto, para

que tenga lugar cada etapa en el proceso de valoración, el paciente tiene que visitar el consultorio del proveedor para que se le realice la valoración. Los conflictos de programación en el consultorio del proveedor pueden aumentar el tiempo entre sesiones de valoración, alargando de este modo todo el proceso de valoración, durante el cual el paciente que necesita estimulación del nervio vago no recibe la estimulación del nervio vago a la intensidad terapéutica completa.

- 5
- Para los pacientes que reciben la terapia de estimulación del nervio vago para el tratamiento de la epilepsia, un proceso de valoración que continúa durante un período de tiempo prolongado, como de seis a doce meses, puede ser algo aceptable porque el estado de salud del paciente normalmente no empeoraría en ese período de tiempo. Sin embargo, para los pacientes que reciben tratamiento por otras condiciones de salud, tales como la insuficiencia cardíaca crónica, la condición del paciente puede degradarse rápidamente si no es tratada. Como resultado, es mucho más urgente completar el proceso de valoración de la estimulación del nervio vago cuando se trata a un paciente con una afección sensible al tiempo tal como la insuficiencia cardíaca crónica.
- 10
- 15 Por consiguiente, sigue siendo necesario un enfoque para valorar eficazmente la terapia de neuro-estimulación para el tratamiento de la disfunción cardíaca crónica y otras afecciones.

#### RESUMEN

- La invención se define en la reivindicación 1. Aspectos adicionales y formas de realización preferidas se definen en las reivindicaciones adjuntas. Los aspectos, formas de realización y ejemplos de la presente divulgación que no caen dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas no forman parte de la invención y se proporcionan solo por motivos ilustrativos. Además, los procedimientos presentados en la presente descripción solo se proporcionan con propósitos ilustrativos y no forman parte de la presente invención.
- 20
- 25 Se proporcionan sistemas para administrar terapias de neuro-estimulación a los pacientes. Se utiliza un proceso de valoración para aumentar gradualmente la intensidad de la estimulación hasta un nivel terapéutico deseado hasta que se consigue un cambio en las alternancias de onda T con respecto a una onda T de línea base.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- 30 La Figura 1 es un diagrama anatómico frontal que muestra, a modo de ejemplo, la colocación de un dispositivo implantable de estimulación del nervio vago en un paciente de sexo masculino, de acuerdo con una forma de realización.

Las Figuras 2A y 2B son diagramas que muestran respectivamente el neuro-estimulador implantable y el conductor de terapia de simulación de la Figura 1.

35

La Figura 3 es un diagrama que muestra un programador externo para su uso con el neuro-estimulador implantable de la Figura 1.

- 40 La Figura 4 es un diagrama que muestra unos electrodos proporcionados como en el conductor de la terapia de estimulación de la Figura 2 en su ubicación en un nervio vago in situ.

La Figura 5 es un gráfico que muestra, a modo de ejemplo, la relación entre la eficacia terapéutica deseada y la magnitud de los posibles efectos secundarios derivados del uso del neuro-estimulador implantable de la Figura 1.

- 45 La Figura 6 es un gráfico que muestra, a modo de ejemplo, el rango de ciclo de trabajo óptimo en base a la intersección representada en la Figura 5.

La Figura 7 es un diagrama de temporización que muestra, a modo de ejemplo, un ciclo de estimulación y un ciclo de inhibición de la estimulación del nervio vago que proporciona el neuro-estimulador implantable de la Figura 1.

50

Las Figuras 8A-8C son gráficos ilustrativos que reflejan una respuesta de frecuencia cardíaca a una intensidad de estimulación aumentada gradualmente a diferentes frecuencias.

- 55 La Figura 9 ilustra un procedimiento para administrar una terapia de estimulación del nervio vago.

La Figura 10 ilustra un proceso de valoración de acuerdo con formas de realización de la presente invención.

- 60 Las Figuras 11A-11B son diagramas de bloques de sistemas de neuro-estimulación de acuerdo con formas de realización de la presente invención.

La Figura 12 ilustra un proceso de valoración con parámetros de valoración variables de acuerdo con formas de realización de la presente invención.

La Figura 13 es un gráfico de dispersión que ilustra una corriente de salida de la estimulación y correspondientes cambios de alternancias de onda T con respecto a la línea base.

5 Las Figuras 14-14B son ilustraciones de un procedimiento de evaluación de alternancias de onda T de acuerdo con formas de realización de la presente invención.

Las Figuras 15A-15B son gráficas que ilustran una respuesta de turbulencia de frecuencia cardíaca para pacientes que reciben terapia de estimulación del nervio vago de acuerdo con formas de realización de la presente invención.

10

La Figura 16 es un gráfico de barras que ilustra unos niveles de magnitud de alternancias de ondas T para pacientes que reciben diferentes niveles de estimulación de acuerdo con formas de realización de la presente invención.

15 La Figura 17 es un gráfico de barras que ilustra unos niveles de pendiente de turbulencia de frecuencia cardíaca para pacientes que reciben diferentes niveles de estimulación de acuerdo con formas de realización de la presente invención.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA

20 La insuficiencia cardíaca crónica y otras enfermedades cardiovasculares causan alteraciones en el control autónomo del sistema cardiovascular, favoreciendo el aumento del flujo central simpático y la disminución del flujo central parasimpático. Estos cambios se acompañan de una elevación de la frecuencia cardíaca basal debida a la hiperactivación simpática crónica a lo largo del eje neuro-cardíaco.

25 El nervio vago es un tronco nervioso diverso que contiene fibras tanto simpáticas como parasimpáticas, y fibras aferentes y eferentes. Estas fibras tienen diferentes diámetros y mielinización, y por lo tanto tienen diferentes umbrales de activación. Esto produce como resultado una respuesta graduada a medida que aumenta la intensidad. La estimulación de baja intensidad resulta en una taquicardia progresivamente mayor, que luego disminuye y es reemplazada por una respuesta de bradicardia progresivamente mayor a medida que la intensidad aumenta. Se ha demostrado que los tratamientos de neuro-estimulación periférica que se centran en las fluctuaciones del sistema 30 nervioso autónomo mejoran los resultados clínicos en algunos pacientes. Específicamente, la terapia de regulación autónoma resulta en la creación y propagación simultánea de potenciales de acción eferente y aferente dentro de las fibras nerviosas que comprenden el nervio vago cervical. La terapia mejora directamente el equilibrio autónomo comprometiendo los componentes de control de los reflejos medulares y cardiovasculares del sistema autónomo. Al estimular el nervio vago cervical, los potenciales de acción se propagan alejándose del punto de 35 estimulación en dos direcciones, eferentemente hacia el corazón y aferentemente hacia el cerebro. Los potenciales de acción eferente influyen en el sistema nervioso cardíaco intrínseco y en el corazón y otros sistemas orgánicos, mientras que los potenciales de acción aferentes influyen en los elementos centrales del sistema nervioso.

40 Un estimulador del nervio vago implantable, tal como el que se utiliza para tratar la epilepsia y la depresión refractarias a los medicamentos, puede adaptarse para su uso en el tratamiento de la disfunción cardíaca crónica (CCD) mediante la estimulación terapéutica bidireccional del nervio vago. La Figura 1 es un diagrama anatómico frontal que muestra, a modo de ejemplo, la colocación de un dispositivo médico implantable (por ejemplo, un sistema de estimulación del nervio vago 11, según se muestra en la Figura 1) en un paciente de sexo masculino 10, de acuerdo con formas de realización de la presente invención. La estimulación del nervio vago proporcionada a través del sistema de 45 estimulación 11 opera bajo diversos mecanismos de acción. Estos mecanismos incluyen el aumento del flujo parasimpático y la inhibición de los efectos simpáticos mediante la inhibición de la liberación de norepinefrina y la activación de los receptores adrenérgicos. Más importante aún, la estimulación del nervio vago desencadena la liberación del neurotransmisor endógeno acetilcolina y otras sustancias peptídicas en la hendidura sináptica, que tiene varios efectos beneficiosos anti-arritmicos, anti-apoptóticos y anti-inflamatorios, así como efectos beneficiosos a nivel 50 del sistema nervioso central.

El sistema implantable de estimulación del nervio vago 11 comprende un neuro-estimulador implantable o generador de pulsos 12 y un conjunto de electrodos de estimulación del nervio 125. El conjunto de electrodos de estimulación del nervio 125, que preferiblemente comprende al menos un par de electrodos, es conectado conductivamente al 55 extremo distal de un conjunto de cables aislados y conductores de electricidad 13 y electrodos 14. Los electrodos 14 pueden ser proporcionados en una diversidad de formas, tales como, por ejemplo, electrodos helicoidales, electrodos de sonda, electrodos de manguito, así como otros tipos de electrodos.

60 El sistema de estimulación del nervio vago implantable 11 puede ser accedido de forma remota después de ser implantado a través de un programador externo, tal como el programador 40 que se muestra en la Figura 3 y que se describe con más detalle a continuación. El programador 40 puede ser utilizado por profesionales sanitarios para comprobar y programar el neuro-estimulador 12 después de su implantación en el paciente 10 y para ajustar los parámetros de estimulación durante el proceso inicial de valoración de la estimulación. En algunas formas de

realización, un imán externo puede proporcionar controles básicos, según se describe en la patente de EE.UU. asignada comúnmente nº 8.600.505, titulada "Implantable Device For Facilitating Control Of Electrical Stimulation Of Cervical Vagus Nerves For Treatment Of Chronic Cardiac Dysfunction". Por ejemplo, un controlador electromagnético puede permitir que el paciente 10 o el profesional sanitario interactúe con el neuro-estimulador implantado 12 para ejercer un mayor control sobre la administración y la suspensión de la terapia, según se describe en la patente de EE.UU. asignada comúnmente nº 8.571.654, titulada "Vagus Nerve Neurostimulator With Multiple Patient-Selectable Modes For Treating Chronic Cardiac Dysfunction". Por ejemplo, un programador externo puede comunicarse con el sistema de neuro-estimulación 11 a través de otros procedimientos de comunicación alámbricos o inalámbricos, como por ejemplo, transmisión inalámbrica por radio-frecuencia. Juntos, el sistema de estimulación del nervio vago implantable 11 y uno o más de los componentes externos forman un sistema de administración terapéutica de estimulación del nervio vago.

El neuro-estimulador 12 es implantado normalmente en la región pectoral derecha o izquierda del paciente, generalmente en el mismo lado (ipsilateral) que el nervio vago 15, 16 a estimular, aunque son posibles otras configuraciones de neuro-estimulador del nervio vago, incluyendo las contra-laterales y bi-laterales. Un nervio vago normalmente comprende dos ramas que se extienden desde el tronco cerebral respectivamente hacia abajo por el lado izquierdo y por el lado derecho del paciente, según se ve en la figura 1. Los electrodos 14 se implantan generalmente en el nervio vago 15, 16 aproximadamente a mitad de camino entre la clavícula 19a-b y el proceso mastoideo. Los electrodos se pueden implantar tanto en el lado izquierdo como en el derecho. El conjunto de cables 13 y los electrodos 14 se implantan exponiendo primero la vaina carotídea y la rama elegida del nervio vago 15, 16 a través de una incisión latero-cervical (perpendicular al eje largo de la columna vertebral) en el lado ipsilateral del cuello del paciente 18. Los electrodos helicoidales 14 se colocan y se acoplan a la vaina nerviosa expuesta. Se forma un túnel subcutáneo entre los respectivos puntos de implantación del neuro-estimulador 12 y los electrodos helicoidales 14, a través del cual el conjunto de cables 13 es guiado hasta el neuro-estimulador 12 y conectado de forma segura.

En una forma de realización, la estimulación neural se proporciona como una dosis de mantenimiento de bajo nivel independiente del ciclo cardíaco. El sistema de estimulación 11 estimula bidireccionalmente el nervio vago izquierdo 15 o el nervio vago derecho 16. Aun así, se contempla que se puedan utilizar múltiples electrodos 14 y múltiples conexiones 13 para estimular simultáneamente, alternativamente o en otras diversas combinaciones. La estimulación puede realizarse mediante la aplicación multimodal de estímulos eléctricos en ciclos continuos, intermitentes y periódicos, que se definen paramétricamente mediante parámetros de estimulación y ciclos de temporización almacenados. Se estimulan tanto las fibras nerviosas simpáticas como las parasimpáticas del complejo vago-simpático. En J. Hellyer et al., "Autonomic Nerve Activity and Blood Pressure in Ambulatory Dogs", Heart Rhythm, Vol. 11(2), pp. 307-313 (febrero de 2014) se describe un estudio de la relación entre la actividad nerviosa autónoma cardíaca y los cambios en la presión arterial en perros ambulatorios. En general, la estimulación del nervio vago cervical tiene como resultado la propagación de los potenciales de acción desde el punto de estimulación de manera bidireccional. La aplicación de la propagación bidireccional de los potenciales de acción en la dirección aferente y eferente dentro de las fibras neuronales que componen el nervio vago cervical mejora el equilibrio autónomo cardíaco. Los potenciales de acción aferente se propagan hacia el origen del sistema nervioso parasimpático en la médula en el núcleo ambiguo, el núcleo tracto solitario y el núcleo motor dorsal, así como hacia el origen del sistema nervioso simpático en la columna de células intermedio-lateral de la médula espinal. Los potenciales de acción eferente 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 sistema de estimulación 11. El nervio vago derecho 16 tiene un umbral de estimulación moderadamente más bajo (aproximadamente 30%) que el nervio vago izquierdo 15 para efectos de frecuencia cardíaca a la misma frecuencia de estimulación y ancho de pulso.

La terapia de estimulación del nervio vago se administra de forma autónoma al nervio vago 15, 16 del paciente a través de tres componentes implantados que incluyen un neuro-estimulador 12, un conjunto de cables 13 y electrodos 14. Las Figuras 2A y 2B son diagramas que muestran respectivamente el neuro-estimulador implantable 12 y el conjunto de cables de estimulación 13 de la Figura 1. En una forma de realización, el neuro-estimulador 12 puede ser adaptado a partir de un generador de pulsos VNS THERAPY DEMIPULSE Modelo 103 o ASPIRESR Modelo 106, fabricado y vendido por LivaNova PLC, Houston, Texas, aunque también pueden utilizarse otros fabricantes y tipos de neuro-estimuladores implantables de estimulación del nervio vago. El conjunto de cables de estimulación 13 y los electrodos 14 se fabrican generalmente como un conjunto combinado y pueden ser adaptados a partir de un cable modelo 302, un cable PERENNIADURA modelo 303 o un cable de PERENNIAFLEX modelo 304, también fabricado y vendido por LivaNova PLC, en tres tamaños basados, por ejemplo, en el diámetro interior de electrodo helicoidal, aunque también pueden utilizarse otros fabricantes y tipos de conductores y electrodos de terapia compatibles con un receptáculo de un solo pin.

En referencia primero a la Figura 2A, el sistema 20 puede estar configurado para proporcionar estimulación multimodal del nervio vago. En modo de mantenimiento, el neuro-estimulador 12 es programado paramétricamente para proporcionar ciclos de activación-desactivación (ON-OFF) continuos, intermitentes y periódicos de estimulación del

nervio vago. Dicha administración produce potenciales de acción en los nervios subyacentes que se propagan bidireccionalmente, tanto de manera aferente como eferente.

El neuro-estimulador 12 incluye un generador de pulsos eléctricos que es ajustado para mejorar la función reguladora autónoma mediante la activación de potenciales de acción que se propagan de manera aferente y eferente dentro del nervio vago 15, 16. El neuro-estimulador 12 está encerrado en una carcasa herméticamente sellada construida con un material biocompatible, tal como el titanio. La carcasa 21 contiene circuitos electrónicos 22 alimentados por una batería 23, tal como una batería principal de mono-fluoruro de carbono y litio o una batería secundaria de pila recargable. Los circuitos electrónicos 22 pueden implementarse utilizando circuitos integrados semiconductores de óxido metálico complementarios que incluyen un controlador de microprocesador que ejecuta un programa de control de acuerdo con parámetros de estimulación almacenados y ciclos de temporización; un regulador de voltaje que regula la potencia del sistema; circuitos de lógica y control, que incluyen una memoria grabable 29 dentro de la cual se almacenan los parámetros de estimulación, que controla toda la función del generador de pulsos, recibe e implementa comandos de programación procedentes del programador externo, u otra fuente externa, recopila y almacena información de telemetría, procesa la entrada de datos de sensores, y controla las salidas de la terapia programada y basada en sensores; un transceptor que se comunica de forma remota con el programador externo utilizando señales de radiofrecuencia; una antena, que recibe instrucciones de programación y transmite la información de telemetría al programador externo; y un interruptor reed 30 que proporciona acceso remoto al funcionamiento del neuro-estimulador 12 utilizando un programador externo, un simple imán de paciente, o un controlador electromagnético. La memoria grabable 29 puede incluir formas de memoria tanto volátiles (dinámicas) como no volátiles/persistentes (estáticas), dentro de las cuales se pueden almacenar los parámetros de estimulación y los ciclos de temporización. Otros circuitos y componentes electrónicos son posibles.

El neuro-estimulador 12 incluye un cabezal 24 para recibir y conectarse de forma segura con el conjunto de cables 13. Dentro una forma de realización, el cabezal 24 encierra un receptáculo 25 en el que puede recibir un solo pin para el conjunto de cables 13, aunque también podrían proporcionarse dos o más receptáculos, junto con el correspondiente circuito electrónico 22. El cabezal 24 incluye internamente un bloque de conexiones conductoras (no mostrado), un tornillo de fijación y un contacto de resorte (no mostrado) que conecta eléctricamente con el anillo del conductor, completando de este modo el circuito eléctrico 26.

En algunas formas de realización, la carcasa 21 también puede contener un sensor de frecuencia cardíaca 31 que está eléctricamente interconectado con el circuito lógico y de control, que recibe la frecuencia cardíaca detectada del paciente como entradas de sensor. El sensor de frecuencia cardíaca 31 monitoriza la frecuencia cardíaca utilizando un electrodo de tipo electrocardiograma (ECG). A través del electrodo, el latido del corazón del paciente se puede sentir al detectar la despolarización ventricular. En una realización adicional, se puede utilizar una pluralidad de electrodos para detectar diferenciales de voltaje entre pares de electrodos, que pueden sufrir un procesamiento de señal para medidas fisiológicas cardíacas, por ejemplo, detección de la onda P, complejo QRS y onda T. El sensor de frecuencia cardíaca 31 proporciona la frecuencia cardíaca detectada a los circuitos de control y lógica como entradas sensoriales que se pueden usar para determinar el inicio o la presencia de arritmias, particularmente VT, y / o para monitorear y registrar cambios en la frecuencia cardíaca del paciente a lo largo del tiempo o en respuesta a señales de estimulación aplicadas.

En referencia a la Figura 2B, el conjunto de cables 13 suministra una señal eléctrica del neuro-estimulador 12 al nervio vago 15, 16 a través de los electrodos 14. En un extremo proximal, el conjunto de cables 13 tiene un conector de cables 27 que va desde un cuerpo de cables eléctricos aislados hasta un pin de conector metálico 28 y un anillo de conector metálico. Durante la implantación, el pin de conector 28 es guiado a través del receptáculo 25 hacia el cabezal 24 y fijado de forma segura en su lugar mediante un tornillo de fijación (no mostrado) que engrana con el pin de conector 28 para acoplar eléctricamente un electrodo del conjunto de cables 13 con el neuro-estimulador 12, mientras el contacto de resorte contacta eléctricamente con el anillo conectado al otro electrodo. En un extremo distal, el conjunto de cables 13 termina con el electrodo 14, que se bifurca en un par de electrodos anódico y catódico 62 (según se describe más adelante en la Figura 4). En una forma de realización, el conector 27 es fabricado con silicón y el pin de conector 28 y el anillo de conector son de acero inoxidable, aunque también se pueden utilizar otros materiales adecuados. El cuerpo de cables aislados 13 utiliza un material conductor de aleación aislado con silicón.

En algunas formas de realización, los electrodos 14 son helicoidales y se colocan alrededor del nervio vago cervical 15, 16 en la ubicación por debajo de la cual las ramas cardíacas superior e inferior se separan del nervio vago cervical. En formas de realización alternativas, los electrodos helicoidales pueden ser colocados en una ubicación por encima de la que una o ambas ramas cardíacas superior e inferior se separan del nervio vago cervical. En una forma de realización, los electrodos helicoidales 14 son colocados alrededor del nervio vago del paciente y orientados con el extremo de los electrodos helicoidales 14 hacia la cabeza del paciente. En una forma de realización alternativa, los electrodos helicoidales 14 son colocados alrededor del nervio vago del paciente 15, 16 y orientados con el extremo de los electrodos helicoidales 14 hacia el corazón del paciente 17. En el extremo distal, el cuerpo de cables eléctricos

aislados 13 se bifurca en un par de cuerpos de cables que se conectan a un par de electrodos. La polaridad de los electrodos puede ser configurada en un ánodo proximal y un cátodo distal, o en un cátodo proximal y un ánodo distal.

El neuro-estimulador 12 puede ser interrogado antes de la implantación y durante todo el período terapéutico con un sistema de control operado por un proveedor de atención médica que comprende un programador externo y un panel de programación (según se muestra en la Figura 3) para verificar el funcionamiento correcto, la descarga de datos grabados, problemas de diagnóstico y la programación de parámetros operativos, según se describe en las patentes de EE.UU. asignadas comúnmente nº 8.600.505 y 8.571.654, citadas anteriormente. La Figura 3 es un diagrama que muestra un programador externo 40 para uso con el neuro-estimulador implantable 12 de la Figura 1. El programador externo 40 incluye un dispositivo informático de programación operable por el proveedor de atención médica 41 y un panel de programación 42. En general, el uso del programador externo está restringido a los profesionales sanitarios, mientras que el control manual más limitado es proporcionado al paciente a través del "modo imán".

En una forma de realización, el programador externo 40 ejecuta un software de aplicación 45 diseñado específicamente para interrogar al neuro-estimulador 12. El dispositivo informático de programación 41 es conectado al panel de programación 42 a través de una conexión de datos cableada o inalámbrica. El panel de programación 42 puede ser adaptado a partir de un panel de programación modelo 201, fabricado y vendido por LivaNova PLC, y el software de aplicación 45 puede ser adaptado a partir del paquete de software de programación modelo 250, licenciado por LivaNova PLC. Son posibles otras configuraciones y combinaciones del programador externo 40, panel de programación 42 y software de aplicación 45.

El dispositivo informático de programación 41 puede ser implementado usando un dispositivo informático programable de propósito general y puede ser un dispositivo informático personal, un dispositivo informático portátil, un dispositivo informático Ultrabook, un dispositivo informático Netbook, un dispositivo informático de mano, un dispositivo informático de tableta, un teléfono inteligente u otra forma de dispositivo informático. En una forma de realización, el dispositivo informático de programación es un dispositivo informático de tableta que puede operar con el sistema operativo iOS de Apple Inc., tal como el iPad de Apple Inc., o puede operar con el sistema operativo Android de Google Inc., tal como la Galaxy Tab de Samsung Electronics Co., Ltd. En una forma de realización alternativa, el dispositivo informático de programación es un dispositivo informático de mano asistente digital personal que funciona con los sistemas operativos Pocket-PC, Windows Mobile, Windows Phone, Windows RT o Windows, con licencia de Microsoft Corporation, Redmond, Washington, tal como los asistentes de datos personal Surface de Microsoft Corporation, Axim X5 y X50 de Dell, vendidos por Dell, Inc., Round Top, Tex., el asistente de datos personal HP Jornada, vendido por Hewlett-Packard Company, Palo Alto, Tex. El dispositivo informático de programación funciona mediante los componentes que se encuentran convencionalmente en dichos dispositivos, incluyendo, por ejemplo, una unidad central de procesamiento, memoria volátil y persistente, pantalla táctil, botones de control, puertos periféricos de entrada y salida, e interfaz de red. El dispositivo informático 41 funciona bajo el control del software de aplicación 45, que es ejecutado como un código de programa como una serie de módulos o etapas de proceso o procedimiento por el hardware del dispositivo informático programado. Otros ensamblajes o configuraciones de hardware, firmware y software son posibles.

Desde el punto de vista operativo, el dispositivo informático de programación 41, cuando es conectado a un neuro-estimulador 12 mediante telemetría inalámbrica utilizando el panel de programación 42, puede ser utilizado por un profesional sanitario para interrogar de forma remota al neuro-estimulador 12 y modificar los parámetros de estimulación almacenados. El panel de programación 42 proporciona una conversión de datos entre los datos digitales aceptados por una salida del dispositivo informático de programación y el formato de señal de radiofrecuencia necesario para la comunicación con el neuro-estimulador 12. En otras formas de realización, el dispositivo informático de programación puede comunicarse con el neuro-estimulador implantado 12 utilizando otros procedimientos de comunicación inalámbrica, tal como la transmisión inalámbrica por radio frecuencia. El dispositivo informático de programación puede ser configurado además para recibir entradas, tales como señales fisiológicas recibidas de los sensores del paciente (por ejemplo, implantados o externos). Estos sensores pueden estar configurados para monitorizar una o más señales fisiológicas, por ejemplo, signos vitales, tales como la temperatura corporal, la frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria, la presión arterial, etc. Estos sensores pueden acoplarse directamente al dispositivo informático de programación 41 o pueden acoplarse a otro instrumento o dispositivo informático que recibe la entrada del sensor y transmite la entrada al dispositivo informático de programación 41. El dispositivo informático de programación 41 puede monitorizar, registrar, y/o responder a las señales fisiológicas para efectuar la administración de la estimulación de acuerdo con formas de realización de la presente invención.

El proveedor de atención médica opera el dispositivo informático de programación 41 a través de una interfaz de usuario que incluye un conjunto de controles de entrada 43 y una pantalla de visualización 44, que podría ser sensible al tacto, mediante la cual se puede monitorizar el progreso, ver la telemetría descargada y la fisiología registrada, y revisar y modificar los parámetros de estimulación programables. La telemetría puede incluir informaciones sobre el historial del dispositivo que proporcionan un identificador del paciente, la fecha de implantación, el número de modelo, el número de serie, las activaciones de imán, el tiempo total de activación (ON), el tiempo total de funcionamiento, la

fecha de fabricación, la configuración del dispositivo y estadísticas de la estimulación, así como sobre diagnósticos del dispositivo que incluyen el identificador del paciente, el identificador del modelo, el número de serie, el número de construcción del firmware, la fecha de implantación, el estado de la comunicación, el estado de la corriente de salida, la corriente administrada medida, la impedancia de los cables/conductores y el estado de la batería. Son posibles otros tipos de telemetría o informaciones de telemetría.

Durante el interrogatorio, el panel de programación 42 es sostenido por su mango 46 y la superficie inferior 47 del panel de programación 42 se coloca en el pecho del paciente sobre la ubicación del neuro-estimulador 12 implantado. Un juego de luces indicadoras 49 puede ayudar a posicionar correctamente el panel y un juego de controles de entrada 48 permite la operación directa del panel de programación 42, en lugar de requerir que el proveedor de atención médica coordine incómodamente la manipulación física del panel con las entradas de control a través del dispositivo informático de programación 41. El envío de instrucciones de programación y la recepción de información de telemetría se producen de forma inalámbrica a través de una interfaz de señales de radiofrecuencia. Otras operaciones del dispositivo informático de programación y del panel de programación son posibles.

La Figura 4 es un diagrama que muestra los electrodos helicoidales 14 proporcionados en el conjunto de cables de estimulación 13 de la Figura 2 en su correspondiente ubicación en un nervio vago 15, 16 in situ 50. Aunque se describe con referencia a una manera y orientación específica de implantación, el enfoque quirúrgico específico y los detalles de selección de la ubicación de implantación pueden variar, dependiendo de la discreción del médico y de la estructura física del paciente.

Según una forma de realización, los electrodos helicoidales 14 pueden colocarse en el nervio vago 61 del paciente, orientados con el extremo de los electrodos helicoidales 14 hacia la cabeza del paciente. En el extremo distal, el cuerpo de cables eléctricos aislados 13 se bifurca en un par de cuerpos de cables 57, 58 conectados a un par de electrodos 51, 52. La polaridad de los electrodos 51, 52 puede ser configurada en un ánodo proximal y un cátodo distal, o un cátodo proximal y un ánodo distal. Además, se fija una fijación de anclaje 53 sobre los cuerpos de cables 57, 58 que mantiene la posición de los electrodos helicoidales en el nervio vago 61 después del implante. En una forma de realización, los conductores de los electrodos 51, 52 son fabricados utilizando una aleación de platino e iridio, mientras que los materiales helicoidales de los electrodos 51, 52 y la fijación de anclaje 53 son de un elastómero de silicona.

Durante la cirugía, los electrodos 51, 52 y la fijación de anclaje 53 son embobinados alrededor del nervio vago 61 en una posición proximal con respecto a la cabeza del paciente, cada uno con la ayuda de un par de suturas 54, 55, 56, hechas de poliéster u otro material adecuado, que ayudan al cirujano a separar las respectivas hélices. Los cuerpos de cables 57, 58 de los electrodos 51, 52 están orientados distalmente con respecto a la cabeza del paciente y alineados en paralelo entre sí y con respecto al nervio vago 61. Con el cuerpo de conductores eléctricos aislados 13 se puede formar una curva de alivio de tensión 60 en el extremo distal en línea con, por ejemplo, en paralelo con los electrodos helicoidales 14 y acoplada a la fascia adyacente mediante una pluralidad de sujeciones 59a-b.

El neuro-estimulador 12 suministra estimulación del nervio vago bajo control del circuito electrónico 22. Los parámetros de estimulación almacenados son programables. Cada parámetro de estimulación puede ser programado independientemente para definir las características de los ciclos de estimulación e inhibición terapéutica para asegurar una 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 activación de la señal, el tiempo de desactivación de la señal, la activación del imán (para estimulación del nervio vago activado específicamente en el "modo de imán") y los parámetros de reinicio. 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 ajustados a los requisitos fisiológicos del paciente antes de ser programados en el neuro-estimulador 12, según se describe en la patente de EE.UU. asignada comúnmente nº 8.630.709, titulada "Computer-Implemented System and Method for Selecting Therapy Profiles of Electrical Stimulation of Cervical Vagus Nerves for Treatment of Chronic Cardiac Dysfunction".

Terapéuticamente, la estimulación del nervio vago puede ser administrada como un conjunto multimodal de dosis terapéuticas, que son comportamientos de salida del sistema pre-especificados dentro del neuro-estimulador 12 a través de los parámetros de estimulación almacenados y los ciclos de temporización implementados en el firmware y ejecutados por el controlador del microprocesador. Las dosis terapéuticas incluyen una dosis de mantenimiento que incluye ciclos de estimulación eléctrica continuos, intermitentes y periódicos durante períodos en los que la amplitud del pulso es superior a 0 mA ("terapia ON") y durante períodos en los que la amplitud del pulso es 0 mA ("terapia OFF").

El neuro-estimulador 12 puede funcionar con o sin un sensor de frecuencia cardíaca integrado, según se describe respectivamente en la patente de EE.UU. nº 8.577.458, titulada "Implantable Device for Providing Electrical Stimulation of Cervical Vagus Nerves for Treatment of Chronic Cardiac Dysfunction with Leadless Heart Rate Monitoring" y en la

- solicitud de patente de EE.UU. titulada "Implantable Device for Providing Electrical Stimulation of Cervical Vagus Nerves for Treatment of Chronic Cardiac Dysfunction", con nº de serie 13/314.119, presentada el 7 de diciembre de 2011, en estado pendiente. Además, cuando se dispone de un monitor integrado de frecuencia cardíaca sin cables, el neuro-estimulador 12 puede proporcionar una evaluación del pulso cardiovascular autónomo y una valoración auto-
- 5 controlada, como las descritas respectivamente en la patente de EE.UU. asignada comúnmente nº 8.918.190, titulada "Implantable Device for Evaluating Autonomic Cardiovascular Drive in a Patient Suffering from Chronic Cardiac Dysfunction," presentada el 7 de diciembre de 2011, y la patente de EE.UU. nº 8.918.191, titulada "Implantable Device for Providing Electrical Stimulation of Cervical Vagus Nerves for Treatment of Chronic Cardiac Dysfunction with Bounded Titration", presentada el 7 de diciembre de 2011. Por último, el neuro-estimulador 12 puede utilizarse para
- 10 contrarrestar el aumento natural de simpatía circadiana al despertar y controlar el riesgo de arritmias cardíacas durante el o relacionado con el sueño, en particular los episodios de apnea del sueño, como los descritos respectivamente en la patente de EE.UU. nº 8.923.964, titulada "Implantable Neurostimulator-Implemented Method For Enhancing Heart Failure Patient Awakening Through Vagus Nerve Stimulation", presentada el 9 de noviembre de 2012.
- 15 La señal de estimulación del nervio vago puede ser administrada como terapia en una dosis de mantenimiento con una intensidad insuficiente para provocar efectos secundarios indeseables, tal como arritmias cardíacas. La estimulación del nervio vago puede ser administrada con un ciclo de trabajo periódico en el rango del 2% al 89% con un rango preferido de aproximadamente del 4% al 36% que se administra como una dosis de mantenimiento de baja intensidad. Alternativamente, la dosis de mantenimiento de baja intensidad puede comprender un rango estrecho de
- 20 aproximadamente el 17,5%, tal como aproximadamente del 15% al 25%. La selección del ciclo de trabajo es una compensación entre consideraciones médicas competentes. El ciclo de trabajo se determina dividiendo el tiempo de activación (ON) de la estimulación por la suma de los tiempos de activación (ON) y desactivación (OFF) del neuro-estimulador 12 durante un único ciclo ON-OFF. Sin embargo, el tiempo de estimulación también puede necesitar incluir el tiempo de subida y el tiempo de bajada, cuando la frecuencia de estimulación supera un umbral mínimo (según se
- 25 describe más adelante con referencia a la Figura 7).

La Figura 5 es un gráfico 70 que muestra, a modo de ejemplo, la relación entre la eficacia terapéutica objetivo 73 y la magnitud de posibles efectos secundarios<sup>74</sup> derivados del uso del neuro-estimulador implantable 12 de la Figura 1, después de que el paciente haya completado el proceso de valoración. El gráfico de la Figura 5 ilustra el fracaso del

30 aumento de la intensidad de la estimulación para proporcionar un beneficio terapéutico adicional, una vez que los parámetros de estimulación han alcanzado la zona de fulcro neural, según se describirá con mayor detalle a continuación con respecto a la Figura 8. Como se muestra en la Figura 5, el eje x representa el ciclo de trabajo 71. El ciclo de trabajo se determina dividiendo el tiempo ON de la estimulación por la suma de los tiempos ON y OFF del neuro-estimulador 12 durante un único ciclo ON-OFF. Sin embargo, el tiempo de estimulación también puede incluir

35 el tiempo de subida y el tiempo de bajada, cuando la frecuencia de estimulación supera un umbral mínimo (según se describe más adelante con referencia a la Figura 7). Si se incluyen los tiempos de subida y de bajada, el ciclo de trabajo total puede calcularse como el tiempo ON más los tiempos de subida y de bajada dividido por el tiempo OFF, el tiempo ON y los tiempos de subida y de bajada, y puede ser de, por ejemplo, entre el 15% y el 30% y, más concretamente, aproximadamente el 23%. El eje y representa la respuesta fisiológica 72 a la terapia de estimulación

40 del nervio vago. La respuesta fisiológica 72 puede expresarse cuantitativamente para un determinado ciclo de trabajo 71 como una función de la eficacia terapéutica objetivo 73 y la magnitud de los posibles efectos secundarios 74, según se describe a continuación. El nivel máximo de respuesta fisiológica 72 ("max") significa el punto más alto de eficacia terapéutica objetivo 73 o posibles efectos secundarios<sup>74</sup>.

- 45 La eficacia terapéutica objetivo 73 y la magnitud de los posibles efectos secundarios 74 pueden expresarse como funciones del ciclo de trabajo 71 y de la respuesta fisiológica 72. La eficacia terapéutica objetivo 73 representa la eficacia perseguida de la estimulación del nervio vago para provocar una respuesta fisiológica beneficiosa para un determinado ciclo de trabajo y puede cuantificarse asignando valores a los diversos factores agudos y crónicos que contribuyen a la respuesta fisiológica 72 del paciente 10 debido a la administración terapéutica de la estimulación del
- 50 nervio vago. Factores agudos que contribuyen a la eficacia terapéutica objetivo 73 incluyen cambios beneficiosos en la variabilidad de la frecuencia cardíaca y el aumento del flujo coronario, la reducción de la carga de trabajo cardíaco a través de la vasodilatación y la mejora de la relajación ventricular izquierda. Factores crónicos que contribuyen a la eficacia terapéutica objetivo 73 incluyen la mejora de la función reguladora cardiovascular, así como la disminución de la producción de citoquinas negativas, el aumento de la sensibilidad barorrefleja, el aumento de la eficiencia del
- 55 intercambio de gases respiratorios, la expresión génica favorable, la regulación a la baja del sistema de renina-angiotensina-aldosterona, los efectos anti-arrítmicos, anti-apoptóticos y antiinflamatorios reductores de la ectopía. Estos factores contribuyentes pueden combinarse de cualquier manera para expresar el nivel relativo de la eficacia terapéutica objetivo 73, incluyendo la ponderación de efectos particulares en mayor medida que otros o la aplicación de funciones estadísticas o numéricas basadas directamente en o derivadas de los cambios fisiológicos observados.
- 60 Empíricamente, la eficacia terapéutica objetivo 73 aumenta considerablemente a partir de aproximadamente un 5% de ciclo de trabajo, y se estabiliza en una meseta cercana al nivel máximo de respuesta fisiológica en aproximadamente un 30% de ciclo de trabajo. A partir de entonces, la eficacia terapéutica objetivo 73 comienza a

disminuir en aproximadamente un 50% de ciclo de trabajo y continúa en una meseta cercana al 25% de la respuesta fisiológica hasta el 100% máximo del ciclo de trabajo.

La intersección 75 de la eficacia terapéutica objetivo 73 y la magnitud de los posibles efectos secundarios 74  
 5 representa un rango de ciclo de trabajo óptimo para la estimulación del nervio vago. La Figura 6 es un gráfico 80 que muestra, a modo de ejemplo, el rango de ciclo de trabajo óptimo 83 en base a la intersección 75 representada en la Figura 5. El eje x representa el ciclo de trabajo 81 como un porcentaje del tiempo de estimulación sobre el tiempo de estimulación más el tiempo de inhibición. El eje y representa los puntos terapéuticos 82 alcanzados en la operación del neuro-estimulador 12 en un determinado ciclo de trabajo 81. El rango de ciclo de trabajo óptimo 83 es una función  
 10 84 de la intersección 75 de la eficacia terapéutica objetivo 73 y la magnitud de los posibles efectos secundarios 74. Los puntos de operación terapéutica 82 pueden expresarse cuantitativamente para un ciclo de trabajo determinado 81 en función de los valores de la eficacia terapéutica objetivo 73 y de la magnitud de los posibles efectos secundarios 74 en el ciclo de trabajo determinado que se muestra en el gráfico 70 de la Figura 5. El punto óptimo de operación terapéutica 85 ("max") significa una compensación que se produce en el punto de mayor eficacia terapéutica objetivo  
 15 73 a la luz de los menores posibles efectos secundarios 74 y ese punto se encontrará normalmente dentro del rango del 5% al 30% del ciclo de trabajo 81. Son posibles otras expresiones de ciclos de trabajo y factores relacionados.

Terapéuticamente y en ausencia de fisiología del paciente de posible preocupación médica, tal como las arritmias cardíacas, la estimulación del nervio vago se administra en una dosis de mantenimiento de bajo nivel que utiliza ciclos  
 20 alternados de aplicación de estímulos (ON) e inhibición de estímulos (OFF) que se ajustan para activar tanto las vías aferentes como las eferentes. La estimulación produce como resultado la activación parasimpática y la inhibición simpática, tanto a través de vías de mediación central como a través de la activación eferente de las neuronas pre-ganglionares y las neuronas de circuitos locales. La Figura 7 es un diagrama de temporización que muestra, a modo de ejemplo, un ciclo de estimulación y un ciclo de inhibición de la estimulación del nervio vago 90, tal como los  
 25 proporciona el neuro-estimulador implantable 12 de la Figura 1. Los parámetros de estimulación permiten que el pulso de estimulación eléctrica suministrado por el neuro-estimulador 12 varíe tanto en amplitud (corriente de salida 96) como en duración (ancho de pulso 94). El número de pulsos de salida suministrados por segundo determina la frecuencia de la señal 93. En una forma de realización, un ancho de pulso en el rango de 100µsec a 250µsec suministra entre 0,02mA y 50mA de corriente de salida a una frecuencia de señal de aproximadamente 10Hz, aunque se pueden  
 30 utilizar otros valores terapéuticos según sea apropiado. En general, la señal de estimulación suministrada al paciente puede definirse mediante un conjunto de parámetros de estimulación que comprende al menos una amplitud, una frecuencia, un ancho de pulso y un ciclo de trabajo.

En una forma de realización, el tiempo de estimulación se considera el período de tiempo durante el cual el neuro-estimulador 12 está ON y suministra pulsos de estimulación, y el tiempo OFF se considera el período de tiempo que  
 35 transcurre entre los tiempos de estimulación durante los que el neuro-estimulador 12 está OFF e inhibido de suministrar estimulación o configurado para suministrar una estimulación insignificante o ineficaz.

En otra forma de realización, según se muestra en la Figura 7, el neuro-estimulador 12 implementa un tiempo de  
 40 estimulación 91 que comprende un tiempo ON 92, un tiempo de subida 97 y un tiempo de bajada 98 que preceden y siguen respectivamente al tiempo ON 92. En esta forma de realización, el tiempo ON 92 se considera un tiempo durante el cual el neuro-estimulador 12 está ON y suministra pulsos de estimulación de máxima corriente de salida 96. En esta forma de realización, se considera que el tiempo OFF 95 comprende el tiempo de subida 97 y el tiempo de bajada 98, que se utilizan cuando la frecuencia de estimulación es de al menos 10Hz, aunque se podrían utilizar  
 45 otros umbrales mínimos, y los tiempos de subida y bajada 97, 98 duran dos segundos, aunque también se podrían utilizar otros períodos de tiempo. El tiempo de subida 97 y el tiempo de bajada 98 permiten que la intensidad de la corriente de salida de cada pulso de salida aumente y disminuya gradualmente, evitando de este modo un comportamiento reflejo perjudicial debido al suministro o inhibición repentina de la estimulación a una intensidad programada que corresponde a la máxima corriente de salida 96.

50 Se ha demostrado que la estimulación terapéutica neuronal del nervio vago proporciona efectos cardio-protectores. Aunque se administre en una dosis de mantenimiento con una intensidad insuficiente para provocar efectos secundarios indeseables, tales como arritmias cardíacas, ataxia, tos, ronquera, irritación de la garganta, alteración de la voz o disnea, la estimulación terapéutica del nervio vago puede, sin embargo, mejorar potencialmente las  
 55 taquiarritmias patológicas en algunos pacientes. Aunque se ha demostrado que la estimulación del nervio vago disminuye el umbral de desfibrilación, no se ha demostrado que la estimulación del nervio vago termine la fibrilación ventricular en ausencia de desfibrilación. La estimulación del nervio vago prolonga la duración potencial de la acción ventricular, por lo que puede ser efectiva para terminar la taquicardia ventricular. Además, el efecto de la estimulación del nervio vago sobre el nódulo AV puede ser beneficioso en pacientes con fibrilación auricular disminuyendo la  
 60 conducción hacia los ventrículos y controlar la frecuencia ventricular.

### Zona de Fulcro Neural

Según se ha descrito anteriormente, la terapia de regulación autónoma produce como resultado la creación simultánea de potenciales de acción que se propagan simultáneamente alejándose del punto de estimulación en direcciones aferentes y eferentes dentro de los axones que comprenden el complejo nervioso del vago cervical. Ante la estimulación del nervio vago cervical, los potenciales de acción se propagan alejándose del punto de estimulación en dos direcciones, eferentemente hacia el corazón y aferentemente hacia el cerebro. Se pueden ajustar diferentes parámetros para el neuro-estimulador 12 a fin de suministrar diferentes intensidades de estimulación al paciente. Los diversos ajustes de parámetros de estimulación para dispositivos de estimulación del nervio vago actuales incluyen la amplitud de la corriente de salida, la frecuencia de la señal, el ancho de pulso, el tiempo de activación (ON) de la señal y el tiempo de desactivación (OFF) de la señal.

10 Cuando se administran terapias de neuro-estimulación a pacientes, generalmente es deseable evitar intensidades de estimulación que resulten en una taquicardia o bradicardia excesiva. Sin embargo, los investigadores han utilizado normalmente los cambios en la frecuencia cardíaca del paciente como un indicador de respuesta funcional o un sustituto para el reclutamiento efectivo de las fibras nerviosas y el compromiso de los elementos del sistema nervioso autónomo responsables de la regulación de la frecuencia cardíaca, lo cual puede ser indicativo de los niveles terapéuticos de la estimulación del nervio vago. Algunos investigadores han propuesto que la reducción de la frecuencia cardíaca causada por la estimulación del nervio vago es en sí misma beneficiosa para el paciente.

20 De acuerdo con algunas formas de realización, se identifica una zona de fulcro neuronal y se administra la terapia de neuro-estimulación dentro de la zona de fulcro neuronal. Esta zona de fulcro neuronal corresponde a una combinación de parámetros de estimulación con los que se consigue el compromiso autónomo pero para los que se anula una respuesta funcional determinada por el cambio de la frecuencia cardíaca debido a los efectos concurrentes de los potenciales de acción transmitidos de forma aferente y eferente. De esta manera, los efectos de la estimulación que inducen taquicardia son compensados por los efectos que inducen bradicardia, minimizando de este modo los efectos secundarios tales como cambios significativos en la frecuencia cardíaca y proporcionando al mismo tiempo un nivel terapéutico de estimulación. Un procedimiento para identificar la zona de fulcro neuronal es suministrando una pluralidad de señales de estimulación a una frecuencia fija, pero con uno o más ajustes de parámetros modificados para aumentar gradualmente la intensidad de la estimulación.

30 Las Figuras 8A-8C proporcionan gráficos ilustrativos que reflejan la ubicación de la zona de fulcro neural. La Figura 8A es un gráfico 800 que ilustra una respuesta de frecuencia cardíaca en respuesta a dicha intensidad aumentada gradualmente a una primera frecuencia, de acuerdo con formas de realización de la presente invención. En esta tabla 800, el eje x representa el nivel de intensidad de la señal de estimulación, y el eje y representa el cambio observado en la frecuencia cardíaca con respecto a la frecuencia cardíaca basal de línea base del paciente que se observa cuando no se suministra estimulación. En este ejemplo, se aumenta la intensidad de la estimulación aumentando la amplitud de la corriente de salida.

Se suministra un primer conjunto 810 de señales de estimulación a una primera frecuencia (por ejemplo, 10Hz). Inicialmente, a medida que se aumenta la intensidad (por ejemplo, la amplitud de la corriente de salida), se observa una zona de taquicardia 851-1, durante la cual el paciente experimenta una taquicardia leve. A medida que la intensidad continúa aumentando para las señales de estimulación subsiguientes, la respuesta de frecuencia cardíaca del paciente comienza a disminuir y finalmente entra en una zona de bradicardia 853-1, en la que se observa una respuesta de bradicardia en respuesta a las señales de estimulación. Según se ha descrito anteriormente, la zona de fulcro neural es un rango de parámetros de estimulación en los que los efectos funcionales de la activación aferente se equilibran o se anulan con los efectos funcionales de la activación eferente para evitar cambios extremos en la frecuencia cardíaca mientras se proporcionan niveles terapéuticos de estimulación. De acuerdo con algunas formas de realización, la zona de fulcro neuronal 852-1 puede localizarse identificando la zona en la que la respuesta del paciente a la estimulación no produce ningún cambio en la frecuencia cardíaca o una ligera disminución de la frecuencia cardíaca (por ejemplo, una disminución <5%, o un número objetivo de latidos por minuto). A medida que la intensidad de la estimulación se aumenta aún más a la primera frecuencia fija, el paciente entra en una zona de bradicardia indeseable 853-1. En estas formas de realización, la respuesta de frecuencia cardíaca del paciente se utiliza como un indicador de compromiso autónomo. En otras formas de realización, se pueden utilizar otras respuestas fisiológicas para indicar la zona de compromiso autónomo en la que se equilibra la propagación de los potenciales de acción eferente y aferente para identificar la zona de fulcro neural.

55 La Figura 8B es un gráfico 860 que ilustra una respuesta de frecuencia cardíaca en respuesta a dicha intensidad aumentada gradualmente a dos frecuencias adicionales, de acuerdo con formas de realización de la presente invención. En este gráfico 860, los ejes x e y representan el nivel de intensidad de la señal de estimulación y el cambio observado en la frecuencia cardíaca, respectivamente, como en la Figura 8A, y también se muestra el primer conjunto 60 810 de señales de estimulación de la Figura 8A.

Se suministra un segundo conjunto 820 de señales de estimulación a una segunda frecuencia inferior a la primera (por ejemplo, 5Hz). Inicialmente, a medida que se aumenta la intensidad (por ejemplo, la amplitud de la corriente de salida),

se observa una zona de taquicardia 851-2, durante la cual el paciente experimenta una taquicardia leve. A medida que la intensidad continúa aumentando para las señales de estimulación subsiguientes, la respuesta de frecuencia cardíaca del paciente comienza a disminuir y finalmente entra en una zona de reducción de la frecuencia cardíaca leve 854, en la que se observa una ligera disminución de la frecuencia cardíaca en respuesta a las señales de estimulación. La baja frecuencia de la señal de estimulación en el segundo conjunto 820 de señales de estimulación limita los efectos funcionales del reclutamiento de fibras nerviosas y, como resultado, la respuesta cardíaca permanece relativamente limitada. Aunque esta estimulación de baja frecuencia resulta en una reducción mínima de la frecuencia cardíaca y, por lo tanto, en efectos secundarios mínimos, la intensidad de la estimulación es demasiado baja para que se produzca un reclutamiento efectivo de las fibras nerviosas y el compromiso del sistema nervioso autónomo. Como resultado, no se proporciona un nivel terapéutico de estimulación.

Se suministra un tercer conjunto 830 de señales de estimulación a una tercera frecuencia superior a la primera y segunda frecuencias (por ejemplo, 20Hz). Al igual que con el primer conjunto 810 y el segundo conjunto 820, a intensidades más bajas, el paciente experimenta primero una taquicardia en la zona 851-3. A esta frecuencia más alta, el nivel de aumento de la frecuencia cardíaca es indeseable. A medida que la intensidad aumenta aún más, la frecuencia cardíaca disminuye, de forma similar a la disminución en la primera y segunda frecuencias, pero a una frecuencia mucho mayor. El paciente entra primero en la zona de fulcro neuronal 852-3 y luego en la zona de bradicardia no deseada 853-3. Debido a que la pendiente de la curva para el tercer conjunto 830 es mucho más pronunciada que la del primer conjunto 810, la región en la que la respuesta de frecuencia cardíaca del paciente está entre 0% y -5% (por ejemplo, la zona de fulcro neuronal 852-3) es mucho más estrecha que la zona de fulcro neuronal 852-1 para el primer conjunto 810. Por consiguiente, cuando se prueban diferentes ajustes de parámetros operativos para un paciente aumentando la amplitud de la corriente de salida por etapas incrementales, puede ser más difícil localizar una amplitud de corriente de salida programable que caiga dentro de la zona de fulcro neuronal 852-3. Cuando la pendiente de la curva de respuesta de frecuencia cardíaca es alta, la frecuencia cardíaca resultante puede sobrepasar la zona de fulcro neuronal y crear una situación en la que la respuesta funcional pasa de la zona de taquicardia 851-3 a la zona de bradicardia no deseada 853-3 en una sola etapa. En ese momento, el médico tendría que reducir la amplitud en un incremento más pequeño o reducir la frecuencia de estimulación con el fin de producir la respuesta de frecuencia cardíaca deseada para la zona de fulcro neuronal 852-3.

La Figura 8C es un gráfico 880 que ilustra unas superficies de respuesta de frecuencia cardíaca promedio en perros normales y conscientes durante períodos de 14 segundos de tiempo ON de estimulación del nervio vago cervical derecho. Las respuestas de frecuencia cardíaca mostradas en el eje z representan el cambio de porcentaje de frecuencia cardíaca con respecto a la frecuencia cardíaca de línea base en varios conjuntos de parámetros de estimulación del nervio vago con el ancho de pulso igual a 250µsec, oscilando la amplitud de pulso desde 0mA hasta 3,5mA (proporcionada por el eje x), y oscilando la frecuencia de pulso desde 2Hz hasta 20Hz (proporcionada por el eje y). La curva 890 representa aproximadamente el rango de amplitud de estimulación y los parámetros de frecuencia en los que se produce una respuesta nula (es decir, 0% de cambio de frecuencia cardíaca con respecto a la línea base). Esta curva de respuesta nula 890 se caracteriza por la oposición de respuestas funcionales (por ejemplo, taquicardia y bradicardia) debidas a la activación aferente y eferente.

40

#### Proceso de valoración

Diversas clases de dispositivos médicos implantables proporcionan terapia utilizando corriente eléctrica como medio de estimulación. Cuando dicho sistema estimula ciertos órganos o estructuras corporales como el nervio vago, los niveles terapéuticos de la estimulación eléctrica generalmente no son bien tolerados por los pacientes sin someterse a un proceso conocido como valoración. La valoración es un procedimiento sistemático para aumentar lentamente, con el tiempo, los parámetros de estimulación utilizados por un dispositivo implantado para suministrar corriente de estimulación hasta que los niveles terapéuticos sean tolerados por el paciente.

La Figura 9 es un diagrama de flujo que muestra un procedimiento para administrar una terapia de estimulación del nervio vago 900, de acuerdo con formas de realización de la presente invención. Se utiliza un proceso de valoración para aumentar gradualmente la intensidad de la estimulación hasta un nivel terapéutico deseado. Si la intensidad de la estimulación se aumenta demasiado rápido antes de que el paciente se adapte completamente a la señal de estimulación, el paciente puede experimentar efectos secundarios indeseables, tales como tos, ronquera, irritación de la garganta o reflejo espiratorio. El proceso de valoración aumenta gradualmente la intensidad de la estimulación dentro de un nivel tolerable, y mantiene esa intensidad durante un período de tiempo para permitir que el paciente se ajuste a cada aumento de intensidad, aumentando de este modo gradualmente el límite de la zona de tolerancia a efectos secundarios del paciente para admitir aumentos de intensidad subsiguientes. El proceso de valoración continúa hasta que se consigue la adaptación adecuada. En formas de realización preferidas, el proceso de valoración es automatizado y es ejecutado por el dispositivo implantado sin ajuste manual de la intensidad de estimulación por parte del sujeto o del proveedor de atención sanitaria. Según se describirá con más detalle más adelante, la adaptación adecuada es un umbral compuesto que comprende uno o más de los siguientes aspectos: un nivel aceptable de efectos secundarios, un nivel de intensidad objetivo y una respuesta fisiológica objetivo. En formas de realización

preferidas, la adaptación adecuada incluye los tres objetivos: un nivel de efectos secundarios aceptable, un nivel de intensidad objetivo y una respuesta fisiológica objetivo.

5 Según se ha descrito anteriormente, puede ser deseable minimizar el tiempo necesario para completar el proceso de valoración a fin de comenzar a administrar la estimulación a niveles terapéuticamente deseables, en particular cuando el paciente está siendo tratado por una afección urgente tal como insuficiencia cardíaca crónica. Además, es deseable utilizar una intensidad de dosis de mantenimiento al nivel mínimo requerido para conseguir el efecto terapéutico deseado. Esto puede reducir los requerimientos de potencia del neuro-estimulador y reducir la incomodidad del paciente.

10 Se ha observado que el perfil de efectos secundarios de un paciente es más sensible a la corriente de salida de la estimulación que a los otros parámetros de estimulación, tales como la frecuencia, el ancho de pulso y el ciclo de trabajo. Como resultado, la adaptación a la corriente de salida de la estimulación es un factor principal para completar el proceso de valoración. También se ha observado que si los otros parámetros de estimulación se mantienen por debajo de los niveles objetivo, la corriente de salida puede aumentarse a niveles más altos sin provocar efectos secundarios indeseables que se producirían cuando los otros parámetros están en el nivel objetivo. Como resultado, el aumento de la corriente de salida objetivo al mismo tiempo que se mantienen los otros parámetros de estimulación (ancho de pulso en particular) en niveles reducidos puede causar una adaptación más rápida y un tiempo total de valoración más corto que el que se lograría si se intentara aumentar la corriente de salida al mismo tiempo que se estimula con el ancho de pulso objetivo.

25 En la etapa 901, se implanta en el paciente un sistema de estimulación 11, que incluye un neuro-estimulador 12, un conjunto de cables de estimulación nerviosa 13 y un par de electrodos 14. En la etapa 902, el paciente se somete a un período opcional de recuperación postoperatoria, durante el cual se permite que las incisiones quirúrgicas sanen y no se realiza ninguna terapia de estimulación del nervio vago. Este período puede durar, por ejemplo, dos semanas después de la cirugía. En la etapa 903, se inicia el proceso de terapia de estimulación. Durante este proceso, se valora la terapia de estimulación del nervio vago ajustando uno o más de los parámetros de estimulación, incluyendo la corriente de salida, el ancho de pulso, la frecuencia de la señal y el ciclo de trabajo, según se describirá con más detalle a continuación. La finalización del proceso de valoración determina la intensidad de estimulación que se utilizará para las dosis de mantenimiento subsecuentes administradas en la etapa 904. Estas dosis de mantenimiento pueden seleccionarse para proporcionar la intensidad de estimulación mínima necesaria para proporcionar el resultado terapéutico deseado.

35 La Figura 10 es un diagrama de flujo que ilustra un proceso de valoración 1000 de acuerdo con formas de realización de la presente invención. Al iniciar el proceso de valoración, se configura el neuro-estimulador 11 para generar una señal de estimulación que tiene un conjunto de parámetros de estimulación inicial. El conjunto de parámetros inicial puede comprender una corriente de salida inicial, una frecuencia inicial, un ancho de pulso inicial y un ciclo de trabajo inicial. Los distintos ajustes iniciales de los parámetros pueden variar, pero pueden seleccionarse de forma que uno o más de los parámetros son ajustados a niveles inferiores a un nivel predefinido de ajuste de parámetros objetivo, de modo que se utiliza el proceso de valoración para aumentar gradualmente los parámetros de intensidad para conseguir una adaptación adecuada. En algunas formas de realización, la frecuencia inicial se establece igual al nivel de frecuencia objetivo, mientras que la corriente de salida inicial, el ancho de pulso inicial y el ciclo de trabajo inicial se establecen por debajo de sus respectivos niveles objetivo. En una forma de realización, el conjunto de parámetros objetivo comprende una frecuencia de 10Hz, un ancho de pulso de 250µsec, un ciclo de trabajo de 14 segundos ON y 1,1 minutos OFF, y una corriente de salida de entre 1,5mA - 3,0mA (por ejemplo, 2,5mA para la estimulación del lado derecho y 3,0mA para la estimulación del lado izquierdo), y el conjunto de parámetros inicial comprende una frecuencia de 10Hz, un ancho de pulso de 130µsec, un ciclo de trabajo de 14 segundos ON y 1,1 minutos OFF, y una corriente de salida de entre 0,25mA - 0,5mA. En otras formas de realización, el conjunto de parámetros objetivo incluye una frecuencia de 5Hz en lugar de una frecuencia de 10Hz.

50 En la etapa 1001, el sistema de estimulación proporciona estimulación al paciente. Si ésta es la primera sesión de valoración, la estimulación se realizará con el conjunto de parámetros de estimulación inicial descrito anteriormente. Si se trata de una sesión de valoración posterior, la intensidad de estimulación se mantendrá en el mismo nivel que al final de la sesión de valoración anterior.

55 En la etapa 1002, la corriente de salida aumenta gradualmente hasta que la estimulación causa un nivel de efectos secundarios intolerable, se alcanza la corriente de salida objetivo (por ejemplo, 2,5 mA) o se consigue una adaptación adecuada. Según se ha descrito anteriormente, la adaptación adecuada es un umbral compuesto que comprende uno o más de los siguientes aspectos: un nivel aceptable de efectos secundarios, un nivel de intensidad objetivo y una respuesta fisiológica objetivo. De acuerdo con algunas formas de realización, la respuesta fisiológica objetivo comprende un cambio de frecuencia cardíaca objetivo durante la estimulación. La frecuencia cardíaca del paciente se puede monitorizar mediante un monitor de frecuencia cardíaca implantado o externo, y la frecuencia cardíaca del paciente durante la estimulación es comparada con la frecuencia cardíaca de línea base del paciente para determinar

la magnitud del cambio en la frecuencia cardíaca. De acuerdo con algunas formas de realización, el cambio de ritmo cardíaco objetivo es un cambio de ritmo cardíaco de entre el 4% y el 5%. Si en cualquier momento durante el proceso de valoración 1000 se consigue una adaptación adecuada, el proceso de valoración finaliza y la intensidad de estimulación que provocó la adaptación adecuada se utiliza para la administración de la terapia de dosis de mantenimiento en curso.

La corriente de salida se puede incrementar en cualquier incremento deseado, pero pueden ser deseables pequeños incrementos, por ejemplo, 0,1 mA o 0,25 mA, para permitir ajustes más precisos. En algunas formas de realización, los incrementos de corriente de salida pueden estar determinados por la capacidad máxima de control del neuro-estimulador. Durante las sesiones iniciales de valoración, es probable que el límite de la zona de tolerancia a los efectos secundarios del paciente se alcance mucho antes de que la corriente de salida alcance el nivel deseado o se consiga una adaptación adecuada. En la etapa de decisión 1003, si no se ha alcanzado la corriente de salida objetivo pero se han excedido los efectos secundarios máximos tolerables, el proceso pasa a la etapa 1004.

En la etapa 1004, la corriente de salida se reduce en un incremento para que los efectos secundarios estén dentro de los niveles aceptables. Además, se reduce la frecuencia. En formas de realización en las que la frecuencia inicial era de 10Hz, en la etapa 1004, puede reducirse la frecuencia a, por ejemplo, 5 Hz o 2 Hz.

Luego, en la etapa 1005, la corriente de salida se incrementa gradualmente de nuevo al nivel de frecuencia reducido hasta que la estimulación causa un nivel de efectos secundarios intolerable o se alcanza la corriente de salida objetivo (por ejemplo, 2,5 mA). En la etapa de decisión 1006, si no se ha alcanzado la corriente de salida objetivo pero se han excedido los efectos secundarios máximos tolerables, el proceso pasa a la etapa 1007.

En la etapa 1007, concluye la sesión de valoración. El sistema de estimulación puede ser programado para que siga suministrando la señal de estimulación según los últimos ajustes de parámetros alcanzados antes de la conclusión de la sesión de valoración. Después de un período de tiempo, se puede iniciar otra sesión de valoración y el proceso vuelve a la etapa 1001. Éste puede ser cualquier período de tiempo suficiente para permitir que el paciente se ajuste a los niveles de estimulación aumentados. Esto puede ser, por ejemplo, tan poco como aproximadamente dos o tres días, aproximadamente de una a dos semanas, aproximadamente de cuatro a ocho semanas, o cualquier otro período de tiempo deseado.

En algunas formas de realización, las sesiones de valoración son iniciadas automáticamente por el sistema de estimulación o son iniciadas por el paciente sin requerir ninguna intervención por parte del médico. Esto puede eliminar la necesidad de que el paciente programe una visita subsiguiente con el proveedor de atención médica, reduciendo de este modo potencialmente la cantidad total de tiempo necesario para que se complete el proceso de valoración. En estas formas de realización, el sistema de estimulación incluye un monitor fisiológico, por ejemplo, un sensor de frecuencia cardíaca implantado, que se comunica con el sistema de control del sistema de estimulación para permitir que el sistema de control detecte cuándo se ha alcanzado la respuesta fisiológica objetivo y concluya el proceso de valoración. El sistema de estimulación podría, además o alternativamente, incluir una entrada de control del paciente para que éste pueda comunicar al sistema de control que se ha superado el nivel aceptable de efectos secundarios. Esta entrada de control puede comprender un imán de control externo que el paciente puede pasar por encima del neuro-estimulador implantado, u otro dispositivo de comunicación interno o externo que el paciente puede utilizar para proporcionar una entrada al sistema de control. En estas sesiones de valoración iniciadas automáticamente, el sistema de estimulación puede estar configurado para que espere un período de tiempo después de completar una sesión antes de iniciar la siguiente. Este período de tiempo puede ser predeterminado, por ejemplo, dos o tres días.

Volviendo a la etapa de decisión 1006, si no se ha alcanzado la corriente de salida objetivo pero se han excedido los efectos secundarios máximos tolerables, el proceso pasa a la etapa 1008. En la etapa 1008, la corriente de salida se reduce en un incremento para restaurar una condición de efectos secundarios aceptable, y se aumenta gradualmente la frecuencia hasta que la estimulación causa un nivel de efectos secundarios intolerable o se alcanza la frecuencia objetivo (por ejemplo, 10 Hz). En la etapa de decisión 1009, si no se ha alcanzado la frecuencia objetivo pero se han excedido los efectos secundarios tolerables máximos, se reduce la frecuencia para restablecer un nivel de efectos secundarios aceptable y el proceso pasa a la etapa 1007. De nuevo, en la etapa 1007, la sesión de valoración actual concluye y el sistema de estimulación puede ser programado para que continúe suministrando la señal de estimulación según los últimos ajustes de parámetros alcanzados antes de la conclusión de la sesión de valoración.

En la etapa de decisión 1009, si se ha alcanzado la frecuencia objetivo antes de que se hayan excedido los efectos secundarios máximos tolerables, el proceso pasa a la etapa 1010 y se incrementa gradualmente el ciclo de trabajo hasta que la estimulación causa como resultado un nivel intolerable de efectos secundarios o se alcanza el ciclo de trabajo objetivo (por ejemplo, 14 segundos ON y 1,1 minutos OFF), momento en el que el proceso pasa a la etapa 1007 y finaliza la sesión de valoración y continúa la estimulación con la última intensidad que ha obtenido niveles aceptables de efectos secundarios.

Volviendo a la etapa de decisión 1003, si se ha alcanzado la corriente de salida objetivo antes de que se excedan los efectos secundarios máximos tolerables, el proceso procede a la etapa 1011. En la etapa 1011, se aumenta gradualmente el ancho de pulso hasta que la estimulación causa un nivel intolerable de efectos secundarios o hasta que se alcanza el ancho de pulso objetivo (por ejemplo, 250µsec). En algunas formas de realización, antes de etapa 5 1011, se reduce la corriente de salida (por ejemplo, en hasta un 50%), y puede aumentarse el ancho de pulso en la etapa 1011 a la corriente de salida reducida. Después de alcanzar el ancho de pulso objetivo en la etapa 1012, se puede restaurar la corriente de salida igual a la corriente de salida objetivo. En otras formas de realización, se puede reducir la corriente de salida (o puede ser retenida en el nivel reducido establecido antes de la etapa 1011, según se ha descrito anteriormente), y se aumentan gradualmente la frecuencia y el ciclo de trabajo en la etapa 1013 (según se describe más adelante) a esa corriente de salida reducida. Esta reducción de la corriente de salida después de 10 alcanzar la corriente de salida objetivo puede permitir que el paciente mantenga la tolerabilidad con el aumento del ancho de pulso, la frecuencia y el ciclo de trabajo en las subsiguientes etapas de valoración.

En la etapa de decisión 1012, si no se ha alcanzado el ancho de pulso objetivo antes de que se hayan excedido los efectos secundarios tolerables máximos, se reduce el ancho de pulso para restablecer un nivel aceptable de efectos secundarios y el proceso pasa a la etapa 1007. De nuevo, en la etapa 1007, se concluye la sesión de valoración actual. 15

Si en la etapa de decisión 1012, el ancho de pulso objetivo se ha alcanzado antes de que se hayan excedido los efectos secundarios máximos tolerables, el proceso pasa a la etapa 1013. En la etapa 1013, se aumentan la frecuencia 20 y el ciclo de trabajo hasta que la estimulación causa un nivel de efectos secundarios intolerable o hasta que se alcanza la frecuencia y el ciclo de trabajo objetivo. La frecuencia y el ciclo de trabajo pueden incrementarse en la etapa 1013 de forma simultánea, secuencial o alterna.

En la etapa de decisión 1014, si la frecuencia objetivo y el ciclo de trabajo objetivo no se han alcanzado antes de que se hayan excedido los efectos secundarios máximos tolerables, se reduce el ancho de pulso y/o la frecuencia para 25 restablecer un nivel de efectos secundarios aceptable y el proceso continúa en la etapa 1007 y la sesión de valoración concluye.

En la etapa de decisión 1014, si el ancho de pulso objetivo y la frecuencia objetivo se han alcanzado antes de que se hayan excedido los efectos secundarios máximos tolerables, todos los parámetros de estimulación habrán alcanzado 30 sus niveles objetivo y el proceso de valoración concluye en la etapa 1015. La terapia de estimulación puede continuar con la dosis de mantenimiento a los niveles de estimulación objetivo.

En algunas formas de realización, en la etapa 1004, en lugar de reducir la frecuencia con el fin de facilitar el aumento de la corriente de salida, se puede reducir el ancho de pulso. Por ejemplo, formas de realización en las que el ancho de pulso objetivo es 250 µsec, se puede reducir el ancho de pulso, por ejemplo, a 150 µsec o menos. Luego, el procedimiento procede a la etapa 1005, en la que se incrementa gradualmente la corriente de salida de nuevo al nivel de ancho de pulso reducido hasta que la estimulación causa un nivel de efectos secundarios intolerable o se alcanza la corriente de salida objetivo (por ejemplo, 2,5 mA). 35

La terapia también puede ser valorada de forma autónoma por el neuro-estimulador 12, en el que la valoración se produce progresivamente a su propio ritmo y de manera auto-controlada. La progresión de las sesiones de valoración puede producirse en un horario autónomo o puede iniciarse al recibir una entrada del paciente. Normalmente, se espera que el paciente 10 visite a su proveedor de atención médica para que los parámetros de estimulación 45 almacenados por el neuro-estimulador 12 en la memoria grabable sean reprogramados utilizando un programador externo. Alternativamente, se puede programar el neuro-estimulador 12 para valorar automáticamente la terapia valorando la estimulación del nervio vago a través de aumentos incrementales periódicos, según se ha descrito anteriormente. El proceso de valoración 1000 continuará hasta que se alcance el objetivo terapéutico final.

Después del periodo de valoración, la estimulación terapéutica del nervio vago, tal como es definida paramétricamente por el modo de operación de dosis de mantenimiento, es administrada a por lo menos uno de los nervios vagos. El sistema de estimulación 11 proporciona estimulación terapéutica eléctrica al nervio vago cervical de un paciente 10 de manera que causa la creación y propagación (en ambas direcciones aferente y eferente) de potenciales de acción dentro de las fibras neuronales del nervio vago izquierdo o derecho, independientemente del ciclo cardíaco. 50

En otra forma de realización, los datos de frecuencia cardíaca detectados pueden utilizarse para analizar la eficacia terapéutica y el estado del paciente. Por ejemplo, podrían determinarse estadísticas a partir de la frecuencia cardíaca detectada, ya sea a bordo mediante el neuro-estimulador 12 o mediante un dispositivo externo, tal como un dispositivo informático de programación tras la recuperación de datos telemétricos. Las estadísticas de los datos de frecuencia 60 cardíaca detectada puede incluir la determinación de una frecuencia cardíaca mínima durante un período de tiempo establecido, una frecuencia cardíaca máxima durante un período de tiempo establecido, una frecuencia cardíaca promedio durante un período de tiempo establecido y una variabilidad de frecuencia cardíaca durante un período de tiempo establecido, en el que el período establecido podría ser un(a) minuto, hora, día, semana, mes, u otro intervalo

de tiempo seleccionado. Adicionalmente son posibles otros usos del sensor de frecuencia cardíaca 31 y los datos de frecuencia cardíaca detectados.

La Figura 11A es un diagrama de bloques simplificado de un sistema de neuro-estimulación implantado 1100 de acuerdo con formas de realización de la presente invención. El sistema de neuro-estimulación implantado 1100 comprende un sistema de control 1102 que comprende un procesador programado para operar el sistema 1100, una memoria 1103, un sensor fisiológico opcional 1104 y un subsistema de estimulación 1106. El sensor fisiológico 1104 puede estar configurado para monitorizar una diversidad de señales fisiológicas del paciente y el subsistema de estimulación 1106 puede estar configurado para suministrar una señal de estimulación al paciente. En un ejemplo, el sensor fisiológico 1104 incluye un sensor de electrocardiograma para monitorizar la frecuencia cardíaca y el subsistema de estimulación 1106 incluye un neuro-estimulador 12 programado para suministrar ciclos de estimulación ON-OFF al nervio vago del paciente.

El sistema de control 1102 está programado para activar el neuro-estimulador 12 para suministrar intensidades de estimulación variables al paciente y para monitorizar las señales fisiológicas en respuesta a dichas señales de estimulación.

El programador externo 1107 mostrado en la Figura 11A puede ser utilizado por un médico o por el paciente para comunicarse con el sistema implantado 1100 para ajustar los parámetros, activar la terapia, recuperar datos recogidos por el sistema 1100 o proporcionar otra entrada al sistema 1100. En algunas formas de realización, el programador externo 1107 puede estar configurado para programar el sistema implantado 1100 con un tiempo o ventana de tiempo prescrito durante el cual se pueden iniciar sesiones de valoración. Esto se puede utilizar para evitar que se produzca una sesión de valoración durante la noche, cuando es probable que el sueño del paciente se vea perturbado por el aumento de la intensidad de la estimulación y los efectos secundarios resultantes.

Las entradas de paciente al sistema implantado 1100 se pueden proporcionar de diversas maneras. El sistema implantado 1100 puede incluir un sensor de entrada de paciente 1105. Según se ha descrito anteriormente, se puede utilizar un imán de paciente 1130 para proporcionar una entrada externa al sistema 1100. Cuando el imán de paciente 1130 es colocado en el pecho del paciente muy cerca del sistema implantado 1100, el sensor de entrada de paciente 1105 detectará la presencia del campo magnético generado por el imán de paciente 1130 y proporcionará una entrada de control al sistema de control 1102. El sistema 1100 puede ser programado para recibir entradas de paciente para ajustar la hora del día durante la que se iniciarán las sesiones de valoración.

En otras formas de realización, el sensor de entrada de paciente 1105 puede comprender un sensor de movimiento, tal como un acelerómetro, que está configurado para detectar pulsaciones en la superficie del pecho del paciente. El paciente puede utilizar pulsaciones con los dedos según uno o más patrones predeterminados para proporcionar entradas de control al sistema implantado 1100. Por ejemplo, cuando el sensor de movimiento detecta tres pulsaciones rápidas en el pecho del paciente, esto puede iniciar una operación en el sistema implantado 1100 (por ejemplo, para iniciar una sesión de valoración). Alternativamente, si el sensor de movimiento detecta un patrón predeterminado de pulsaciones durante una sesión de valoración, el sistema implantado 1100 interpretará esas pulsaciones como una entrada del paciente que indica que se ha excedido el límite de la zona de tolerancia del paciente.

En otras formas de realización, el sensor de entrada de paciente 1105 puede comprender un transductor acústico u otro sensor configurado para detectar señales acústicas. El sistema 1100 puede ser programado para interpretar la detección de ciertos sonidos como entradas de paciente. Por ejemplo, el paciente puede utilizar un dispositivo electrónico, tal como un teléfono inteligente u otro dispositivo de audio portátil, para generar una o más secuencias predeterminadas de tonos. El sistema 1100 puede ser programado para interpretar cada una de estas secuencias de tonos como una entrada de paciente diferente.

En otras formas de realización, el sensor de entrada de paciente 1105 puede estar configurado para detectar cuando un paciente está tosiendo, lo que puede ser interpretado por el sistema 1100 como una indicación de que el aumento de la intensidad de la estimulación supera el límite de la zona de tolerancia del paciente. La tos puede ser detectada por un acelerómetro para detectar el movimiento del pecho del paciente, un transductor acústico para detectar el sonido de la tos del paciente, o ambos.

La valoración del suministro de la señal de estimulación y la monitorización de la respuesta fisiológica del paciente (por ejemplo, la frecuencia cardíaca) puede ser implementada de forma ventajosa utilizando un sistema de control en comunicación tanto con el subsistema de estimulación 1106 como con el sensor fisiológico 1104, por ejemplo, incorporando todos estos componentes en un único dispositivo implantable. De acuerdo con otras formas de realización, el sistema de control puede ser implementado en un dispositivo implantado independiente o en un programador externo 1120 u otro dispositivo externo, según se muestra en la Figura 11B. El programador externo 1120 en la Figura 11B puede incluir un sistema de control 1112 y ser utilizado por un médico o por el paciente para ajustar los parámetros de estimulación. El programador externo 1120 está en comunicación inalámbrica con el

dispositivo médico implantado 1110, que incluye el subsistema de estimulación 1116. En la forma de realización ilustrada, el sensor fisiológico 1114 está incorporado en el dispositivo médico implantado 1110, pero en otras formas de realización, el sensor 1114 puede estar incorporado en un dispositivo implantado independiente, puede ser proporcionado externamente y en comunicación con el programador externo 1120, o puede ser proporcionado como parte del programador externo 1120. El dispositivo médico implantado 1110 puede incluir una memoria 1113 que puede almacenar información en preparación para su transmisión al programador externo 1120.

#### **Valoración personalizada mediante modificación paramétrica**

La valoración es un procedimiento de variación de los parámetros de estimulación a lo largo del tiempo utilizados por un dispositivo implantado para suministrar corriente de estimulación, hasta que los niveles terapéuticos sean tolerados por el paciente. Los ejemplos anteriores describen procesos de valoración automatizados que se utilizan para aumentar gradualmente la intensidad de la estimulación hasta un nivel terapéutico deseado. Durante las sesiones periódicas de valoración, se aumenta la intensidad de la estimulación hasta que se exceden los efectos secundarios máximos tolerables, momento en el que se reduce la intensidad de estimulación a un nivel tolerable y el paciente dispone de un período de tiempo para adaptarse a los nuevos niveles de intensidad antes de que se inicie la siguiente sesión de valoración. En algunas formas de realización, las sesiones de valoración pueden tener lugar de forma regular (por ejemplo, cada dos semanas), con un intervalo de aclimatación entre cada sesión de valoración, durante el cual se administra la estimulación a un nivel de intensidad tolerable. Sin embargo, los pacientes se adaptan al aumento de los niveles de intensidad de la estimulación a ritmos diferentes, por lo que el intervalo mínimo de aclimatación necesario antes de que se pueda iniciar con éxito la siguiente sesión de valoración varía. En otras formas de realización, se pueden ajustar parámetros distintos del o adicionales al intervalo de aclimatación en función de la adaptación real experimentada por el paciente. Los parámetros que se pueden ajustar incluyen, por ejemplo: amplitud de corriente, ancho de pulso, frecuencia y tiempo OFF.

De acuerdo con algunas formas de realización de la presente invención, se proporciona un proceso de valoración automatizado que utiliza un intervalo de aclimatación entre sesiones de valoración que puede ser ajustado en base a la respuesta del paciente a la estimulación. La Figura 12 ilustra un proceso de valoración 1200 con un intervalo de aclimatación variable. Las etapas 1201-1203 son similares a las etapas 901-903 ilustradas en la Figura 9, y descritas anteriormente. Sin embargo, en la etapa 1204, se analiza una medida de resultados para las sesiones de valoración. En la etapa 1205, se ajusta el intervalo de aclimatación entre las sesiones de valoración subsiguientes en función de la medida de resultados analizada. Si la medida de resultados indica que el paciente se está adaptando a la estimulación a un ritmo más lento de lo esperado, entonces se puede aumentar el intervalo de aclimatación para proporcionar al paciente un tiempo adicional para recuperarse y adaptarse a cada conjunto de intensidades de estimulación aumentadas. Por el contrario, si la medida de resultados indica que el paciente se está adaptando a la estimulación a un ritmo más rápido de lo esperado, entonces se puede disminuir el intervalo de aclimatación para acelerar el proceso de adaptación y reducir el tiempo total necesario para completar el proceso de valoración y conseguir un nivel de dosis de mantenimiento terapéutico tolerable.

Se puede utilizar cualquiera diversidad de medidas de resultado. En algunas formas de realización, la medida de resultados es la tolerancia del paciente a un aumento selectivo en uno o más de los parámetros de estimulación. Por ejemplo, si el paciente no puede tolerar ningún aumento de la corriente de salida de la estimulación (o parámetro de estimulación) en el transcurso de dos o más sesiones de valoración separadas por un intervalo de aclimatación predeterminado (por ejemplo, dos semanas), se puede concluir que el paciente se está adaptando a la estimulación a un ritmo más lento de lo esperado. En respuesta, se puede incrementar el intervalo de aclimatación entre las sesiones de valoración subsiguientes (hasta, por ejemplo, tres o más semanas). Si el paciente sigue siendo incapaz de tolerar un aumento de la corriente de salida de la estimulación en las siguientes sesiones de valoración, se puede aumentar de nuevo el intervalo de aclimatación (hasta, por ejemplo, cuatro o más semanas).

En algunas formas de realización, el paciente puede adaptarse inicialmente al aumento de la intensidad de la estimulación a un ritmo más lento de lo esperado, pero después de aumentar el intervalo de aclimatación y las sesiones de valoración subsiguientes son exitosas porque se ha conseguido la medida de resultados deseada, la adaptación del paciente puede acelerarse, permitiendo de este modo la reducción del intervalo de aclimatación de vuelta a la duración inicial del intervalo. Por consiguiente, si el paciente comienza a adaptarse a las sesiones de valoración después de un aumento en el intervalo de aclimatación, el sistema 1100 puede ser programado para reducir gradualmente el intervalo de aclimatación en sesiones de valoración subsiguientes.

En diversas formas de realización descritas anteriormente, después de finalizar una sesión de valoración, el sistema puede ser programado para que continúe proporcionando estimulación según los últimos ajustes de parámetros alcanzados antes de la conclusión de la sesión de valoración a una intensidad justo por debajo del límite de la zona de tolerancia del paciente. Esta estimulación es suministrada a esta intensidad constante hasta que se inicie la siguiente sesión de valoración. En algunas formas de realización, los pacientes son capaces de soportar intensidades de estimulación que justo exceden el límite de la zona de tolerancia durante períodos de tiempo limitados. Los niveles de intensidad que justo exceden el límite de la zona de tolerancia pueden ser considerados por el paciente como

"moderadamente tolerables". Los pacientes pueden estar dispuestos a soportar la estimulación a niveles moderadamente tolerables durante períodos limitados de tiempo si se obtiene una aceleración del proceso de adaptación.

- 5 De acuerdo con algunas formas de realización, después de concluir una sesión de valoración o con la periodicidad deseada durante el intervalo de aclimatación, se puede iniciar una sesión de estimulación elevada, durante la que se aplica una estimulación a niveles moderadamente tolerables que exceden los límites de la zona de tolerancia. Esta sesión de estimulación elevada puede continuar durante cualquier período de tiempo deseado, tal como por ejemplo, varios minutos o diversas horas, después de lo cual se reducirá la intensidad de estimulación a un nivel de intensidad  
10 de estimulación sostenido por debajo del límite de la zona de tolerancia. En algunas formas de realización, la sesión de estimulación elevada puede continuar durante menos de un día, mientras se administra la estimulación sostenida durante un período superior a un día, o la sesión de estimulación elevada puede continuar durante menos de seis horas, mientras se administra la estimulación sostenida durante un período superior a una semana. Se puede utilizar cualquier período de tiempo que se desee.

15

#### **Sesiones de formación interactivas**

- Aquí se describen varios procedimientos para valorar la estimulación aumentando gradualmente la intensidad de la estimulación hasta que se alcanza o se supera el límite de la zona de tolerancia del paciente. De acuerdo con formas de realización de la presente invención, se proporcionan sistemas y procedimientos para realizar sesiones de  
20 entrenamiento interactivas en la clínica para pacientes que se van a someter a valoración de forma ambulatoria. Los procedimientos permiten a los médicos crear una serie de intensidades de estimulación (que van de imperceptibles a perceptibles pero de tolerables a intolerables), la respuesta del paciente a cada estimulación y la respuesta del dispositivo implantado a entradas del paciente.

- 25 El dispositivo médico implantado 1100 puede utilizarse junto con un programador clínico externo 1107 y un dispositivo de entrada de paciente (por ejemplo, imán de paciente 1130 o dispositivo de control del paciente habilitado para comunicaciones inalámbricas), para realizar los procesos de valoración de forma ambulatoria según se ha descrito anteriormente, pero también está programado para ejecutarse en modo de entrenamiento. Este modo de entrenamiento puede ser iniciado por el médico utilizando el programador clínico 1107 mientras el paciente está  
30 físicamente en la clínica para el tratamiento y el entrenamiento. El modo de entrenamiento puede ser similar a las sesiones de valoración descritas anteriormente, excepto que la estimulación en aumento es iniciada por el médico utilizando el programador 1107 o automáticamente en un programa acelerado. Cuando la intensidad de la estimulación alcanza el límite de la zona de tolerancia del paciente, éste puede utilizar cualquiera de los procedimientos descritos en este documento para proporcionar una entrada del paciente al dispositivo 1100 para indicar que se ha alcanzado  
35 el límite de la zona de tolerancia. En el modo de entrenamiento, el dispositivo 1100 también puede transmitir al programador clínico 1107 información sobre la estimulación que se está suministrando. El programador 1107 puede incluir una pantalla que permite al médico observar el aumento de la intensidad y recibir información del nivel de intensidad que ha provocado la entrada del paciente, indicando que se ha alcanzado el límite de la zona de tolerancia. La pantalla del programador 1107 también puede utilizarse para mostrar respuestas o instrucciones al paciente.

40

- El médico puede ejecutar el modo de entrenamiento diversas veces para que el paciente pueda llegar a ser competente en el reconocimiento de los niveles de estimulación que son perceptibles pero tolerables, y distinguir los niveles tolerables de los niveles de estimulación verdaderamente intolerables. Esto también puede proporcionar un entrenamiento al paciente en el uso apropiado del dispositivo de entrada de paciente. En algunas formas de  
45 realización, el programador 1107 puede utilizarse para seleccionar el parámetro de estimulación a aumentar (por ejemplo, la corriente de salida, la frecuencia, el ancho de pulso o el ciclo de trabajo), de modo que el paciente y el médico puedan observar las diferentes respuestas que se pueden obtener en función del parámetro que se esté ajustando. En algunas formas de realización, el programador 1107 puede estar configurado para pausar el algoritmo de valoración y mantener la estimulación a un solo nivel. Esto puede ser útil para facilitar una evaluación de la zona de tolerancia proporcionando al paciente un tiempo adicional para experimentar la estimulación. El programador 1107  
50 también se puede utilizar para terminar el modo de entrenamiento y devolver el dispositivo 1100 a su modo ambulatorio normal, durante el cual se puede realizar el proceso de valoración ambulatoria deseado.

- El modo de entrenamiento también puede incluir un algoritmo que modifica las secuencias de estimulación en función de los parámetros del modo de entrenamiento programados por el médico. La estimulación puede ser alterada en una  
55 escala de tiempo altamente acelerada con el fin de que el paciente pase de niveles de estimulación tolerables a niveles de estimulación perceptibles pero tolerables a niveles intolerables dentro del período normal de seguimiento en el consultorio. Esta escala de tiempo acelerada puede ser, por ejemplo, de cinco, diez o quince minutos para todo el entrenamiento. Esto contrasta con el proceso de valoración en modo ambulatorio que intenta avanzar los niveles de  
60 terapia sin que el paciente exceda el límite de la zona de tolerancia. El hecho de que el paciente experimente las tres fases de tolerancia en una sola visita a la clínica puede proporcionar un valioso entrenamiento al paciente, lo que resulta en una velocidad de adaptación acelerada.

El sistema 1100 puede ser programado con un monitor autónomo para asegurarse de que el modo de entrenamiento finaliza automáticamente después de un cierto periodo de tiempo, incluso en ausencia de una entrada de finalización del programador clínico. Por ejemplo, el sistema 1100 puede ser programado para que automáticamente agote el tiempo de espera y finalice el modo de entrenamiento 24 horas después de su inicio. Después de este tiempo de espera automático, el sistema 1100 puede iniciar automáticamente el modo ambulatorio.

Como resultado, el sistema puede permitir que los pacientes experimenten niveles de estimulación (generalmente después de un aumento de la estimulación) que pueden ser inaceptables. Los pacientes también pueden aprender cómo tratar eficazmente la intolerancia mediante el uso del dispositivo externo de entrada del paciente. Los médicos pueden aprender cómo reaccionan los pacientes individuales a diversos niveles de estimulación y la capacidad cognitiva de los pacientes para tratar con la estimulación inaceptable de forma autónoma. Los médicos también pueden obtener una sensación de aumento de la estimulación que un paciente individual puede tolerar y ajustar el algoritmo de valoración ambulatoria de acuerdo con ello.

#### 15 Alternancias de onda T objetivo

Las alternancias de onda T (TWA) son una variación periódica de latido a latido de la amplitud o forma de la onda T de un electrocardiograma de un sujeto. Un TWA es un marcador de inestabilidad eléctrica cardíaca y se ha utilizado para estratificar el riesgo de arritmia. Los experimentos han indicado que el TWA está fundamentalmente relacionado con la vulnerabilidad a la fibrilación ventricular (VF) y es un cálculo establecido de riesgo de muerte súbita cardíaca (SCD) en pacientes con diversas enfermedades cardiovasculares, incluida la insuficiencia cardíaca. De acuerdo con formas de realización de la presente invención, el TWA puede ser utilizado en lugar de o además de la monitorización de frecuencia cardíaca que se ha descrito anteriormente en conexión con la valoración de la estimulación y la determinación de parámetros de estimulación óptimos para una terapia de regulación autónoma (ART). El análisis del TWA en pacientes con insuficiencia cardíaca que reciben terapia de regulación autónoma ha mostrado una relación entre la amplitud de la corriente de estimulación y el TWA.

Según se ha descrito anteriormente, cuando se administran terapias de neuro-estimulación a pacientes, generalmente es deseable evitar las intensidades de estimulación que provoquen una taquicardia excesiva o bradicardia excesiva. En diversas formas de realización anteriores, la respuesta de frecuencia cardíaca de un paciente o un parámetro de estimulación objetivo, tal como la corriente de salida, puede utilizarse para valorar la estimulación y determinar los parámetros de estimulación óptimos. En otras formas de realización, se puede utilizar el TWA de un paciente en lugar de o además de la respuesta de frecuencia cardíaca y la corriente de salida objetivo durante la valoración de la estimulación. Se puede utilizar un sistema terapia de regulación autónoma implantable que incluya un sensor para monitorizar el ritmo cardíaco. El dispositivo implantado puede calcular el TWA en varios puntos durante el periodo de valoración. Este cálculo del TWA puede realizarse utilizando procedimientos similares a los de los algoritmos publicados, según se describirá con más detalle a continuación. El sistema podría establecer primero un valor de TWA de línea base monitorizado durante el período posterior a la implantación (por ejemplo, 1-2 semanas después de la implantación) antes de iniciar la estimulación. El proceso de valoración puede, entonces, ser realizado automáticamente por el dispositivo implantado, pero en lugar de valorar a una corriente de salida objetivo, según se ha descrito anteriormente, el dispositivo valorará la intensidad de estimulación hasta que se observe un cambio en el TWA objetivo con respecto al nivel TWA de línea base o nivel TWA objetivo establecido. Una vez que se alcanza ese cambio de TWA objetivo, se completa el proceso de valoración y el dispositivo puede continuar administrando la terapia de regulación autónoma según los ajustes de los parámetros de estimulación que provocaron el cambio de TWA objetivo. En algunas formas de realización, después de que la valoración se ha completado y se suministran los niveles terapéuticos de estimulación durante un cierto período de tiempo, el dispositivo puede monitorizar periódicamente los niveles de TWA y ajustar la estimulación según sea necesario para mantener el cambio de TWA objetivo o nivel de TWA objetivo.

Se pueden utilizar diversos procedimientos para determinar el TWA del paciente. Un enfoque es utilizar un análisis de promedio móvil modificado, según se describe en Nearing et al., "Modified Moving Average Analysis of T-Wave Alternans to Predict Ventricular Fibrillation with High Accuracy", J. Appl. Physiol. 92: 541-549 (2002). Este enfoque implica la construcción de latidos calculados de promedio móvil modificado promediando latidos alternados de electrocardiograma. Se aplica un promedio móvil ponderado para limitar la contribución de cualquier latido. La estimación de alternancias para cualquier segmento de electrocardiograma se determina entonces como la diferencia máxima entre los latidos calculados de promedio móvil modificado A y B dentro del segmento ST y la región de onda T. Otro enfoque es utilizar un procedimiento de análisis espectral de análisis de TWA en el dominio de frecuencia, según se describe en Smith et al., "Electrical alternans and cardiac electrical instability," Circulation 77. n° 1, 110-121 (1988), cuya divulgación se incorpora por referencia en su totalidad en el presente documento. Este enfoque utiliza un procedimiento de análisis espectral para cuantificar el grado y la significación estadística de la alternancia de formas de onda presente en la magnitud del electrocardiograma de tres derivaciones ortogonales.

La señal de electrocardiograma puede obtenerse utilizando un sensor proporcionado en una diversidad de ubicaciones. En algunas formas de realización, el sensor de electrocardiograma es incorporado en el alojamiento del

neuro-estimulador implantado, o el electrocardiograma puede detectarse utilizando conductores de electrocardiograma implantados acoplados al neuro-estimulador implantado. En otras formas de realización, el electrocardiograma puede ser monitorizado utilizando un dispositivo externo que está en comunicación con el neuro-estimulador implantado. El cálculo del TWA y la determinación de un cambio respecto al TWA de línea base pueden ser realizados tanto por el dispositivo externo como por el implantado.

El cambio del TWA objetivo con respecto al TWA de línea base o valor TWA de referencia puede ser cualquier valor que se corresponda con el efecto terapéutico deseado. En algunas formas de realización, el cambio de TWA objetivo con respecto al TWA de línea base puede estar en el rango de aproximadamente  $-20 \mu\text{V}$  hasta aproximadamente  $-30 \mu\text{V}$ , por ejemplo, una disminución del TWA objetivo de  $25 \mu\text{V}$ . En algunas formas de realización, el cambio del TWA objetivo con respecto al TWA de línea base puede ser una disminución de al menos  $10 \mu\text{V}$ .

En un experimento, unos sujetos fueron implantados con un sistema de terapia de estimulación del nervio vago (generador de pulsos DEMIPULSE Modelo 103 y conexiones PERENNIAFLEX Modelo 304, ambos de LivaNova PLC de Houston, Texas) con una colocación aleatoria de conexiones en el nervio vago cervical derecho (N=12) o izquierdo (N=11). El generador de pulsos fue activado a los  $15 \pm 3$  días después de la implantación. Todos los pacientes fueron estimulados inicialmente con un ancho de pulso de  $130 \mu\text{s}$  y una frecuencia de pulso de  $10 \text{ Hz}$ , cíclico continuo de activo (ON) de  $14$  segundos e inactivo (OFF) de  $66$  segundos para producir un ciclo de trabajo del  $18\%$ ;  $1.080$  ciclos/día. Los parámetros de estimulación fueron ajustados sistemáticamente durante las visitas clínicas periódicas durante un período de valoración de  $10$  semanas a un ancho de pulso de  $250 \mu\text{s}$ , una frecuencia de pulso de  $10 \text{ Hz}$  y una amplitud de corriente de salida objetivo de  $1,5$ - $3,0 \text{ mA}$ . Los períodos de activación e inactivación de la estimulación del nervio vago estaban no-relacionados con el ciclo cardíaco (es decir, bucle abierto), por lo que no se utilizó ninguna conexión de detección intra-cardíaca. Durante las sesiones de valoración, se aumentó la intensidad de la estimulación del nervio vago gradualmente en etapas de  $0,25 \text{ mA}$  con el uso de un programador de radiofrecuencia (sistema de programación Modelo 250 de LivaNova PLC) a niveles que produjeron efectos secundarios agudos relacionados con la estimulación del nervio vago (denominados "límite de la zona de tolerancia de la estimulación del nervio vago"), tales como la activación del reflejo espiratorio (tos leve) o reducción moderada de la frecuencia cardíaca durante la fase activa de la estimulación del nervio vago. Cuando se estableció el límite de la zona de tolerancia de la estimulación del nervio vago por la evidencia de la activación del reflejo espiratorio o la reducción de la frecuencia cardíaca, se redujo la corriente de salida en  $\geq 1$  etapa de corriente de salida ( $0,25 \text{ mA}$ ) para asegurar que la terapia fuera bien tolerada. Durante el periodo de valoración de  $10$  semanas, se incrementó progresivamente la intensidad de la estimulación del nervio vago hasta alcanzar una corriente de salida promedio de  $2,0 \pm 0,1 \text{ mA}$  (para pacientes con implantación en el lado izquierdo:  $2,2 \pm 0,2 \text{ mA}$ ; para pacientes con implantación en el lado derecho:  $1,8 \pm 0,2 \text{ mA}$ ). La estimulación cíclica continua se mantuvo a un nivel tolerable durante el período de valoración y el período de seguimiento de  $12$  meses. Se compararon los efectos de los niveles de estimulación de baja intensidad ( $< 2 \text{ mA}$ ,  $n=9$ ) y alta intensidad ( $\geq 2 \text{ mA}$ ,  $n=14$ ).

Se realizaron grabaciones ambulatorias de electrocardiograma de  $24$  horas usando un monitor Holter externo en la línea base y después de seis y doce meses de terapia crónica. Un investigador realizó mediciones del TWA, la turbulencia de frecuencia cardíaca, la variabilidad de la frecuencia cardíaca, la incidencia de taquicardia ventricular (VT) y la frecuencia cardíaca.

El TWA pico fue cuantificado a partir de las conexiones o derivaciones precordiales estándar  $V_1$  y  $V_5$  y una fibrilación ventricular en grabaciones de  $24$  horas con el procedimiento del promedio móvil modificado (MMA), según se describe en la publicación de Nearing citada anteriormente. No se registraron las derivaciones (o conexiones) de las extremidades, ya que son propensas a artefactos de movimiento asociados con las actividades diarias. El procedimiento del promedio móvil modificado utiliza el principio de rechazo de ruido de promedios recursivos. El nivel máximo de TWA a lo largo de la grabación es proporcionado como el valor del TWA para ese paciente. Según se estableció en pacientes con una enfermedad cardíaca, un nivel umbral de TWA mayor que o igual a  $47 \mu\text{V}$  fue definido en este estudio como una prueba de TWA anormal, y mayor que o igual a  $60 \mu\text{V}$  fue definido como muy anormal.

En los  $23$  pacientes a los que se les dio seguimiento durante doce meses, el promedio de TWA fue de  $70 \pm 4,9 \mu\text{V}$  en la línea base (lado izquierdo:  $73 \pm 7,3 \mu\text{V}$ ; lado derecho:  $68 \pm 8,4 \mu\text{V}$ ). El TWA pico o máximo en la cohorte combinada ( $n=23$ ) no mejoró después de seis meses de estimulación cíclica continua, pero mejoró significativamente después de doce meses de tratamiento (en  $-20 \pm 4,5 \mu\text{V}$ ,  $p = 0,0002$ ). En la línea base, el  $83\%$  ( $19$  de  $23$ ) de los pacientes tenían el TWA mayor que o igual a  $60 \mu\text{V}$ , el umbral para niveles muy anormales. A los seis meses, el  $78\%$  ( $18$  de  $23$ ) tenía el TWA mayor que o igual a  $60 \mu\text{V}$ . A los doce meses, el  $65\%$  ( $15$  de  $23$ ) tenían el TWA mayor que o igual a  $60 \mu\text{V}$ . Ningún paciente alcanzó un TWA inferior a  $47 \mu\text{V}$  en la línea base o durante el año de seguimiento. La mejoría en el TWA fue similar con la estimulación tanto del lado izquierdo como del lado derecho. Los pacientes que fueron valorados a una baja intensidad de estimulación (menos de  $2,0 \text{ mA}$ ,  $n = 9$ ) no mostraron una mejoría significativa en el TWA a los seis o doce meses. Los pacientes que fueron valorados a una intensidad de estimulación mayor (mayor que o igual a  $2,0 \text{ mA}$ ,  $n=14$ ) mostraron una mejoría significativa en el TWA a los doce meses (en  $-23 \pm 5,9 \mu\text{V}$ ,  $p=0,002$ ).

La Figura 13 es un gráfico de dispersión 1300 que ilustra la corriente de salida de la estimulación y los correspondientes cambios de las alternancias de la onda T con respecto a la línea base. La estimulación fue suministrada a una frecuencia de 10 Hz, un ancho de pulso de 250- $\mu$ seg, y un ciclo de trabajo del 18%. A corrientes de salida de estimulación inferiores a 2,0 mA, todos menos uno de los puntos de datos del gráfico 1300 son indicativos de un aumento indeseable del TWA con respecto al TWA de línea base. Por consiguiente, durante el proceso de valoración, si se observa un aumento del TWA con respecto al TWA de línea base, el dispositivo puede ser programado para aumentar la corriente de salida (u otro parámetro de intensidad de estimulación) hasta que se consigue el cambio del TWA objetivo. A corrientes de salida de estimulación de 2,0mA y superiores, todos menos tres de los puntos de datos en el gráfico 1300 son indicativos de una disminución del TWA con respecto al TWA de línea base. Cuando se observa una disminución del TWA con respecto al TWA de línea base, se puede concluir que la intensidad de la estimulación está consiguiendo un efecto terapéutico positivo. El dispositivo puede ser programado para terminar el proceso de valoración y comenzar a administrar la terapia en curso a la intensidad de estimulación que produjo la disminución deseada del TWA con respecto a la línea base.

Las Figuras 14A-14B son evaluaciones del TWA utilizando el procedimiento del promedio móvil modificado en un solo paciente representativo con insuficiencia cardíaca. Las grabaciones de electrocardiograma del paciente se separaron en latidos A y B alternados, y luego se tomó un promedio de cada uno para producir una señal de latidos A promedio 1401 y una señal de latidos B promedio 1402. Estas señales fueron superpuestas para determinar el TWA. La Figura 14A ilustra la superposición de los latidos A 1401a y los latidos B 1402a alineados con QRS tomados en la línea base, resultando en un TWA de 97 $\mu$ V, calculado realizando una diferencia dependiente del tiempo entre las curvas y calculando el valor máximo en el período de la onda T. Este nivel de TWA de 97 $\mu$ V es mayor que el umbral de 60 $\mu$ V para niveles muy anormales. La Figura 14B ilustra la superposición de los latidos A 1401b y los latidos B 1402b alineados con QRS tomados después de doce meses de terapia, resultando en un TWA de 42 $\mu$ V, que es menor que el umbral de 47 $\mu$ V para niveles anormales. Según se puede ver en las Figuras 14A-14B, los niveles de TWA del paciente experimentaron una disminución significativa después de doce meses de terapia de estimulación del nervio vago.

La turbulencia de frecuencia cardíaca (HRT) es un indicador de la sensibilidad barorrefleja. En este experimento, se midieron varios parámetros de turbulencia de frecuencia cardíaca para los pacientes en la línea base y después de doce meses de terapia de estimulación del nervio vago. El parámetro de turbulencia de frecuencia cardíaca de inicio de turbulencia (TO) calcula la breve aceleración inicial de la frecuencia del seno auricular después de una contracción ventricular prematura (PVC). El parámetro de turbulencia de frecuencia cardíaca pendiente de turbulencia (TS) caracteriza la posterior deceleración de la frecuencia cardíaca después de la contracción ventricular prematura.

Las Figuras 15A-15B muestran la respuesta de turbulencia de frecuencia cardíaca a la terapia de estimulación del nervio vago durante el período de doce meses en un paciente representativo. La Figura 15A muestra el intervalo R-R en ms (eje y) en función del tiempo (eje x, que muestra el número de latidos), tomado en la línea base, antes de la implantación del generador de pulsos. La Figura 15B muestra el intervalo R-R tomado después de doce meses de terapia de estimulación del nervio vago. El inicio de turbulencia (TO) tomado en la línea base no fue estadísticamente diferente al inicio de turbulencia (TO) tomado a los seis o doce meses. Sin embargo, en la Figura 15A, la pendiente de turbulencia de frecuencia cardíaca de línea base (TS) 1501a fue de 5,02 ms, y en la Figura 15B, la pendiente de turbulencia de frecuencia cardíaca 1501b casi se había duplicado hasta 9,71 ms. Este aumento es indicativo de una mejora significativa de la sensibilidad de los baro-receptores.

La Figura 16 es un gráfico de barras 1600 que ilustra los niveles de magnitud de TWA (en  $\mu$ V) tomados en la línea base, a los seis meses y a los doce meses para los sujetos que recibieron estimulación de baja intensidad (amplitud de pulso inferior a 2,0 mA), los sujetos que recibieron estimulación de alta intensidad (amplitud de pulso mayor que o igual a 2,0 mA), y en general para todos los sujetos. En los quince pacientes que recibieron estimulación del nervio vago de alta intensidad, el TWA se redujo de 75,6 $\pm$ 5,7 a 51,8 $\pm$ 2,5  $\mu$ V a los doce meses ( $\dagger p < 0,001$ ). En los diez pacientes que recibieron estimulación del nervio vago de baja intensidad, el TWA se redujo de 64,0 $\pm$ 0,5 a 48,5 $\pm$ 2,5  $\mu$ V a los doce meses ( $*p < 0,05$ ). Para todos los 25 pacientes, el TWA se redujo de 71,0 $\pm$ 4,6 a 50,5 $\pm$ 1,8  $\mu$ V a los doce meses ( $\dagger p < 0,0001$ ). Según se ilustra en la Figura 16, el cambio en los niveles de TWA fue significativo para todos los pacientes.

La Figura 17 es un gráfico de barras 1700 que ilustra los niveles de pendiente de turbulencia de frecuencia cardíaca (TS) (en ms) tomados en la línea base, a los seis meses y a los doce meses para los sujetos que recibieron estimulación de baja intensidad (amplitud de pulso inferior a 2,0mA), los sujetos que recibieron estimulación de alta intensidad (amplitud de pulso mayor que o igual a 2,0mA), y en general para todos los sujetos. En los quince pacientes que recibieron estimulación del nervio vago de alta intensidad, hubo un aumento significativo de la pendiente de turbulencia de frecuencia cardíaca (TS) a los seis meses (de 4,4 $\pm$ 2,5 a 7,0 $\pm$ 0,3 ms,  $\dagger p < 0,005$ ) con un aumento adicional a los doce meses (de 8,9 $\pm$ 0,8 ms,  $*p < 0,025$ ). En la cohorte general de 25 pacientes, hubo aumentos en la pendiente de turbulencia de frecuencia cardíaca (TS) a los seis meses (de 4,6 $\pm$ 0,8 a 7,2 $\pm$ 1,2 ms,  $\dagger p < 0,001$ ) con un aumento adicional a los doce meses (de 7,8 $\pm$ 1,3 ms,  $*p < 0,025$ ). En particular, los sujetos a baja intensidad no

experimentaron un cambio estadísticamente significativo en sus niveles de pendiente de turbulencia de frecuencia cardíaca (TS). Esto sugiere que sólo la estimulación de alta intensidad puede producir mejoría en la pendiente de turbulencia de frecuencia cardíaca (TS), y por lo tanto es más eficaz en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca.

5 Como resultado de estos experimentos, se cree que la estimulación crónica del nervio vago de alta intensidad para la terapia de regulación autónoma en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática puede disminuir la inestabilidad eléctrica cardíaca, según se refleja en la reducción de los niveles de TWA y la supresión de la taquicardia ventricular, y puede mejorar la sensibilidad barorrefleja, según se refleja en el aumento de la pendiente de turbulencia de  
10 frecuencia cardíaca, ambos indicadores del riesgo de mortalidad cardiovascular. Sin embargo, parece haber un efecto relacionado con la intensidad que indica una relación dosis-respuesta de la estimulación del nervio vago, lo que subraya la importancia de una selección apropiada de los parámetros de la estimulación del nervio vago para optimizar los beneficios potenciales de la terapia de regulación autónoma. Este procedimiento de estimulación crónica del nervio vago puede proporcionar un medio seguro y efectivo no sólo para mejorar la función mecánica cardíaca en pacientes  
15 con fracción de eyección ventricular izquierda deprimida (FEVI), sino también para proteger contra las arritmias ventriculares potencialmente mortales y para mejorar los reflejos autónomos cardio-protectores.

De acuerdo con las formas de realización de la presente invención, el TWA y/o TS pueden ser utilizados cuando se valora la estimulación y se determinan los parámetros de estimulación óptimos. Durante la valoración, se puede  
20 aumentar la intensidad de la estimulación hasta que se detecte una magnitud de TWA objetivo o un cambio del TWA objetivo con respecto a la línea base. Los objetivos pueden variar, pero algunas de las posibles magnitudes del TWA objetivo incluyen, por ejemplo, 45 $\mu$ V, 47 $\mu$ V, o 50 $\mu$ V, y algunos posibles cambios del TWA objetivo con respecto a la línea base incluyen, por ejemplo, 5 $\mu$ V, 7,5 $\mu$ V, 10 $\mu$ V, 12,5 $\mu$ V, o 15 $\mu$ V. Alternativamente, puede incrementarse la intensidad de la estimulación hasta que se detecte una magnitud de la pendiente de la TS objetivo o un cambio de la  
25 TS objetivo con respecto a la línea base. Los objetivos pueden variar, pero algunas posibles magnitudes de la pendiente de turbulencia de frecuencia cardíaca (TS) objetivo incluyen, por ejemplo, 1,0 ms, 2,5 ms o 5,0 ms, y algunos posibles cambios de TS objetivo con respecto a la línea base incluyen, por ejemplo, aumentos del 25%, 50%, 75%, 100%, 125% o 150%.

30 Según se ha descrito anteriormente, las mediciones de frecuencia cardíaca utilizadas para determinar los niveles de TWA y/o TS pueden ser realizadas por el dispositivo implantado utilizando un sensor de frecuencia cardíaca de electrocardiograma implantado. En otras formas de realización, las mediciones de la frecuencia cardíaca se pueden realizar utilizando un sensor externo de frecuencia cardíaca. Este sensor puede estar en comunicación con el dispositivo implantado o con un dispositivo externo, que puede calcular los niveles de TWA y/o TS basándose en las  
35 señales de electrocardiograma obtenidas por el sensor externo de frecuencia cardíaca.

De acuerdo con diversas formas de realización, la frecuencia con la que se mide la frecuencia cardíaca del sujeto y se determinan los niveles de TWA y/o TS puede variar. En algunas formas de realización, se mide la frecuencia cardíaca y se calculan los niveles de TWA y/o TS de forma sustancialmente continua durante el proceso de valoración  
40 y, opcionalmente, una vez finalizada la valoración, con el fin de determinar si cambios de intensidad subsiguientes pueden ser deseables. En otras formas de realización, la medición de la frecuencia cardíaca y los cálculos del nivel de TWA y/o TS se pueden realizar de forma periódica, como por ejemplo, diariamente, semanalmente, mensualmente, semestralmente o anualmente. Esto puede realizarse sólo durante el proceso de valoración inicial o también después de que se haya completado la valoración. En algunas formas de realización, se pueden realizar múltiples mediciones  
45 diarias o semanales y utilizarlas para generar un valor promedio diario o semanal más robusto. En otras formas de realización, las mediciones de frecuencia cardíaca y los cálculos de nivel de TWA y/o TS pueden realizarse a petición del proveedor de atención médica del sujeto. Por ejemplo, el proveedor de atención médica puede transmitir una entrada de control al dispositivo implantado para que éste comience un período de monitorización de la frecuencia cardíaca y/o cálculos de TWA/TS.

50 Se pueden utilizar otras variaciones de los procedimientos de utilización de la monitorización TWA para administrar la terapia de estimulación. En formas de realización descritas en el presente documento, el valor de línea base del TWA se establece antes de la implantación o bien en el período posterior a la implantación antes del inicio de la estimulación. En otras formas de realización, después de la administración de la terapia de estimulación del nervio vago durante un  
55 período de tiempo prolongado, puede suspenderse la estimulación durante un período de tiempo y se puede determinar un nuevo valor de referencia del TWA. Puede ser deseable restablecer la línea base del TWA periódicamente, por ejemplo, después de que el paciente haya recibido un mes, varios meses, un año o varios años de terapia de regulación autónoma.

60 En otras formas de realización, en lugar de un cambio en el TWA objetivo con respecto al TWA de línea base, el objetivo puede ser un valor absoluto de la magnitud de TWA, en lugar de un cambio relativo con respecto a la línea base. Por ejemplo, si la magnitud de TWA observado está por encima de un nivel umbral (por ejemplo, 65 $\mu$ V), entonces el dispositivo incrementará la intensidad de la estimulación hasta que el TWA disminuya a un nivel aceptable.

En las formas de realización descritas anteriormente, el sistema de neuro-estimulación proporciona un dispositivo implantable que proporciona una terapia de bucle cerrado, en la que se realizan ajustes a la intensidad de la estimulación basados en cálculos del TWA, TS y/o inicio de turbulencia (TO) a partir de señales cardíacas monitorizadas por el dispositivo implantado. En otras formas de realización, las señales cardíacas pueden ser producidas por un dispositivo implantado diferente o por un dispositivo externo en comunicación con el estimulador implantado. En otras formas de realización, el sistema de neuro-estimulación podría ser de bucle abierto sin realizar cambios automáticos en la intensidad de la estimulación. En estas formas de realización, las señales cardíacas pueden ser producidas por el dispositivo implantado o por un dispositivo externo, y los cálculos del TWA, TS, y/o inicio de turbulencia (TO) basados en esas señales cardíacas pueden ser realizados por el dispositivo implantado o por un dispositivo externo. La información sobre los cálculos del TWA, TS y/o TO (por ejemplo, magnitudes, cambios con respecto a la línea base, mediciones históricas, etc.) puede ser comunicada al paciente y/o al proveedor de atención médica utilizando, por ejemplo, un dispositivo externo. El paciente y/o el proveedor de atención médica pueden utilizar esta información para realizar ajustes a la terapia de estimulación, para realizar ajustes en otras terapias, tales como ajustes a medicamentos, o simplemente para monitorizar el progreso del paciente.

De acuerdo con formas de realización de la invención, a continuación se proporcionan unos ejemplos:

Ejemplo 1. Un procedimiento para operar un dispositivo médico implantable (IMD) que comprende un neuro-estimulador acoplado a un conjunto de electrodos, estando adaptado dicho neuro-estimulador para suministrar una señal de estimulación a un paciente, comprendiendo dicho procedimiento: monitorizar un electrocardiograma (ECG) del paciente; activar el IMD para administrar al paciente una pluralidad de señales de estimulación con intensidades de estimulación en aumento hasta que se detecte un umbral de estimulación objetivo, en el que el umbral objetivo comprende uno o más de entre un umbral de alternancias de ondas T (TWA), un umbral de pendiente de turbulencia de frecuencia cardíaca (TS) y un umbral de inicio de turbulencia de frecuencia cardíaca (TO) objetivo; y activar el IMD para suministrar un nivel terapéutico de estimulación correspondiente a la intensidad de estimulación a la que se detectó el umbral objetivo.

Ejemplo 2. El procedimiento según el ejemplo 1, en el que: el umbral objetivo comprende el umbral de TWA objetivo.

Ejemplo 3. El procedimiento según el ejemplo 2, en el que: el umbral de TWA objetivo comprende una magnitud de TWA menor que una magnitud de TWA objetivo.

Ejemplo 4. El procedimiento según el ejemplo 3, en el que: la magnitud de TWA objetivo comprende aproximadamente 47  $\mu\text{V}$ .

Ejemplo 5. El procedimiento según el ejemplo 2, que además comprende: determinar informáticamente un TWA de línea base para el paciente; en el que el umbral de TWA objetivo comprende un cambio en el TWA con respecto al TWA de línea base igual a o mayor que un cambio del TWA objetivo.

Ejemplo 6. El procedimiento según el ejemplo 5, en el que: el cambio del TWA objetivo comprende aproximadamente 10  $\mu\text{V}$ .

Ejemplo 7. El procedimiento según el ejemplo 5, que comprende además: realizar un proceso de actualización de línea base, comprendiendo el proceso de actualización de línea base: suspender temporalmente la administración de estimulación al paciente; monitorizar el electrocardiograma del paciente para determinar un TWA de línea base actualizado para el paciente; activar el IMD para administrar al paciente una pluralidad de señales de estimulación con intensidades de estimulación en aumento hasta que se observe un cambio objetivo en el TWA con respecto al TWA de línea base actualizado; y activar el IMD para administrar un nivel terapéutico de estimulación correspondiente a la intensidad de estimulación durante la que se observó el cambio objetivo de TWA con respecto al TWA de línea base actualizado.

Ejemplo 8. Un procedimiento para operar un dispositivo médico implantable (IMD) que comprende un neuro-estimulador acoplado a un conjunto de electrodos, estando dicho neuro-estimulador adaptado para suministrar una señal de estimulación a un paciente, comprendiendo dicho procedimiento: monitorizar un electrocardiograma (ECG) del paciente para determinar una línea base para el paciente, en el que la línea base comprende uno o más de alternancias de onda T (TWA) de línea base, una pendiente de turbulencia de frecuencia cardíaca (TS) de línea base y un inicio de turbulencia de frecuencia cardíaca (TO) de línea base; activar el IMD para administrar al paciente una pluralidad de señales de estimulación con intensidades de estimulación en aumento hasta que se observe un cambio objetivo con respecto a la línea base; e identificar una zona de fulcro neural correspondiente a la intensidad de estimulación durante la que se observó el cambio objetivo con respecto a la línea base.

Ejemplo 9. El procedimiento según el ejemplo 8, en el que: la línea base comprende el TWA de línea base; y el cambio objetivo con respecto a la línea base comprende un cambio objetivo en el TWA con respecto al TWA de línea base.

5 Ejemplo 10. El procedimiento según el ejemplo 8, que además comprende: la activación del IMD para suministrar señales de estimulación de forma crónica en la zona de fulcro neural identificada.

Ejemplo 11. El procedimiento según el ejemplo 10, en el que dicha activación del IMD para suministrar señales de estimulación de forma crónica en la zona de fulcro neural identificada comprende activar el IMD para tratar la disfunción cardíaca crónica.

10

Ejemplo 12. El procedimiento según el ejemplo 8, en el que: dicha activación del IMD para administrar al paciente la pluralidad de señales de estimulación a intensidades de estimulación en aumento incluye activar el IMD para administrar al paciente la pluralidad de señales de estimulación a corrientes de salida de estimulación en aumento hasta que se observe un cambio objetivo con respecto a la línea base.

15

Ejemplo 13. El procedimiento según el ejemplo 8, en el que: dicho IMD está adaptado para suministrar la señal de estimulación a un nervio vago del paciente.

20 Ejemplo 14. El procedimiento según el ejemplo 8, que comprende además: realizar un proceso de actualización de línea base, comprendiendo el proceso de actualización de línea base: suspender temporalmente la administración de estimulación al paciente; monitorizar el electrocardiograma del paciente para determinar una línea base actualizada para el paciente; activar el IMD para administrar al paciente una pluralidad de señales de estimulación a unas intensidades de estimulación en aumento hasta que se observe un cambio objetivo con respecto a la línea base actualizada; e identificar una zona de fulcro neural actualizada que corresponda a la intensidad de estimulación durante la que se observó el cambio objetivo con respecto a la línea base actualizada.

25

30 Ejemplo 15. Un procedimiento para operar un dispositivo médico implantable (IMD) que comprende un neuro-estimulador acoplado a un conjunto de electrodos, estando adaptado dicho neuro-estimulador para suministrar una señal de estimulación a un paciente, comprendiendo dicho procedimiento: determinar informáticamente un valor de magnitud cardíaca para el paciente, en el que el valor de magnitud cardíaca comprende uno o más de entre un valor de magnitud de alternancias de onda T (TWA), un valor de magnitud de pendiente de turbulencia de frecuencia cardíaca (TS) y un valor de magnitud de inicio de turbulencia de frecuencia cardíaca (TO); activar el IMD para administrar al paciente una pluralidad de señales de estimulación con intensidades de estimulación en aumento hasta que el valor de magnitud cardíaca determinado alcance una magnitud cardíaca objetivo; y activar el IMD para suministrar un nivel terapéutico de estimulación correspondiente a la intensidad de estimulación durante la cual el valor de magnitud cardíaca determinado alcanzó la magnitud cardíaca objetivo.

35

40 Ejemplo 16. El procedimiento según el ejemplo 15, en el que: determinar informáticamente el valor de magnitud cardíaca para el paciente comprende determinar informáticamente el valor de magnitud de TWA; activar el IMD para administrar al paciente la pluralidad de señales de estimulación con intensidades de estimulación en aumento incluye activar el IMD para administrar al paciente la pluralidad de señales de estimulación con intensidades de estimulación en aumento hasta que el valor de magnitud de TWA determinado alcance una magnitud de TWA objetivo; y activar el IMD para suministrar el nivel terapéutico de estimulación incluye activar el IMD para suministrar el nivel terapéutico de estimulación que corresponde a la intensidad de estimulación durante la cual el valor de magnitud de TWA determinado alcanzó la magnitud de TWA objetivo.

45

Ejemplo 17. El procedimiento según el ejemplo 15, en el que: dicha determinación informática del valor de magnitud cardíaca para el paciente es realizada por el IMD.

50 Ejemplo 18. Un sistema de neuro-estimulación que comprende: un dispositivo médico implantable (IMD) que comprende: un conjunto de electrodos; un neuro-estimulador acoplado al conjunto de electrodos, en el que el neuro-estimulador está adaptado para suministrar una señal de estimulación a un paciente; y un sensor de electrocardiograma (ECG); y un sistema de control. Estando el sistema de control programado para: monitorizar el electrocardiograma del paciente utilizando el sensor de electrocardiograma; activar el IMD para administrar al paciente una pluralidad de señales de estimulación con intensidades de estimulación en aumento hasta que se detecte un umbral de estimulación objetivo, en el que el umbral objetivo comprende uno o más de entre un umbral de alternancias de ondas T (TWA) objetivo, un umbral de pendiente de turbulencia de frecuencia cardíaca (TS) objetivo y un umbral de inicio de turbulencia de frecuencia cardíaca (TO) objetivo; y activar el IMD para suministrar un nivel terapéutico de estimulación correspondiente a la intensidad de estimulación a la que se detectó el umbral objetivo.

55

60 Ejemplo 19. El sistema según el ejemplo 18, en el que el umbral objetivo comprende el umbral de TWA objetivo.

Ejemplo 20. El sistema según el ejemplo 19, en el que el sistema de control está programado para: activar el IMD para administrar al paciente la pluralidad de señales de estimulación con intensidades de estimulación en aumento hasta que se detecte un TWA inferior a una magnitud de TWA objetivo.

5 Ejemplo 21. El sistema según el ejemplo 20, en el que: la magnitud de TWA objetivo comprende aproximadamente 47  $\mu$ V.

Ejemplo 22. El sistema según el ejemplo 18, en el que el sistema de control está programado para: determinar informáticamente una línea base para el paciente, en el que la línea base comprende una o más de entre un TWA de  
10 línea base, un TS de línea base y un TO de línea base; y activar el IMD para administrar al paciente la pluralidad de señales de estimulación con intensidades de estimulación en aumento hasta que se detecte un cambio con respecto a la línea base igual a o mayor que un cambio objetivo.

Ejemplo 23. El sistema según el ejemplo 22, en el que: la línea base comprende el TWA de línea base; el cambio  
15 objetivo comprende un cambio de TWA objetivo de aproximadamente 10  $\mu$ V.

Ejemplo 24. El sistema según el ejemplo 22, en el que el sistema de control está programado para: realizar un proceso de actualización de línea base, comprendiendo el proceso de actualización de línea base: detener temporalmente la administración de estimulación al paciente; monitorizar el electrocardiograma del paciente para determinar una línea  
20 base actualizada para el paciente; activar el IMD para administrar al paciente una pluralidad de señales de estimulación con intensidades de estimulación en aumento hasta que se observe un cambio objetivo con respecto a la línea base actualizada; y activar el IMD para suministrar un nivel terapéutico de estimulación correspondiente a la intensidad de estimulación durante la que se observó el cambio objetivo con respecto a la línea base actualizada.

25 Ejemplo 25. Un sistema de neuro-estimulación que comprende: un dispositivo médico implantable (IMD) que comprende: un conjunto de electrodos; un neuro-estimulador acoplado al conjunto de electrodos, en el que el neuro-estimulador está adaptado para suministrar una señal de estimulación a un paciente; y un sensor de electrocardiograma (ECG); y un sistema de control, en el que el sistema de control está programado para realizar  
30 cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente en los ejemplos 1-17.

Ejemplo 26. Un sistema de neuro-estimulación que comprende: un dispositivo médico implantable (IMD) que comprende: un conjunto de electrodos; un neuro-estimulador acoplado al conjunto de electrodos, en el que el neuro-estimulador está adaptado para suministrar una señal de estimulación a un paciente; un sensor de electrocardiograma (ECG); y un sistema de control. Estando el sistema de control programado para: activar el IMD para administrar al  
35 paciente una pluralidad de señales de estimulación; monitorizar el electrocardiograma del paciente utilizando el sensor de electrocardiograma; y determinar un valor cardíaco en base al electrocardiograma monitorizado, en el que el valor cardíaco comprende uno o más de entre un valor de alternancias de onda T (TWA), un valor de pendiente de turbulencia cardíaca (TS) y un nivel de inicio de turbulencia cardíaca (TO).

40 Si bien la invención se ha mostrado y descrito particularmente con referencia a formas de realización de la misma, los expertos en la materia comprenderán que pueden hacerse en la misma los cambios anteriores y otros cambios en forma y detalle sin apartarse del alcance. Por ejemplo, en diversas formas de realización descritas anteriormente, se aplica la estimulación al nervio vago. Alternativamente, se puede utilizar la estimulación de la médula espinal (SCS) en lugar de o además de la estimulación del nervio vago para las terapias descritas anteriormente. La estimulación de  
45 la médula espinal puede utilizar electrodos de estimulación implantados en el espacio epidural, un generador de pulsos eléctricos implantado en el área abdominal inferior o en la región glútea, y cables conductores que acoplan los electrodos de estimulación al generador.

## REIVINDICACIONES

1. Un sistema de neuro-estimulación, que comprende:
  - un dispositivo médico implantable, IMD (11), que comprende:
    - 5 un conjunto de electrodos (125);
    - un neuro-estimulador (12) acoplado al conjunto de electrodos, en el que el neuro-estimulador está adaptado para suministrar una señal de estimulación a un paciente (10);
    - un sensor de electrocardiograma (ECG) (1104, 1114); y
    - un sistema de control (1102, 1112) programado para:
      - 10 monitorizar el electrocardiograma del paciente utilizando el sensor de electrocardiograma para determinar una línea base para el paciente, en la que la línea base comprende una o más de entre alternancias de onda T (TWA) de línea base, una pendiente de turbulencia de frecuencia cardíaca (TS) de línea base y un inicio de turbulencia de frecuencia cardíaca (TO) de línea base;
      - y caracterizado porque el sistema de control está programado además para:
        - 15 o bien a) activar el IMD para administrar al paciente una pluralidad de señales de estimulación con intensidades de estimulación en aumento hasta que se detecte un umbral objetivo, en el que el umbral objetivo comprende uno o más de entre un umbral de alternancias de ondas T (TWA), un umbral de pendiente de turbulencia de frecuencia cardíaca (TS) objetivo y un umbral de inicio de turbulencia de frecuencia cardíaca (TO) objetivo y activar el IMD para suministrar un nivel terapéutico de estimulación correspondiente a la intensidad de estimulación a la que se detectó el umbral
        - 20 objetivo;
        - o bien b) activar el IMD para administrar al paciente la pluralidad de señales de estimulación con intensidades de estimulación en aumento hasta que se detecte un cambio objetivo con respecto a la línea base; e identificar una zona de fulcro neuronal correspondiente a la intensidad de estimulación durante la que se observó el cambio objetivo con respecto a la línea base.
- 25 2. El sistema según la reivindicación 1, en la que el umbral objetivo comprende el umbral de TWA objetivo.
3. El sistema según la reivindicación 2, en el que el sistema de control está programado para:
  - 30 activar el IMD para administrar al paciente la pluralidad de señales de estimulación con intensidades de estimulación en aumento hasta que se detecte un TWA inferior a la magnitud de TWA objetivo.
4. El sistema según la reivindicación 3, en el que:
  - la magnitud de TWA objetivo comprende aproximadamente 47  $\mu$ V.
- 35 5. El sistema según una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el sistema de control está programado para:
  - determinar informáticamente una línea base para el paciente, en el que la línea base comprende uno o más de entre un TWA de línea base, un TS de línea base, y un TO de línea base; y
  - 40 activar el IMD para administrar al paciente la pluralidad de señales de estimulación con intensidades de estimulación en aumento hasta que se detecte un cambio con respecto a la línea base igual a o mayor que un cambio objetivo.
6. El sistema según la reivindicación 5, en el que:
  - la línea base comprende el TWA de línea base;
  - el cambio objetivo comprende un cambio de TWA objetivo de aproximadamente 10  $\mu$ V.
- 45 7. El sistema según la reivindicación 5, en el que el sistema de control está programado para:
  - realizar un proceso de actualización de línea base, comprendiendo el proceso de actualización de línea base:
    - detener temporalmente la administración de estimulación al paciente;
    - monitorizar el electrocardiograma del paciente para determinar una línea base actualizada para el paciente;
    - 50 activar el IMD para administrar al paciente una pluralidad de señales de estimulación con intensidades de estimulación en aumento hasta que se observe un cambio objetivo con respecto a la línea base actualizada; y
    - activar el IMD para administrar un nivel terapéutico de estimulación correspondiente a la intensidad de estimulación durante la que se observó el cambio objetivo con respecto a la línea base actualizada.
8. El sistema según la reivindicación 1, en el que la línea base comprende el TWA de línea base; y el cambio objetivo
  - 55 con respecto a la línea base comprende un cambio objetivo en el TWA con respecto al TWA de línea base.
9. El sistema según la reivindicación 1, en el que el sistema de control está programado para activar el IMD para administrar de forma crónica señales de estimulación en la zona de fulcro neural identificada.
- 60 10. El sistema según la reivindicación 9, en el que dicha activación del IMD para administrar al paciente de forma crónica señales de estimulación en la zona de fulcro neural identificada comprende activar el IMD para tratar una disfunción cardíaca crónica.

11. El sistema según la reivindicación 1, en el que dicha activación del IMD para administrar al paciente la pluralidad de señales de estimulación con intensidades de estimulación en aumento comprende activar el IMD para administrar al paciente la pluralidad de señales de estimulación con corrientes de salida de estimulación en aumento hasta que se observe un cambio objetivo con respecto a la línea base.
- 5
12. El sistema según la reivindicación 1, en el que el sistema de control está programado para:
- realizar un proceso de actualización de línea base, comprendiendo el proceso de actualización de línea base:
    - detener temporalmente la administración de estimulación al paciente;
    - monitorizar el electrocardiograma del paciente para determinar una línea base actualizada para el paciente;
- 10
- 10 activar el IMD para administrar al paciente una pluralidad de señales de estimulación con intensidades de estimulación en aumento hasta que se observe un cambio objetivo con respecto a la línea base actualizada; e
- identificar una zona de fulcro neural actualizada correspondiente a la intensidad de estimulación durante la que se observó el cambio objetivo con respecto a la línea base actualizada.
- 15
13. El sistema según una de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho IMD está adaptado para administrar la señal de estimulación a un nervio vago del paciente.

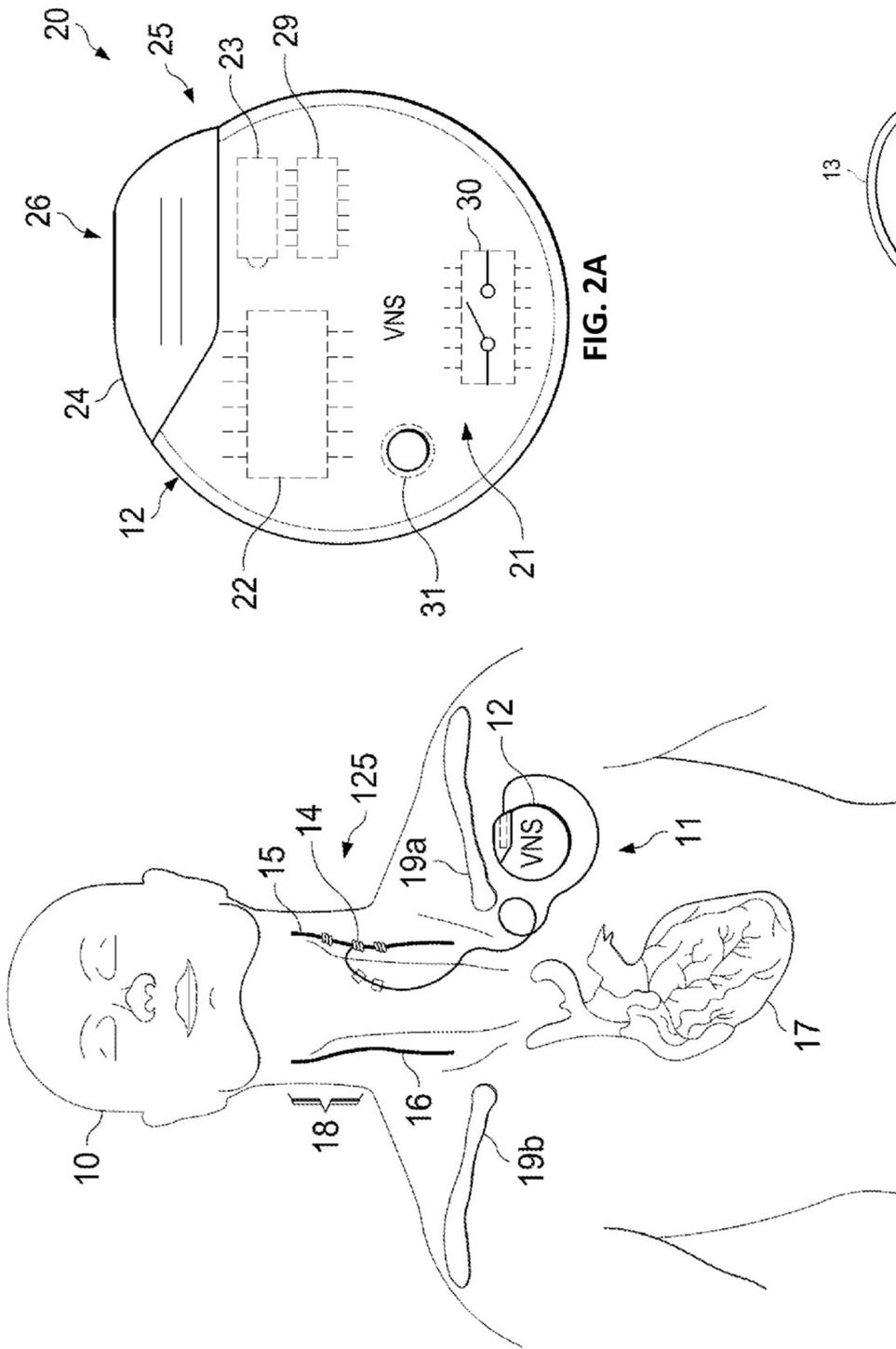


FIG. 1

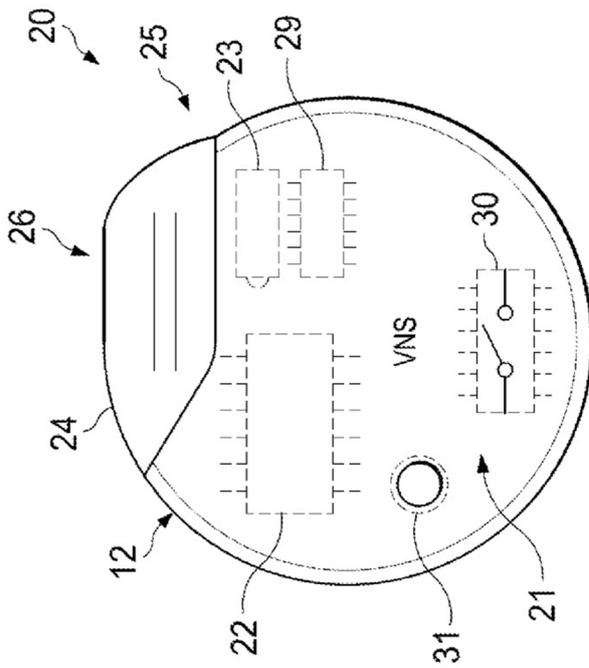


FIG. 2A

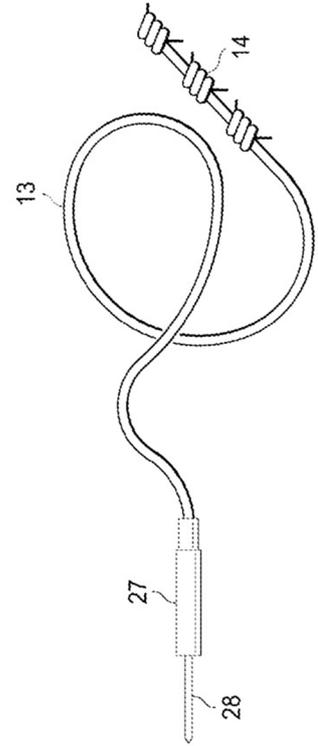
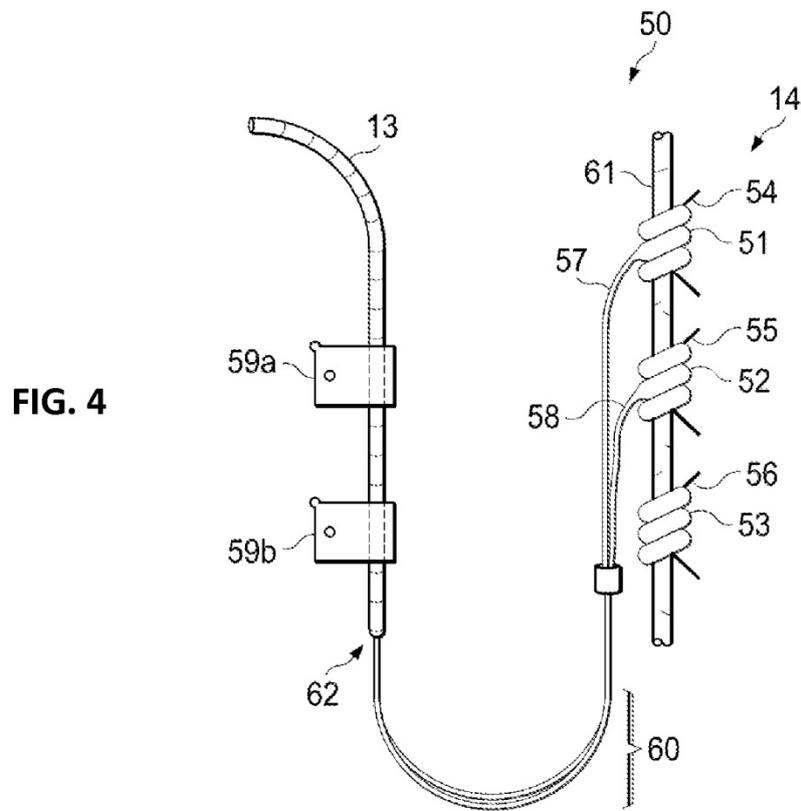
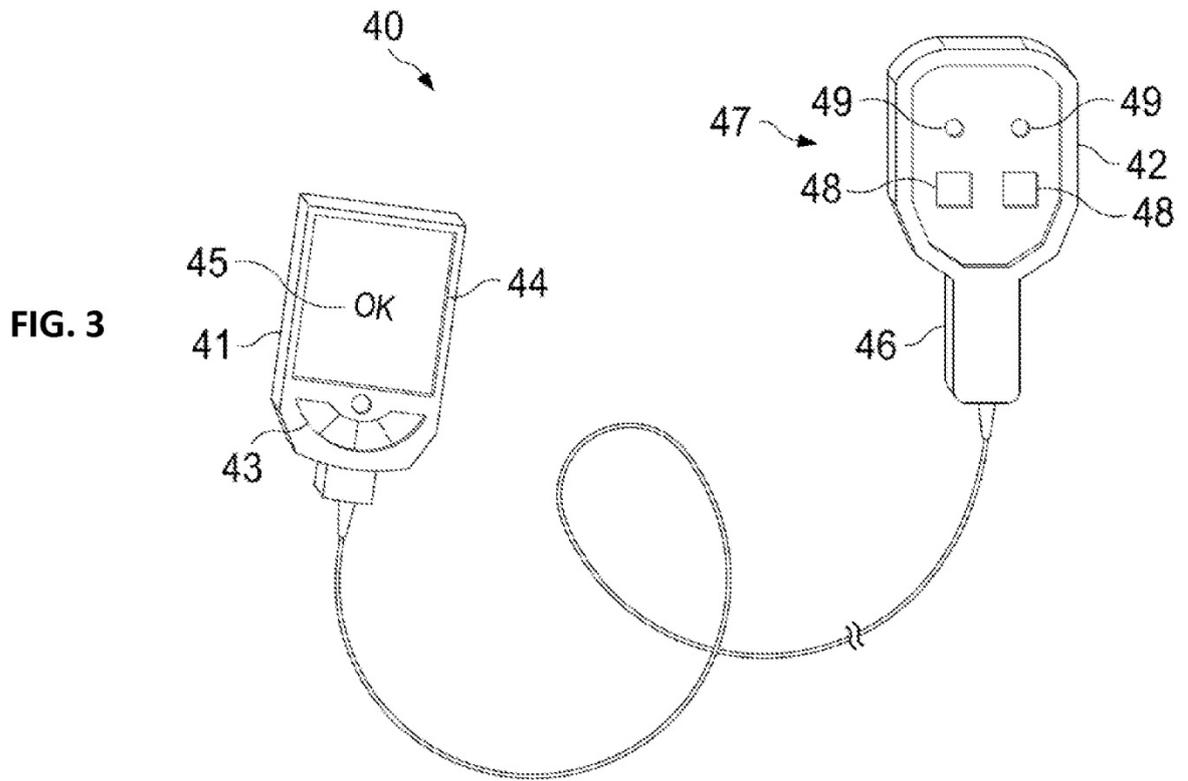
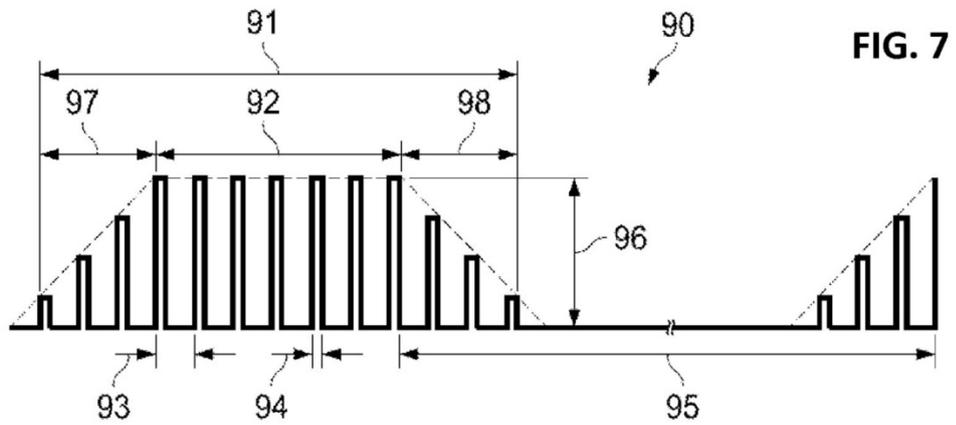
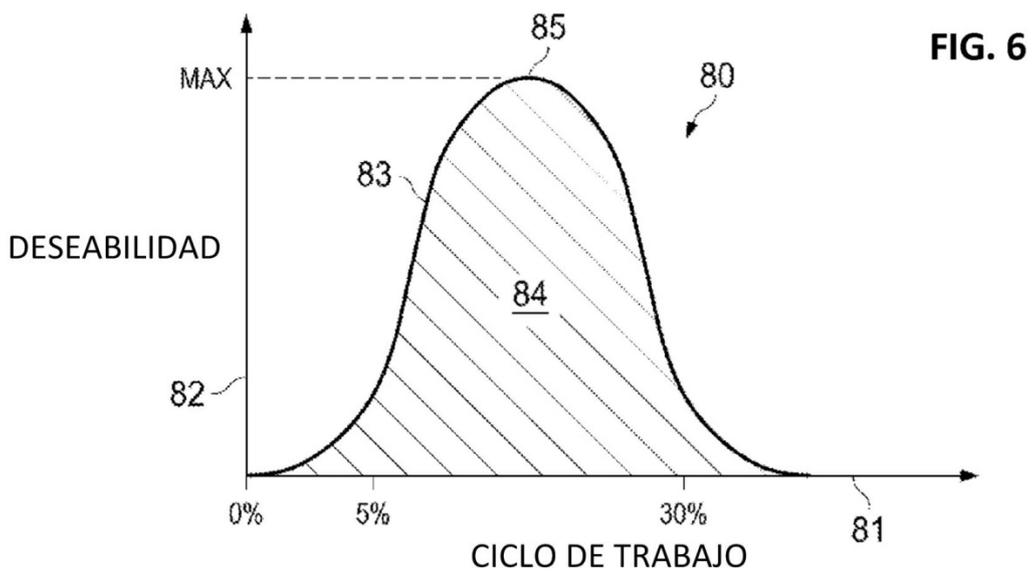
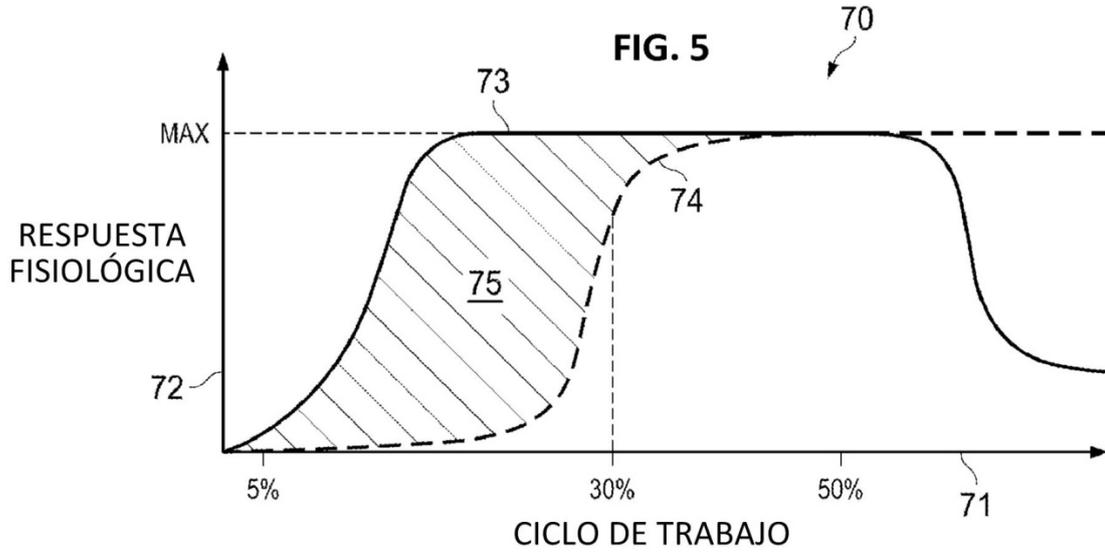


FIG. 2B





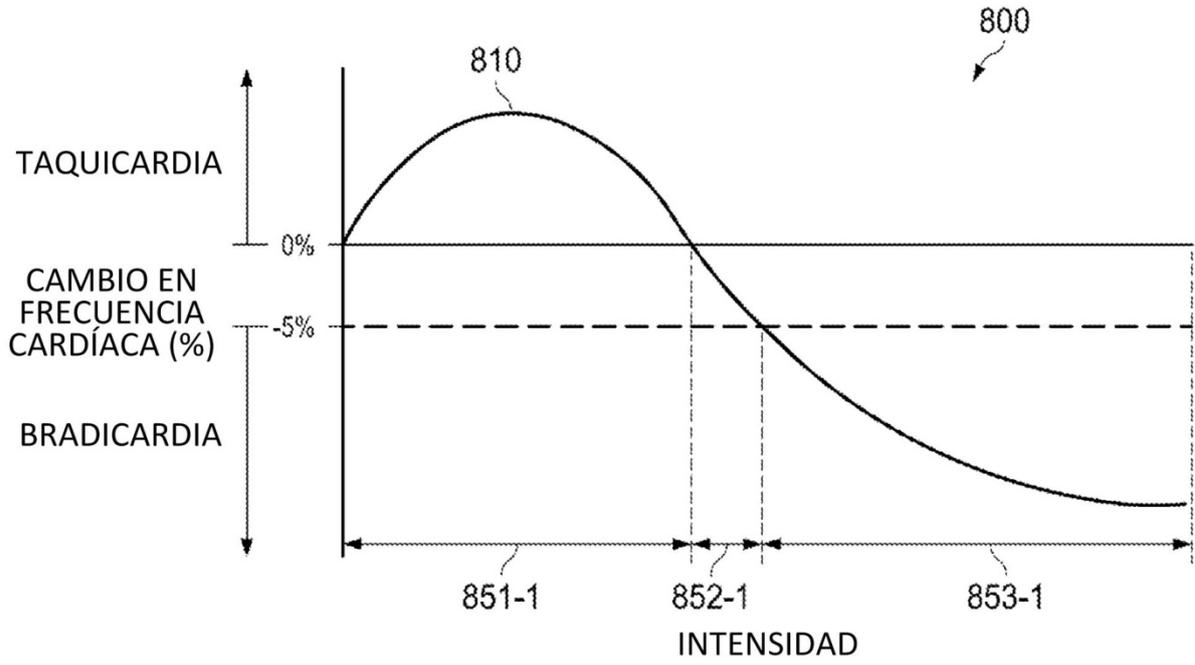


FIG. 8A

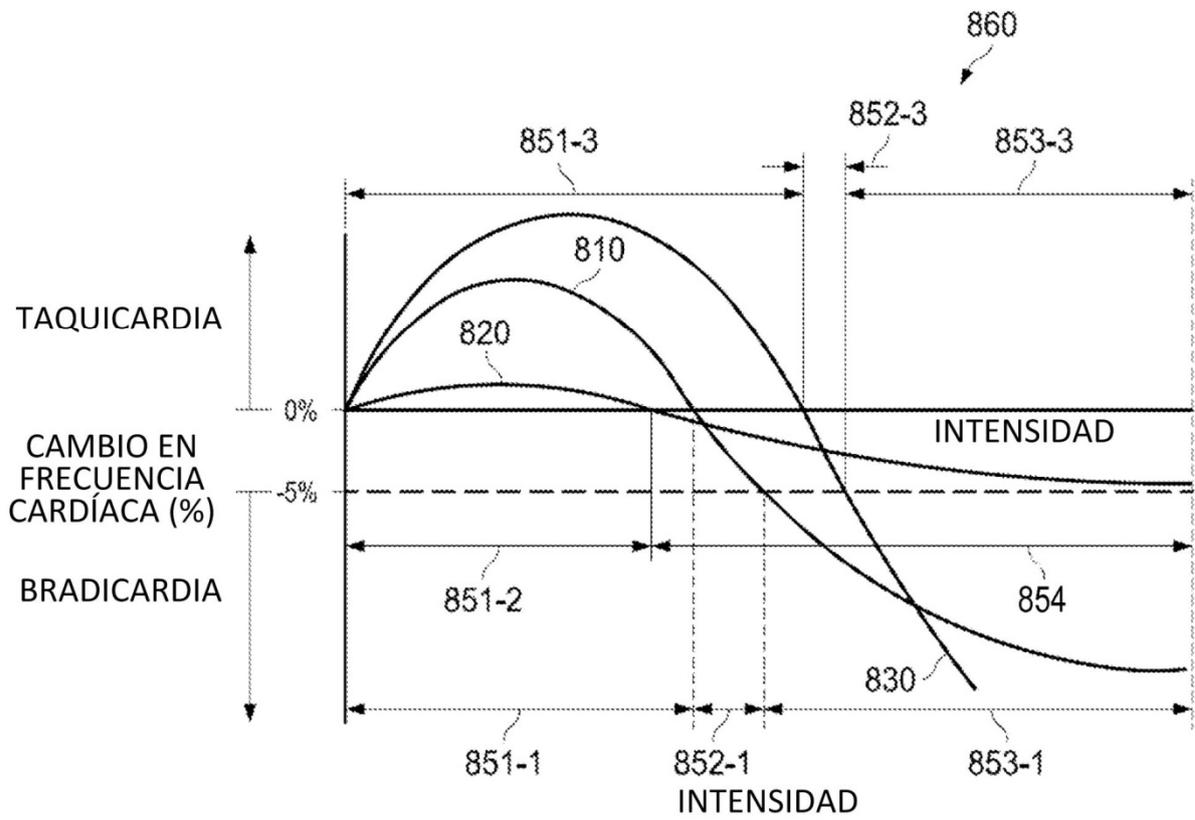
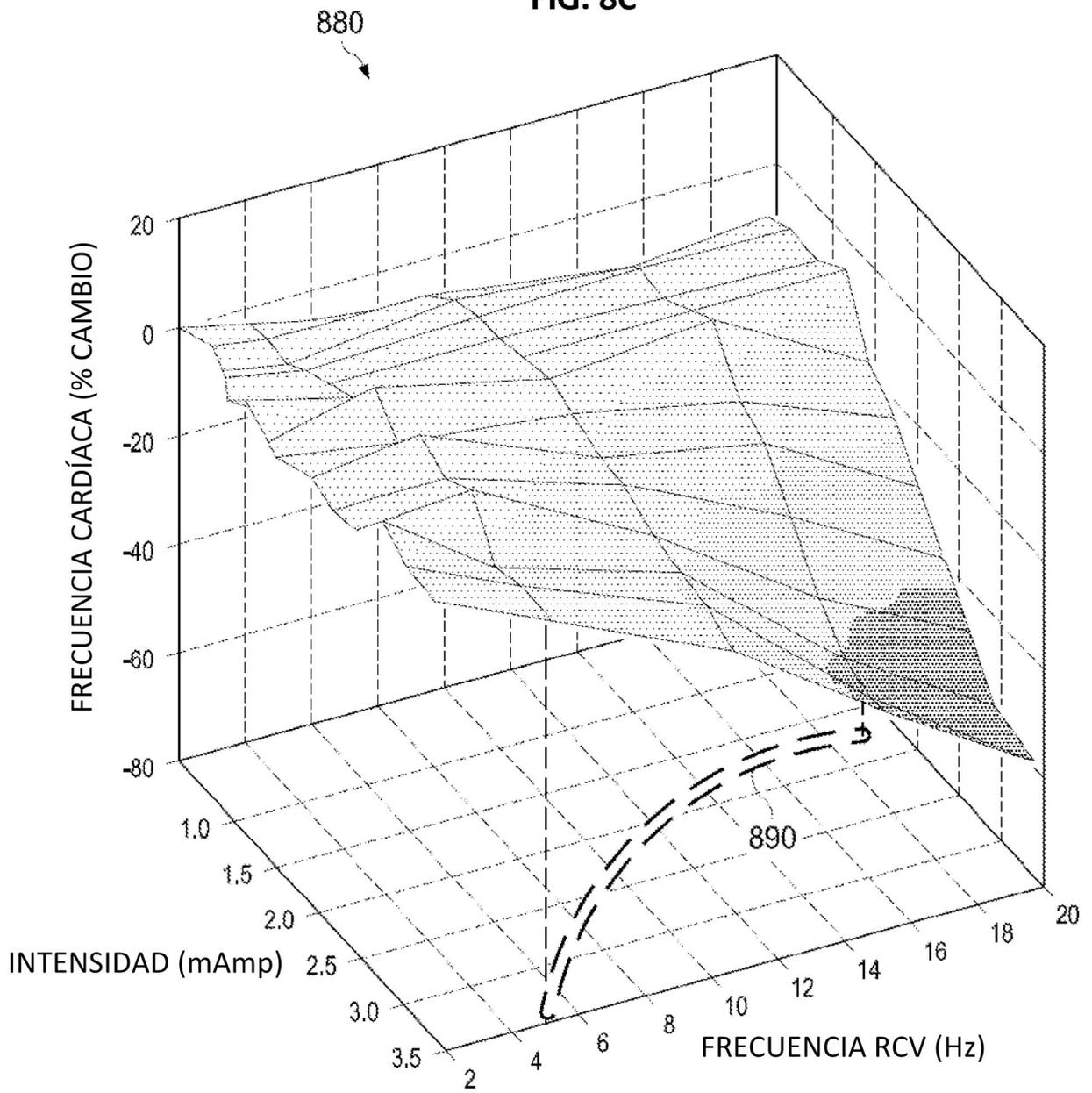
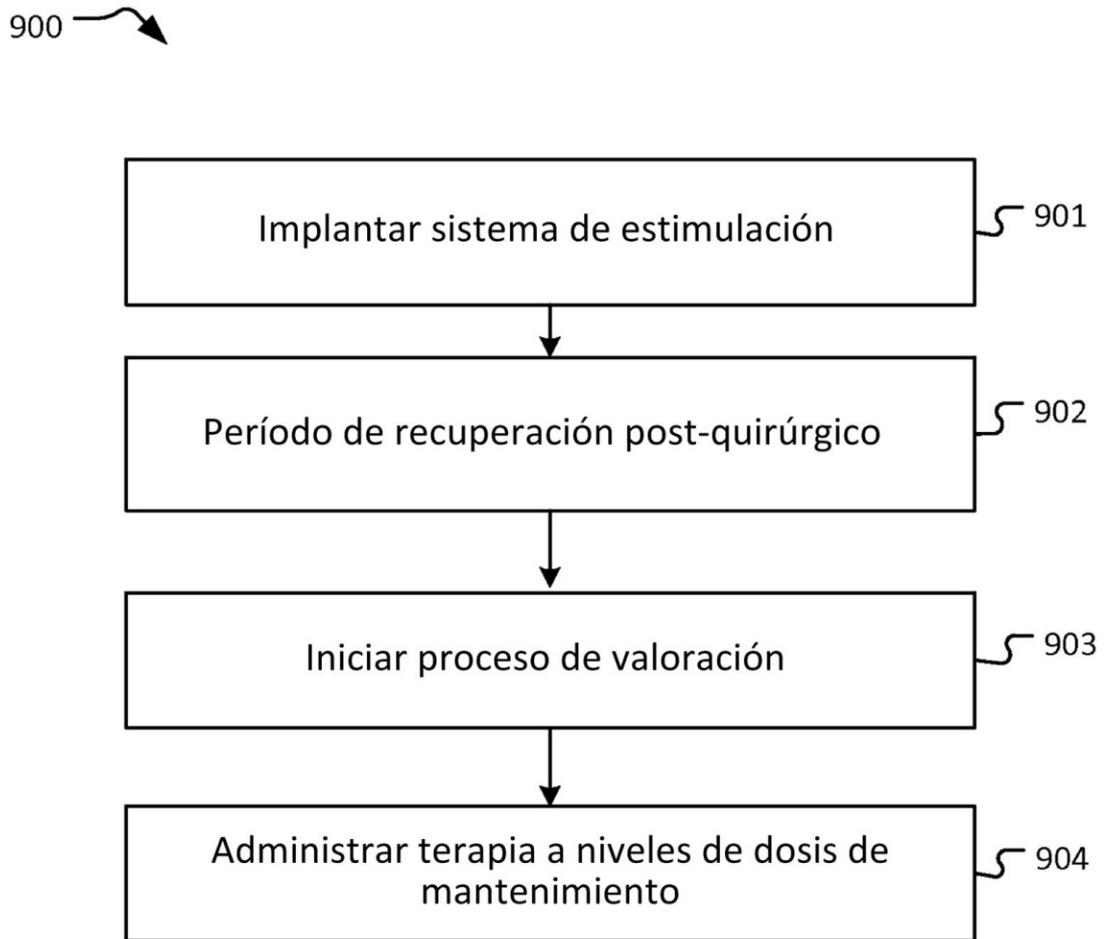


FIG. 8B

FIG. 8C





**FIG. 9**

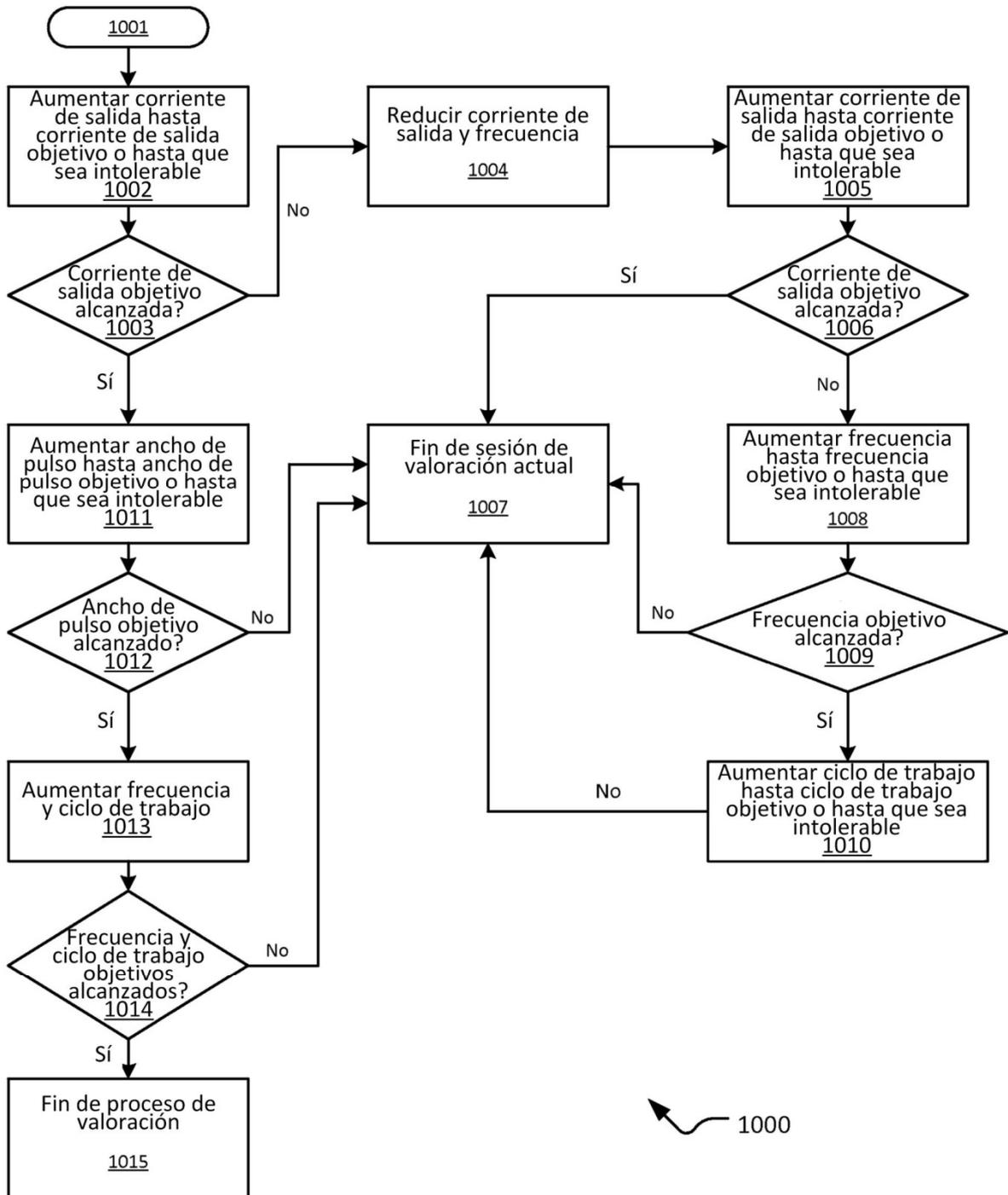
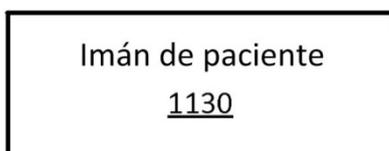
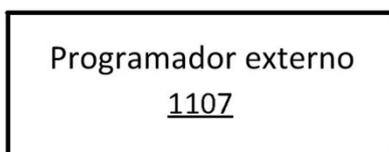
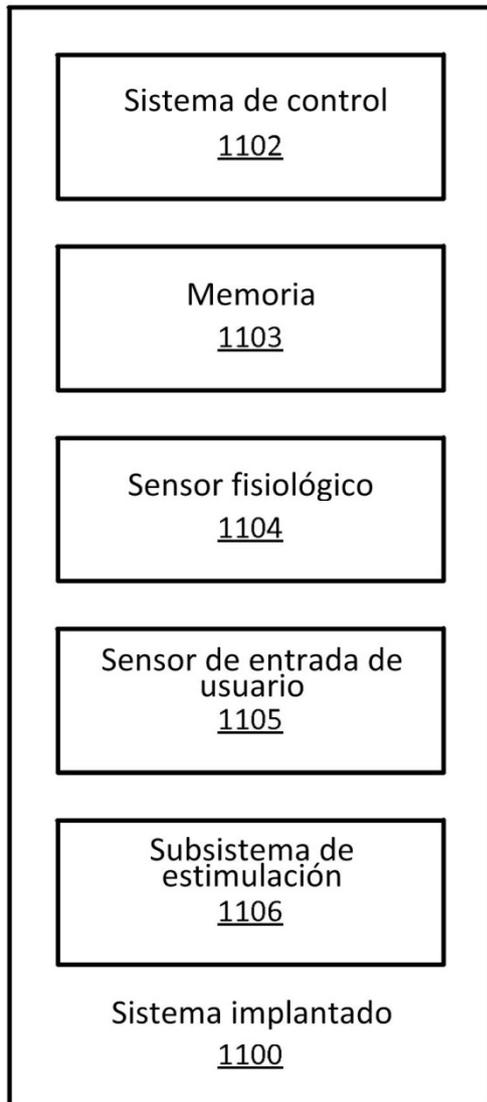
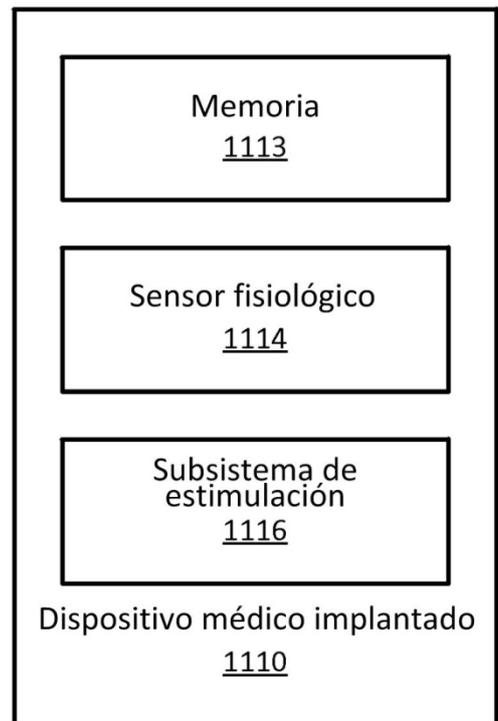
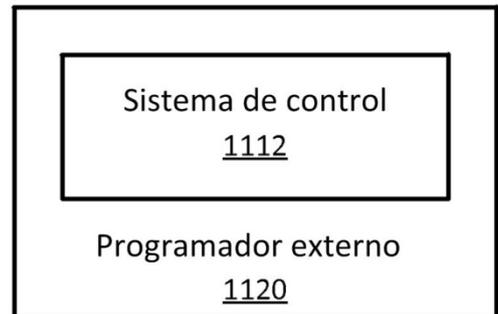


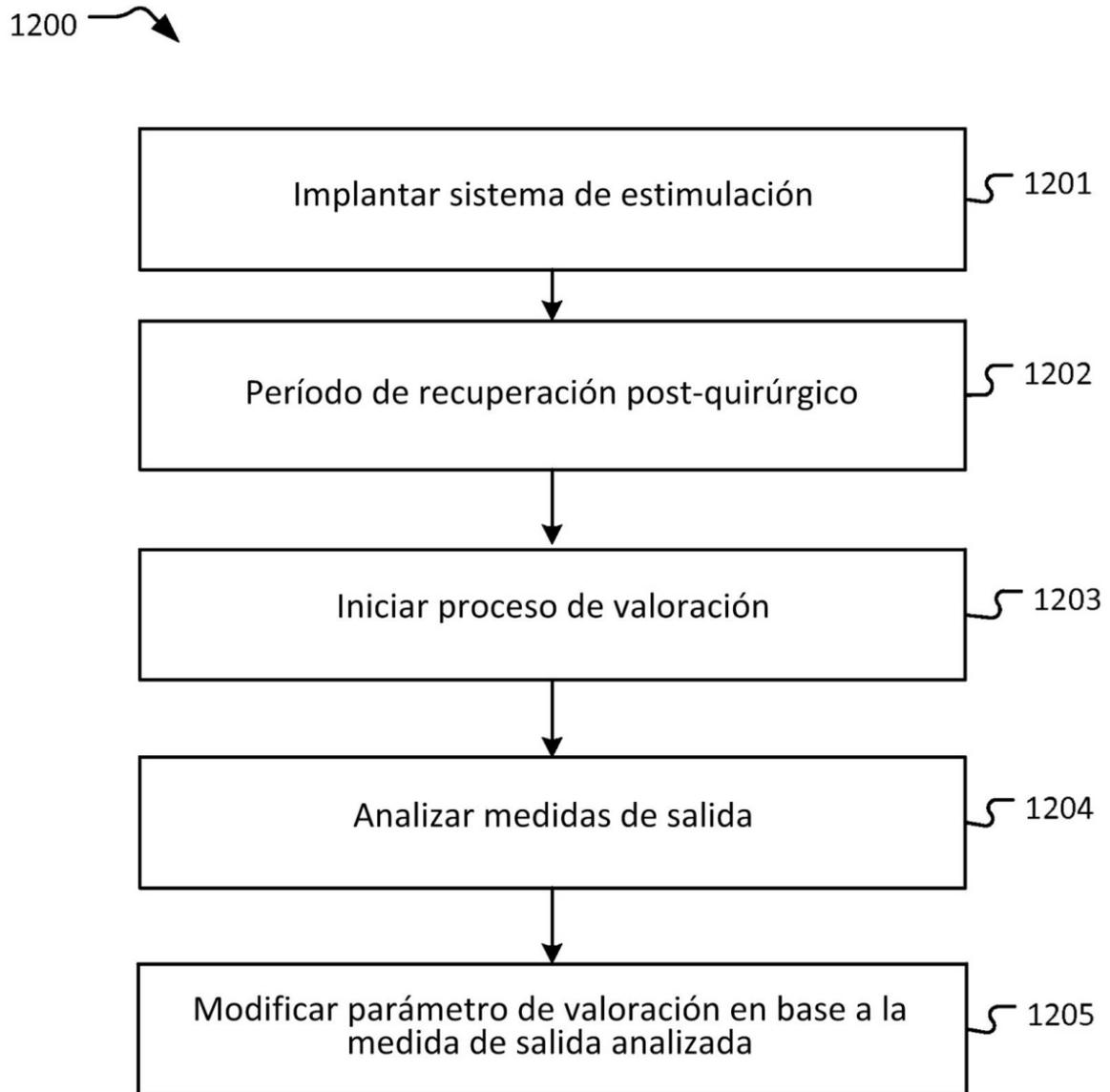
FIG. 10



**FIG. 11A**



**FIG. 11B**



**FIG. 12**

1300 ↘

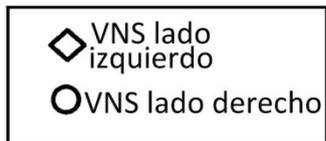
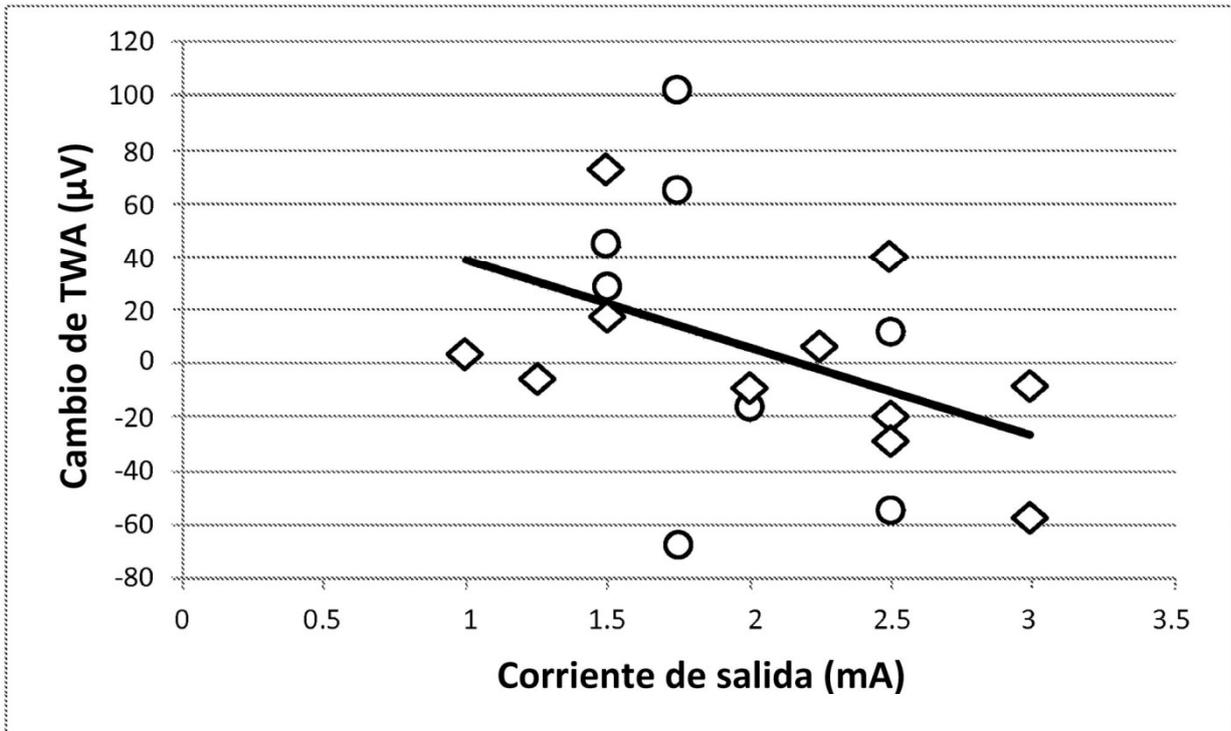
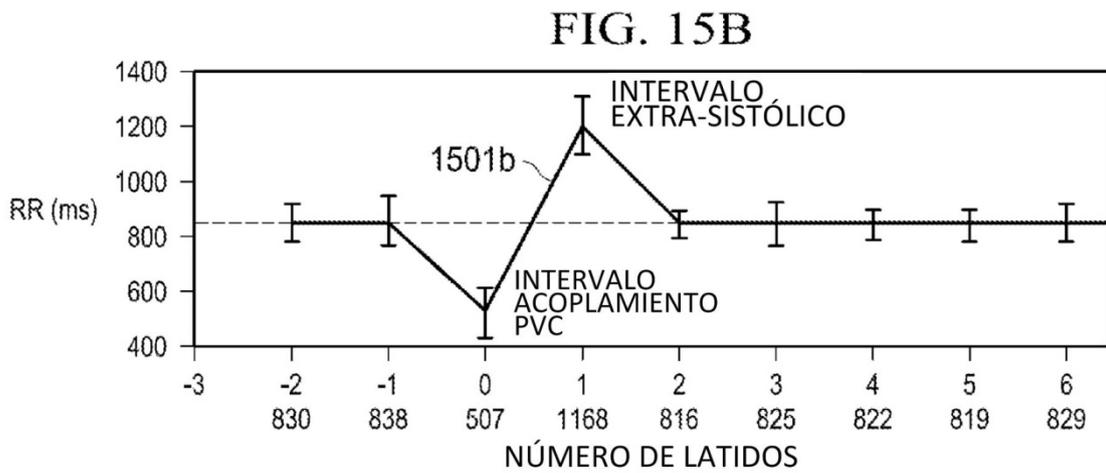
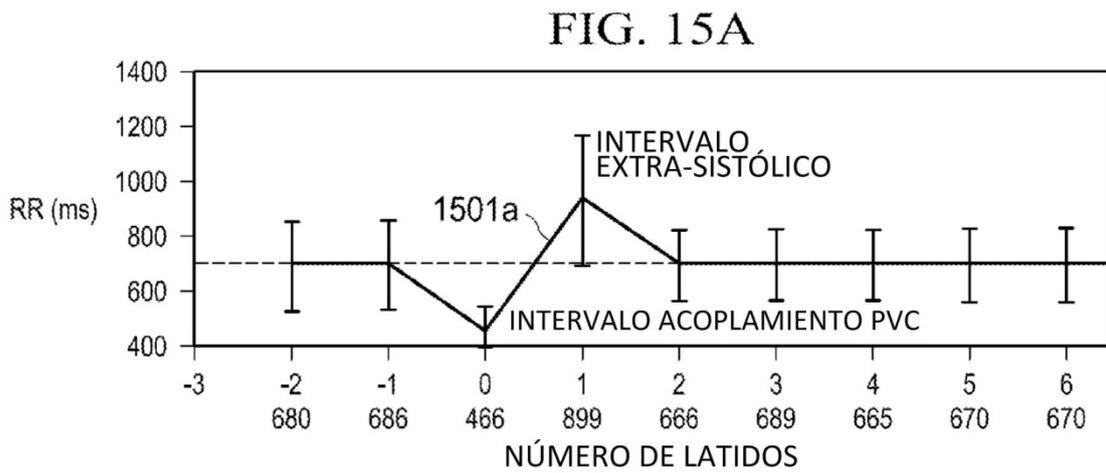
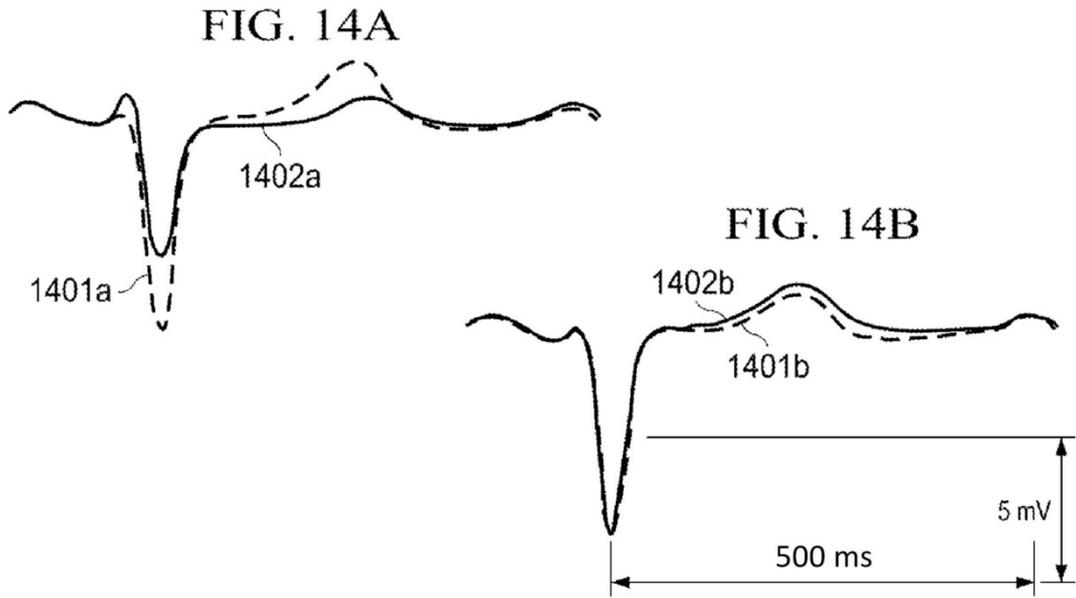


FIG. 13



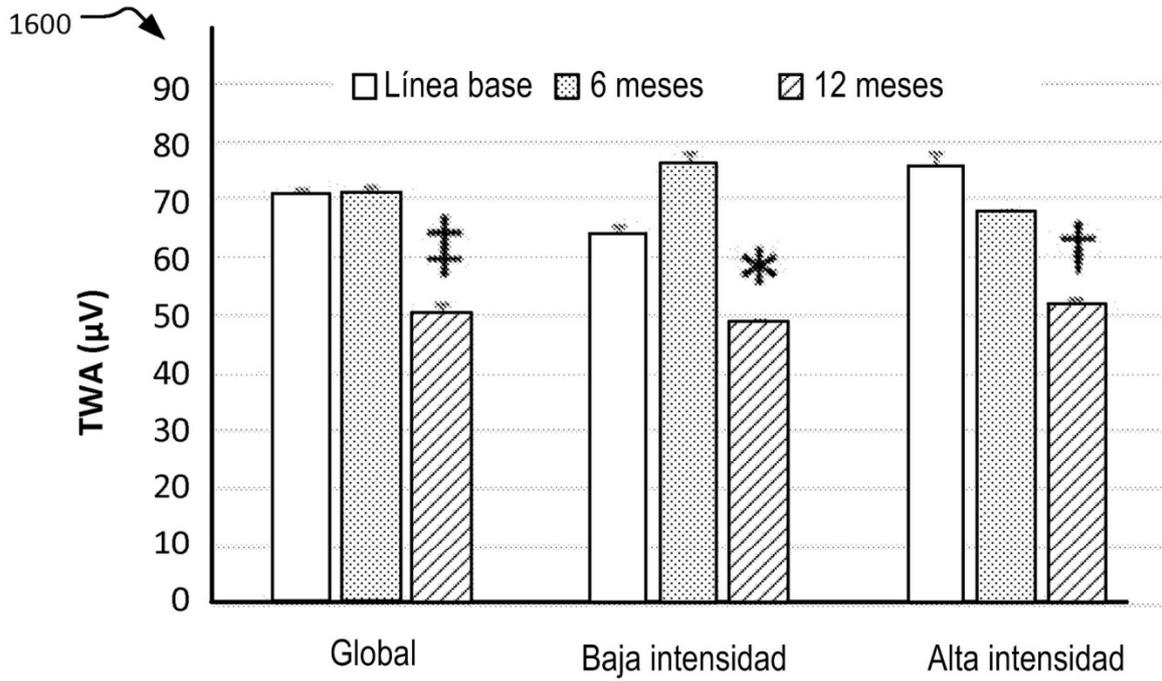


FIG. 16

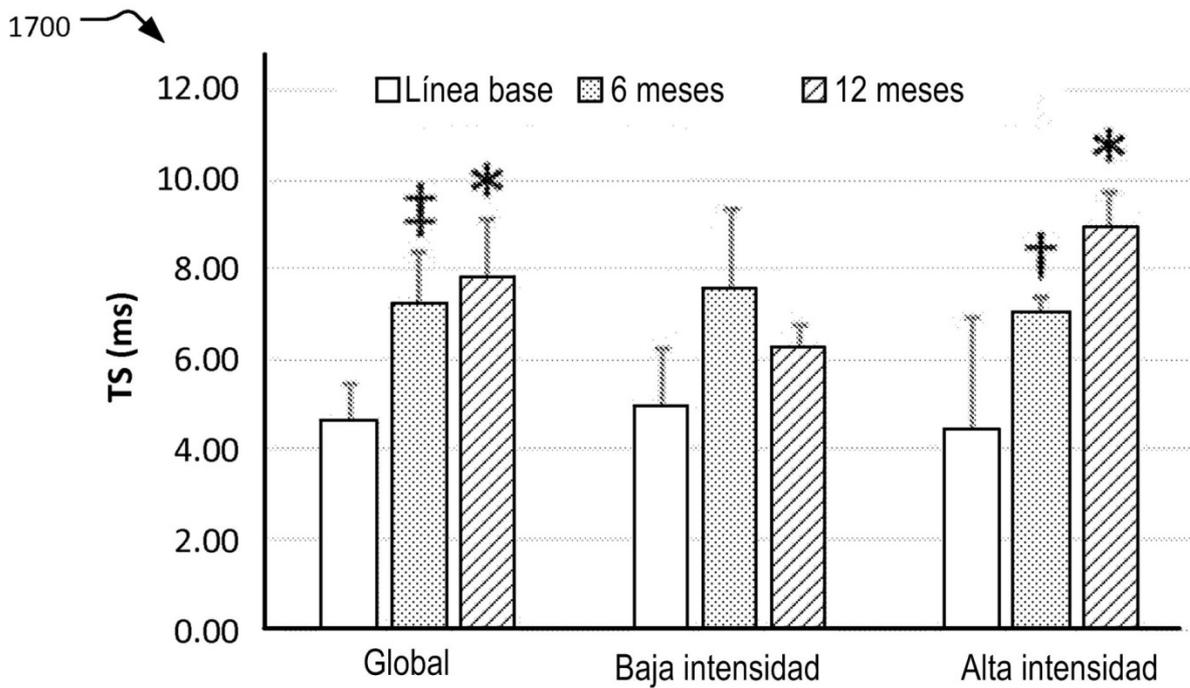


FIG. 17