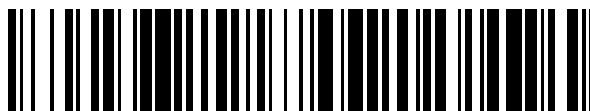


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 739 812**

51 Int. Cl.:

A61N 1/362 (2006.01)

A61B 5/0472 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.07.2012 PCT/US2012/046907**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.01.2013 WO13010165**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.07.2012 E 12811723 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2019 EP 2731672**

54 Título: **Sistema y método para ajustar automáticamente los parámetros de control de la terapia de resincronización cardíaca**

30 Prioridad:

14.07.2011 US 201161507760 P

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

04.02.2020

73 Titular/es:

**BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL, INC.
(100.0%)
75 Francis Street
Boston, MA 02115, US**

72 Inventor/es:

SWEENEY, MICHAEL, O.

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

ES 2 739 812 T3

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

DESCRIPCIÓN

Sistema y método para ajustar automáticamente los parámetros de control de la terapia de resincronización cardíaca

5 Referencia cruzada con solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional estadounidense con número de serie 61/507.760, presentada el 14 de julio de 2011 y titulada "*An Operating System and Hardware for Automated Optimized Adjustment of Cardiac Resynchronization Therapy Control Parameters Using Enhanced Patient-Specific Ventricular Activation Fusion Response Phenotype Recognition*" ("Un sistema operativo y hardware para ajustar de forma automática y optimizada los parámetros de control de la terapia de resincronización cardíaca utilizando un reconocimiento mejorado del fenotipo de respuesta a la fusión de activación ventricular específico del paciente").

15 Antecedentes de la invención

El campo de la invención son sistemas y métodos para el tratamiento del ritmo cardíaco y la insuficiencia cardíaca. Más en particular, la invención se refiere a sistemas y métodos para llevar a cabo la terapia de resincronización cardíaca en la que los ajustes de los parámetros de control de la electroestimulación se hacen automáticamente con respecto a un modelo de la actividad electrocardíaca, tal como un modelo de la actividad electrocardíaca general.

Las terapias eléctricas se enfocan en los pacientes que sufren insuficiencia cardíaca asociada a irregularidades de la temporización cardíaca. Esto se debe a la función óptima de bombeo cardíaco que depende de una condición de disposición metódica de las partes integrantes, que se organiza de forma precisa y dinámica mediante la temporización eléctrica. Esta acción electromecánica se produce en diversos niveles anatómicos, incluyendo dentro de las aurículas, entre las aurículas y ventrículos, entre los ventrículos y, en especial, dentro del ventrículo izquierdo. La temporización eléctrica inadecuada interrumpe estas disposiciones sistemáticas, se puede producir de forma aislada o en diversas combinaciones a diferentes niveles anatómicos y degrada la función de bombeo cardíaco.

El retardo de la conducción en el ventrículo izquierdo, provocado por un hemibloqueo ventricular izquierdo ("HBVI") y, en ocasiones, acompañado de un retardo atrioventricular, define la insuficiencia cardíaca asincrónica. Más específicamente, el retardo de la conducción ventricular izquierda debido al hemibloqueo ventricular izquierdo provoca la heterogeneidad regional en la contracción y relajación o la asincronía, lo que reduce la función de bombeo y estimula la remodelación ventricular izquierda negativa, caracterizada por que haya volúmenes mayores en las cámaras. Los modelos experimentales han demostrado una conexión directa entre la activación eléctrica ventricular izquierda, la mecánica cardíaca y la remodelación. La base conceptual de la electroestimulación en varios sitios para la insuficiencia cardíaca asincrónica, que también se denomina terapia de resincronización cardíaca ("TRC") o electroestimulación biventricular, es minimizar el retardo de la conducción ventricular, que reduce la asincronía contráctil y mejora la mecánica de las cámaras.

La minimización de la asincronía de la activación eléctrica del ventrículo izquierdo (denominada "resincronización") repara parte o todo el deterioro inducido por el HBVI en la mecánica del ventrículo izquierdo. La resincronización induce la denominada remodelación "inversa", caracterizada por las reducciones del volumen ventricular, y una mejor función de bombeo, caracterizada por una fracción de eyección ventricular mayor. Como resultado, la remodelación inversa también se asocia a una menor morbilidad y mortalidad asociada a la insuficiencia cardíaca. Así mismo, el ajuste apropiado de la temporización atrioventricular, un efecto de TRC de segundo orden, maximiza la precarga del ventrículo izquierdo y del llenado diastólico. Por consiguiente, la TRC puede mejorar la función de bombeo mediante la descarga del ventrículo izquierdo asincrónico durante la contracción, y maximizar la precarga del ventrículo izquierdo durante el llenado, aunque estos dos efectos son independientes entre sí, pues la temporización atrioventricular óptima de la función diastólica no es necesaria para la resincronización electromecánica ventricular y no juega ningún papel en la remodelación ventricular volumétrica inversa, y la remodelación inversa puede producirse incluso cuando la relación atrioventricular no se ha programado de forma adecuada o no existe.

El mecanismo translacional para la resincronización y la remodelación volumétrica inversa como respuesta a la electroestimulación en varios sitios para la insuficiencia cardíaca asincrónica es la fusión del impulso eléctrico de activación ventricular, que es evidente en una superficie de ECG de 12 derivaciones electroestimulada. La presencia del impulso eléctrico de activación ventricular pronostica una mayor probabilidad de remodelación inversa, mientras que la ausencia de la fusión del impulso eléctrico pronostica una menor probabilidad de remodelación, independientemente de las condiciones del sustrato de referencia.

Las condiciones del sustrato no favorables, como un gran volumen de cicatrices en el miocardio o pequeños retardos en la conducción ventricular, no pueden modificarse mediante técnicas de electroestimulación. Por el contrario, las estrategias de electroestimulación pueden adaptarse fácilmente para modificar la activación ventricular, por ejemplo, para inducir la fusión del impulso eléctrico de activación ventricular, y dichas instrucciones se pueden implementar de forma automática en el paciente no encamado que tiene un dispositivo cardíaco eléctrico implantable ("CIED", por sus siglas en inglés). Sin embargo, las pruebas experimentales recientes indican que solo dos tercios de los pacientes con CIED presentan pruebas de ECG superficiales electroestimuladas de la fusión del impulso eléctrico de

activación ventricular durante la TRC convencional. Eso supone que hay una gran heterogeneidad entre los pacientes clínicos que responden, y que el error en corregir el retardo de conducción ventricular, a pesar de la electroestimulación de TRC convencional, contribuye de forma significativa a la remodelación volumétrica de la no respuesta.

5 Por tanto, sería deseable proporcionar un sistema y método para la terapia de resincronización cardíaca que utiliza mediciones correlacionadas con la mejora de las medidas clínicas resultantes, tal como la morbilidad y mortalidad de la insuficiencia cardíaca y, más notablemente, la remodelación volumétrica inversa. Sería deseable además disponer de un sistema y método que caracterizasen de forma más precisa los patrones de respuesta de TRC sobre una base
10 específica del paciente y que deriven de forma clínicamente fiable en mediciones y cambios con respecto a los parámetros de control de electroestimulación.

El documento US 2008/0119903 A1 divulga sistemas y métodos para proporcionar una electroestimulación en un corazón para mejorar la eficacia del bombeo del corazón, tal como mediante la producción de una respuesta a la fusión cardíaca para el paciente que se está sometiendo a terapia de resincronización cardíaca. Los documentos
15 US 2006/235478 A1 y US 2010/087888 A1 muestran sistemas y métodos para la electroestimulación de fusión.

M. O. SWEENEY ET AL.: "*Analysis of Ventricular Activation Using Surface Electrocardiography to Predict Left Ventricular Reverse Volumetric Remodeling During Cardiac Resynchronization Therapy*" divulga los métodos de la
20 terapia de resincronización cardíaca para la insuficiencia cardíaca con un hemibloqueo ventricular izquierdo, que reduce el retardo de la conducción ventricular izquierda, la asincronía de la contracción y el volumen ventricular izquierdo telesistólico.

Sumario de la invención

25 La invención se define en las reivindicaciones. La presente invención supera los inconvenientes anteriormente mencionados mediante la provisión de un sistema y método para la terapia de resincronización cardíaca ("TRC"), en los que se utiliza un modelo de la actividad electrocardíaca de referencia, tal como un modelo de la actividad electrocardíaca de referencia global obtenido a partir de varias señales del electrocardiograma ("ECG") superficial,
30 para ajustar automáticamente los parámetros de control de la electroestimulación de un dispositivo cardíaco eléctrico implantable ("CIED"). Más específicamente, la secuencia de activación ventricular de referencia y la secuencia de activación de TRC electroestimulada se caracterizan, ambas, por utilizar un lenguaje de símbolos visual basado en el complejo QRS mejorado, obtenido a partir de las señales del ECG superficial. El modelo de referencia se compara con los patrones de respuesta de TRC utilizando los parámetros de control de electroestimulación modificados de
35 forma repetitiva en función de una determinación del fenotipo del patrón de respuesta a la fusión específica del paciente, que indica el cambio de la secuencia de activación, hasta que se minimiza la asincronía eléctrica ventricular. Los parámetros de control de electroestimulación que producen un fenotipo de fusión óptima específico del paciente y una asincronía eléctrica ventricular mínima (reducción máxima del retardo de la conducción ventricular) se utilizan para generar parámetros de control finales de la TRC. Así, este método crea una red
40 operacional para mejorar la respuesta específica del paciente durante la TRC utilizando el reconocimiento del fenotipo de fusión de ECG y métricas de resincronización eléctrica vinculadas para seleccionar un sitio óptimo de derivaciones del ventrículo izquierdo y valorar las mejores métricas de resincronización eléctrica.

45 En un aspecto de la invención que proporciona un método para administrar la terapia de resincronización cardíaca en el corazón de un paciente con un dispositivo de tratamiento del ritmo cardíaco ("CRM", por sus siglas en inglés). El método incluye obtener señales que representan la actividad electrocardíaca en el corazón del paciente mediante el uso de electrodos comunicados eléctricamente con el dispositivo de CRM y comparar las señales de la actividad electrocardíaca obtenidas con una actividad electrocardíaca de referencia que se obtiene a partir de las mediciones
50 del electrocardiograma con derivaciones de superficie. El método también incluye determinar un fenotipo de respuesta a la fusión de la activación ventricular en función de la comparación y ajuste de uno o más parámetros de control de electroestimulación en función del fenotipo de respuesta a la fusión de la activación ventricular. Después, la terapia de resincronización cardíaca se administra en el corazón del paciente utilizando uno o más parámetros de control de electroestimulación.

55 Otro aspecto de la invención es proporcionar un dispositivo cardíaco eléctrico implantable para administrar la terapia de resincronización cardíaca en el corazón de un paciente. El dispositivo cardíaco eléctrico implantable puede incluir una entrada para recibir señales que indican la actividad electrocardíaca del corazón, un sistema de administración de pulsos para transmitir pulsos hacia el corazón y así proporcionar una terapia de resincronización cardíaca en este, una memoria para almacenar los parámetros de control de electroestimulación y una actividad electrocardíaca
60 obtenida a partir de las señales del electrocardiograma superficial, y un procesador comunicado con la memoria. El procesador está configurado para recibir las señales, comparar las señales recibidas con la actividad electrocardíaca de referencia, utilizando una estructura morfológica que caracteriza las señales recibidas como sustitutas de la actividad electrocardíaca global, y determinar un fenotipo de respuesta a la fusión de activación ventricular en función de la comparación. El procesador está configurado además para ajustar los parámetros de control de electroestimulación almacenados en función del fenotipo de respuesta a la fusión de activación ventricular y de la
65 comparación de las señales recibidas con la actividad electrocardíaca de referencia almacenada, y para

comunicarse con el sistema de administración de pulsos para proporcionar la terapia de resincronización cardíaca en el corazón, de conformidad con al menos uno de los parámetros de control de electroestimulación determinados y ajustados recibidos.

5 En otro aspecto de la invención más es proporcionar un sistema para administrar la terapia de resincronización cardíaca en el corazón de un paciente con un dispositivo de tratamiento del ritmo cardíaco ("CRM"). El sistema incluye una entrada, configurada para acoplarse a los electrodos en comunicación eléctrica con el dispositivo de CRM, para así obtener señales que representan la actividad electrocardíaca del corazón del paciente, y una salida, configurada para comunicar los parámetros de control operacionales al dispositivo de CRM. El sistema también
10 incluye un procesador configurado para recibir las señales que representan la actividad electrocardíaca, acceder a la información de la actividad electrocardíaca de referencia y comparar las señales que representan la actividad electrocardíaca con la actividad electrocardíaca de referencia. El procesador está configurado además para determinar un fenotipo de respuesta a la fusión de activación específica del paciente en función de la comparación de las señales que representan la actividad electrocardíaca con la actividad electrocardíaca de referencia,
15 determinar al menos un parámetro de control operacional ajustado para controlar la electroestimulación mediante el uso del fenotipo de respuesta a la fusión de activación, y comunicar el al menos un parámetro de control operacional ajustado al dispositivo de CRM para llevar a cabo la terapia de resincronización cardíaca mediante el uso de, al menos, un parámetro de control operacional ajustado.

20 Lo anterior y otros aspectos y ventajas de la invención se conocerán a partir de la siguiente descripción. En la descripción, se hace referencia a los dibujos adjuntos, que forman parte de esta, y en los que se muestra, de forma ilustrativa, una realización preferida de la invención. Dicha realización no representa necesariamente el alcance total de la invención, no obstante, y por lo tanto, se hace referencia a las reivindicaciones del presente documento para interpretar el alcance de la invención.

25 **Breve descripción de los dibujos**

La figura 1 es una representación pictórica de un dispositivo cardíaco eléctrico implantable ("CIED") para tratar el ritmo cardíaco ("CRM") empleado cuando se llevan a cabo las realizaciones de la presente invención;

30 la figura 2 es una ilustración pictórica de un conjunto de jeroglíficos del complejo de QRS o "glifos", que forman una estructura morfológica para correlacionar las mediciones del CIED de la actividad electrocardíaca con las mediciones del ECG superficial de la actividad electrocardíaca global mostrada para predecir la mejora de la función de bombeo ventricular (remodelación inversa);

35 las figuras 3A-3F son ilustraciones pictóricas de los impulsos eléctricos de estimulación y de los impulsos eléctricos de fusión resultantes que indican un fenotipo de respuesta a la fusión oblicua;

40 la figura 4 es una ilustración pictórica de los impulsos eléctricos de estimulación y de un impulso eléctrico de fusión resultante que indica un fenotipo de respuesta a la fusión de cancelación;

la figura 5 es una ilustración pictórica de los impulsos eléctricos de estimulación y de un impulso eléctrico de fusión resultante de un fenotipo de respuesta a la fusión, o al fallo de fusión;

45 la figura 6 es una ilustración esquemática de los fenotipos de respuesta a la fusión en relación con los sitios de estimulación cardíaca;

50 la figura 7 es un gráfico que ilustra una relación entre las probabilidades de remodelación inversa y los cambios de duración del QRS como respuesta a la estimulación cuando se proporciona estimulación en los sitios de estimulación laterales y anteriores;

la figura 8 es un gráfico que ilustra una relación entre las probabilidades de remodelación inversa y los cambios de duración del QRS por medio del fenotipo de respuesta a la fusión;

55 la figura 9 es un flujograma que establece las etapas de un método ejemplar para identificar un fenotipo de respuesta a la fusión durante la terapia de resincronización cardíaca;

60 la figura 10 es un flujograma que establece las etapas de un método ejemplar para valorar los parámetros de electroestimulación de la terapia de resincronización cardíaca con respecto al fenotipo de respuesta a la fusión oblicua reconocido;

la figura 11 es una ilustración pictórica de un ejemplo del registro de las mediciones de la secuencia de activación asociado al flujograma de la figura 10;

65 la figura 12 es una ilustración pictórica de otro ejemplo del registro de mediciones de la secuencia de activación asociado al flujograma de la figura 10;

las figuras 13A-13D son gráficos que ilustran las relaciones específicas del paciente de las características de la secuencia de activación durante la valoración de los parámetros de electroestimulación de la terapia de resincronización cardíaca;

5 la figura 14 es un flujograma que expone las etapas de un método ejemplar para valorar los parámetros de electroestimulación de la terapia de resincronización cardíaca con respecto a un fenotipo de respuesta a la fusión oblicua reconocido;

10 la figura 15 es una ilustración pictórica de un ejemplo del registro de las mediciones de la secuencia de activación asociado al flujograma de la figura 14;

la figura 16 es una ilustración pictórica de otro ejemplo del registro de mediciones de la secuencia de activación asociado al flujograma de la figura 14;

15 la figura 17 es un flujograma que expone las etapas de un método ejemplar para valorar los parámetros de electroestimulación de la terapia de resincronización cardíaca con respecto a un fenotipo de respuesta a la fusión de suma reconocido;

20 la figura 18 es una ilustración pictórica de un ejemplo del registro de las mediciones de la secuencia de activación asociado al flujograma de la figura 17;

la figura 19 es una ilustración pictórica de otro ejemplo del registro de mediciones de la secuencia de activación asociado al flujograma de la figura 17;

25 la figura 20 es una ilustración esquemática de los fenotipos de respuesta a la fusión en relación con los sitios de estimulación cardíaca procedentes de un cable multielectrodo del ventrículo izquierdo;

30 la figura 21 es un flujograma que expone las etapas de un método ejemplar para valorar los parámetros de electroestimulación de la terapia de resincronización cardíaca y los sitios de electroestimulación con respecto a un fenotipo de respuesta a la fusión de suma reconocido;

la figura 22 es una ilustración pictórica de un ejemplo del registro de las mediciones de la secuencia de activación asociado al flujograma de la figura 21;

35 la figura 23 es un flujograma que establece las etapas de un método ejemplar para evaluar periódicamente los fenotipos de respuesta a la fusión y los parámetros de electroestimulación óptimos durante la terapia de resincronización cardíaca; y

40 la figura 24 es una ilustración pictórica de un generador de electroestimulación ejemplar que aloja un dispositivo cardíaco eléctrico implantable ("CIED") empleado cuando se ponen en práctica las realizaciones de la presente invención.

La figura 25 es una ilustración pictórica de los sustitutos de EGM basados en el CIED para la activación ventricular global y de los fenotipos de respuesta a la fusión obtenidos por ECG durante la terapia de resincronización cardíaca.

45

Descripción detallada de la invención

50 La electroestimulación cardíaca convencional con dispositivos implantados de tratamiento del ritmo cardíaco ("CRM"), como con marcapasos y cardiodesfibriladores implantables ("CDI") con funcionalidad de electroestimulación, conlleva administrar pulsos de electroestimulación en el corazón de un paciente a través de electrodos intracardíacos que están en contacto eléctrico con las partes deseadas del corazón. El dispositivo de CRM se suele implantar de forma subcutánea sobre el pecho del paciente.

55 Los enfoques del dispositivo cardíaco eléctrico implantable ("CIED") con respecto a un ajuste manual, automático o semiautomático de los sistemas de control de electroestimulación para realizar la terapia de resincronización cardíaca ("TRC") están limitados porque se basan únicamente en mediciones basadas en dispositivos fisiológicamente no preparados que no se han correlacionado con la mejora de ninguna medida de resultado clínico, tal como la morbilidad y mortalidad de la insuficiencia cardíaca y, más notablemente, la remodelación volumétrica inversa. Las razones para no poder realizar estas correlaciones incluyen la falta de conocimiento en cuanto a los parámetros fisiológicos que son esenciales para la respuesta de la TRC, la falta de comprensión acerca de cómo se relacionan estos parámetros con la probabilidad de mejora de la función cardíaca, y la falta de conocimiento con respecto a la manipulación informada de estos parámetros con técnicas de electroestimulación. Como se describirá, la presente invención proporciona la capacidad de dotar al profesional de una comprensión mejorada de la interacción entre las condiciones de los sustratos, la implementación y administración de la terapia y de la respuesta de la
65 terapia para conseguir unos mejores resultados en los respondedores clínicos y transformar los no respondedores en respondedores clínicos.

A continuación, haciendo referencia a la figura 1, se ilustra un CIED 100 de ejemplo utilizado para la TRC. Dicho CIED 100 de ejemplo incluye un generador de pulsos implantable 102 que está en comunicación eléctrica con un sistema de cables intracardíacos 104.

5 Las partes del sistema de cables intracardíacos 104 se pueden insertar en el corazón del paciente 106 a través de los vasos del sistema venoso superior, tal como la vena capa superior; o mediante otros métodos de acceso al corazón. El sistema de cables intracardíacos 104 incluye uno o más electrodos configurados para producir una señal de electrograma ("EGM") que representa la actividad electrocardíaca detectada en la ubicación del electrodo, entre electrodos separados espacialmente, o entre varias combinaciones de electrodos y una carcasa 108 del generador de pulsos 102, o para administrar pulsos de electroestimulación en la ubicación del electrodo. Opcionalmente, el sistema de cables intracardíacos 104 puede incluir uno o más electrodos configurados para detectar parámetros fisiológicos, como la presión de las cavidades cardíacas, su movimiento, contractibilidad, vibración o temperatura.

15 El sistema de cables 104 puede incluir uno o más electrodos intracardíacos 110-114 colocados en, sobre o alrededor de una o más cavidades cardíacas para detectar las señales eléctricas del corazón del paciente 106 y transmitir pulsos de electroestimulación al corazón 106. Los electrodos intracardíacos 110-114, como los ilustrados en la figura 1, se pueden utilizar para detectar la actividad eléctrica en o para regular el ritmo de una o más cavidades del corazón, incluyendo el ventrículo izquierdo, el ventrículo derecho, la aurícula izquierda y la aurícula derecha. El sistema de cables 104 puede incluir uno o más electrodos de desfibrilación para transmitir choques eléctricos de cardioversión/desfibrilación hacia el corazón.

25 El generador de pulsos 102 incluye circuitería para detectar las arritmias cardíacas y controlar la terapia de electroestimulación o desfibrilación en forma de pulsos de estimulación eléctrica o choques transmitidos al corazón 106 a través del sistema de cables 104. La carcasa 108 del generador de pulsos 102 también sirve como electrodo de detección para registrar los EGM de campo lejano en combinación con varios electrodos intracardíacos 110-114 seleccionables. Un controlador de este tipo está formado por un microprocesador comunicado de forma eléctrica con una memoria para el almacenamiento de programas y datos. Los expertos en la materia conocerán otros diseños de controlador.

30 El generador de pulsos 102, que actúa como controlador, está configurado para operar el CIED 100 de distintos modos programados, definiendo cada modo programado cómo se emiten los pulsos de electroestimulación en respuesta a la actividad electrocardíaca detectada o en ausencia de la actividad electrocardíaca espontánea. La circuitería de comunicaciones también se proporciona para facilitar la comunicación entre el controlador y un dispositivo de comunicación externa, tal como, por ejemplo, una estación de comunicación portátil o cercana a la cama del paciente, una estación que lleve puesta el paciente o un programador externo. La circuitería de comunicaciones también puede facilitar la comunicación unidireccional o bidireccional con uno o más sensores implantados, externos, cutáneos o subcutáneos, fisiológicos o no fisiológicos, dispositivos de entrada de datos del paciente o sistemas de información.

40 El controlador controla la operación general del CIED 100 de conformidad con las instrucciones programadas almacenadas en la memoria. Más específicamente, la circuitería de detección del CIED 100 genera varias señales de las aurículas, ventrículos y de EGM de campo lejano (que indican la trayectoria temporal y la amplitud de la despolarización cardíaca que se produce durante un pulso intrínseco o electroestimulado), de forma individual o en diversas combinaciones, a partir de los voltajes detectados por los electrodos de un canal en particular. El controlador interpreta las señales de EGM detectadas desde los electrodos intracardíacos 110-114 y los electrodos de campo lejano conformados en la carcasa 108 del generador de pulsos 102, y controla la transmisión de pulsos de electroestimulación de conformidad con el modo de electroestimulación programado.

50 Se crea una estructura morfológica para proporcionar un análisis directo y comparativo de los EGM obtenidos con un CIED u otro dispositivo de CRM, y los electrocardiogramas obtenidos con el dispositivo electrocardiógrafo ("ECG") que emplea un sistema de cables superficiales. En particular, se crea un modelo de la actividad electrocardíaca a partir de los ECG obtenidos antes y después de la electroestimulación con un dispositivo de CRM. Así, este modelo transmite la información relacionada con una actividad electrocardíaca global de referencia anómala, los cambios en la actividad electrocardíaca global efectuados por un dispositivo de CRM y la actividad electrocardíaca global deseable que maximiza la fusión de impulsos eléctricos de activación ventricular, garantizando así las máximas probabilidades de mejora en la función cardíaca de bombeo. Aunque los EGM no comparten el mismo punto de vista que el sistema de cables superficiales que se utiliza normalmente con un dispositivo de ECG para registrar la actividad cardíaca global, gracias a una estructura morfológica, el modelo de la actividad cardíaca se puede comparar directamente con los EGM registrados por un CIED. Por lo tanto, los diversos EGM del CIED funcionan como sustitutos morfológicos de las mediciones de ECG superficiales de la actividad electrocardíaca global.

65 La estructura morfológica se denomina estructura de jeroglífico de QRS para realizar las comparaciones del patrón de activación ventricular. En resumen, el complejo de QRS previo a la electroestimulación y posterior a la electroestimulación en cada cable de superficie se deconstruye en cuatro posibles elementos de impulso eléctrico: R, S, Q y QS. Se utilizan las amplitudes absolutas en milivoltios ("mV") y las duraciones en milisegundos ("ms") de todos los elementos de cada complejo QRS para caracterizar los patrones de activación específicos. La activación

ventricular en cada cable de superficie se puede caracterizar por nueve posibles patrones o jeroglíficos de QRS ("glifos"), tal y como se describe a continuación en la tabla 1 y como se ilustra en la figura 2.

TABLA 1

Glifo	Descripción
R	Solo está presente la onda R
RS	Ondas R y S presentes a la misma amplitud
Rs	Ondas R y S presentes, pero la onda R tiene más amplitud
rS	Ondas R y S presentes, pero la onda S tiene más amplitud
QS	Ondas Q y S presentes a la misma amplitud
qR	Ondas Q y R presentes, pero la onda R tiene más amplitud
QR	Ondas Q y R presentes a la misma amplitud
Qr	Ondas Q y R presentes, pero la onda Q tiene más amplitud
QRS	Todas las ondas, Q, R y S están presentes

- 5 Los glifos anteriormente descritos se utilizan para elaborar un lenguaje de símbolos visuales para clasificar una secuencia de activación ventricular. Cada glifo caracteriza un patrón de activación ventricular a partir de un solo punto de vista y las combinaciones de glifos se pueden utilizar para expresar la activación a partir de diversos puntos de vista (dicho de otra forma, una perspectiva global). La amplitud, direccionalidad, duración y otros aspectos de los impulsos eléctricos que integran cada jeroglífico de QRS se pueden analizar de forma numérica para calcular la activación ventricular. Por ejemplo, tras el análisis, la evidencia de un cambio positivo en la activación ventricular (por lo general, las fuerzas de referencia opuestas durante el retardo de la conducción ventricular) puede ilustrar una mejora en la función de bombeo ventricular.
- 10
- 15 La activación ventricular habitual durante el hemibloqueo ventricular izquierdo ("HBVI") se registra como de derecha a izquierda en el plano frontal, de anterior a posterior en el plano horizontal y como eje variable sobre el ECG superficial. Como ejemplo para caracterizar la actividad cardioeléctrica registrada con los cables de superficie en la estructura de jeroglíficos de QRS, este tipo de bloqueo de la conducción ventricular produce una marca jeroglífica estereotípica con fuerzas positivas dominantes en los cables de superficie I, aVL (glifos: R, Rs), fuerzas negativas en aVR (glifo: QS), fuerzas variables en II, III, AVF (glifos: R, Rs, rS, QS), fuerzas negativas dominantes en V1-V2 (glifos: QS, rS), transición en V3-V5 (glifos: de rS a Rs, R) y fuerzas dominantes positivas en V5-V6 (glifos: R, Rs). Otras marcas jeroglíficas de QRS características se pueden crear de forma similar para las distintas formas del bloqueo de conducción ventricular.
- 20
- 25 Los modelos experimentales del HBVI demuestran que la mejora máxima en la función de bombeo ventricular se produce cuando se minimiza la asincronía eléctrica dentro del ventrículo izquierdo por medio de la fusión de los impulsos eléctricos de la activación ventricular. La oposición y anulación de los impulsos eléctricos durante la electroestimulación en diversos sitios produce una evidencia de ECG predecible de fusión de impulsos eléctricos de activación ventricular, caracterizada por un cambio en la direccionalidad de los elementos de impulsos eléctricos de QRS expresados en dos planos ortogonales, un cambio en la amplitud (tal como la aparición, aumento, regresión o disminución) de los elementos de impulsos eléctricos de QRS, y/o un cambio en el tiempo de activación ventricular, representado por la duración del QRS electroimpulsado por TRC ("dQRS") con respecto a una activación de referencia. Por ejemplo, los cambios en el eje eléctrico del plano frontal producen una desviación normal o del eje izquierdo ("DEVEI") que cambia hacia una desviación hacia el eje derecho ("DEVED"). Esta desviación indica la anulación de la activación en el plano frontal, por ejemplo, de derecha a izquierda y de izquierda a derecha. De forma similar, la anulación de la activación en el plano horizontal se indica por un cambio en las fuerzas eléctricas dominantes de anterior a posterior y de posterior a anterior. Dichos cambios direccionales representativos en la activación electroventricular global están correlacionados, pero se pueden manifestar en diferentes medidas dependiendo de las interacciones entre la activación eléctrica de referencia, la activación electroestimulada, los parámetros de control de electroestimulación, la posición de los cables de electroestimulación y otras consideraciones. Una forma alternativa de caracterizar la evidencia de la fusión ventricular es utilizar mediciones regionales o globales de los cambios en la amplitud máxima de las ondas R, S o QS en la dirección esperada, lo que indica la anulación del impulso eléctrico de activación antes y después de la electroestimulación.
- 30
- 35
- 40
- 45 Así mismo, los cambios en las marcas jeroglíficas de QRS se vuelven evidentes a medida que aparecen las fuerzas dirigidas hacia la derecha en los cables con fuerzas dominantes hacia la izquierda. Por ejemplo, los glifos qR, QR y QS sustituyen a los glifos R, Rs o RS en los cables I y aVL. Estos cambios indican la anulación de la activación en el plano frontal (de derecha a izquierda y de izquierda a derecha). Adicionalmente, las fuerzas anteriores aparecen en los cables con fuerzas posteriores dominantes, como se caracteriza con el cambio del glifo QS en el cable V1 por el glifo rS, RS, Rs o R; el cambio del glifo QS o rS en el cable V2 por el glifo RS, Rs o R; el cambio del glifo rS o RS en el cable V3 por el glifo Rs o R; y así sucesivamente. Estos cambios indican la anulación de la activación en el plano horizontal (de anterior a posterior y de posterior a anterior). La información anterior, que engloba las mediciones de los cables de superficie de referencia de la actividad electrocardíaca global y los cambios esperados en dichas mediciones durante la electroestimulación en varios sitios, trasladada a la estructura jeroglífica de QRS, se incorpora
- 50

en un modelo de la actividad electrocardíaca que se puede interpretar con un CIED y se compara con los EGM registrados con ella.

5 Se observa que los cambios esperados en las marcas jeroglíficas de QRS locales y regionales son las más pronunciadas en los cables de ECG de superficie específica: I, aVL y, en especial, V1 y V2, que en el presente documento se denominan "cables principales". Estos cables principales caracterizan la activación ventricular global en los planos frontal y horizontal perpendiculares. Los cables I y aVL indican la activación global en la dirección de derecha a izquierda en el plano frontal, mientras que los cables V1 y V2 indican la activación global en la dirección de anterior a posterior en el plano horizontal. Por lo tanto, un enfoque alternativo al análisis de la activación ventricular global utiliza un modelo de actividad electrocardíaca con información procedente de un conjunto reducido de cables de ECG de superficie (incluyendo solo los cables principales) sin comprometer la precisión. Por consiguiente, un conjunto reducido de cables ejemplar incluye uno o dos cables para evaluar la anulación de los impulsos eléctricos de activación en el plano frontal (tal como los cables I, aVL) y de uno a dos cables en el plano horizontal (tal como los cables V1, V2). Adicionalmente, un conjunto de cables de ECG de superficie incluso más simple, que incluye solo los cables principales I y V1, podría proporcionar alternativamente una potencia observacional suficiente para detectar la anulación del impulso eléctrico de activación en los planos frontal y horizontal.

20 Un método actual para la administración de la terapia de resincronización cardíaca se resume ampliamente en dos fases. En primer lugar, se crea un modelo de la actividad electrocardíaca y se envía a un dispositivo de CRM y, en segundo lugar, los EGM registrados por el dispositivo de CRM se comparan con el modelo proporcionado a tiempo real, de modo que los parámetros de control de electroestimulación se van ajustando continuamente para proporcionar la fusión de impulso eléctrico de activación ventricular global sustancialmente óptima mediante una base continua, de latido en latido o casi continua. El modelo de la actividad electrocardíaca se crea, primero, obteniendo las señales de ECG de los cables de superficie antes y después de la electroestimulación. Estas señales se analizan después para la activación ventricular global. Mediante el uso de la estructura jeroglífica de QRS, los marcadores de la fusión de impulso eléctrico de la activación ventricular global en las señales de ECG obtenidas se transmiten hacia los sustitutos de EGM del CIED para las mediciones de ECG superficiales. Dichos sustitutos se crean a partir de uno o varios glifos de QRS del EGM locales y de campo lejano auxiliares e intracardíacos. Estos sustitutos eliminan la dependencia absoluta posterior de un ECG de superficie o, de forma alternativa, coexisten con las evaluaciones y ajustes periódicos basados en ECG, y son los objetivos finales de la evaluación automática de las terapias de electroestimulación sobre una base específica del paciente.

35 En el método actual anterior, se ejecuta un solo proceso genérico de evaluación de las terapias de electroestimulación. Sin embargo, los análisis han demostrado que los pacientes presentan distintas respuestas a los métodos de terapia de electroestimulación generales para optimizar la fusión de impulso eléctrico, a pesar de los continuos ajustes en los parámetros de electroestimulación. Más específicamente, los análisis de las características de la secuencia de activación ventricular basados en ECG antes y después de la TRC en los pacientes con insuficiencia cardíaca asincrónica ilustran tres fenotipos distintos, mutuamente exclusivos y que abarcan el patrón de respuesta de activación a la TRC. Además, la probabilidad de un paciente de remodelar inversamente y mejorar la función cardíaca puede relacionarse directamente con el fenotipo del patrón de respuesta suscitada. Sabiendo esto, los métodos de la presente invención se pueden utilizar para entender y caracterizar además los patrones de respuesta a las terapias de electroestimulación y utilizar los patrones de respuesta para determinar una probabilidad de mejora de la función cardíaca y maximizar la valoración de las terapias de electroestimulación consiguiendo y manteniendo la evidencia específica del paciente de la fusión de impulso eléctrico a la activación ventricular óptima en función de los patrones de respuesta, maximizando así las probabilidades de mejora de la función cardíaca.

50 En general, la TRC conlleva hacer avanzar los impulsos eléctricos desde dos o más fuentes o sitios de estimulación (tal como el ventrículo derecho y el tramo con un mayor retraso eléctrico del ventrículo izquierdo durante la electroestimulación biventricular). Según los principios de la mecánica de ondas, estas fuentes de impulsos eléctricos se pueden caracterizar por una gran consistencia, pues son temporal y espacialmente constantes. Más específicamente, ya que los impulsos eléctricos comienzan por estímulos de electroestimulación estables y programados a través del controlador del CIED, tienen la misma frecuencia (en número de ondas por unidad de tiempo) que es igual, por ejemplo, a un índice de estimulación constante. De forma similar, ya que los sitios de estimulación y las trayectorias de propagación están fijos anatómicamente hablando, los impulsos eléctricos de activación son espacialmente constantes. Se observa que estas relaciones se aplican a cualquier par de electrodos de estimulación (por ejemplo, entre cables de estimulación de electrodo individuales, entre una pluralidad de electrodos de estimulación en un solo cable, o entre cables con varios electrodos).

60 Un impulso eléctrico de fusión es una composición de los impulsos eléctricos individuales y está influido por la relación y las amplitudes de fase de los distintos impulsos eléctricos. La relación de fase está influida por el tiempo de estimulación (tal como la estimulación simultánea frente a la secuencial), la longitud de la trayectoria y las barreras frente a la propagación de los impulsos eléctricos (tal como un volumen de cicatrices). En general, una consecuencia de la consistencia de los impulsos eléctricos es que la relación de fase relativa entre los impulsos eléctricos es constante o fija. Sin embargo, es posible que se produzcan ciertas variaciones dinámicas en el comportamiento de los impulsos eléctricos debido a la fluctuación de las propiedades de conducción del tejido de

miocardio intercalado. Además, la relación de fase de los impulsos eléctricos se puede alterar mediante la manipulación de los parámetros de control de electroestimulación. Como tal, los impulsos eléctricos de fusión colectiva se pueden manipular por medio de los parámetros de control de electroestimulación para conseguir los patrones específicos deseados correlacionados con las mayores probabilidades de mejora (específicamente, remodelación inversa) y pensados para el paciente en concreto.

De acuerdo con la presente invención, una estructura conceptual que utiliza la mecánica de ondas se proporciona para analizar la propagación de los impulsos eléctricos para realizar el reconocimiento general de la respuesta eficaz o ineficaz a la fusión de impulsos eléctricos de la activación ventricular. Más específicamente, esta estructura proporciona un supuesto teórico para caracterizar los patrones de activación específicos durante el HBVI y la TRC. En este supuesto, la TRC ilustra un ejemplo de gran interferencia de impulsos eléctricos de consistencia entre los impulsos eléctricos de avance individuales desde dos o más fuentes o sitios de estimulación (tal como el ventrículo derecho y el tramo con un mayor retraso eléctrico del ventrículo izquierdo durante la electroestimulación biventricular). Llevando esto un paso más allá que una simple observación efectiva/inefectiva, las características mostradas de interferencia de los impulsos eléctricos según la invención se distinguen en tres fenotipos mutuamente excluyentes y que abarcan el patrón a la respuesta de activación ventricular de la TRC (un fenotipo que responde a la fusión oblicua, un fenotipo que responde a la fusión de cancelación y un fenotipo que no responde a la fusión de suma), como se describe adicionalmente más adelante.

Como se ha descrito anteriormente, un impulso eléctrico de fusión es una composición de impulsos eléctricos individuales y está influido por la relación y las amplitudes de fase de los distintos impulsos eléctricos. Si los impulsos eléctricos que se propagan son opuestos, el patrón de activación resultante de los impulsos eléctricos de fusión refleja una interferencia perjudicial. En este caso, interferencia perjudicial quiere decir que dos impulsos eléctricos opuestos que avanzan tienden a anularse entre sí, a distintos niveles, mediante resta. Así, en este caso, una marca de la secuencia de activación ventricular de referencia del HBVI se sustituirá por una secuencia de activación ventricular electroestimulada de forma efectiva de las mezclas de los impulsos eléctricos que avanzan de forma variablemente opuesta. En este caso, por efectiva se entiende una secuencia de activación que reduce el retardo de la conducción ventricular con respecto al HBVI, un requisito necesario para mejorar la función de bombeo del ventrículo izquierdo ("VI").

Por el contrario, si se observa una exageración de la secuencia de activación de referencia del HBVI durante la TRC se caracteriza por una interferencia útil. En este caso, interferencia útil quiere decir que dos impulsos eléctricos que avanzan se potencian entre sí mediante suma y, por tanto, empeoran el defecto de conducción ventricular de referencia. Esta forma de secuencia de activación ventricular electroestimulada poco eficaz, o fallo de fusión, no reduce el retardo de la conducción ventricular con respecto al HBVI, eliminando así las probabilidades de mejora de la función de bombeo en el VI. Además, en algunos casos, la interferencia útil puede mejorar el retardo de la conducción ventricular subyacente.

Los patrones de interferencia anteriormente descritos se pueden caracterizar por analizar la relación de fase relativa (tiempo relativo de los impulsos eléctricos máximos y mínimos) y las amplitudes de onda relativas de los impulsos eléctricos que se propagan, en comparación con una secuencia de impulsos eléctricos de referencia. Así mismo, un cálculo de la diferencia entre las duraciones del QRS ("dQRS") del impulso eléctrico electroestimulado y el impulso eléctrico de referencia puede reflejar la relación de fase y las amplitudes relativas de los impulsos eléctricos, así como calcular el cambio en la asincronía eléctrica ventricular total. Este cálculo de la diferencia, denominado "difQRS" (o, de forma alternativa, "disQRS"), se puede obtener a partir de un ECG con 12 cables según la fórmula:

$$difQRS - (dQRSe) (dQRSr)$$

La dQRS de referencia ("dQRSr") es una medida del tiempo total de activación eléctrica ventricular de referencia ("TAVr"). La dQRS electroestimulada ("dQRSe") es una medida del tiempo total de activación ventricular electroestimulada ("TAVe"). Por lo tanto, la difQRS es una medición de la diferencia de la activación ventricular total ("TAV") antes y después de la TRC. Cuando la dQRSe es menor que la dQRSr, la difQRS es negativa (menor que cero), lo que indica una reducción de la asincronía eléctrica ventricular total y una resincronización eléctrica más eficiente. Una difQRS cada vez más negativa indica una corrección mayor del retardo de la conducción ventricular de referencia y está asociada a las mayores probabilidades de remodelación inversa con respecto a un valor de la difQRS menos negativo. Por el contrario, cuando la dQRSe es mayor que la dQRSr, la difQRS es positiva (mayor que cero), lo que indica un aumento de la asincronía eléctrica ventricular total y una resincronización eléctrica menos eficiente, que puede correlacionarse con las menores probabilidades de remodelación inversa (en combinación con evidencias adicionales, tal como la ausencia de una carga positiva en la secuencia de activación ventricular, como se describe adicionalmente más adelante). Así mismo, en consecuencia, una difQRS neutra o con valor cero indica que no hay cambio en el TAV. La difQRS también se puede utilizar como una medición del cambio del retardo de la conducción del VI de referencia como respuesta a la TRC. La difQRS tiene en cuenta el retardo de la conducción del VI de referencia, por ejemplo, en términos del tiempo máximo de activación eléctrica del ventrículo izquierdo ("ITAVmáx"). Para cualquier dQRSe, una difQRS mayor (más negativa) supone que la ITAVmáx se ha reducido (desde una dQRSr). Por el contrario, una difQRS menor (más positiva) supone que la ITAVmáx no ha cambiado o se ha prolongado.

Con respecto a los patrones de interferencia y las características de los impulsos eléctricos anteriormente descritos, en los siguientes párrafos se describen tres fenotipos observados de fusión del impulso eléctrico mutuamente excluyentes. La identificación de estos fenotipos puede ayudar a determinar la probabilidad de remodelación inversa y también se puede utilizar para proporcionar las secuencias de evaluación específicas para determinar los parámetros de electroestimulación para la TRC óptima.

Fenotipo de respuesta a la fusión oblicua (asimétrica)

Un impulso eléctrico de fusión oblicuo u asimétrico ilustra una combinación de impulsos eléctricos indirectamente opuestos. En este caso, el término "oblicuo" se refiere a una interferencia de impulsos eléctricos que ni es paralela ni perpendicular. Los impulsos eléctricos individuales se caracterizan por una gran consistencia (frecuencia idéntica), una relación de fase constante pero moderadamente inversa (mayor de -90 grados, pero menor de -180 grados) y amplitudes máximas equivalentes o distintas.

La interferencia de impulsos eléctricos destructora de un fenotipo de impulsos eléctricos de fusión oblicua o asimétrica se caracteriza por la aparición de nuevos impulsos eléctricos del componente QRS y por la regresión de los impulsos eléctricos del componente preexistente en las direcciones esperadas de la anulación del retardo de conducción, lo que indica un cambio efectivo o positivo en la secuencia de activación (en comparación con un impulso eléctrico de referencia medido antes de la TRC). No es necesaria una difQRS negativa (que muestra una reducción de la asincronía eléctrica ventricular total) para caracterizar este fenotipo, pero se suele observar y se ve influida por los parámetros de control de electroestimulación. En algunos pacientes, la difQRS es neutra o reducida (más positiva), a pesar de un cambio positivo de la secuencia de activación en la dirección esperada. Así mismo, el fenotipo de respuesta a la fusión oblicua se suele observar más a menudo en sitios de estimulación de pared laterales.

Las representaciones esquemáticas de los diversos impulsos eléctricos de ejemplo, característicos del fenotipo de impulsos eléctricos de fusión oblicua, se muestran en las figuras 3A-3F. Específicamente, la figura 3A ilustra una salida de los impulsos eléctricos monocámara del ventrículo derecho ("SVD") y una salida de los impulsos eléctricos monocámara del ventrículo izquierdo ("SVI") durante la electroestimulación biventricular simultánea desde un sitio de estimulación lateral. Los dos impulsos eléctricos ilustran una gran consistencia, amplitudes desiguales (SVI mayor que SVD), alineación temporal y una relación antifase. El impulso eléctrico de fusión resultante ilustra un glifo R, que indica un cambio positivo en la activación, y una difQRS ligeramente negativa, que indica una ligera disminución del TAV total. Más adelante se describen adicionalmente los métodos para determinar estas características en comparación con los impulsos eléctricos de referencia.

La figura 3B ilustra un impulso eléctrico de SVD y un impulso eléctrico de SVI durante la electroestimulación biventricular simultánea desde un sitio de estimulación lateral. Los dos impulsos eléctricos ilustran una gran consistencia, amplitudes desiguales (SVI mayor que SVD), desalineación temporal (debido a los diferentes tiempos o trayectorias de conducción) y una relación moderadamente desfasada. El impulso eléctrico de fusión resultante ilustra un glifo RS que indica un cambio positivo en la activación, y una difQRS neutra (de valor cero), que indica que no hay cambios en el TAV total.

La figura 3C ilustra un impulso eléctrico de SVD y un impulso eléctrico de SVI durante la electroestimulación biventricular simultánea desde un sitio de estimulación lateral. Los dos impulsos eléctricos ilustran una gran consistencia, amplitudes desiguales (SVI mayor que SVD), desalineación temporal (debido a los distintos tiempos de conducción, con un retardo del ventrículo izquierdo) y una relación moderadamente desfasada. El impulso eléctrico de fusión resultante ilustra un glifo qR, que indica un cambio positivo en la activación, y una difQRS neutra (de valor cero), que indica que no hay cambios en el TAV total.

La figura 3D ilustra un impulso eléctrico de SVD y un impulso eléctrico de SVI durante la electroestimulación biventricular secuencial (ventrículo izquierdo y, después, ventrículo derecho). Los dos impulsos eléctricos ilustran una gran consistencia, amplitudes desiguales (SVI mayor que SVD), desalineación temporal (debido a la electroestimulación secuencial) y una relación moderadamente desfasada. El impulso eléctrico de fusión resultante ilustra un glifo RS, que indica un cambio positivo en la activación, y una difQRS neutra (de valor cero), que indica que no hay cambios en el TAV total.

La figura 3E ilustra un impulso eléctrico de SVD y un impulso eléctrico de SVI durante la electroestimulación biventricular secuencial (retardo de la activación del ventrículo izquierdo). Los dos impulsos eléctricos ilustran una gran consistencia, amplitudes desiguales (SVI mayor que SVD), desalineación temporal (debido a la latencia de captura o bloqueo de salida del ventrículo izquierdo) y una relación antifase. El impulso eléctrico de fusión resultante ilustra un glifo R, que indica un cambio positivo en la activación, y una difQRS neutra (de valor cero), que indica que no hay cambios en el TAV total.

La figura 3F ilustra un impulso eléctrico de SVD y un impulso eléctrico de SVI durante la electroestimulación biventricular simultánea desde un sitio de estimulación de las venas anteriores. Los dos impulsos eléctricos ilustran una gran consistencia, amplitudes desiguales (SVD mayor que SVI), alineación temporal y una relación antifase

moderada. El impulso eléctrico de fusión resultante ilustra un glifo rS, que indica un pequeño cambio positivo en la activación, y una difQRS ligeramente positiva, que indica un ligero aumento del TAV total.

5 Fenotipo de respuesta a la fusión de cancelación (simétrica)

Un fenotipo de impulso eléctrico de fusión de cancelación o simétrica ilustra una combinación de impulsos eléctricos directamente opuestos. En este caso, la "cancelación" se refiere a una interferencia de impulsos eléctricos que es directamente opuesta (dicho de otra forma, paralela o completamente desfasada). Estos impulsos eléctricos de activación se caracterizan por una gran consistencia (frecuencia idéntica), una relación de gran fase inversa constante (que se acerca a los -180 grados o antifase) y amplitudes máximas de impulso eléctrico equivalentes o similares.

15 El impulso eléctrico de fusión de cancelación o simétrica manifiesta un gran nivel de cancelación. Más específicamente, en dichos casos, donde los impulsos eléctricos que se propagan están completamente desfasados, las crestas de un impulso eléctrico coincidirán con los puntos mínimos de otro impulso eléctrico y se anularán. Así, el impulso eléctrico de fusión que aparece es una reducción compuesta de ambos impulsos eléctricos independientes debido a la resta. La interferencia de impulsos eléctricos destructora de un impulso eléctrico de fusión de cancelación o simétrico se caracteriza por cancelar los impulsos eléctricos del componente QRS dominante, lo que indica un cambio positivo brusco en la secuencia de activación. Todos los componentes de impulso eléctrico de QRS se reducen y la difQRS se maximiza (lo que indica una gran reducción de la asincronía eléctrica ventricular total con respecto al HBVI de referencia).

25 El fenotipo de respuesta a la fusión de cancelación se observa casi exclusivamente en sitios de estimulación de pared laterales. La dQRS suele ser más corta con los respondedores de fusión de cancelación y, como resultado, la difQRS suele ser mayor (más negativa) en cualquier dQRS de referencia en comparación con las difQRS observadas para el fenotipo de impulso eléctrico de fusión oblicua anteriormente descrito. Un gran aumento de la difQRS, que indica una reducción de la asincronía eléctrica ventricular total, es obligatorio y puede ser el único marcador del fenotipo de fusión de cancelación. Además, la regresión del impulso eléctrico, aunque se observa a menudo, no es obligatoria. Por ejemplo, suele ser habitual la regresión de los componentes de impulso eléctrico de QRS menores (subdominantes) y mayores (dominantes) en los cables principales (tal como la regresión R en V1-V3 y la regresión QS/S en V1-V3), aunque no es necesaria.

35 En la figura 4 se muestra una representación esquemática de un fenotipo ejemplar de fusión (simétrica) de cancelación. Específicamente, La figura 4 ilustra un impulso eléctrico de SIED y un impulso eléctrico de SIEI durante la electroestimulación biventricular simultánea desde un sitio de estimulación lateral. Los dos impulsos eléctricos ilustran una gran consistencia, amplitudes similares, alineación temporal y una relación antifase (de 180 grados). El impulso eléctrico de fusión resultante ilustra un glifo qs, que indica un cambio positivo en la activación (regresión en las fuerzas posteriores), y una gran difQRS negativa, que indica una gran disminución del TAV total.

40 Fenotipo no respondedor a la fusión de suma

45 Un fenotipo de impulso eléctrico de fusión de suma ilustra una combinación de impulsos eléctricos en fase (considerados paralelos y sin oposición, donde los máximos y mínimos están alineados). Estos impulsos eléctricos de activación se caracterizan por una gran consistencia (frecuencia idéntica), pero a una relación constante muy en fase, lo que resulta en la suma del impulso eléctrico. La interferencia del impulso eléctrico útil del impulso eléctrico de fusión de suma se caracteriza por la ausencia de cambios de QRS esperados por los cables principales, el aumento de los impulsos eléctricos preexistentes y la difQRS neutra o positiva (lo que indica el aumento del TAV total). No existen evidencias de cambio positivo en la activación con ninguna medición. La consecuencia de estas relaciones es que la secuencia de activación ventricular de referencia queda sin cambios o desmedida ("amplificada").

55 La amplificación implica que el retardo de la conducción ventricular de referencia ha empeorado. Esto puede acompañarse de un valor neutro (sin diferencia) o, más a menudo, positivo de la difQRS, lo que indica un aumento no deseado de la asincronía eléctrica ventricular total (denominada "acumulación del retardo de conducción"). Este patrón de respuesta se observa, más a menudo, con los sitios de estimulación de pared no laterales, pero también se registra en los sitios de estimulación de pared laterales durante la aplicación inapropiada de los parámetros de control de electroestimulación y/o como consecuencia de barreras relacionadas con los sustratos para la activación electroestimulada eficaz de la propagación de impulsos eléctricos.

60 El fenotipo no respondedor a la fusión de suma incluye dos tipos secundarios: un fenotipo de fallo de la fusión verdadero o evidente y un fenotipo de fallo de la fusión oculto. El fenotipo de fallo de la fusión evidente ilustra las interferencias útiles verdaderas, como se ha caracterizado anteriormente. En la figura 5 se muestra una representación esquemática de un fenotipo de fallo de la fusión evidente de ejemplo. Específicamente, La figura 5 ilustra un impulso eléctrico de la SVD y un impulso eléctrico de la SVI durante la electroestimulación biventricular simultánea desde un sitio de estimulación de la vena coronaria media. Los dos impulsos eléctricos ilustran una gran consistencia, amplitudes similares, alineación temporal y una relación en fase (de suma). El impulso eléctrico de

fusión resultante ilustra un glifo de QS constante, que indica que no hay cambio positivo en la activación, y una gran difQRS positiva, que indica un gran aumento del TAV total.

5 El fenotipo de fallo de fusión oculto se distingue en pacientes con formas falsas de interferencia útil. Es decir, a pesar de que ninguna medición registra cambio no positivo en la secuencia de activación, existe una posibilidad de que los cambios en los parámetros de control de electroestimulación pudieran inducir una transformación en una respuesta a la fusión oblicua o a la fusión de cancelación (es decir, una interferencia perjudicial). En particular, como se comenta más adelante, los cambios en el tiempo de la electroestimulación biventricular (tal como de estimulación ventricular simultánea a secuencial) o la selección de una trayectoria de estimulación alternativa mediante el uso de un cable de VI multielectrodo, pueden producir un tiempo de frecuencia del impulso eléctrico suficientemente asíncrono y descubrir un fenotipo de respuesta a la fusión oblicua o de cancelación que anteriormente estuviera oculto. Una respuesta oculta a la fusión puede deberse a los tiempos de conducción ventricular bidireccionales diferenciales, normalmente mayores de izquierda a derecha que de derecha a izquierda, a los bloques de conducción fijos, por ejemplo, debido al volumen de cicatrices, a los bloques de conducción funcionales, a la latencia de captura o bloqueo de salida del ventrículo izquierdo y/o a otros factores conocidos por los expertos en la materia.

La figura 6 ilustra un resumen de las relaciones entre el sitio de estimulación de la electroestimulación, la propagación del impulso eléctrico de activación ventricular, los patrones de interferencia de impulso eléctrico y los fenotipos del patrón de respuesta a la activación ventricular. En particular, la fusión de cancelación se produce durante una relación de fase directamente opuesta, o de 180 grados, entre los impulsos eléctricos (por ejemplo, entre VD1 y VI1), la fusión oblicua se produce durante una relación de fase indirectamente opuesta, o de 90 a 180 grados, entre los impulsos eléctricos (por ejemplo, entre el VD1 y VI2), y la fusión de suma se produce durante una relación de fase en fase, o de 0 a 90 grados, entre los impulsos eléctricos (por ejemplo, entre el VD1 y el VI4). Las interacciones entre estos parámetros ilustrados con respecto a la remodelación inversa se pueden utilizar para formular la valoración automática de TRC específica de los fenotipos de respuesta a la fusión, como se comentará adicionalmente más adelante.

Cada uno de los fenotipos de respuesta a la fusión anteriores se pueden correlacionar, por lo general, con una probabilidad de remodelación inversa y una mejora de la función cardíaca. Además, la identificación del fenotipo correcto de respuesta a la fusión, además de otros parámetros, se puede utilizar para estimar más específicamente las probabilidades de remodelación inversa. Se admite que, si bien no hay un solo parámetro de sustrato, el sitio de estimulación del VI, los parámetros de control de electroestimulación o el patrón de respuesta a la fusión de activación ventricular es suficiente para explicar las probabilidades de remodelación inversa en función de un paciente individual, la investigación indica que las mayores probabilidades de remodelación se observan en los pacientes con combinaciones de parámetros favorables, mientras que las probabilidades más bajas las tienen los pacientes que carecen de muchos parámetros favorables. Así mismo, una representación firme de uno o más parámetros favorables puede superar la ausencia de uno o más parámetros favorables. Al contrario, en algunos casos, un solo parámetro muy negativo (tal como un pequeño tiempo de activación del ventrículo izquierdo) no puede ser superado por ninguna combinación de parámetros favorables. Por ejemplo, la tabla 2 de abajo ilustra las combinaciones características de los parámetros que indican una gran, media o baja probabilidad de remodelación inversa, incluyendo los índices de remodelación global y los índices de remodelación inversa asociados a los fenotipos de fusión oblicua observados y a los fenotipos de fusión de cancelación en dichas condiciones.

Tabla 2

Tipo de probabilidad de remodelación	Características	Índice de remodelación global	Fenotipo de fusión oblicua	Fenotipo de fusión de cancelación
Alta	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Fenotipo de fusión oblicua o de cancelación ✓ Cable lateral ✓ Gran reducción de QRS—>Gran difQRS ✓ La calificación de QRS no importa 	~90 %	~80 %	~90 %
Media	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Fenotipo de fusión oblicua o de cancelación ✓ Cable lateral ✓ Reducción o aumento de QRS pequeño—>Pequeña difQRS o positiva ✓ La calificación de QRS no importa 	65 %	69 %	55 %

45

(continuación)

Tipo de probabilidad de remodelación	Características	Índice de remodelación global	Fenotipo de fusión oblicua	Fenotipo de fusión de cancelación
	✓ Fenotipo de fusión oblicua o de cancelación ✓ Cable no lateral ✓ Calificación de QRS baja (cicatriz) ✓ La difQRS no importa	60 %	70 %	56 %
Baja	✓ Fenotipo de fusión oblicua o de cancelación ✓ Cable no lateral ✓ Calificación de QRS alta (cicatriz) ✓ La difQRS no importa	26 %	27 %	25 %

Haciendo referencia a la tabla 2 anterior, se puede observar que los fenotipos de fusión oblicua y de cancelación (que ilustran la interferencia perjudicial) se asocian con mayores probabilidades de remodelación inversa, mientras que los fenotipos de fallo de fusión evidentes (que ilustran la interferencia útil) se asocian a unas probabilidades sustancialmente reducidas o nulas de remodelación inversa. Además, el efecto de la difQRS en la remodelación inversa es el mayor en los sitios de estimulación de pared laterales y mínimo en los sitios de estimulación de pared no laterales. Es decir, las probabilidades de remodelación son muy indiferentes al valor de la difQRS de los sitios no laterales, como se ilustra en la figura 7. Como resultado, los parámetros de control de electroestimulación de TRC pueden verse afectados por conocer el sitio de estimulación del ventrículo izquierdo. Así mismo, el efecto de la difQRS en cuanto a las probabilidades de remodelación inversa varía por el fenotipo de respuesta a la fusión. Como se muestra en la figura 8, la relación creciente entre la remodelación inversa y una mayor difQRS es más probable de cancelar que con la fusión oblicua. Además, los índices de remodelación durante la fusión oblicua manifiestan una sensibilidad condicional a la difQRS. Por ejemplo, los fenotipos de respuesta a la fusión oblicua en condiciones favorables del sustrato (como pocas cicatrices en el VI) están correlacionadas con unas mayores probabilidades de remodelación, independientemente de la difQRS, mientras que con los fenotipos de fusión oblicua en condiciones del sustrato no favorables (como con muchas cicatrices den el VI), los índices de remodelación son igualmente altos cuando la difQRS es grande (más negativa) pero deficientes cuando la difQRS es pequeña (más positiva). Así mismo, los índices de remodelación durante la fusión de cancelación son muy sensibles a la difQRS. Por ejemplo, los índices de remodelación más altos se observan en la fusión de cancelación con una difQRS grande (más negativa), independientemente de las condiciones del sustrato, mientras que los índices de remodelación más bajos se observan en la fusión de cancelación a una difQRS pequeña, neutra o en aumento.

En consecuencia, la remodelación inversa del ventrículo izquierdo se puede observar como el resultado predecible de una cadena de sucesos de tres etapas específica del paciente. Una primera etapa, o "etapa de sustrato", es fija, y se distingue por un volumen de cicatrices e ITAV_{máx} por medio del uso del método de ECG de referencia, tal y como se describió anteriormente. Una segunda etapa, o "etapa de resultado del procedimiento", indica un cable de VI (lateral frente a no lateral) en el implante, que produce el fenotipo de respuesta a la fusión de ECG específico del paciente. Una tercera etapa, o "etapa de valoración del fenotipo de ECG", hace referencia al tiempo de la cámara que modula el fenotipo de respuesta a la fusión de ECG y la reducción del TAV indicada por la difQRS. Por ejemplo, la tabla 3 de a continuación ilustra los índices de remodelación en función de las tres etapas anteriores.

Tabla 3

Sitio de estimulación lateral			
Sustrato	Fenotipo no respondedor a la fusión	Fenotipo de fusión de ECG + pequeña difQRS	Valorar la difQRS grande
Bueno	40,0 %	Oblicua: 71,8 % Cancelación: 100 %	Oblicua: 96,1 % Cancelación: 100 %
Deficiente	47,6 %	Oblicua: 56,5 % Cancelación: 52,4 %	Oblicua: 57,1 % Cancelación: 87,5 %
Sitio de estimulación no lateral			
Sustrato	Fenotipo no respondedor a la fusión	Fenotipo de fusión de ECG + pequeña difQRS	Valorar la difQRS grande
Bueno	66,6 %	Oblicua: 71,4 % Cancelación: 50,0 %	Oblicua: 42,8 % Cancelación: 50,0 %
Deficiente	40,0 %	Oblicua: 31,2 % Cancelación: 33,3 %	Oblicua: 75,0 % Cancelación: n/a

De conformidad con la tabla 3 anterior, en los pacientes con un buen sustrato, cable lateral y un fenotipo no respondedor a la fusión, el índice de remodelación es del 40 %. Para el mismo paciente con una respuesta a la fusión de ECG valorada (por ejemplo, una respuesta a la fusión inmediata o una respuesta a la fusión transformada de un no respondedor oculto), el índice aumenta a casi al 72 % para un fenotipo de fusión oblicua y al 100 % para un fenotipo de fusión de cancelación. Si cualquiera de los fenotipos de respuesta a la fusión mejora reduciendo el TAV aún más, los índices de remodelación alcanzan el 96,1 % y el 100 %, respectivamente. Estos índices de remodelación de valoración indican que los pacientes con condiciones favorables en el sustrato y con probabilidades buenas de remodelación pueden mejorar posiblemente gracias al sitio del cable del VI y a la valoración de la resincronización eléctrica.

En los pacientes con unas condiciones deficientes del sustrato, un sitio de estimulación lateral y un fenotipo no respondedor a la fusión, el índice de remodelación es bajo (47,6 %). Generar cualquiera de los fenotipos de respuesta a la fusión mejora el índice ligeramente y valorar hacia una gran difQRS del fenotipo de fusión de cancelación aumenta el índice hasta casi el 90 %. En los pacientes con buenas condiciones del sustrato, un sitio de cable del VI no lateral y bien un fenotipo de fusión oblicua o de cancelación, los índices de remodelación son sustancialmente inferiores en comparación con otros pacientes similares con cables laterales. Finalmente, en los pacientes con condiciones deficientes en el sustrato y cables no laterales, los índices de remodelación son bajos independientemente del fenotipo de respuesta a la fusión.

En resumen, el fenotipo de ECG es una medición de salida de TRC específica del paciente, que proporciona evidencia visual inmediata de la presencia o ausencia de la anulación del retardo de la conducción del VI e índices que se pueden calcular numéricamente de la eficiencia de resincronización eléctrica. El fenotipo de fusión se representa utilizando el complejo de QRS deconstruido basado en lenguaje de símbolos. Estos tres tipos secundarios de glifos de fusión se producen utilizando los principios de interferencia durante la propagación de onda. Los fenotipos oblicuos y de cancelación expresan distintos niveles de fusión de impulso eléctrico eficaz y se asocian a mayores probabilidades de remodelación. La eficiencia de la resincronización eléctrica se calcula con la difQRS vinculada al fenotipo de respuesta a la fusión específico del paciente, que enumera la reducción de la asincronía electroventricular (TAV) y se asocia a unas mayores probabilidades de remodelación. Por el contrario, el fenotipo no respondedor a la fusión expresa la suma de los impulsos eléctricos (fallo de fusión), va acompañado de un TAV mayor y de remodelación menor. Los fenotipos de ECG, la eficacia de la resincronización eléctrica y las probabilidades de remodelación inversa se ven influidos enormemente por el sitio del cable del VI. Los dos fenotipos de respuesta a la fusión de ECG se generan más a menudo desde los cables laterales, mientras que el fenotipo no respondedor a la fusión se asocia a los cables no laterales. Para cada fenotipo de respuesta a la fusión, la reducción del TAV (difQRS), las probabilidades de remodelación y las reducciones del volumen del VI son mayores en los cables laterales que en los cables no laterales. El fenotipo de respuesta a la fusión de cancelación, que está acompañado de la difQRS más elevada, las mayores reducciones de los volúmenes del VI y de las mayores probabilidades de remodelación, se genera casi exclusivamente desde los cables laterales. Finalmente, la relación entre la reducción del TAV (mayor difQRS) y las mayores probabilidades de remodelación es más pronunciada en los cables laterales, en comparación con los cables no laterales, y en los fenotipos de respuesta de fusión de cancelación, en comparación con los fenotipos de respuesta a la fusión oblicua.

De conformidad con la presente invención, los métodos para reconocer el fenotipo respondedor a la fusión suelen incluir la elaboración de un modelo de la actividad electrocardíaca global utilizando la estructura analítica de ECG anteriormente descrita transmitida a los sustitutos de EGM basado en CIED y analizando las características de los impulsos eléctricos en búsqueda de los criterios que indican un fenotipo de fusión específico.

Más específicamente, como se muestra en la figura 9, se analiza una activación ventricular de referencia (bloque del proceso 200), utilizando la metodología de ECG de superficie, para determinar las marcas jeroglíficas de QRS, las mediciones globales de la activación ventricular y la duración del QRS. A continuación, la electroestimulación monocámara del ventrículo derecho y del ventrículo izquierdo (bloque del proceso 202) y las respectivas secuencias de activación ventricular se analizan (bloque del proceso 204) utilizando la metodología de ECG de superficie para determinar las marcas jeroglíficas de QRS, las mediciones globales de la activación ventricular y las duraciones de QRS electroestimuladas. Después de la electroestimulación monocámara, se inicia la electroestimulación biventricular (bloque del proceso 206) y se analiza una secuencia de activación ventricular electroestimulada (bloque del proceso 208) utilizando la metodología de jeroglíficos del QRS para determinar las marcas jeroglíficas del QRS, las mediciones globales de la activación ventricular y las duraciones de QRS electroestimuladas. Durante la electroestimulación biventricular simultánea, la difQRS se determina entre la dQRS y la dQRS de referencia (bloque del proceso 210). Después de determinar la difQRS, la secuencia de activación ventricular de referencia se compara con la secuencia de activación ventricular electroestimulada (bloque del proceso 212) y se realiza la determinación de si se cumplen los parámetros que indican el fenotipo de respuesta a la fusión oblicua (asimétrica) (bloque del proceso 214). Si es así, se identifica el fenotipo de respuesta a la fusión oblicua (bloque del proceso 216) y se completa el proceso de identificación (bloque del proceso 218). En caso negativo, se determina si se cumplen los parámetros que indican el fenotipo de respuesta a la fusión de cancelación (simétrica) (bloque del proceso 220). Si se cumplen dichos parámetros, se identifica el fenotipo de respuesta a la fusión de cancelación (bloque del proceso 222) y se completa el proceso de identificación (bloque del proceso 218). En caso negativo, se determina si se cumplen los parámetros que indican el fenotipo de respuesta no respondedor a la fusión (bloque del proceso 224). Si

se cumplen dichos parámetros, se identifica el fenotipo no respondedor a la fusión (bloque del proceso 226) y se completa el proceso de identificación (bloque del proceso 218).

5 El conjunto de parámetros que indican el fenotipo de respuesta a la fusión oblicua incluyen: la aparición de fuerzas nuevas dirigidas de forma anterior (ondas R) en los cables principales (como el V1-V3); con/sin la regresión de las fuerzas dirigidas posteriormente (ondas QS, S) en los cables principales (como el V1-V3); con/sin la regresión de las fuerzas dirigidas hacia la izquierda (ondas R) en los cables principales (tal como I, aVL); con/sin la aparición de fuerzas dirigidas hacia la derecha (Q, QS) en los cables principales (tal como I, aVL); la difQRS es negativa, neutra o positiva.

10 El conjunto de parámetros que indica el fenotipo de respuesta a la fusión de cancelación incluye: que no aparezcan nuevos componentes de impulsos eléctricos de QRS en la dirección esperada de anulación de la activación con los cables principales; la regresión de las fuerzas dirigidas posteriormente (ondas QS, S) en los cables principales (tal como el V1-V3); con/sin regresión de las fuerzas dirigidas de forma anterior (ondas, R, r) en los cables principales (como el V1-V3); con/sin regresión de las fuerzas hacia la izquierda (ondas R) o la amplificación de las fuerzas hacia la derecha (ondas QS, S) en los cables principales (tal como I, aVL); el valor de la difQRS es negativo.

15 El conjunto de parámetros que indica el fenotipo no respondedor a la fusión incluye que no aparezcan nuevos componentes de impulso eléctrico de QRS en la dirección esperada de la anulación de la activación por parte de los cables principales; la ausencia o regresión mínima de los componentes de impulso eléctrico existentes en la dirección esperada de la anulación de la activación por parte de los cables principales; la amplificación de los componentes de impulso eléctrico de QRS existentes (opuestos a la dirección esperada de anulación de la activación); el valor de la difQRS es neutro o positivo.

20 Cuando se identifica el fenotipo de respuesta a la fusión (como se indica al completar el proceso de la figura 9), se inicia un proceso, específico del fenotipo identificado, para valorar los parámetros de control de electroestimulación y conseguir la activación de fusión óptima. Los ajustes de los parámetros de control de ejemplo incluyen la manipulación del intervalo atrioventricular electroestimulado ("IAVe"), tal como mediante el acortamiento, o la temporización de la electroestimulación biventricular ("BV") programada de forma secuencial, mediante el uso de un intervalo de tiempo ventrículo-ventrículo o "V-V", tal como mediante la estimulación del ventrículo retardado eléctricamente a intervalos fijos o variables antes del ventrículo activado primero. Así mismo, en algunos casos, la optimización de un fenotipo específico de respuesta a la fusión puede mejorar, en algunos pacientes, mediante el uso de un cable de VI multielectrodo, como se describe adicionalmente más adelante.

25 En la figura 10 se proporciona un resumen de un proceso de ejemplo para valorar la fusión de activación óptima en los respondedores a la fusión oblicua. El objetivo general de este proceso es identificar una combinación de ajustes de control de electroestimulación que consiga la fusión oblicua y la resincronización atrioventricular óptimas. Debido a la relación entre el IAVe, la temporización del ventrículo derecho y la estimulación del ventrículo izquierdo, y la corrección del retardo de conducción del ventrículo izquierdo, este proceso puede llevarse a cabo a través de dos secuencias principales: la optimización de la electroestimulación biventricular (en particular, el tiempo de activación del VI) y la optimización del IAVe. Se entiende que las etapas del proceso de la figura 10 descritas anteriormente resumen, en general, este enfoque y no son detalladas.

30 En primer lugar, la electroestimulación BV simultánea se lleva a cabo (en el bloque del proceso 228), a un IAVe fijo (por ejemplo, a 100 ms, o al 50 % del IAV intrínseco, "IAVi"). En algunos casos, la electroestimulación BV simultánea llevada a cabo a partir del proceso de identificación de la figura 9 puede continuar. Después, se crea un registro de las mediciones de la secuencia de activación (bloque del proceso 230), como se muestra en la figura 11, que incluye las mediciones o medidas de salida de la secuencia de activación de un impulso eléctrico de referencia (por ejemplo, obtenidas antes de la electroestimulación) y el impulso eléctrico creado por la electroestimulación BV simultánea anterior. Dichas mediciones incluyen, aunque no se limitan necesariamente a, la amplitud máxima de la onda R desde el cable principal V1, el cambio en la amplitud de la onda R desde la referencia, la respuesta del glifo de QRS, la duración del QRS y la difQRS. El registro de las mediciones de la secuencia de activación puede incluir, en primer lugar, mediciones de referencia, de forma que las mediciones del impulso eléctrico de fusión observadas se pueden comparar visualmente (en términos del cambio de la amplitud de la onda R y de la difQRS) o resumirse de forma numérica gracias al procesador. De acuerdo con el registro de las mediciones de la secuencia de activación de ejemplo de la figura 11, el impulso eléctrico de referencia no incluye onda R (y, por lo tanto, hay una amplitud de la onda R de 0 mV), un glifo QS y una dQRS de 200 ms, mostrados en la fila 1. La electroestimulación BV simultánea ejecutada en el bloque del proceso 228 creó un impulso eléctrico de fusión que presentó una amplitud máxima de la onda R de 2 mV, un cambio de 2 mV en la amplitud de la onda R, un glifo rS, una dQRS de 200 ms y una difQRS de 0 ms, como se muestra en la fila 2. De acuerdo con este ejemplo, se puede observar que, durante la electroestimulación BV simultánea, se produce la aparición de la onda R y la regresión de la onda S, como se ilustra por la transformación de un glifo QS en un glifo rS, indicando así la fusión oblicua.

35 A continuación, la electroestimulación BV secuencial repetitiva se lleva a cabo a un IAVe fijo (bloque del proceso 232), tal como a 100 ms, donde el intervalo de tiempo V-V aumenta de forma progresiva, es decir, el tiempo de la estimulación del ventrículo izquierdo avanza progresivamente con respecto a la estimulación del ventrículo derecho

en valores progresivos (tal como en +10 ms, +20 ms, +30 ms, etc.). Las mediciones del impulso eléctrico de fusión en cada repetición se identifican y registran en el registro de las mediciones de la secuencia de activación (bloque del proceso 234). A modo de ejemplo, la figura 11 muestra que la electroestimulación BV secuencial con una activación del VI de +10 ms creó un impulso eléctrico de fusión que presentó una amplitud máxima de la onda R de 5 mV, un cambio de 5 mV en la amplitud de la onda R, un glifo RS, una dQRS de 180 ms y una difQRS de -20 ms, como se muestra en la fila 3. La electroestimulación BV secuencial con una activación del VI de +20 ms creó un impulso eléctrico de fusión que presentó una amplitud máxima de la onda R de 8 mV, un cambio de 8 mV en la amplitud de la onda R, un glifo Rs, una dQRS de 170 ms y una difQRS de -30 ms, como se muestra en la fila 4. La electroestimulación BV secuencial con una activación del VI de +30 ms creó un impulso eléctrico de fusión que presentó una amplitud máxima de la onda R de 10 mV, un cambio de 10 mV en la amplitud de la onda R, un glifo R, una dQRS de 220 ms y una difQRS de +20 ms, como se muestra en la fila 5. Puede observarse que, en este ejemplo, durante la electroestimulación secuencial, la amplitud de la onda R aumenta progresivamente y la onda S disminuye, lo que indica la anulación progresiva del defecto de conducción de referencia (de anterior a posterior y de posterior a anterior).

Después, se estudian las mediciones de salida de la secuencia de activación de cada configuración de electroestimulación BV secuencial (bloque del proceso 236) para identificar la configuración de control de electroestimulación, en particular, el tiempo de activación del VI, que consigue el impulso eléctrico óptimo del fenotipo de fusión, caracterizado por una evidencia máxima de cambio positivo en la activación (como se indica por los glifos QRS), en la dQRS electroestimulada mínima, produciendo la difQRS negativa más grande (aumentada). Así, haciendo de nuevo referencia al registro de las mediciones de ejemplo mostrado en la figura 11, la electroestimulación BV secuencial con una activación del VI de +20 ms (mostrada en la fila 4) presentó el impulso eléctrico de fusión oblicua óptimo, determinado por un cambio positivo en la activación, la dQRS mínima y la difQRS más negativa (la reducción más grande del TAV total). Se observa que, ya que los impulsos eléctricos de fusión oblicua pueden presentar un cambio positivo en la secuencia de activación, acompañados por una difQRS neutra o reducida, los ajustes de control de la electroestimulación óptima en dichas condiciones pueden ser aquellas que solo producen la dQRS electroestimulada mínima en algunos casos (TAV total es neutro o mayor, a pesar del cambio positivo en la secuencia de activación).

Cuando se determina el tiempo de activación óptimo del VI en el bloque del proceso 236, se lleva a cabo la electroestimulación BV simultánea repetitiva (bloque del proceso 238), donde el IAVE cambia progresivamente en valores progresivos (tal como 120 ms, 100 ms, 80 ms, 60 ms, etc.). Las mediciones del impulso eléctrico del fenotipo de fusión en cada repetición se identifican y registran (bloque del proceso 240) en un registro de las mediciones de la secuencia de activación que incluye, al menos, las mediciones del impulso eléctrico de referencia. A modo de ejemplo, la figura 12 ilustra un registro de las mediciones de la secuencia de activación con un impulso eléctrico de referencia que no presentaba onda R (y, por lo tanto, una amplitud de la onda R de 0 mV), un glifo QS y una dQRS de 200 ms, como se muestra en la fila 1. La electroestimulación BV simultánea con un IAVE de 120 ms creó un impulso eléctrico de fusión que presentó una amplitud máxima de la onda R de 2 mV, un cambio de 2 mV en la amplitud de la onda R, un glifo rS, una dQRS de 200 ms y una difQRS de 0 ms, como se muestra en la fila 2. La electroestimulación BV simultánea con un IAVE de 100 ms creó un impulso eléctrico de fusión que presentó una amplitud máxima de la onda R de 7 mV, un cambio de 7 mV en la amplitud de la onda R, un glifo RS, una dQRS de 180 ms y una difQRS de -20 ms, como se muestra en la fila 3. La electroestimulación BV simultánea con un IAVE de 80 ms creó un impulso eléctrico de fusión que presentaba una amplitud máxima de la onda R de 8 mV, un cambio de 8 mV en la amplitud de la onda R, un glifo Rs, una dQRS de 170 ms y una difQRS de -30 ms, como se muestra en la fila 4. La electroestimulación BV simultánea con un IAVE de 60 ms creó un impulso eléctrico de fusión que presentó una amplitud máxima de la onda R de 10 mV, un cambio de 10 mV en la amplitud de la onda R, un glifo R, una dQRS de 220 y una difQRS de +20, como se muestra en la fila 5.

Después, se estudian las mediciones de salida de la secuencia de activación de cada ajuste de electroestimulación simultánea (bloque del proceso 242) para identificar el ajuste de control de electroestimulación, en particular, el IAVE, que consigue el impulso eléctrico de fusión óptimo, caracterizado por una evidencia máxima de cambio positivo en la activación (como se indica por los glifos QRS), en la dQRS electroestimulada mínima, produciendo la difQRS negativa más grande (aumentada). Así, haciendo referencia de nuevo al registro de las mediciones de ejemplo de la figura 12, la electroestimulación BV simultánea con un IAVE de 80 ms (ilustrada en la fila 4) presentó el impulso eléctrico óptimo del fenotipo de fusión oblicua, como se determinó mediante el cambio positivo en la activación, la dQRS mínima y la difQRS más negativa. Como se ha indicado más arriba, ya que los impulsos eléctricos de fusión oblicua pueden presentar un cambio positivo en la secuencia de activación, acompañado de una difQRS neutra o reducida, los ajustes de control de la electroestimulación óptima en dichas condiciones pueden ser aquellos que solo producen la dQRS electroestimulada mínima en algunos casos.

Cuando se determina el ajuste del IAVE óptimo en el bloque del proceso 242, se lleva a cabo una comprobación adicional del IAVE (bloque del proceso 244). Esta comprobación adicional garantiza que el IAVE óptimo determinado en el bloque 242 cumple con las condiciones de detección y electroestimulación de las aurículas, como se especifica en divulgaciones anteriores. Por ejemplo, un IAVE seleccionado puede que no cumpla con dichas condiciones si la duración es demasiado corta (como el IAVE de 60 ms de la fila 5 de la figura 12). Si el IAVE seleccionado no cumple con dichas condiciones, se selecciona el siguiente IAVE "mejor" examinando las mediciones de salida de la

secuencia de activación (bloque del proceso 246). Si el IAVe cumple con las condiciones de detección y electroestimulación de las aurículas, el tiempo de activación del VI y el IAVe seleccionados se utilizan como ajustes finales de control de la electroestimulación para la TRC (bloque del proceso 248). Así, de conformidad con el método anterior, los ajustes de control de electroestimulación final para la fusión oblicua óptima pueden ser aquellos que cumplan con las siguientes condiciones: maximizar la evidencia del cambio positivo en la secuencia de activación del fenotipo de respuesta a la fusión oblicua; minimizar la dQRS electroestimulada; maximizar la difQRS negativa (aumentada) o la difQRS positiva mínima (reducida); y cumplir con los requisitos de IAVe óptimo en condiciones de detección y electroestimulación de las aurículas.

Se detecta que el cambio en las mediciones de la secuencia de activación durante la valoración de los parámetros de control de electroestimulación (IAVe, estimulación biventricular secuencial y/u otras manipulaciones conocidas por los expertos en la técnica) puede presentar tendencias y comportamientos predecibles, por lo general. Por ejemplo, por lo general, es cierto que en los extremos del VI, antes de la activación del VD, la amplitud de R y la dQRS electroestimulada están en sus valores máximos, lo que indica la anulación total de la activación y el aumento de la asincronía eléctrica ventricular total. Sin embargo, el cambio en las mediciones de la secuencia de activación durante la valoración de los parámetros de control de electroestimulación también demuestra una heterogeneidad sustancial intrapaciente y entre pacientes. Por ejemplo, las figuras 13A-13D ilustran las curvas de respuesta a las mediciones de activación de ejemplo específicas del paciente en términos de la aparición de la onda R en comparación con la difQRS. Como se muestra en la figura 13A, algunos pacientes presentan una curva de respuesta a las mediciones de activación del fenotipo de fusión oblicua, relativa a los cambios repetitivos en los parámetros de tiempo, mientras que otros presentan un solo punto pivote de las mediciones del fenotipo de fusión oblicua, asociado en cada lado a una fusión inadecuada o por sobrecorrección.

Se entiende que las mediciones de la secuencia de activación presentadas en las figuras 11 y 12, aunque son precisas para determinar la fusión del impulso eléctrico óptimo, son simplemente representativas. También se pueden recopilar varias mediciones adicionales, suficientes para permitir el cálculo preciso de los cambios en la respuesta del glifo QRS durante la secuencia de valoración de fusión. De forma similar, se entiende que también se puede crear un registro de las mediciones del cambio de la secuencia de activación paralela utilizando métodos similares y lógica para los glifos del CIED, que sirve como sustituto cuantitativo de los glifos fundamentales de ECG de superficie. Además, en algunos casos, los dos procesos de valoración anteriores se pueden llevar a cabo en paralelo para perfeccionar aún más los parámetros de control de electroestimulación del paciente individual. Un enfoque ejemplar, en este caso, variaría de forma repetitiva la electroestimulación biventricular secuencial en todos los valores del IAVe permitido. Esto aumentaría el número de puntos de datos en el registro de las mediciones del cambio en la secuencia de activación y perfeccionaría los parámetros de control de electroestimulación óptimos del paciente individual. Así mismo, los resultados de estos procesos de valoración paralelos pueden integrarse totalmente en la valoración de IAVe óptima durante las condiciones de detección y electroestimulación de las aurículas.

En la figura 14 se proporciona un resumen de un proceso ejemplar para valorar la fusión de activación óptima en los respondedores de fusión de cancelación (simétrica). El objetivo general de este proceso es identificar una combinación de ajustes de control de electroestimulación que consiga la fusión de cancelación y la resincronización atrioventricular óptimas. Este proceso de optimización de la fusión de cancelación puede llevarse a cabo con una lógica y estructura similares, tal y como se ha descrito anteriormente con respecto a la fusión oblicua, pero puede incluir diferentes parámetros de operación y mediciones de salida del cambio de la secuencia de activación. Continuando con la lógica descrita anteriormente, debido a la relación entre el IAVe, la temporización del ventrículo derecho y la estimulación del ventrículo izquierdo, y la corrección del retardo de conducción del ventrículo izquierdo, este proceso puede llevarse a cabo a través de dos secuencias principales: la optimización de la electroestimulación biventricular y la optimización del IAVe. Se entiende que las etapas del proceso de la figura 14 descritas anteriormente resumen, en general, este enfoque y no son detalladas.

En primer lugar, la electroestimulación BV simultánea se lleva a cabo (en el bloque del proceso 250), a un IAVe fijo (por ejemplo, a 100 ms, o al 50 % del IAVi). En algunos casos, la electroestimulación BV simultánea llevada a cabo a partir del proceso de identificación de la figura 8 puede continuar. Después, se crea (bloque del proceso 252) un registro de las mediciones de la secuencia de activación, como se muestra en la figura 15, que incluye las mediciones o medidas de salida de la secuencia de activación de un impulso eléctrico de referencia y el impulso eléctrico creado por la electroestimulación BV simultánea. Dichas mediciones pueden incluir, aunque no se limitan necesariamente a, la amplitud máxima de la onda QS desde los cables principales V1-V3, el cambio en la amplitud de la onda QS desde la referencia, la respuesta del glifo QRS, la duración del QRS y la difQRS. En algunos casos, en este proceso las mediciones de la onda S pueden sustituirse por mediciones de la onda QS. De acuerdo con el registro de las mediciones de la secuencia de activación de ejemplo de la figura 15, el impulso eléctrico de referencia presentó una amplitud de la onda QS de 10 mV, un glifo QS y una dQRS de 200 ms, como se muestra en la fila 1. La electroestimulación BV simultánea ejecutada en el bloque del proceso 250 creó un impulso eléctrico de fusión que presentó una amplitud de la onda QS de 9 mV, un cambio de -1 mV en la amplitud de la onda QS, un glifo QS, una dQRS de 180 ms y una difQRS de -20 ms, como se muestra en la fila 2.

A continuación, la electroestimulación BV secuencial repetitiva se lleva a cabo a un IAVe fijo (bloque del proceso

254), tal como a 100 ms, donde el tiempo de la estimulación del ventrículo izquierdo avanza progresivamente con respecto a la estimulación del ventrículo derecho en valores progresivos (tal como en +10 ms, +20 ms, +60 ms, etc.). Las mediciones del impulso eléctrico de fusión en cada repetición se identifican y registran en el registro de las mediciones de la secuencia de activación (bloque del proceso 256). A modo de ejemplo, la figura 15 muestra que la electroestimulación BV secuencial con una activación del VI de +10 ms creó un impulso eléctrico de fusión que presentó una amplitud de la onda QS de 6 mV, un cambio de -4 mV en la amplitud de la onda QS, un glifo QS, una dQRS de 160 ms y una difQRS de -40 ms, como se muestra en la fila 3. La electroestimulación BV secuencial con una activación del VI de +20 ms creó un impulso eléctrico de fusión que presentó una amplitud de la onda QS de 4, un cambio de -6 mV en la amplitud de la onda QS, un glifo QS, una dQRS de 150 ms y una difQRS de -50 ms, como se muestra en la fila 4. La electroestimulación BV secuencial con una activación del VI de +60 ms creó un impulso eléctrico de fusión que presentó una amplitud de la onda QS de 0, un cambio de -10 mV en la amplitud de la onda QS, un glifo R, una dQRS de 200 ms y una difQRS de 0 ms (lo que indica sobrecorrección), como se muestra en la fila 5. Puede observarse que, en este ejemplo, durante la electroestimulación secuencial, la regresión QS se amplifica progresivamente, lo que indica una anulación progresiva del defecto de conducción de referencia (de anterior a posterior y de posterior a anterior).

Después, se estudian las mediciones de salida de la secuencia de activación de cada configuración de electroestimulación BV secuencial (bloque del proceso 258) para identificar la configuración de control de electroestimulación, en particular, el tiempo de activación del VI, que consigue el impulso eléctrico de fusión óptimo, caracterizado por una evidencia máxima de cambio positivo en la activación (como se indica por la regresión de los glifos QRS), en la dQRS electroestimulada mínima, produciendo la difQRS negativa más grande (aumentada). A diferencia de los respondedores de fusión oblicua, una difQRS mayor es el único requisito obligatorio para evidenciar el cambio positivo de la secuencia de activación durante la fusión de cancelación. Así mismo, a diferencia de los respondedores de fusión oblicua, los cambios del glifo QRS no presentan la aparición de nuevos impulsos eléctricos de QRS. En su lugar, los cambios del glifo QRS se limitan a la regresión de las fuerzas dirigidas hacia la izquierda y posteriormente (en particular, las ondas QS, S). Por lo tanto, para los respondedores de fusión de cancelación, los mejores ajustes de control de la electroestimulación en estas condiciones son aquellos que producen el mayor valor de la difQRS negativo (o una dQRS electroestimulada mínima).

Así, haciendo de nuevo referencia al registro de las mediciones de ejemplo mostrado en la figura 15, la electroestimulación BV secuencial con una activación del VI de +20 ms (mostrada en la fila 4) presentó el impulso eléctrico del fenotipo de fusión de cancelación óptimo, como se determinó por la dQRS mínima y la difQRS más negativa. Se observa que, con este parámetro de electroestimulación, el glifo QRS quedó sin cambios, pero la amplitud disminuyó en 60 % y la dQRS electroestimulada disminuyó en 25 % (provocando así la "cancelación"). En este ejemplo, un menor nivel de electroestimulación biventricular secuencial (activación del VI de +10 ms) produjo evidencias menos claras de cambio positivo en la activación (regresión de QS), una dQRS electroestimulada más larga y una difQRS menor (menos negativa), mientras que un mayor nivel de electroestimulación biventricular secuencial (activación del VI de +60 ms) produjo una anulación total de la activación (indicada por el glifo R monotónico), la cancelación de la transformación del fenotipo de fusión oblicua, una mayor dQRS electroestimulada y un valor positivo de la difQRS. El mayor nivel también produjo un aumento no deseado de la asincronía electroventricular total y la supresión total del fenotipo de fusión de cancelación.

Cuando se determina el tiempo de activación óptimo del VI en el bloque del proceso 258, se lleva a cabo la electroestimulación BV simultánea repetitiva (bloque del proceso 260), donde el IAVe cambia progresivamente en valores en aumento (tal como 130 ms, 120 ms, 100 ms, 80 ms, etc.). Las mediciones del impulso eléctrico de fusión en cada repetición se identifican y registran (bloque del proceso 262) en un registro de las mediciones de la secuencia de activación que incluye, al menos, las mediciones del impulso eléctrico de referencia (y puede o no incluir las mediciones de la electroestimulación BV secuencial). A modo de ejemplo, la figura 16 ilustra un registro de las mediciones de la secuencia de activación con un impulso eléctrico de referencia que presentó una amplitud de la onda QS de 10 mV, un glifo QS y una dQRS de 200 ms, como se muestra en la fila 1. La electroestimulación BV simultánea con un IAVe de 130 ms creó un impulso eléctrico de fusión de cancelación que presentó una amplitud de la onda QS de 11 mV, un cambio de 1 mV en la amplitud de la onda QS, un glifo QS, una dQRS de 180 ms y una difQRS de -20 ms, como se muestra en la fila 2. La electroestimulación BV simultánea con un IAVe de 120 ms creó un impulso eléctrico de fusión de cancelación que presentó una amplitud de la onda QS de 7 mV, un cambio de -3 mV en la amplitud de la onda QS, un glifo QS, una dQRS de 165 ms y una difQRS de -35 ms, como se muestra en la fila 3. La electroestimulación BV simultánea con un IAVe de 110 ms creó un impulso eléctrico de fusión de cancelación que presentó una amplitud de la onda QS de 5 mV, un cambio de -5 mV en la amplitud de la onda QS, un glifo QS, una dQRS de 150 ms y una difQRS de -50 ms, como se muestra en la fila 4. La electroestimulación BV simultánea con un IAVe de 80 ms creó una cancelación de la transformación del impulso eléctrico de fusión oblicua que manifestó la eliminación de la onda QS (como se indicó con una amplitud de la onda QS de 0 mV, un cambio de -10 mV en la amplitud de la onda QS) la aparición de un nuevo glifo R, una dQRS de 200 ms y una difQRS de 0 ms, como se muestra en la fila 5.

Después, se estudian las mediciones de salida de la secuencia de activación de cada ajuste de electroestimulación simultánea (bloque del proceso 264) para identificar el ajuste de control de electroestimulación, en particular, el IAVe, que consigue el impulso eléctrico de fusión óptimo, caracterizado por una evidencia máxima de cambio

- positivo en la activación (como se indica por los glifos QRS), en la dQRS electroestimulada mínima, produciendo la difQRS negativa más grande (aumentada). Como se ha indicado más arriba, ya que los impulsos eléctricos de fusión de cancelación pueden no presentar un cambio positivo en la secuencia de activación, acompañados de una difQRS neutra o reducida o de una regresión observable en los glifos QRS, los ajustes de control de la electroestimulación
- 5 óptima en dichas condiciones pueden ser aquellos que producen la difQRS más negativa. Así, haciendo referencia de nuevo al registro de las mediciones de ejemplo de la figura 16, la electroestimulación BV simultánea con un IAVE de 100 ms (ilustrada en la fila 4) presentó el impulso eléctrico óptimo de fusión de cancelación, como se determinó por la dQRS mínima y la difQRS más negativa.
- 10 Cuando se determina el ajuste del IAVE óptimo en el bloque del proceso 264, se lleva a cabo una comprobación adicional del IAVE (bloque del proceso 266). Esta comprobación adicional garantiza que el IAVE óptimo determinado en el bloque del proceso 242 cumple con las condiciones de detección y electroestimulación de las aurículas. Por ejemplo, un IAVE seleccionado puede que no cumpla con dichas condiciones si la duración es demasiado corta (como el IAVE de 80 ms de la fila 5 de la figura 16). Si el IAVE seleccionado no cumple con dichas condiciones, se
- 15 selecciona el siguiente IAVE "mejor" examinando las mediciones de salida de la secuencia de activación (bloque del proceso 268). Si el IAVE cumple con las condiciones de detección y electroestimulación de las aurículas, el tiempo de activación del VI y el IAVE seleccionados se utilizan como ajustes finales de control de la electroestimulación para la TRC (bloque del proceso 270). Así, de conformidad con el método anterior, los ajustes de control de electroestimulación final para la fusión de cancelación óptima pueden ser aquellos que cumplan con las siguientes
- 20 condiciones: maximizar la evidencia del cambio positivo en la secuencia de activación, ilustrada por la regresión de las fuerzas dirigidas posteriormente (ondas QS, S) en los cables principales V1-V3; minimizar la dQRS electroestimulada; maximizar la difQRS negativa (aumentada); y cumplir con los requisitos de IAVE óptimo en condiciones de detección y electroestimulación de las aurículas.
- 25 Como se ha descrito anteriormente con respecto a la fusión oblicua, se detecta que el cambio en las mediciones de la secuencia de activación durante la valoración de los parámetros de control de electroestimulación (IAVe, la estimulación BV secuencial y otras manipulaciones conocidas por los expertos en la materia) presentan tendencias y comportamientos que, por lo general, se pueden predecir, pero que también demuestran una heterogeneidad
- 30 sustancial intrapaciente y entre pacientes. Por ejemplo, en algunos pacientes, una combinación específica de IAVE y electroestimulación BV secuencial será necesaria para conseguir la fusión óptima del impulso eléctrico. Del mismo modo, en otros pacientes similares, una variación de solo el IAVE durante la electroestimulación BV simultánea puede conseguir la fusión de cancelación óptima. También es posible que, en otros pacientes, será necesaria una combinación específica de parejas de electrodos del VI, IAVE y electroestimulación biventricular secuencial para conseguir la fusión óptima de los impulsos eléctricos.
- 35 Así mismo, se entiende que las mediciones de la secuencia de activación presentadas en las figuras 15 y 16, aunque son precisas para determinar la fusión del impulso eléctrico óptimo, son simplemente representativas. También se pueden recopilar varias mediciones adicionales, suficientes para permitir el cálculo preciso de los cambios en la respuesta del glifo QRS durante la secuencia de valoración de fusión. De forma similar, se entiende
- 40 que también se puede crear un registro de las mediciones del cambio de la secuencia de activación paralela utilizando métodos similares y lógica para los glifos del CIED, que sirve como sustituto cuantitativo de los glifos fundamentales de ECG de superficie. Además, en algunos casos, los dos procesos de valoración anteriores se pueden llevar a cabo en paralelo para perfeccionar aún más los parámetros de control de electroestimulación del paciente individual, como se ha comentado anteriormente con respecto a la fusión oblicua.
- 45 Continuando con los enfoques lógicos y analíticos descritos anteriormente, en la figura 17 se proporciona un proceso de ejemplo para identificar los fenotipos de respuesta a la fusión ocultos. El objetivo general de este proceso es identificar pacientes con formas falsas de enmascaramiento de la interferencia perjudicial como fenotipo no respondedor a la fusión. En general, esto se puede conseguir cambiando los parámetros de control de electroestimulación para inducir la transformación en respondedores de fusión oblicua o fusión de cancelación. En particular, los cambios en el tiempo de la electroestimulación biventricular (como la estimulación ventricular
- 50 secuencial), que producen un tiempo de frecuencia de impulso eléctrico asíncrona, o el cambio en la longitud de la trayectoria (como una trayectoria de estimulación alternativa mediante el uso de un cable del VI multielectrodo) pueden revelar un fenotipo de respuesta a la fusión oblicua o de cancelación oculto por la estimulación biventricular simultánea. Esto saca provecho de observar que la estimulación BV secuencial puede superar los factores conocidos para inhibir el cambio positivo en la secuencia de activación durante la electroestimulación BV simultánea, incluyendo los tiempos de conducción ventricular bidireccionales diferenciales, los bloques de conducción fijos (del volumen de cicatrices), los bloques de conducción funcionales, la latencia de captura del ventrículo izquierdo y/u otros factores conocidos por los expertos en la materia. Se entiende que las etapas del proceso de la figura 17
- 55 descritas anteriormente resumen, en general, este enfoque y no son detalladas.
- 60 En primer lugar, la electroestimulación BV simultánea se lleva a cabo (en el bloque del proceso 272), a un IAVE fijo (por ejemplo, a 100 ms, o al 50 % del IAVi). En algunos casos, la electroestimulación BV simultánea llevada a cabo a partir del proceso de identificación de la figura 8 puede continuar. Después, se crea (bloque de proceso 274) un
- 65 registro de las mediciones de la secuencia de activación, como se muestra en la figura 18, que incluye las mediciones o medidas de salida de la secuencia de activación de un impulso eléctrico de referencia y el impulso

eléctrico creado por la electroestimulación BV simultánea. Dichas mediciones pueden incluir, aunque no se limitan necesariamente a, la respuesta del glifo QRS, las amplitudes máximas de las ondas QS y R desde los cables principales V1-V3, el cambio en las amplitudes de las ondas QS y R desde la referencia, la duración del QRS y la difQRS. En algunos casos, en este proceso las mediciones de la onda S pueden sustituirse por mediciones de la onda QS. De acuerdo con el registro de las mediciones de la secuencia de activación de ejemplo de la figura 18, el impulso eléctrico de referencia presentó un glifo QS, una amplitud de la onda R de 0 mV, una amplitud de QS de 10 mV y una dQRS de 200 ms, como se muestra en la fila 1. La electroestimulación BV simultánea ejecutada en el bloque del proceso 272 creó un impulso eléctrico de fusión que presentó un glifo QS, una amplitud de la onda QS de 12 mV, un cambio de 0 mV en la amplitud de la onda R, un cambio de 2 mV en la amplitud de la onda QS, una dQRS de 220 ms y una difQRS de +20 ms, como se muestra en la fila 2.

A continuación, la electroestimulación BV secuencial repetitiva se lleva a cabo a un IAVe fijo (bloque del proceso 276), tal como a 100 ms, donde el tiempo de la estimulación del ventrículo izquierdo avanza progresivamente con respecto a la estimulación del ventrículo derecho en valores progresivos (tal como en +10 ms, +20 ms, +30 ms, +60 ms, etc.). Las mediciones del impulso eléctrico de fusión en cada repetición se identifican y registran en el registro de las mediciones de la secuencia de activación (bloque del proceso 278). A modo de ejemplo, la figura 18 muestra que la electroestimulación BV secuencial con una activación del VI de +10 ms creó un impulso eléctrico de fusión que presentó un glifo QS, una amplitud de la onda QS de 6 mV, un cambio de 0 mV en la amplitud de la onda R, un cambio de -4 mV en la amplitud de la onda QS, una dQRS de 160 ms y una difQRS de -40 ms, como se muestra en la fila 3. La electroestimulación BV secuencial con una activación del VI de +20 ms creó un impulso eléctrico de fusión que presentó un glifo rS, una amplitud de la onda R de 2 mV, una amplitud de la onda QS de 5 mV, un cambio de 2 mV en la amplitud de la onda R, un cambio de -5 mV en la amplitud de la onda QS, una dQRS de 180 ms y una difQRS de -20 ms, como se muestra en la fila 4. La electroestimulación BV secuencial con una activación del VI de +30 ms creó un impulso eléctrico de fusión que presentó un glifo RS, una amplitud de la onda R de 5 mV, una amplitud de la onda QS de 5 mV, un cambio de 5 mV en la amplitud de la onda R, un cambio de -5 mV en la amplitud de la onda QS, una dQRS de 200 ms y una difQRS de 0 ms, como se muestra en la fila 5. La electroestimulación BV secuencial con una activación del VI de +60 ms creó un impulso eléctrico de fusión que presentó un glifo R, una amplitud de la onda R de 6 mV, un cambio de 6 mV en la amplitud de la onda R, la eliminación de la onda QS (indicada por un cambio de -10 mV en la amplitud de la onda QS), una dQRS de 210 ms y una difQRS de +10 ms, como se muestra en la fila 6.

La electroestimulación BV secuencial del bloque del proceso 276 puede inducir un cambio en la fase, hecho que puede mejorar la activación de fusión induciendo la fusión oblicua o de cancelación. Así, después, se estudian las mediciones de salida de la secuencia de activación de cada ajuste de electroestimulación BV secuencial (bloque del proceso 280) para identificar la aparición de un fenotipo de fusión de cancelación u oblicua. Por ejemplo, haciendo de nuevo referencia a la figura 18, la electroestimulación BV secuencial con una activación del VI de +10 ms (mostrada en la fila 3) presenta una transformación en un fenotipo de fusión de cancelación. Esto se observa por una regresión en todos los componentes del impulso eléctrico (especialmente una reducción del 40 % en la amplitud de QS), una reducción del 40 % en la dQRS, que produce una difQRS de -40 ms, lo que indica una reducción sustancial de la asincronía ventricular total. Además, si se continúa con la electroestimulación biventricular secuencial con un mayor tiempo de activación del VI, se induce una transformación adicional en el fenotipo de fusión oblicua, como se muestra en la fila 4 del registro de mediciones de la figura 18. Esto se observa por el cambio del glifo QRS de QS a rS, lo que refleja la aparición de las fuerzas dirigidas anteriormente (onda R). Los aumentos adicionales de la electroestimulación biventricular secuencial hacen avanzar el fenotipo de fusión oblicua constante, esperando cambios en el glifo QRS, un aumento de la dQRS y una reducción de la difQRS. Así mismo, en este ejemplo, la evidencia máxima del cambio positivo en la activación (respuesta del glifo QRS) en la dQRS electroestimulada mínima, que produce la difQRS negativa más grande (aumentada), se observa durante la electroestimulación BV secuencial a una activación del VI de +20 ms (mostrada en la fila 3), cuando se produce la transformación en un fenotipo de fusión de cancelación.

Si se observa que un no respondedor a la fusión se transforma en un fenotipo de fusión oblicua o de cancelación (como se determina en el bloque del proceso 282), se ejecuta (bloque del proceso 284) la respectiva secuencia de optimización, como se ha descrito anteriormente. En algunos casos, las mediciones de salida de la secuencia de activación pueden registrarse y evaluarse después de cada repetición, de modo que, tan pronto como se observe un fenotipo de fusión oblicua o de cancelación, pueda ejecutarse el respectivo proceso de optimización (sin tener que continuar con más repeticiones).

Si perdura un fenotipo no respondedor a la fusión (como se determina en el bloque del proceso 282), se lleva a cabo la electroestimulación BV simultánea repetitiva (bloque del proceso 286), donde el IAVe cambia progresivamente en valores progresivos (tal como 120 ms, 110 ms, 100 ms, etc.). Las mediciones del impulso eléctrico de fusión en cada repetición se identifican y registran (bloque del proceso 288) en un registro de las mediciones de la secuencia de activación que incluye, al menos, las mediciones del impulso eléctrico de referencia. Igual que lo descrito anteriormente, después, se estudian las mediciones de salida de la secuencia de activación de cada ajuste de electroestimulación BV simultánea (bloque del proceso 290) para identificar la aparición de un fenotipo de fusión de cancelación u oblicua. Si se observa que un fenotipo no respondedor a la fusión se transforma en un fenotipo de fusión oblicua o de cancelación (como se determina en el bloque del proceso 292), se ejecuta entonces la respectiva

secuencia de optimización (bloque del proceso 294) la respectiva secuencia, como se ha descrito anteriormente.

Si perdura un fenotipo no respondedor a la fusión (como se determina en el bloque del proceso 292), se confirma un fenotipo no respondedor a la fusión evidente (bloque del proceso 296) y no se aplican más manipulaciones en los parámetros de control de electroestimulación, es decir, no se realizan esfuerzos adicionales para inducir un cambio positivo en la activación con los parámetros de control de electroestimulación mediante el uso de la electroestimulación biventricular.

La figura 19 ilustra un registro de las mediciones de la secuencia de activación de ejemplo que incluye las mediciones o medidas de salida de la secuencia de activación (por ejemplo, de los bloques de proceso 272-280 descritos anteriormente), que indican un no respondedor a la fusión evidente. El impulso eléctrico de referencia de la figura 19 presentó un glifo QS, una amplitud de QS de 10 mV y una dQRS de 200 ms, como se muestra en la fila 1. La electroestimulación BV simultánea, con un IAVE fijo de 100 ms, creó un impulso eléctrico de fusión que presentó un glifo QS constante, una amplitud de la onda QS de 12 mV, un cambio de 2 mV en la amplitud de la onda QS, una dQRS de 200 ms y una difQRS de 0 ms, como se muestra en la fila 2. La electroestimulación BV secuencial en el VI a +20 ms, con un IAVE fijo de 100 ms, creó un impulso eléctrico de fusión que presentó un glifo QS, una amplitud de la onda QS de 10 mV, un cambio de 0 mV en la amplitud de la onda QS, una dQRS de 220 ms y una difQRS de +20 ms, como se muestra en la fila 3. La electroestimulación BV secuencial en el VI a +30 ms, con un IAVE fijo de 100 ms, creó un impulso eléctrico de fusión que presentó un glifo QS constante, una amplitud de la onda QS de 15 mV, un cambio de 5 mV en la amplitud de la onda QS, una dQRS de 230 ms y una difQRS de +30 ms, como se muestra en la fila 4.

Como se muestra en el registro de las mediciones de ejemplo de la figura 19, la electroestimulación BV simultánea provocó que el glifo QRS del HBVI de referencia se amplificase (en particular, el patrón QS fue constante, la amplitud de Q aumentó en 20 %, y las dQRS y difQRS permanecieron sin cambios). Continuando con la electroestimulación biventricular secuencial, el proceso de amplificación mejoró, lo que se observó gracias al aumento progresivo del patrón del glifo QRS (en particular, la amplitud de QS), al aumento de la dQRS y a la reducción de la difQRS. Este patrón cumple con la definición de acumulación del retardo de conducción, como se ha descrito anteriormente. En algunos casos, al determinar la acumulación del retardo de conducción, el proceso anterior va directamente al bloque del proceso 296 y no se manipulan adicionalmente los parámetros de control de electroestimulación.

Si perdura un fenotipo no respondedor a la fusión, a pesar de la manipulación de los parámetros de control de electroestimulación (si se reconoce un fenotipo no respondedor a la fusión evidente) en el bloque del proceso 296, es necesario aplicar estrategias alternativas para recuperar la resincronización ventricular, lo que incluye, pero sin limitación, la selección de un nuevo sitio de electroestimulación del VI para cambiar las trayectorias de conducción ventricular electroestimuladas. Esto se puede conseguir reubicando el cable de electroestimulación del VI o seleccionando electrodos del VI alternativos de un cable de VI multielectrodo, tal como se describe a continuación. El cambio en la trayectoria de conducción puede afectar de forma favorable a la secuencia de activación ventricular electroestimulada resultante y descubrir un fenotipo de fusión oblicua o de cancelación oculto. Por ejemplo, un cambio en la longitud de la trayectoria podría provocar un cambio de fase, de modo que los impulsos eléctricos de activación se moverían hacia una antifase.

Haciendo referencia a la figura 20, un cable del VI multielectrodo de conformidad con la presente invención, que incluye los electrodos VI1, VI2, VI3, VI4, VI5 y VI6, se muestra esquemáticamente atravesando la pared lateral del hemisferio del VI. El cable del VI multielectrodo (en el que los electrodos se pueden utilizar en parejas o a través de las cámaras) se puede implementar de forma específica para seleccionar el sitio óptimo de estimulación del VI específico del paciente en el implante, mejorar el reconocimiento del fenotipo de activación de la fusión, modificar la optimización en los respondedores de fusión y transformar los no respondedores de fusión en fenotipos respondedores, haciendo así que haya más probabilidades de remodelación inversa y de mejora clínica. Tal y como se ha comentado anteriormente, los sitios de estimulación del VI que varían pueden producir distintos fenotipos de respuesta a la fusión de activación alterando la forma de la interferencia del impulso eléctrico durante la electroestimulación biventricular. Este efecto se refiere a los cambios en la oposición del impulso eléctrico, la conducción de la longitud de la trayectoria y otras propiedades físicas de la propagación del impulso eléctrico.

En consecuencia, continuando con los enfoques lógicos y analíticos descritos anteriormente, en la figura 21 se proporciona un proceso ejemplar para transformar un respondedor a la fusión oculto por medio de un ajuste de la trayectoria de conducción a través de un cable del VI multielectrodo. El proceso incluye generar un registro de las mediciones de la secuencia de activación con mediciones del impulso eléctrico de referencia (bloque del proceso 298). Después, la electroestimulación del VI secuencial y/o simultánea se lleva a cabo mediante el uso de distintos conjuntos de pares de electrodos del cable del VI multielectrodo (bloque del proceso 300). Las mediciones del impulso eléctrico de fusión para cada par de electrodos utilizados se identifican y registran en el registro de mediciones de la secuencia de activación (bloque del proceso 302). Después, se estudian las mediciones del impulso eléctrico de fusión (bloque del proceso 304) para determinar qué par de electrodos se transforma en fusión de cancelación u oblicua, o además, qué par de electrodos presenta una fusión de cancelación u oblicua óptima. Después, se realizan los ajustes de control de electroestimulación final para la TRC en el electrodo del VI

seleccionado (bloque del proceso 306).

A modo de ejemplo, la figura 22 ilustra un registro de las mediciones de la secuencia de activación generadas con un impulso eléctrico de referencia que presenta un glifo QS, una amplitud de QS de 10 mV y una dQRS de 200 ms, como se muestra en la fila 1. La electroestimulación BV simultánea, con un IAVE fijo de 100 ms, el uso de un par de electrodos VI1-VI2 creó un impulso eléctrico de fusión que presentó un glifo QS, una amplitud de la onda R de 0 mV, una amplitud de la onda QS de 12 mV, un cambio de 2 mV en la amplitud de la onda QS, una dQRS de 220 ms y una difQRS de +20 ms, como se muestra en la fila 2. La electroestimulación BV simultánea, con un IAVE fijo de 100 ms, mediante el uso de un par de electrodos VI2-VI3, creó un impulso eléctrico de fusión que presentó un glifo QS, una amplitud de la onda QS de 6 mV, un cambio de -4 mV en la amplitud de la onda QS, una dQRS de 160 ms y una difQRS de -40 ms, como se muestra en la fila 3. La electroestimulación BV simultánea, con un IAVE fijo de 100 ms, mediante el uso de un par de electrodos VI4-VI5, creó un impulso eléctrico de fusión que presentó un glifo rS, una amplitud de la onda R de 2 mV, una amplitud de la onda QS de 5 mV, un cambio de 2 mV en la amplitud de la onda R, un cambio de -5 mV en la amplitud de la onda QS, una dQRS de 180 ms y una difQRS de -20 ms, como se muestra en la fila 4. La electroestimulación BV secuencial, con un IAVE fijo de 100 ms y VI de +20 ms, mediante el uso de un par de electrodos VI4-VI5, creó un impulso eléctrico de fusión que presentó un glifo RS, una amplitud de la onda R de 5 mV, una amplitud de la onda QS de 5 mV, un cambio de 5 mV en la amplitud de la onda R, un cambio de -5 mV en la amplitud de la onda QS, una dQRS de 200 ms y una difQRS de 0 ms, como se muestra en la fila 5. La electroestimulación BV secuencial, con un IAVE fijo de 100 ms y VI de +40 ms, mediante el uso de un par de electrodos VI4-VI5, creó un impulso eléctrico de fusión que presentó un glifo R, una amplitud de la onda R de 6 mV, una amplitud de la onda QS de 0 mV, un cambio de 6 mV en la amplitud de la onda R, un cambio de -10 mV en la amplitud de la onda QS, una dQRS de 210 ms y una difQRS de +10 ms, como se muestra en la fila 6.

Utilizando las mediciones del impulso eléctrico de ejemplo de la figura 22, la electroestimulación BV simultánea utilizando el par de electrodos del VI, VI1-VI2, provocó que el glifo QRS del HBVI de referencia se amplificase (en particular, el patrón QS fue constante, la amplitud de Q aumentó en 20 % y la dQRS aumentó en 20 %, generando una difQRS positiva, lo que indica el aumento de la asincronía ventricular total). La electroestimulación BV simultánea utilizando el par de electrodos del VI, VI2-VI3, provocó una transformación en un fenotipo de fusión de cancelación. Esto se observa por una regresión en todos los componentes del impulso eléctrico (especialmente una reducción del 40 % en la amplitud de QS) por una reducción del 40 % en la dQRS, produciendo una difQRS de -40, lo que indica una reducción sustancial de la asincronía ventricular total. La electroestimulación biventricular simultánea utilizando el par de electrodos del VI, VI4-VI5, provocó una transformación adicional en un fenotipo de fusión oblicua. Esto se observa por el cambio del glifo QRS de QS a rS, lo que refleja la aparición de las fuerzas dirigidas anteriormente (onda R). La adición de la electroestimulación biventricular secuencial con el par de electrodos del VI, VI4-VI5, mejoró el fenotipo de fusión oblicua constante, con cambios del glifo QRS (QS de referencia a RS y R), un aumento de la dQRS y una reducción de la difQRS. Así, en este ejemplo, la fusión del impulso eléctrico óptima, caracterizada por una evidencia máxima de cambio positivo en la activación (respuesta de los glifos QRS) en la dQRS mínima electroestimulada, produciendo la mayor difQRS negativa (aumentada), se observa durante la electroestimulación BV simultánea mediante el uso de un par de electrodos VI2-VI3, cuando se produce la transformación en un fenotipo de fusión de cancelación.

En algunos casos, se puede llevar a cabo un proceso de flujo similar durante la manipulación del IAVE mientras se mantiene la electroestimulación biventricular simultánea constante y varían los pares de electrodos del VI. Además, los expertos en la materia conocerán fácilmente otras variantes de este enfoque. En cualquier caso, si se observa que un fenotipo no respondedor a la fusión se transforma en un fenotipo de fusión oblicua o de cancelación, se puede producir la transferencia hacia una secuencia de optimización apropiada. Así mismo, en algunos casos, el proceso de la figura 21 anterior se puede utilizar para obtener un conjunto optimizado de mediciones de respuesta a la fusión de activación que no se podría conseguir si la estimulación del VI se limitase a un sitio distinto.

Otro aspecto del cable del VI multielectrodo de la presente invención es que funcione como indicador del cambio en la secuencia de activación. Ya que la colocación del cable del VI se dirige hacia la pared posterior del ventrículo izquierdo, los EGM generados entre los electrodos del cable del VI y un electrodo ubicado en la zona anterior (tal como la bobina del VD, la bobina de la VCS, la carcasa del generador de pulsos) podrían proporcionar información precisa acerca de la propagación del impulso eléctrico de activación en las direcciones anterior a posterior. En particular, los electrodos del VI individuales o los pares de electrodos del VI que se utilizan para llevar a cabo la electroestimulación se podrían aplicar adicionalmente con este fin. Estos EGM podrían servir como sustitutos de los glifos QRS de superficie para caracterizar y valorar los fenotipos de fusión de activación y las mediciones de resincronización eléctrica asociadas sobre una base específica del paciente.

Se observa que algunos sistemas de TRC convencionales pueden emplear cables del VI multielectrodo. Sin embargo, en estos sistemas, su objetivo es simplemente ofrecer sitios de estimulación alternativos adicionales para solventar los rasgos biomecánicos no deseados localizados en sitios específicos dentro de la vena del VI objetivo. Dichos sitios de estimulación alternativos se pueden analizar y aplicar de forma no invasiva mediante la programación a través del CIED. Por lo tanto, el intento de diseño de cables multielectrodo convencionales de uso común es ofrecer la opción de sitios de estimulación alternativos sin tener que recolocar o sustituir quirúrgicamente el cable del VI inicialmente implantado. Aunque esta disposición es potencialmente útil para el fin previsto de

- solventar las características de estimulación física no deseadas (tal como las extracardiácas, es decir, la estimulación del nervio frénico, los umbrales de electroestimulación ventricular demasiado altos, y similares), esta disposición no avanza hacia el objetivo de terapia primaria de la TRC, que es el reconocimiento y corrección informada del retardo de la conducción ventricular, indicados por los patrones de respuesta del impulso eléctrico de activación específicos, tal y como se ha comentado anteriormente. Además, este uso de un cable del VI multielectrodo no es fundamentalmente distinto de cualquier cable de electroestimulación convencional, en concreto, para proporcionar los estímulos de electroestimulación que producen una estimulación cardíaca no capacitada para las consecuencias de dicha estimulación específica de la secuencia de conducción ventricular.
- Ante los métodos descritos anteriormente con referencia a las figuras 10-22, el registro de las mediciones del cambio de la activación se puede utilizar para calcular numéricamente los parámetros óptimos de salida de activación y se pueden identificar uno o más glifos QRS electroestimulados que indiquen la fusión de activación ventricular óptima específica del paciente para que coincidan con la plantilla. Las mediciones de salida de activación correspondientes para cada uno de estos glifos QRS proporciona la duplicación precisa de las relaciones de magnitud entre los impulsos eléctricos del componente QRS, que expresa el punto hasta el que se ha modificado de forma positiva la activación. Por lo tanto, no solo se examina la plantilla de QRS durante la activación de fusión de cancelación u oblicua óptima, sino también las relaciones cuantitativas entre los impulsos eléctricos del componente, la dQRS electroestimulada y la difQRS. La plantilla del glifo QRS, los sustitutos del glifo del EGM basados en el CIED, las mediciones de salida de la activación correspondiente específica del glifo y los correspondientes parámetros de control de electroestimulación pueden formar la base integrada de los métodos de la presente invención para generar y actualizar de forma automática la fusión de activación ventricular óptima específica del paciente. En general, la relación interactiva entre estos parámetros de operación se resume de esta manera: los glifos QRS electroestimulados y los sustitutos de EGM basados en el CIED proporcionan evidencias específicas del paciente del cambio positivo en la secuencia de activación; las mediciones de salida de la activación cuantitativa identifican los glifos QRS electroestimulados específicos del paciente y los sustitutos de EGM basados en el CIED durante la fusión de activación ventricular óptima; estas mediciones de salida de activación y los parámetros de control de electroestimulación fundamentales asociados se utilizan para valorar y actualizar periódicamente los patrones de fusión específicos del paciente; tanto la coincidencia de la plantilla del glifo como las mediciones de fusión de activación se utilizan en los métodos de valoración y actualización específicos del paciente descritos en el presente documento, pues la relación entre estos parámetros es única del paciente individual; la coincidencia de la plantilla del glifo y las mediciones de fusión de activación proporcionan mecanismos para validar internamente el proceso de valoración. Como ejemplo, se espera que se registre una difQRS reducida (más positiva) en algunos respondedores de fusión oblicua, a pesar de que haya un cambio positivo en la secuencia de activación. Las plantillas del glifo correspondientes validan que el aumento de la asincronía eléctrica ventricular total se debe a un cambio positivo en la secuencia de activación, acompañado de una propagación lenta de los impulsos eléctricos competitivos opuestos de forma asimétrica. De esta manera, las plantillas del glifo proporcionan evidencias de que la resincronización eléctrica de baja conducción se produce a pesar de la difQRS reducida (más positiva), en vez de un cambio negativo en la secuencia de activación, como se observa durante el fallo de fusión de suma.
- En vista de las descripciones anteriores, la presente invención proporciona un lenguaje de símbolos basado en ECG para reconocer, optimizar y valorar automáticamente los fenotipos de respuesta a la fusión de activación ventricular. Este lenguaje de símbolos se utiliza de diversas formas para evaluar, actualizar, informar y confirmar los parámetros de control de electroestimulación del dispositivo de interés para generar los patrones de respuesta a la fusión de activación ventricular objetivo. De conformidad con la presente invención, dichas valoraciones se pueden llevar a cabo de forma periódica de diversas maneras, como se resume en la figura 22.
- Según un enfoque, el proceso se basa completamente en el CIED. Este enfoque puede utilizar un sistema de entrada de EGM distinto no implicado en la administración de estímulos de electroestimulación. Los sustitutos de EGM basados en el CIED para la fusión de activación ventricular óptima podrían compararse entonces con las plantillas de referencia en tiempo real. Dichas entradas de EGM diferentes para "visualizar" la plantilla electroestimulada biventricular podrían utilizar fuentes subcutáneas, como se describe más adelante, y fuentes intracardiácas (tal como un cable del VI multielectrodo, como se ha descrito anteriormente).
- Adicionalmente, el proceso se puede implementar en paralelo como una aplicación de interfaz de usuario (aplicación IU) en un programados externo, que sirva para uno o más de los siguientes objetivos: (1) como guía de selección de pacientes mediante el uso de la interacción de ECG de referencia y la aplicación IU para distinguir las condiciones del sustrato de remodelación inversa y para pronosticar las probabilidades de remodelación inversa en función de varios supuestos (posición del cable, fenotipo de fusión de ECG); (2) como guía del implante, utilizando la interacción de posicionamiento del cable del VI y la aplicación IU para manipular el fenotipo de fusión ECG e identificar el fenotipo ECG por el sitio del cable, el par de electrodos y las combinaciones de electrodo entre cámaras, modificar el fenotipo ECG seleccionando distintos sitios de cable, cables multielectrodo o combinaciones de electrodos entre cámaras, modificar el fenotipo ECG por los sitios de estimulación del VD; (3) para la predescarga tras la implantación de TRC mediante el uso de la interacción entre el dispositivo y la aplicación IU para valorar el fenotipo de fusión de ECG óptimo específico del paciente; (4) para un seguimiento a largo plazo mediante el uso de la interacción entre el dispositivo y la aplicación IU para identificar los cambios en las condiciones que afectan al fenotipo de ECG óptimo y ajustar la valoración para cambiar las condiciones del paciente.

También se pueden realizar evaluaciones periódicas durante la comunicación con un programador externo. En este enfoque, los parámetros del fenotipo de respuesta a la fusión de activación optimizado específico del paciente en el implante y/o el último seguimiento se pueden almacenar en archivos de pacientes distintos del programador. La comunicación con el CIED puede establecer un vínculo con el archivo del paciente específico e iniciar el *software* de la comparación de las plantillas (análisis de morfología). Las comparaciones cuantitativas se pueden realizar entre los glifos QRS del ECG de superficie en tiempo real (durante la electroestimulación biventricular) y los glifos QRS que reflejan el fenotipo de fusión de activación optimizado del implante o el último seguimiento. De forma similar, se pueden realizar comparaciones cuantitativas entre los sustitutos del glifo del EGM basados en el CIED para activar la superficie. De esta manera, se evalúa la fuente de datos principal para valorar la evidencia de la fusión ventricular optimizada, el ECG de superficie, en vez de solo los sustitutos de EGM basados en el CIED. Tal y como se ha comentado anteriormente, el ECG de superficie se puede reducir a los cables principales, aumentando así la facilidad de uso durante el seguimiento.

Las evaluaciones periódicas también se pueden llevar a cabo de forma automática durante la comunicación programada o suscitada con un recurso informático basado en varios servidores al que se accede a través de una red digital vinculada al CIED a través de una estación de comunicación portátil o cercana a la cama del paciente. El *software* basado en servidor puede llevar a cabo la comparación morfológica y cuantitativa de los sustitutos de EGM basados en el CIED de los fenotipos de respuesta a la fusión de activación específicos del paciente. El reconocimiento de un cambio importante en el fenotipo de respuesta a la fusión de activación podría generar un "indicador" electrónico para avisar al médico o accionar un reciclaje automático de la secuencia de optimización en el CIED inmediatamente o como respuesta a la siguiente interacción del programador. Una ventaja de esta estrategia "basada en la nube" es la capacidad de disponer de más recursos informáticos en comparación con las estrategias basadas en el CIED o en un programador. Otra ventaja frecuente del enfoque basado en programador o "basado en la nube" es que elimina la necesidad de tener que usar un sistema de entrada CIED-EGM distinto y no especializado en la administración de electroestimulación.

Así, un método general para realizar la evaluación, como se muestra en la figura 23, puede incluir crear un archivo de paciente con parámetros optimizados en el implante (bloque del proceso 308), almacenar una plantilla del fenotipo y las mediciones del impulso eléctrico (bloque del proceso 310) y realizar comparaciones a tiempo real de forma periódica (bloque del proceso 312), por ejemplo, utilizando el CIED 314, un programador externo 316, una estación remota 318 y/u otros enfoques basados en la nube 320. Si la plantilla almacenada y las mediciones del impulso eléctrico coinciden, el fenotipo de corriente y las mediciones de impulso eléctrico (bloque del proceso 322), se programa otra comprobación (bloque del proceso 324). Si hay una disparidad (bloque del proceso 326), se ejecuta una nueva secuencia de optimización, por ejemplo, de conformidad con uno o más métodos descritos de la presente invención, y el archivo del paciente se actualiza con una nueva plantilla de fenotipo y con las mediciones del impulso eléctrico (bloque del proceso 328).

Tal y como se ha comentado anteriormente, un aspecto de esta invención es aplicar, en estas tareas, sustitutos de EGM basados en el CIED en los patrones de activación de ECG de superficie (glifos QRS). Actualmente, los sistemas de TRC convencionales de EGM se obtienen a partir de uno o más EGM intracardíacos. Aunque estos EGM intracardíacos se pueden correlacionar con cambios de marcas en la amplitud, duración y direccionalidad, como señales de ECG de superficie importantes, pueden limitarse a un punto de vista más localizado que está más reducido por las limitaciones anatómicas necesarias del espacio cardíaco. De acuerdo con algunas implementaciones de la presente invención, se puede utilizar una fuente de registro subcutáneo para vencer estas limitaciones anatómicas, aproximarse más a una o más señales de ECG de superficie y proporcionar una mayor resolución de la propagación y forma del impulso eléctrico de activación.

Por ejemplo, la carcasa 108 de un generador de pulsos de la TRC 102, tal y como se muestra en las figuras 1 y 24, puede actuar como fuente de registro subcutáneo. Ya que el generador de pulsos de la TRC 102 suele implantarse en la parte superior izquierda del pecho, se tiene la oportunidad de aproximar más cerca los cables de ECG principales V1-V3. Se podrían utilizar varios electrodos 116-122 en parejas en el generador de pulsos 102 (para el registro local) o en combinación con electrodos intracardíacos seleccionados (para un registro de campo lejano). En particular, el uso de un electrodo subcutáneo y de una o más parejas de electrodos seleccionables en un cable de VI multielectrodo 124 puede proporcionar una resolución alta del cambio en la secuencia de activación en la dirección de anterior a posterior. Así, en algunas implementaciones, un cable de IV multielectrodo y una fuente de registro subcutáneo pueden funcionar como partes integrantes de los procesos de optimización de la fusión de activación descritos anteriormente, en vez de simplemente actuar como sistema de administración de electroestimulación.

En la figura 25 se muestra un ejemplo de los sustitutos del glifo de electrograma, generados por el CIED, para registrar los ECG de superficie de la activación ventricular global. Se observa un glifo QS habitual en V1 durante el HBVI (fila superior, izquierda). El glifo Can-VI correspondiente (por ejemplo, la fuente de EGM del SQ local 2 y el electrodo de IV, IV3, o el par VI3-VI4, etc. en la figura 24) es RS (fila inferior, izquierda). El glifo de CIED cambia a rS durante la electroestimulación monocámara del VD (SVD) (fila inferior, en medio) y a QS durante la electroestimulación monocámara del VI (SVI) (fila inferior, en medio). Durante la electroestimulación simultánea BV (SBV) se observa un glifo R habitual en V1 (cumpliendo con el fenotipo de fusión oblicua) (fila superior, derecha). El glifo Can-VI correspondiente es QS (fila inferior, derecha). Obsérvese que cada condición de la electroestimulación

- del HBVI, monocámara y biventricular produce un glifo de activación del CIED único. Obsérvese que la duración del glifo del CIED es mayor durante la electroestimulación SVI, que es lo habitual. Obsérvese, además, que la duración del glifo del CIED se reduce durante la electroestimulación SBV en comparación con la HBVI, igualando los cambios en el TAV reflejado en los glifos de ECG de superficie en el cable principal V1. En este ejemplo, el electrodo del VI se utiliza para la estimulación y el registro de EGM. Se sabe que las combinaciones alternativas de parejas de electrodos monocámara, entre cámaras o subcutáneos, para uno o ambos de los objetivos de: registro de EGM y electroestimulación, podrían generar los sustitutos del glifo del CIED óptimos para el registro de ECG de superficie de la activación ventricular global en el paciente individual.
- 5
- 10 La presente invención se ha descrito en términos de una o más realizaciones preferidas y debería apreciarse que son posibles muchos equivalentes, alternativas, variaciones y modificaciones, aparte de las ya comentadas explícitamente y, además, dentro del alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un método para controlar un dispositivo de tratamiento del ritmo cardíaco (CRM), comprendiendo las etapas del método:
- 5 a) obtener señales que representan la actividad electrocardíaca en el corazón de un paciente utilizando electrodos en comunicación eléctrica con uno del dispositivo de CRM y un programador externo;
- b) comparar las señales de actividad electrocardíaca obtenidas con una actividad electrocardíaca de referencia;
- 10 c) determinar un fenotipo de respuesta a la fusión de activación en función de la comparación en la etapa b);
- d) ajustar uno o más parámetros de control de electroestimulación basados en parte en el fenotipo de respuesta a la fusión de activación determinado en la etapa c); y
- e) programar el dispositivo de CRM utilizando el uno o más parámetros de control de electroestimulación;
- 15 **caracterizado por que**
 el fenotipo de respuesta a la fusión de activación se distingue en tres fenotipos distintos mutuamente exclusivos, incluyendo un fenotipo de respuesta a la fusión de cancelación, un fenotipo de respuesta a la fusión oblicua y un fenotipo de respuesta a la fusión de suma.
- 20 2. El método según la reivindicación 1, en el que la etapa b) incluye identificar uno o más glifos del complejo QRS en las señales de la actividad electrocardíaca obtenidas.
3. El método según la reivindicación 1, en el que la etapa b) incluye además comparar la duración del QRS en las señales de actividad electrocardíaca obtenidas con una duración del QRS correspondiente en la actividad electrocardíaca de referencia.
- 25 4. El método según la reivindicación 1, en el que la etapa c) incluye ajustar al menos uno de un intervalo atrioventricular y un intervalo ventricular-ventricular.
- 30 5. El método según la reivindicación 1, que comprende además caracterizar las señales obtenidas en la etapa a) como impulso eléctrico de fusión que comprende patrones de ondas de propagación procedentes de varios sitios de estimulación de la terapia de resincronización cardíaca.
6. El método según la reivindicación 1, en el que la etapa d) incluye ajustar el uno o más parámetros de control de electroestimulación en un intento de cambiar el fenotipo de respuesta a la activación cuando se determina el fenotipo de respuesta a la fusión de suma en la etapa c).
- 35 7. El método según la reivindicación 1, que comprende además estimar las probabilidades de remodelación inversa durante la terapia de resincronización cardíaca en función de la comparación en la etapa b) y la determinación en la etapa c).
- 40 8. Un sistema para administrar la terapia de resincronización cardíaca en el corazón de un paciente con un dispositivo de tratamiento del ritmo cardíaco (CRM), comprendiendo el sistema:
- 45 una entrada configurada para obtener señales que representan la actividad electrocardíaca en el corazón del paciente;
- una salida configurada para comunicar los parámetros de control operacionales al dispositivo de CRM;
- un procesador configurado para:
- 50 recibir las señales que representan la actividad electrocardíaca;
- acceder a la información de la actividad electrocardíaca de referencia;
- comparar las señales que representan la actividad electrocardíaca con la actividad electrocardíaca de referencia;
- determinar un fenotipo de respuesta a la fusión de activación específica del paciente en función de la
- 55 comparación de las señales que representan la actividad electrocardíaca con la actividad electrocardíaca de referencia; actividad,
- determinar al menos un parámetro de control operacional ajustado para controlar la electroestimulación utilizando el fenotipo de respuesta a la fusión de activación; y
- 60 comunicar el al menos un parámetro de control operacional ajustado al dispositivo de CRM para llevar a cabo la terapia de resincronización cardíaca utilizando el al menos un parámetro de control operacional ajustado;
- caracterizado por que**
 el fenotipo de respuesta a la fusión de activación se distingue en tres fenotipos distintos mutuamente exclusivos, incluyendo un fenotipo de respuesta a la fusión de cancelación, un fenotipo de respuesta a la fusión oblicua y un fenotipo de respuesta a la fusión de suma.
- 65

9. El sistema según la reivindicación 8, en el que el procesador está configurado además para identificar uno o más glifos del complejo QRS en las señales recibidas.
- 5 10. El sistema según la reivindicación 9, en el que el procesador está configurado además para comparar los glifos del complejo QRS identificados con los glifos del complejo QRS correspondientes en la actividad eléctrica de referencia del electrocardiograma.
- 10 11. El sistema según la reivindicación 8, en el que el procesador está configurado además para asociar las señales recibidas a las características de propagación de impulso eléctrico para obtener un impulso eléctrico de fusión.

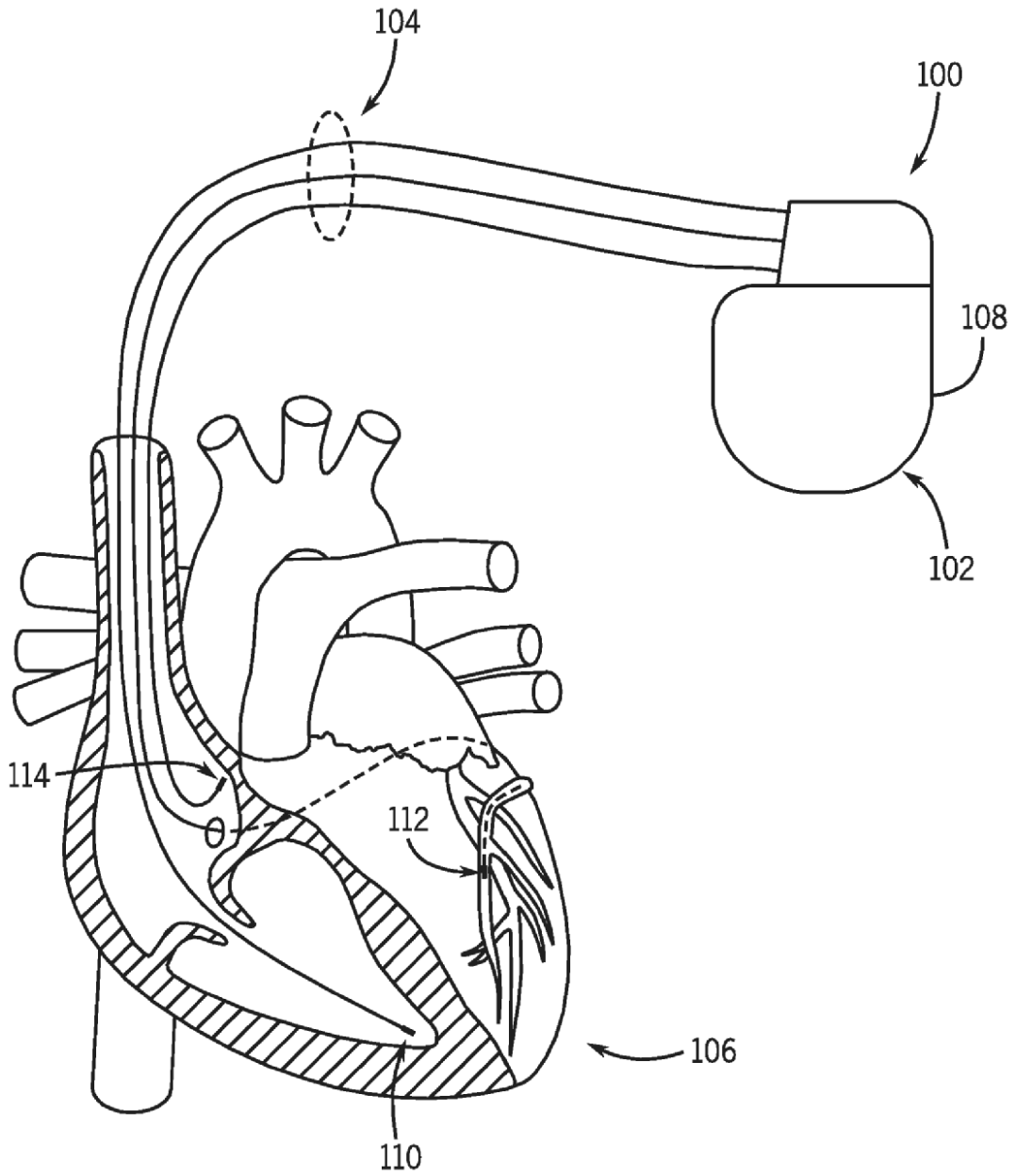
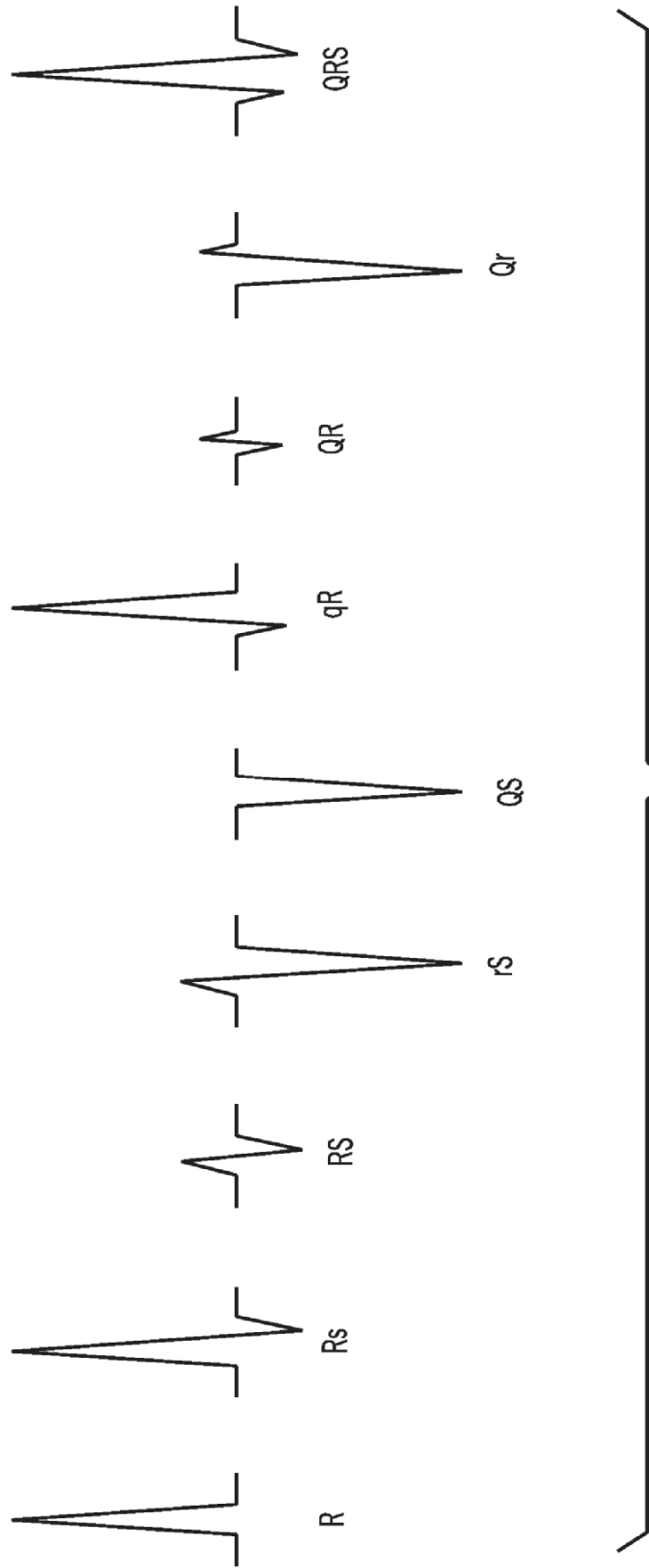
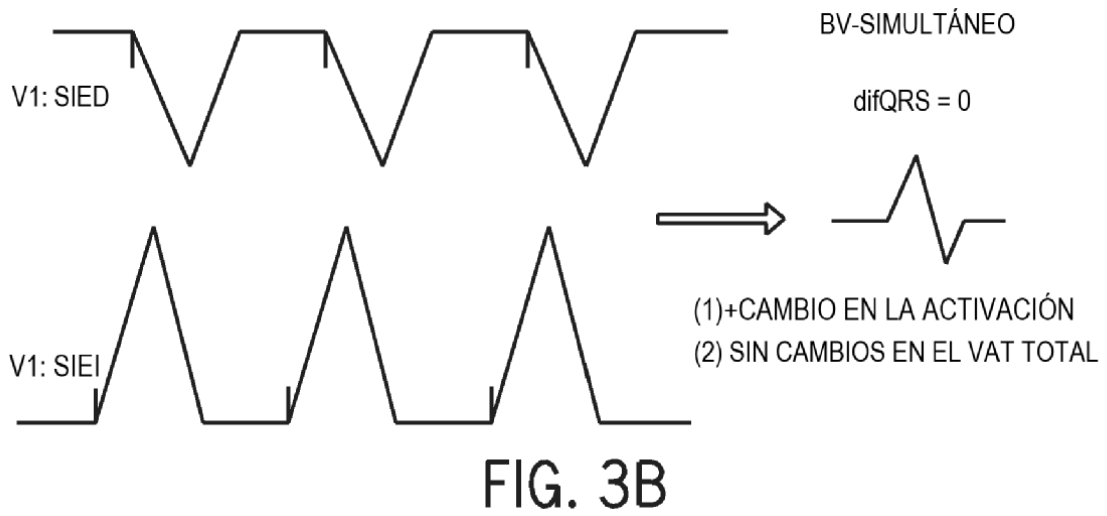
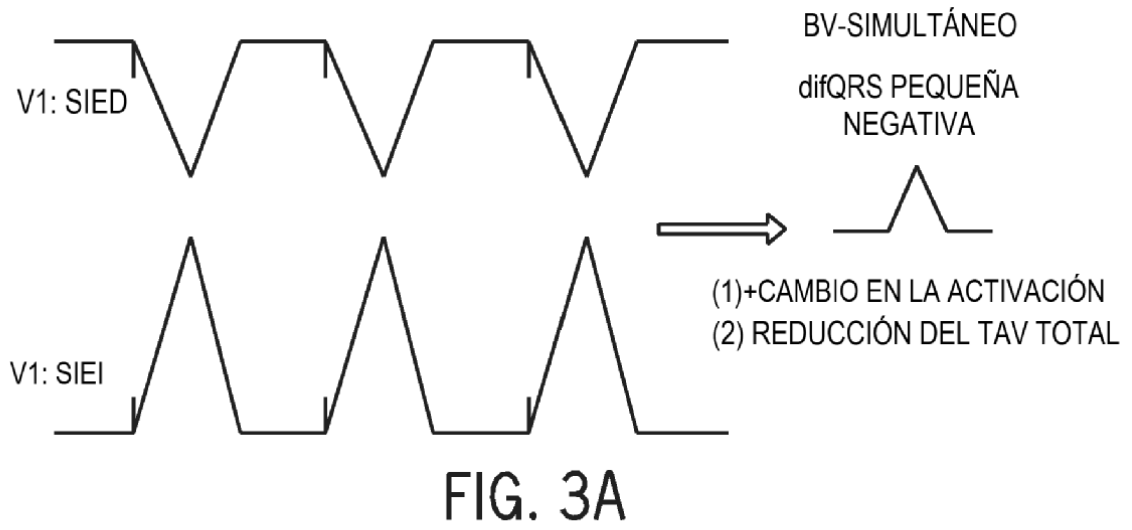
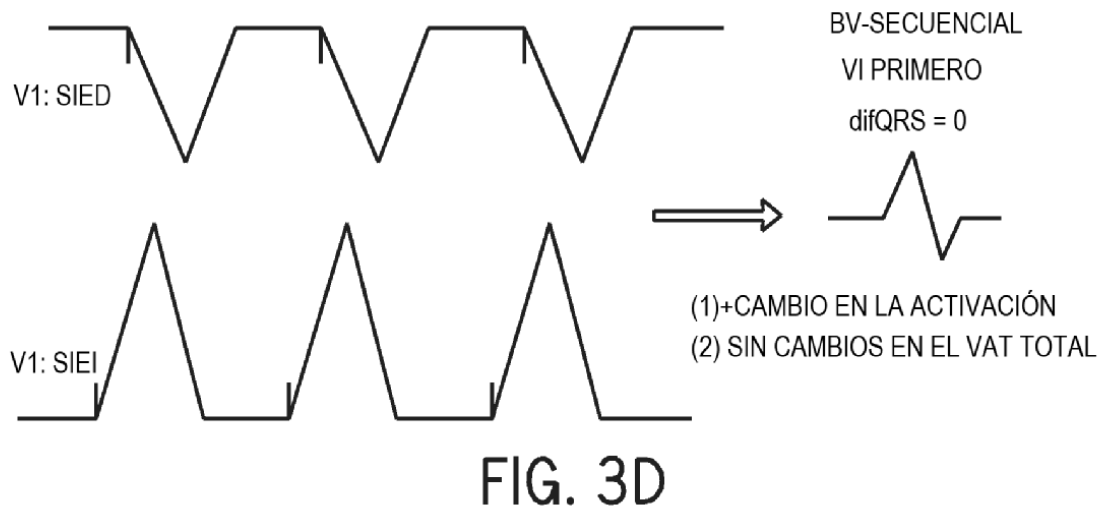
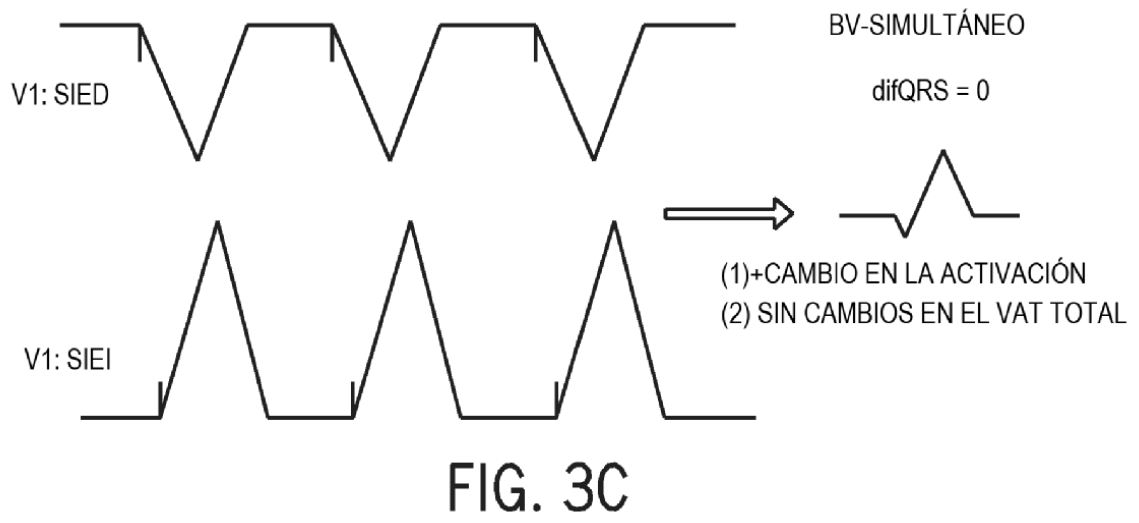


FIG. 1







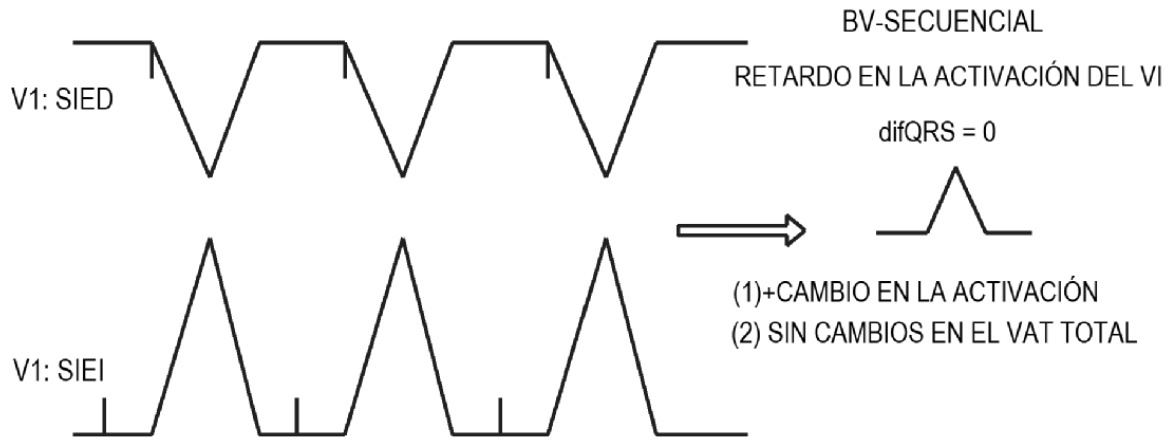


FIG. 3E

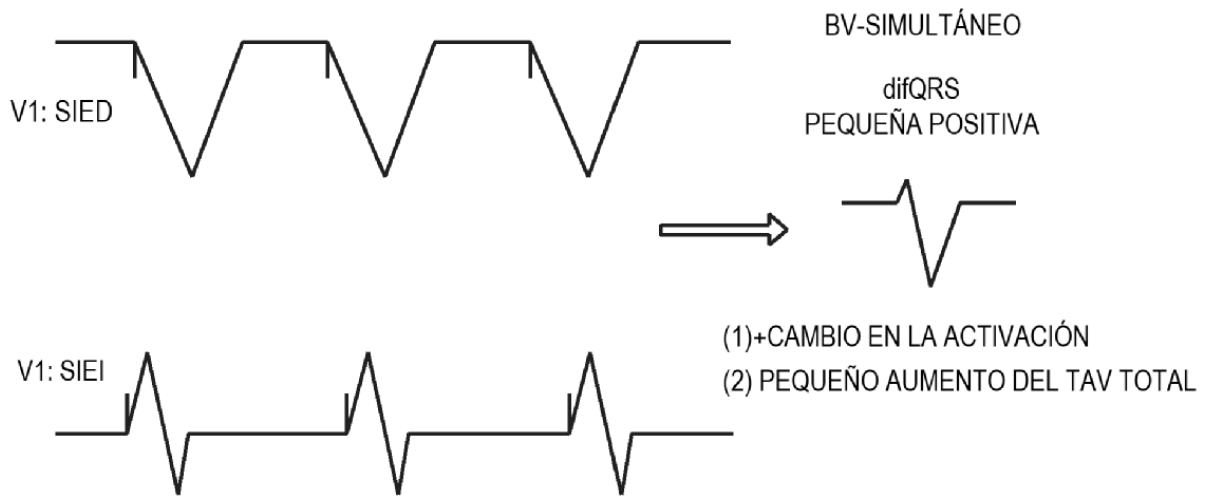


FIG. 3F

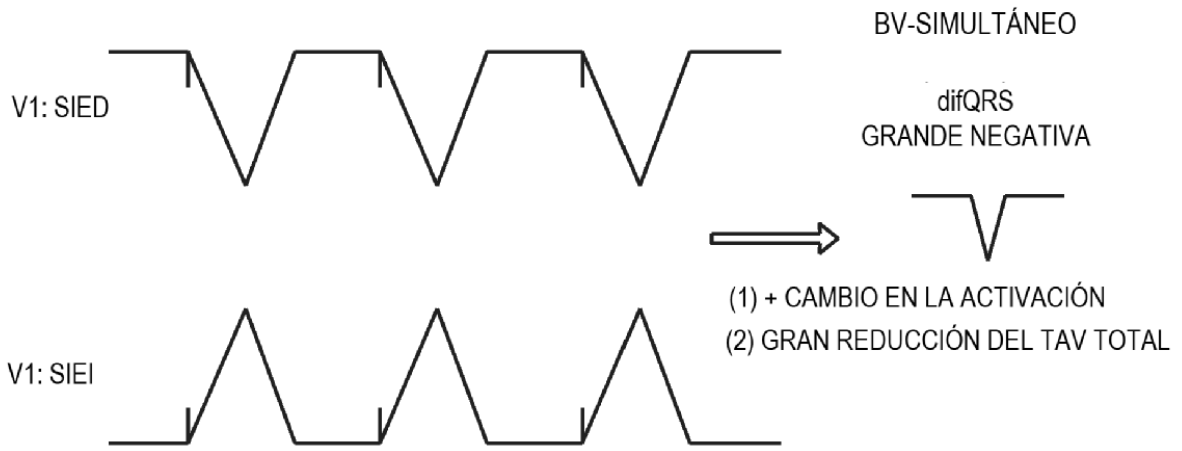


FIG. 4

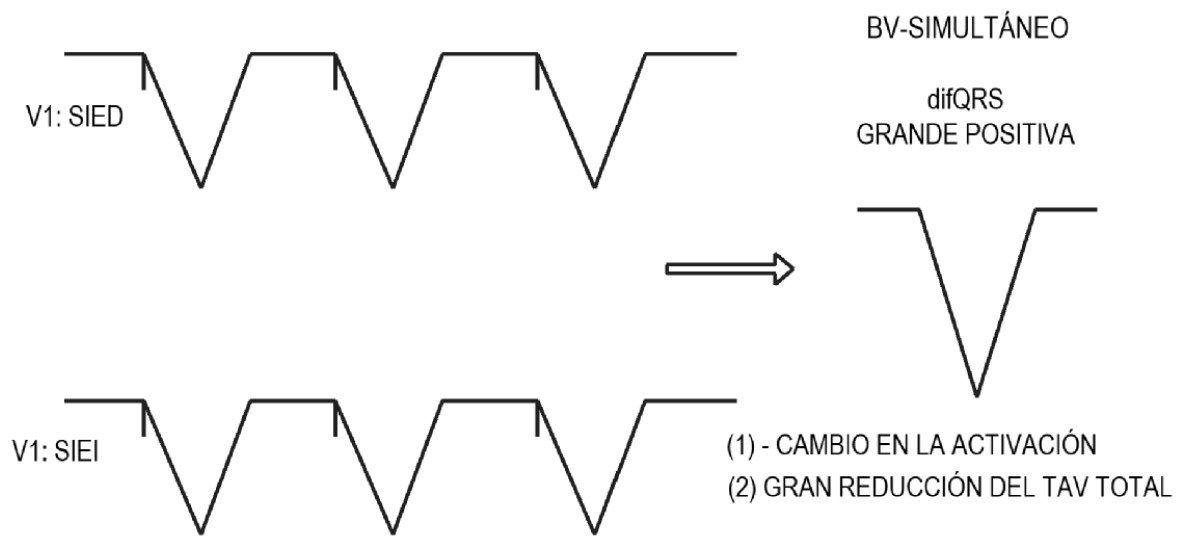
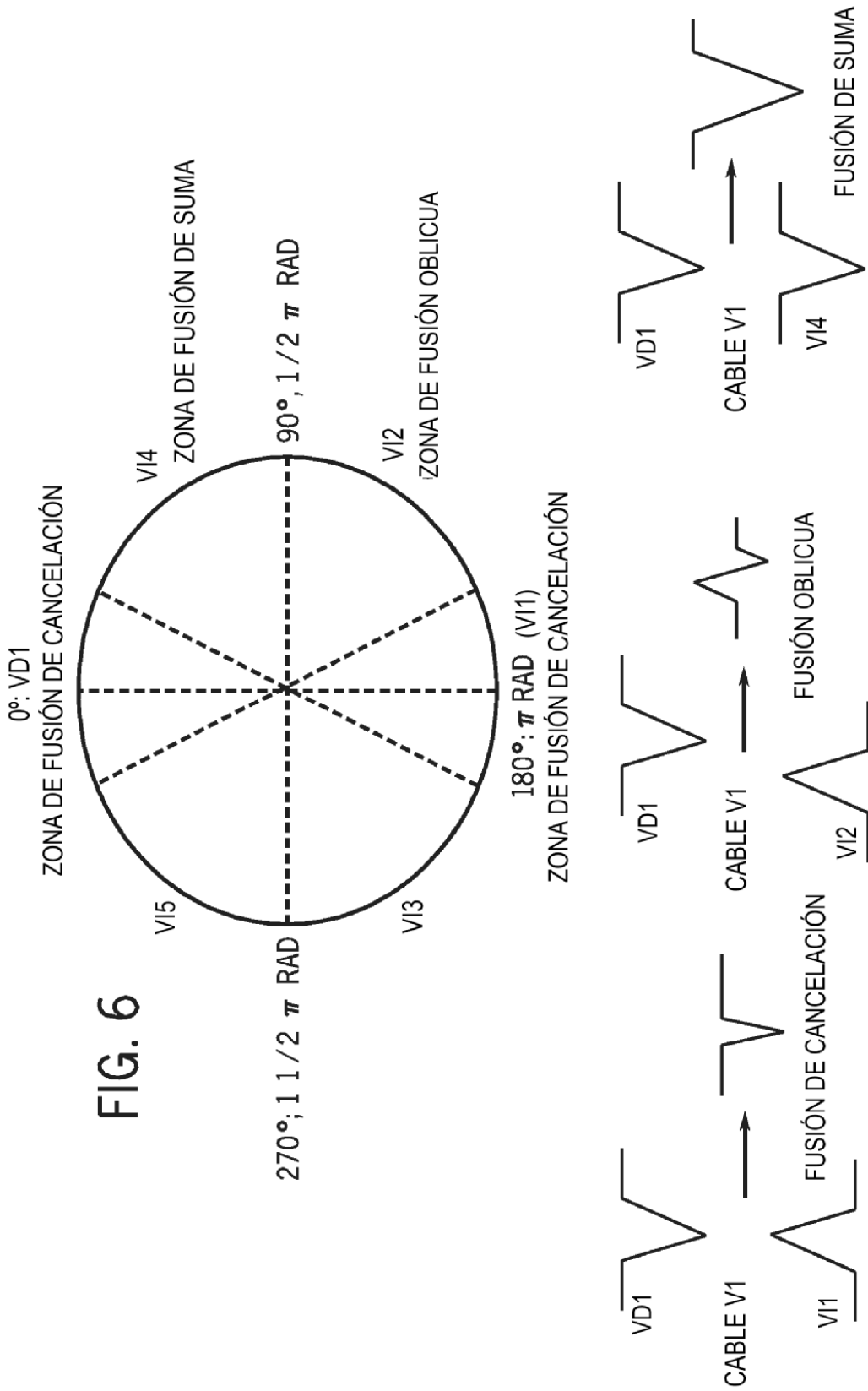
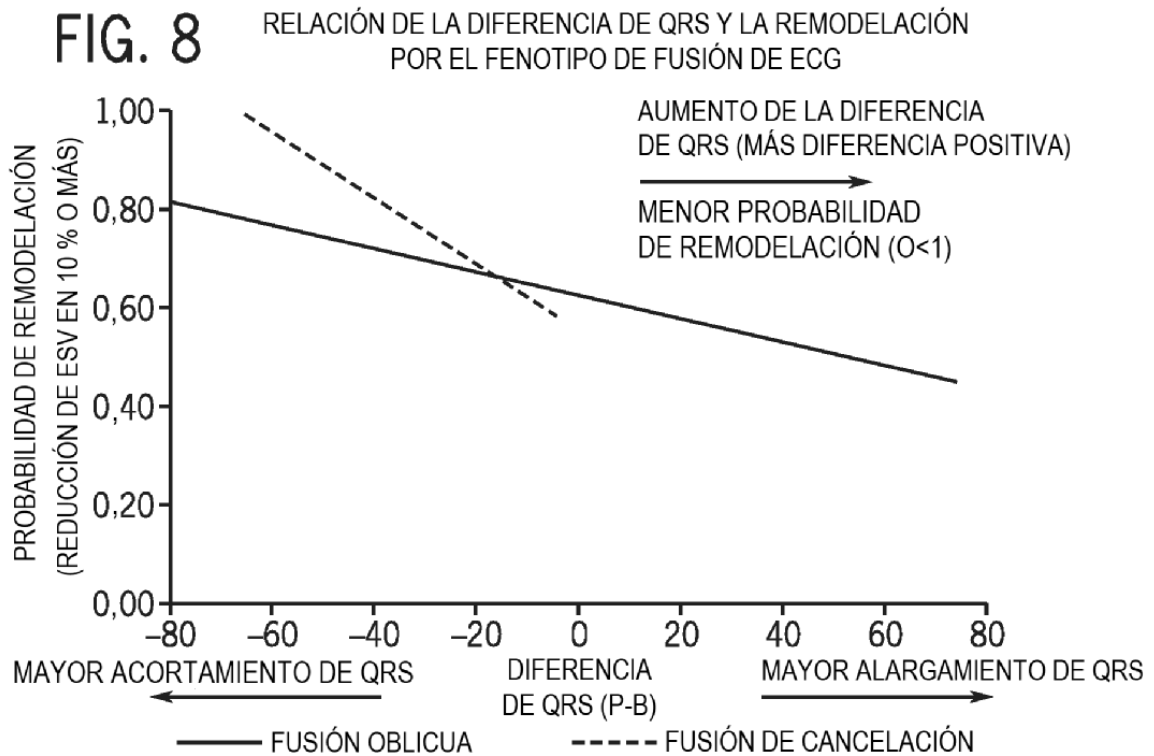
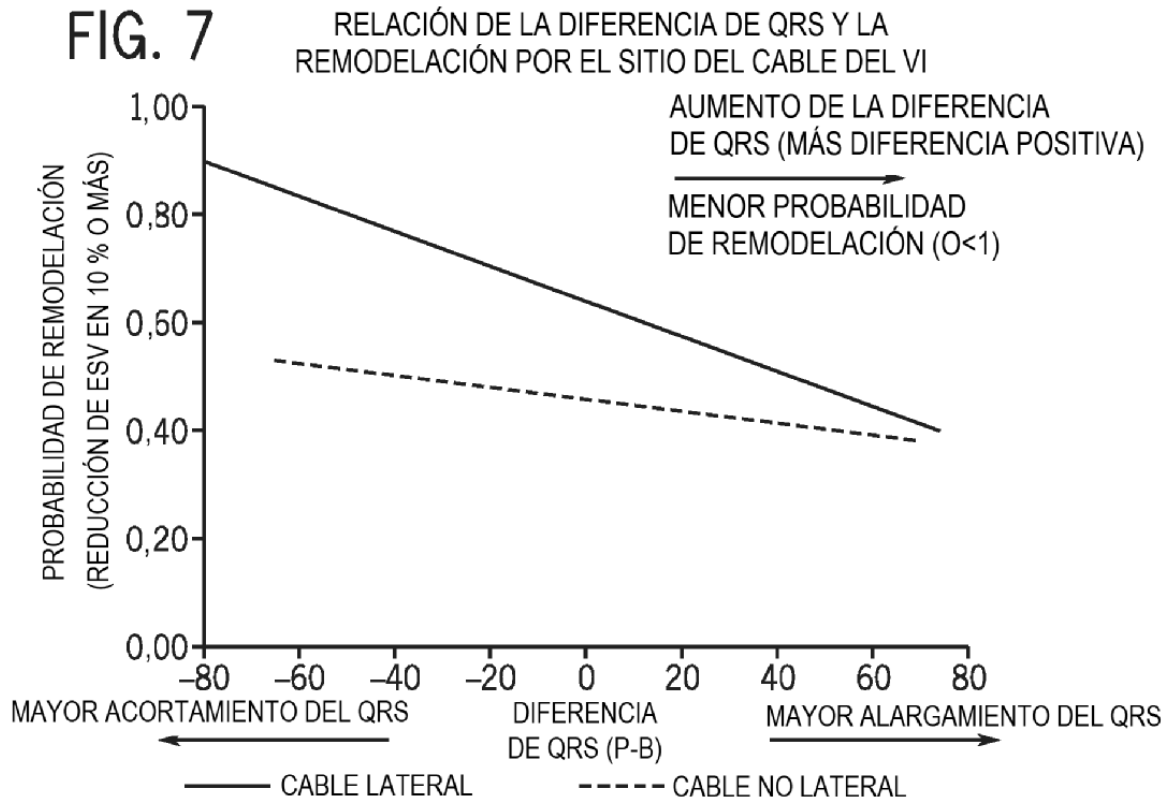


FIG. 5





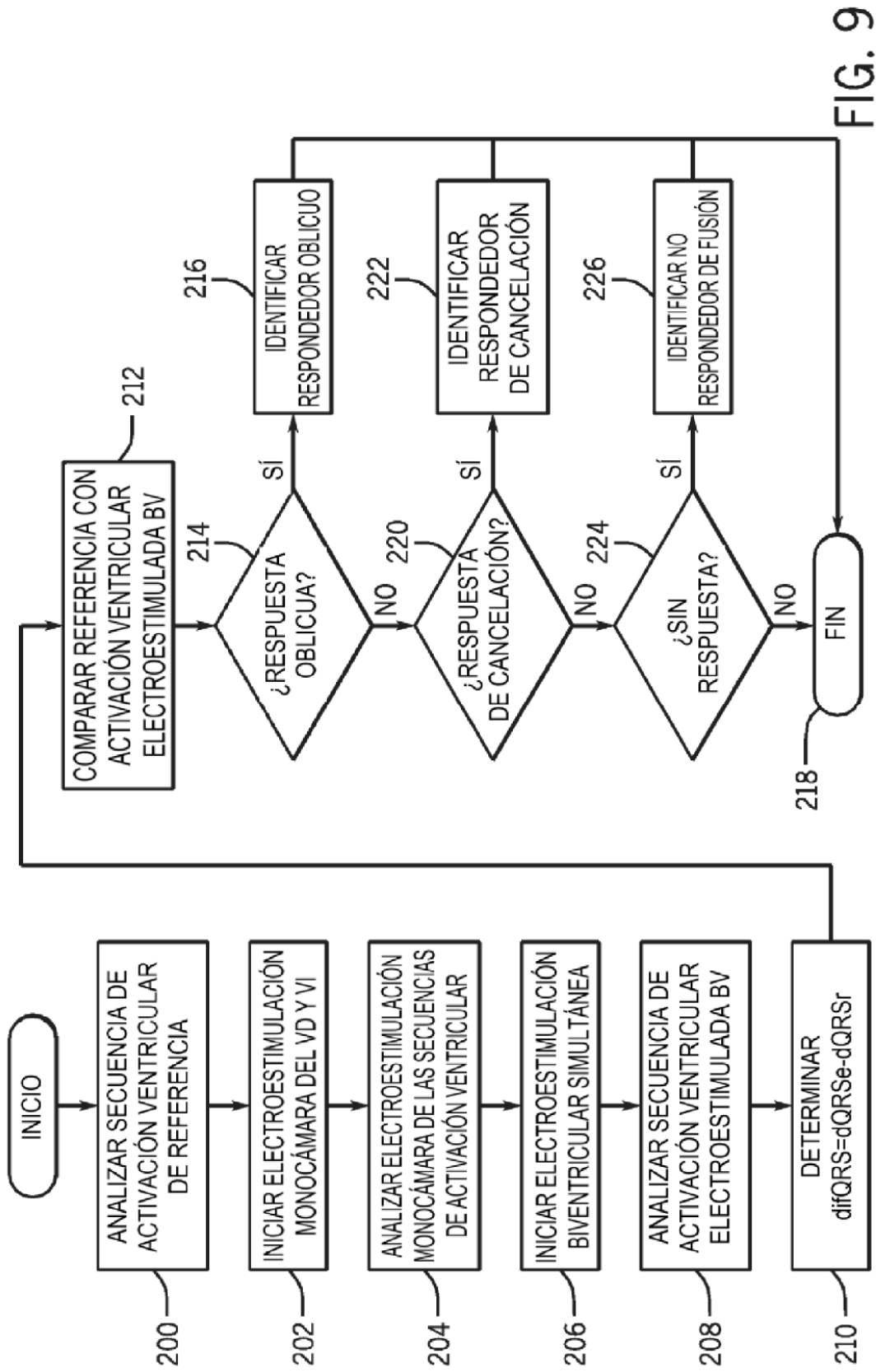


FIG. 9

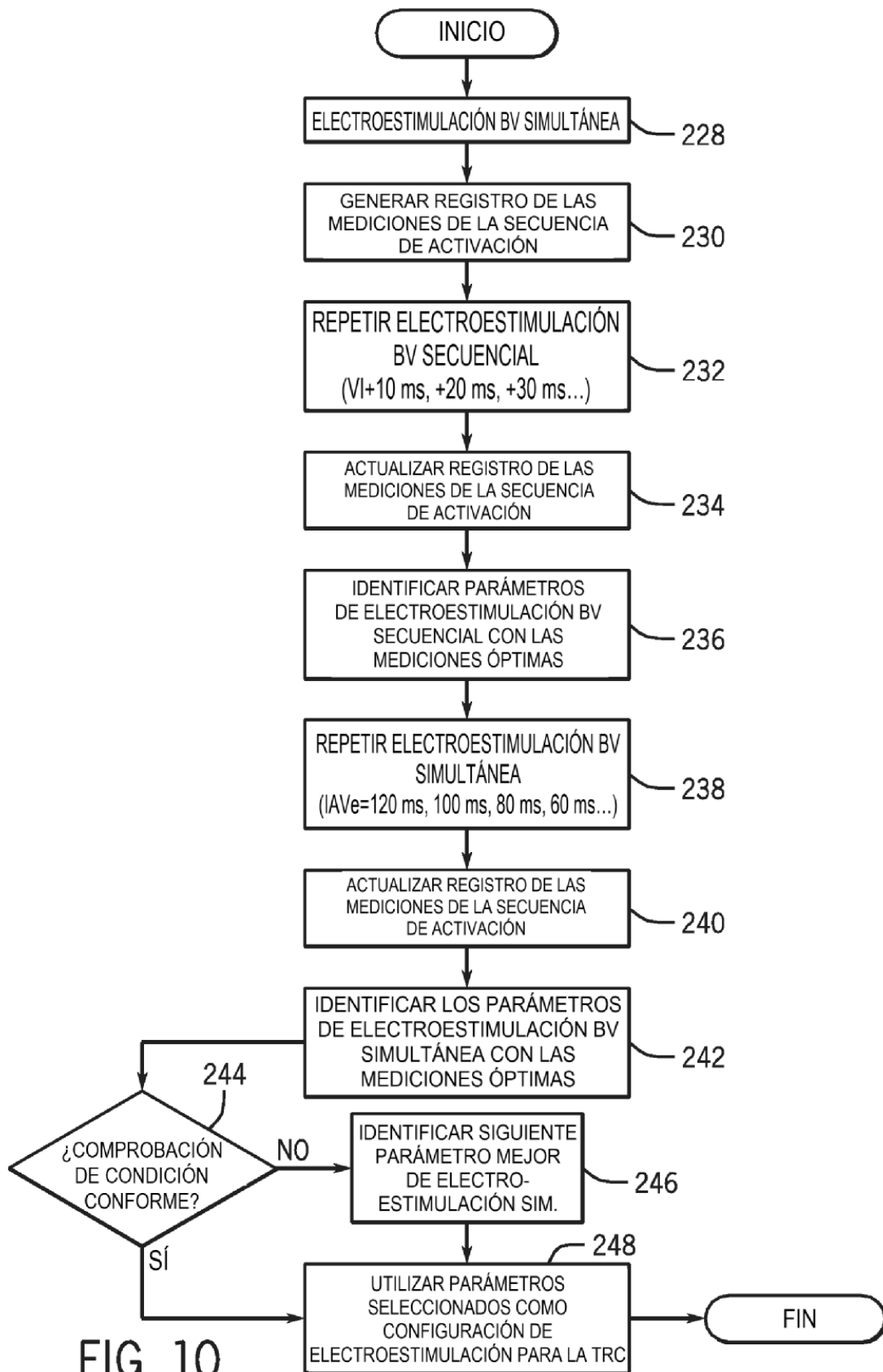


FIG. 10

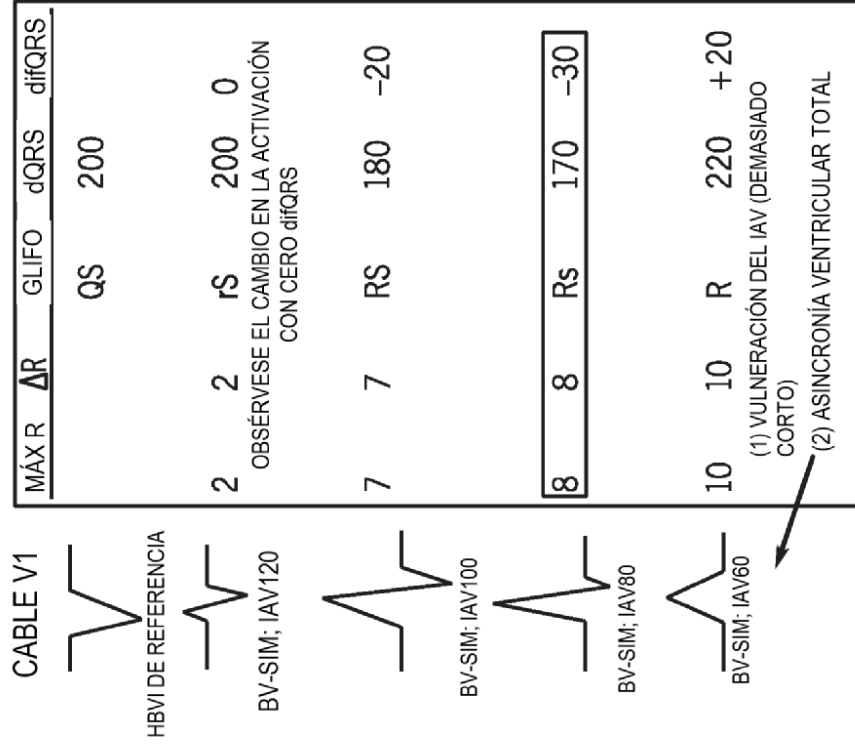


FIG. 12

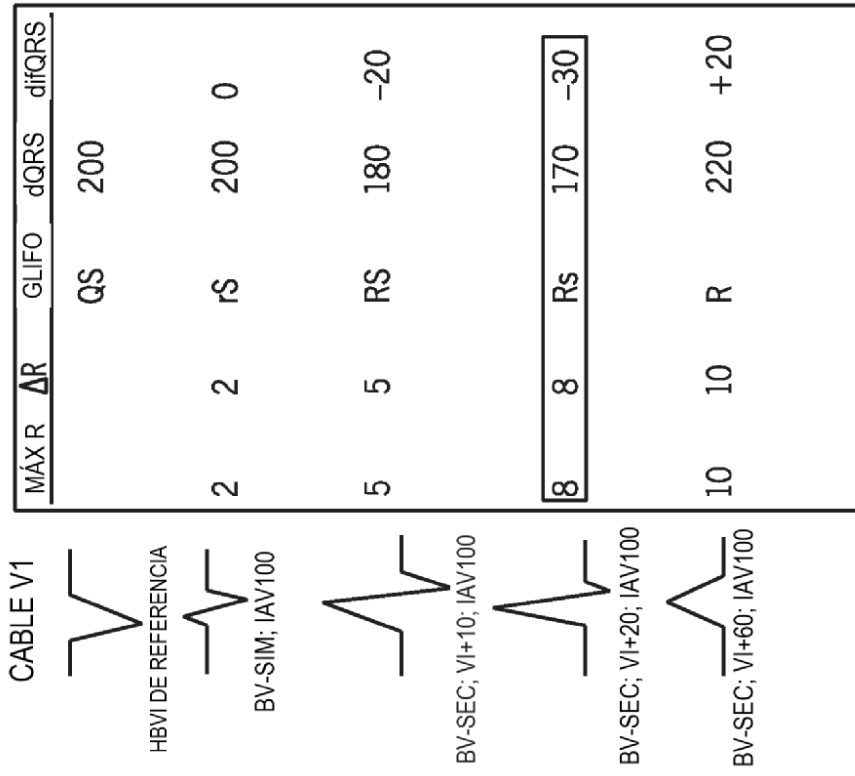


FIG. 11

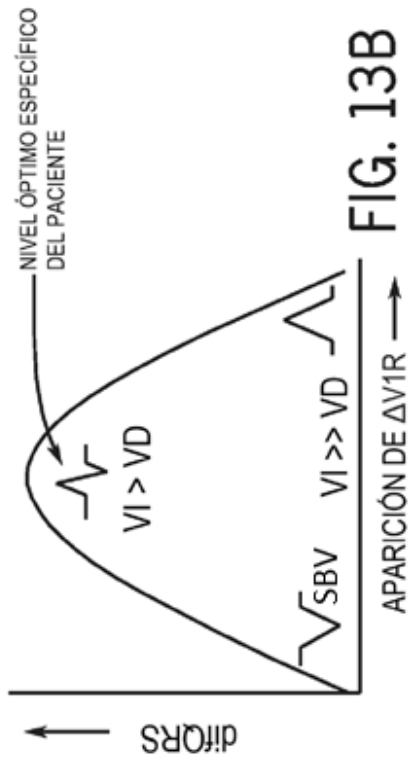


FIG. 13B

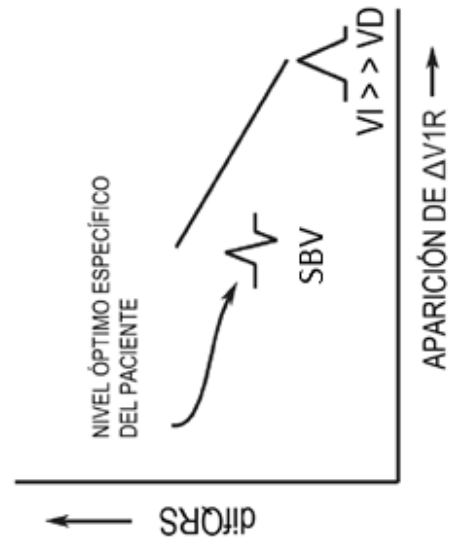


FIG. 13D

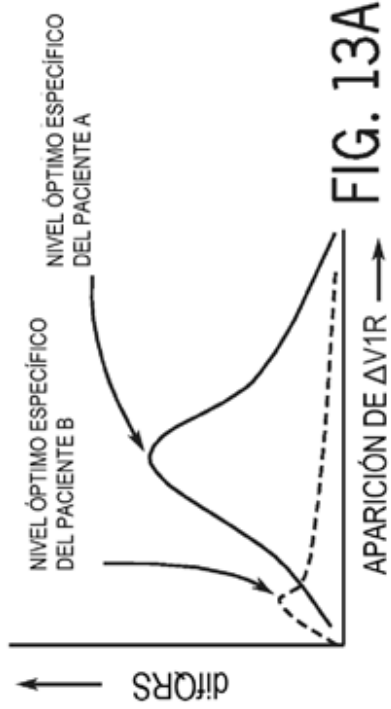


FIG. 13A

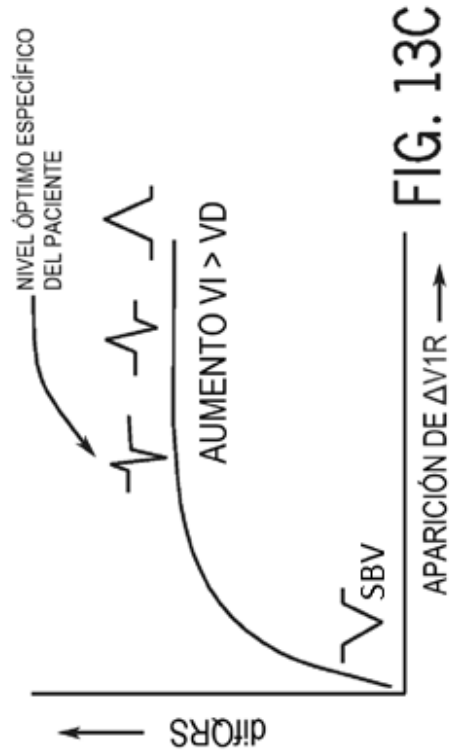


FIG. 13C

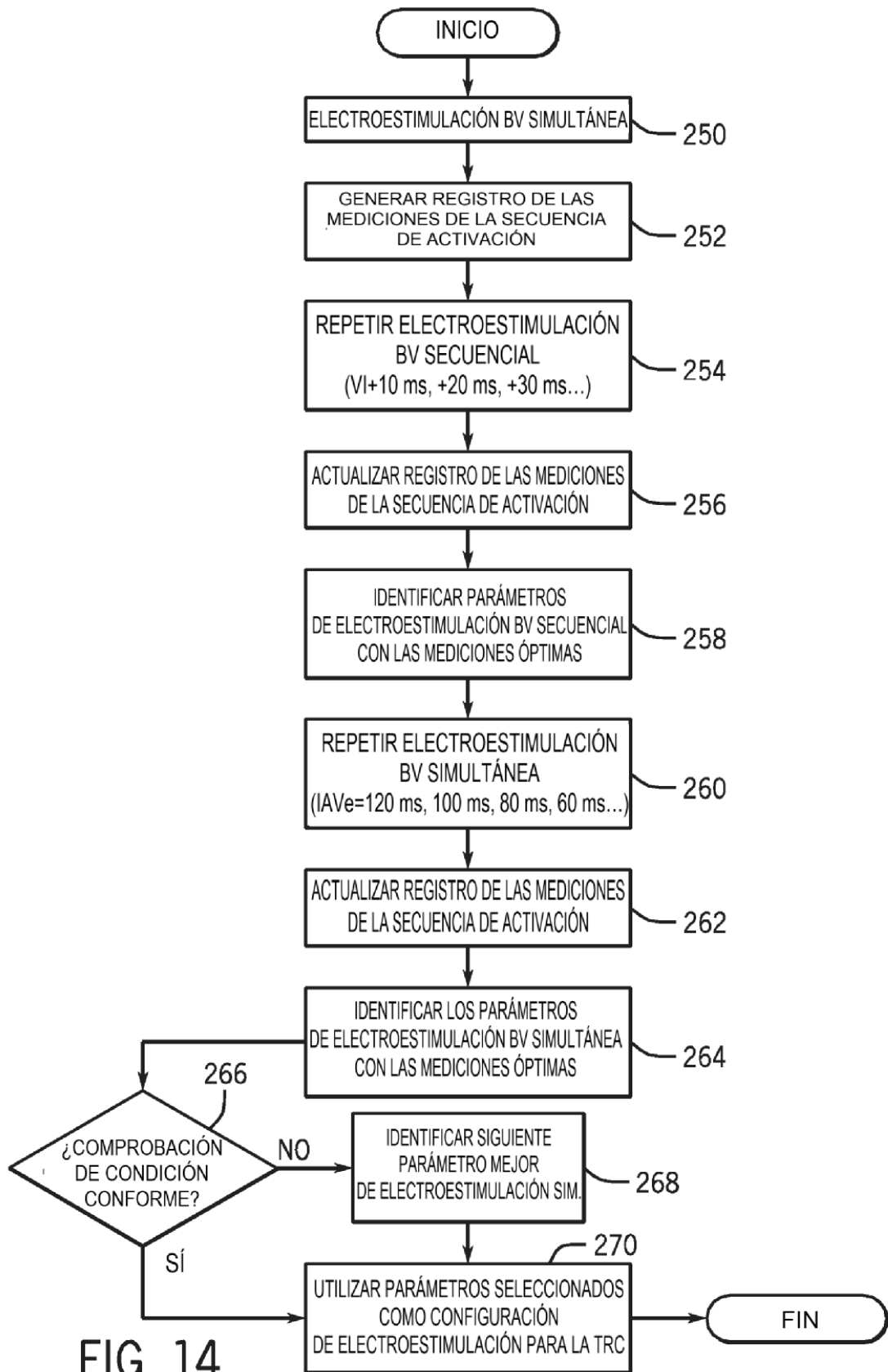


FIG. 14

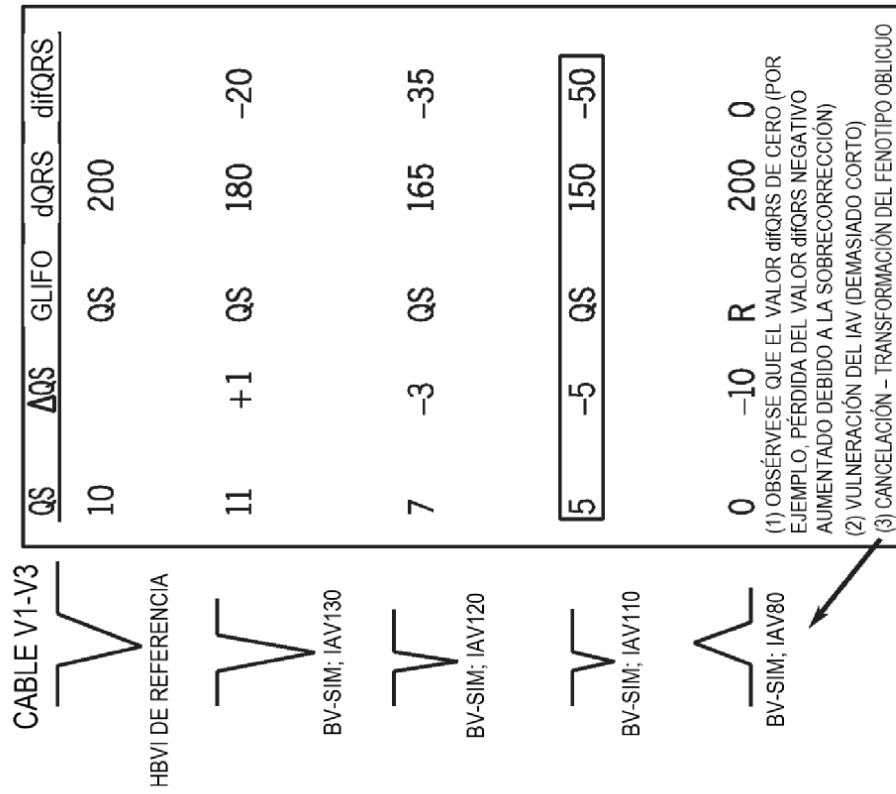


FIG. 16

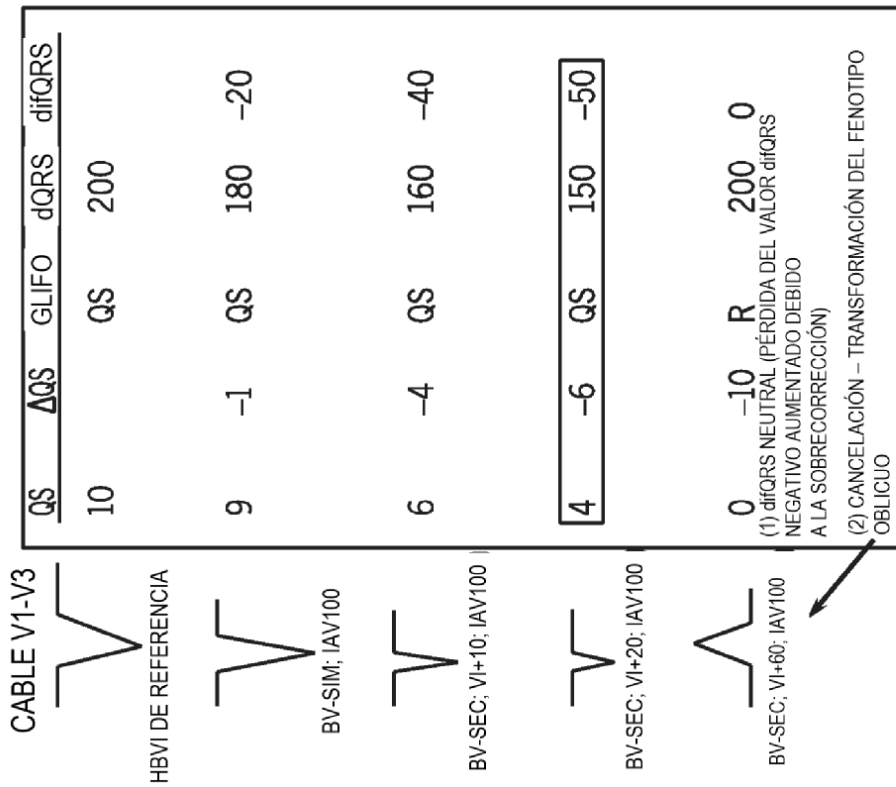


FIG. 15

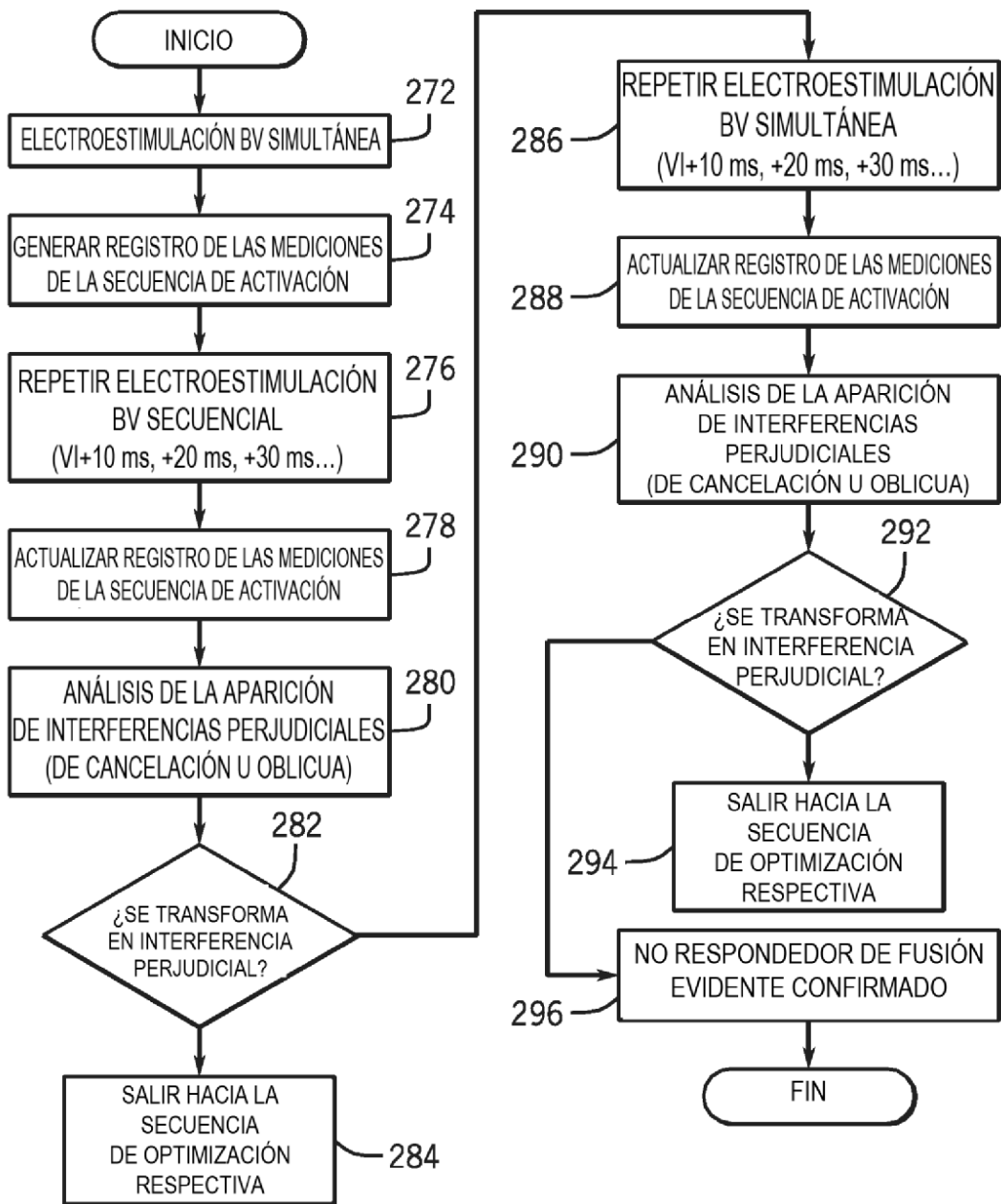


FIG. 17

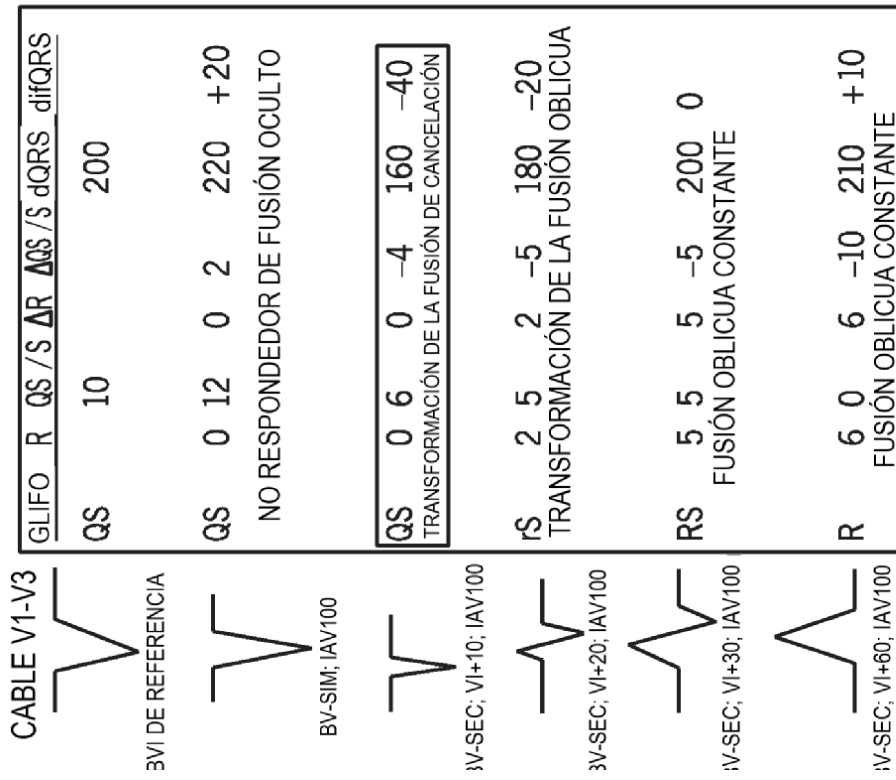


FIG. 18

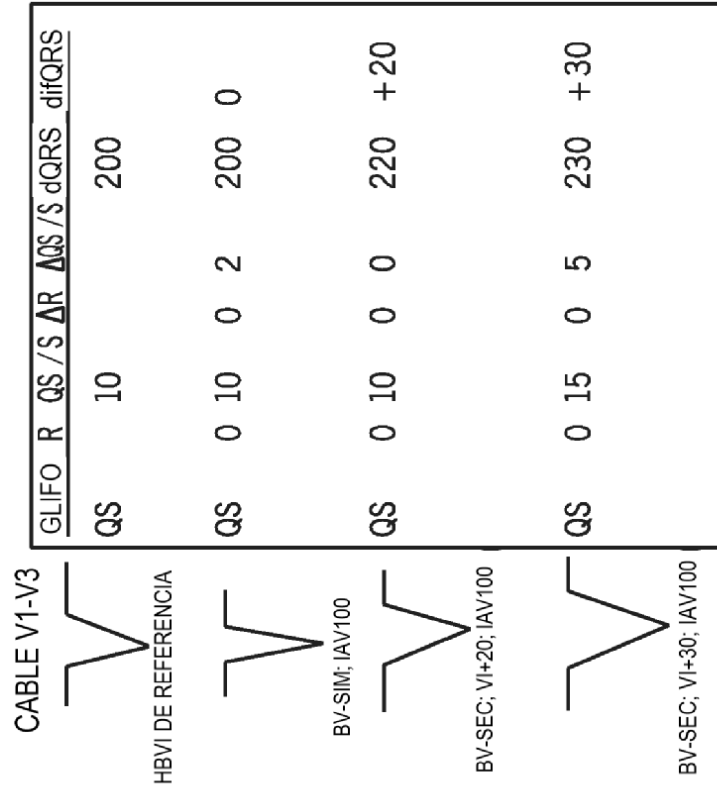


FIG. 19

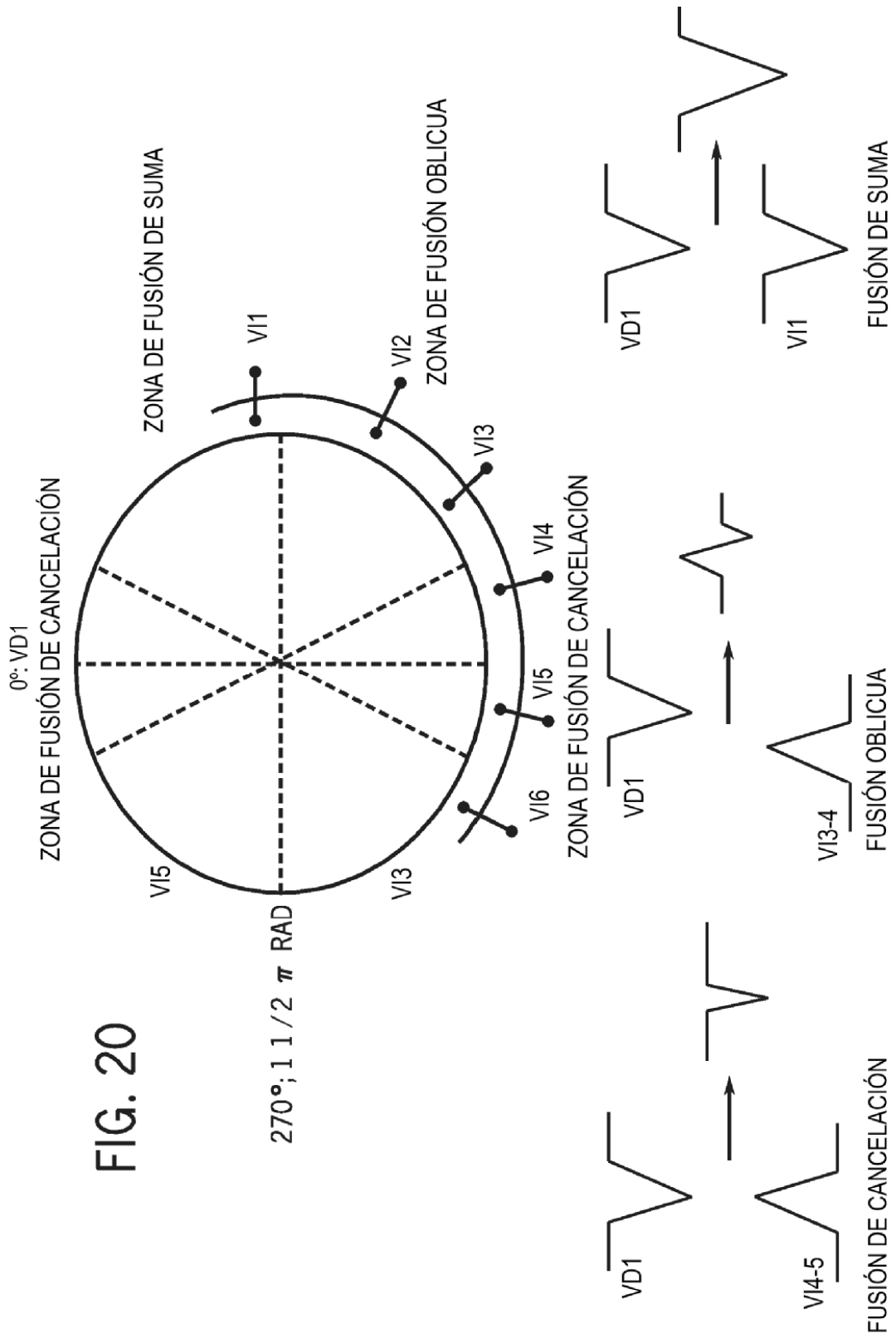


FIG. 20

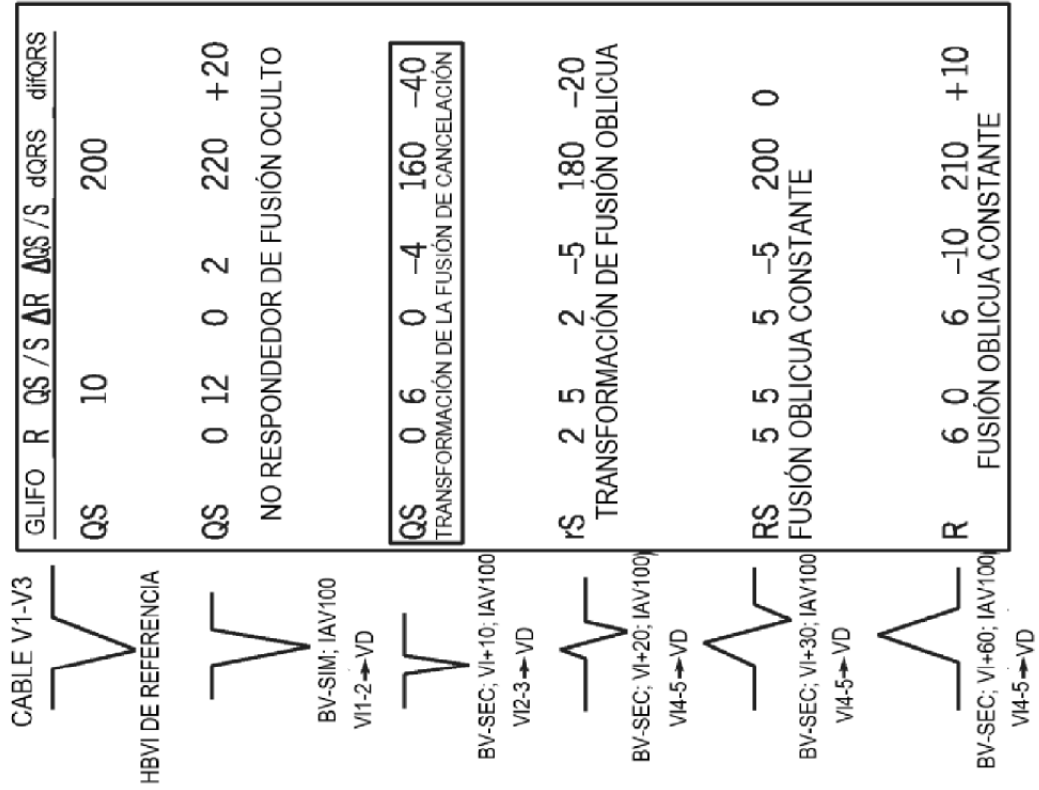
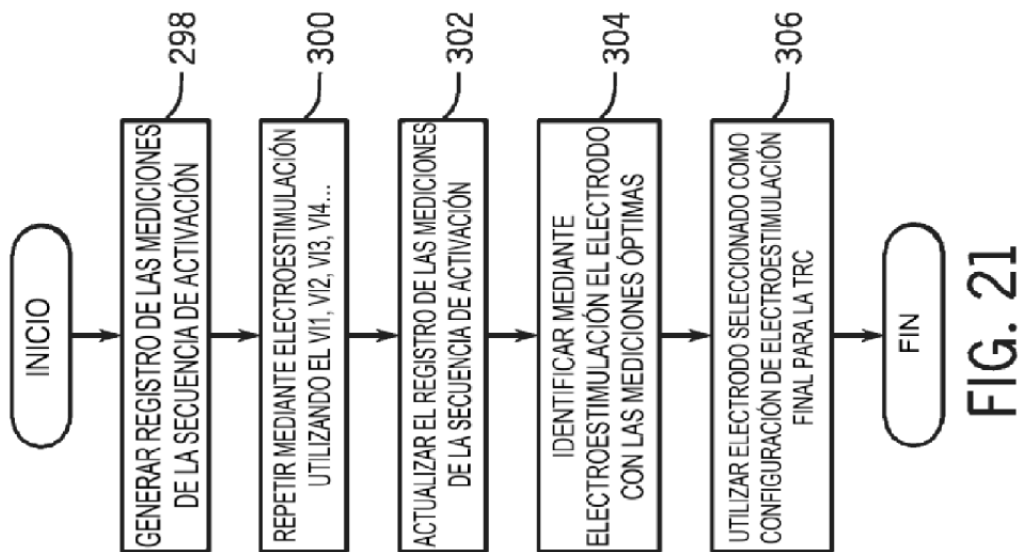


FIG. 22

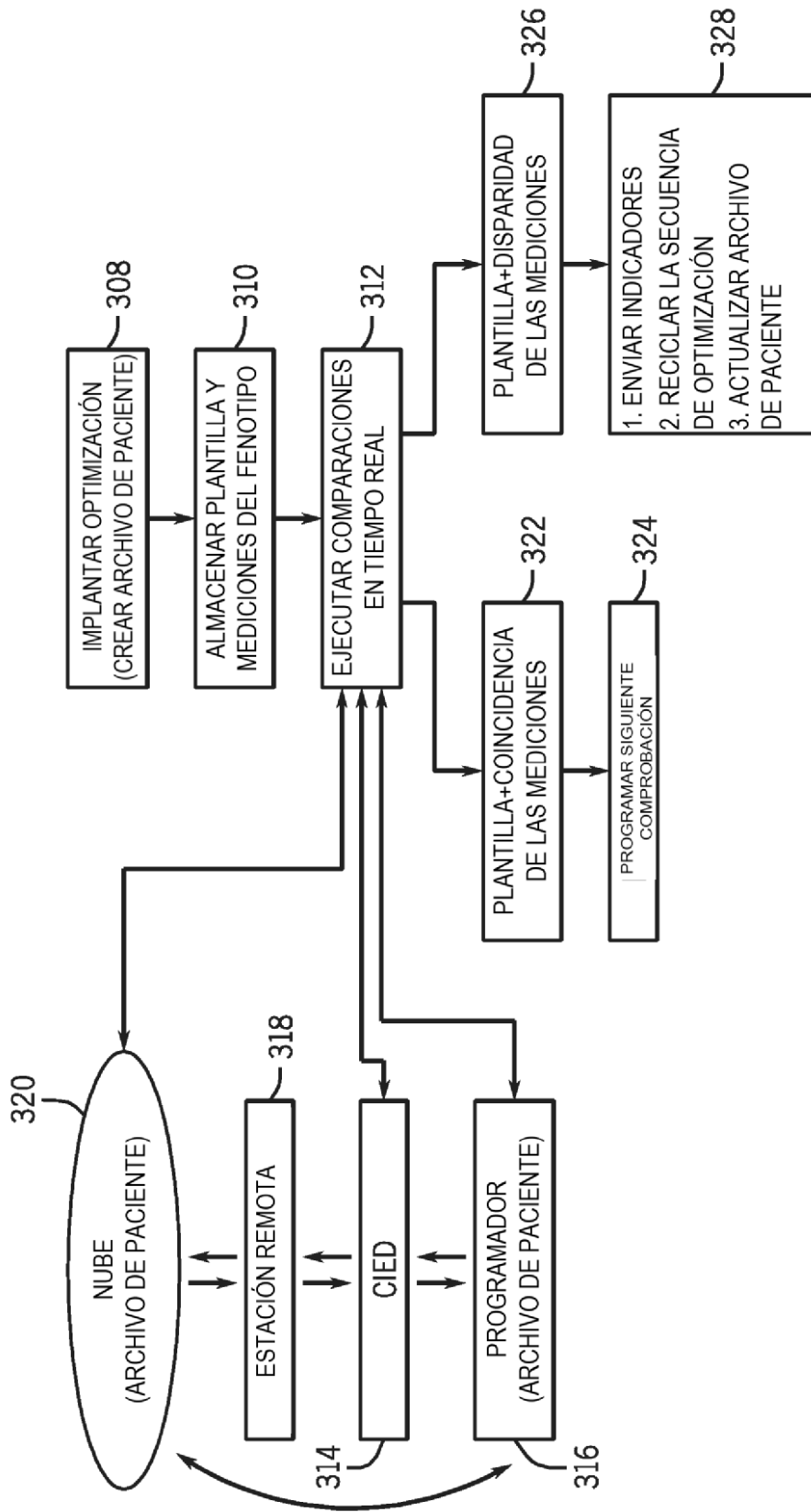


FIG. 23

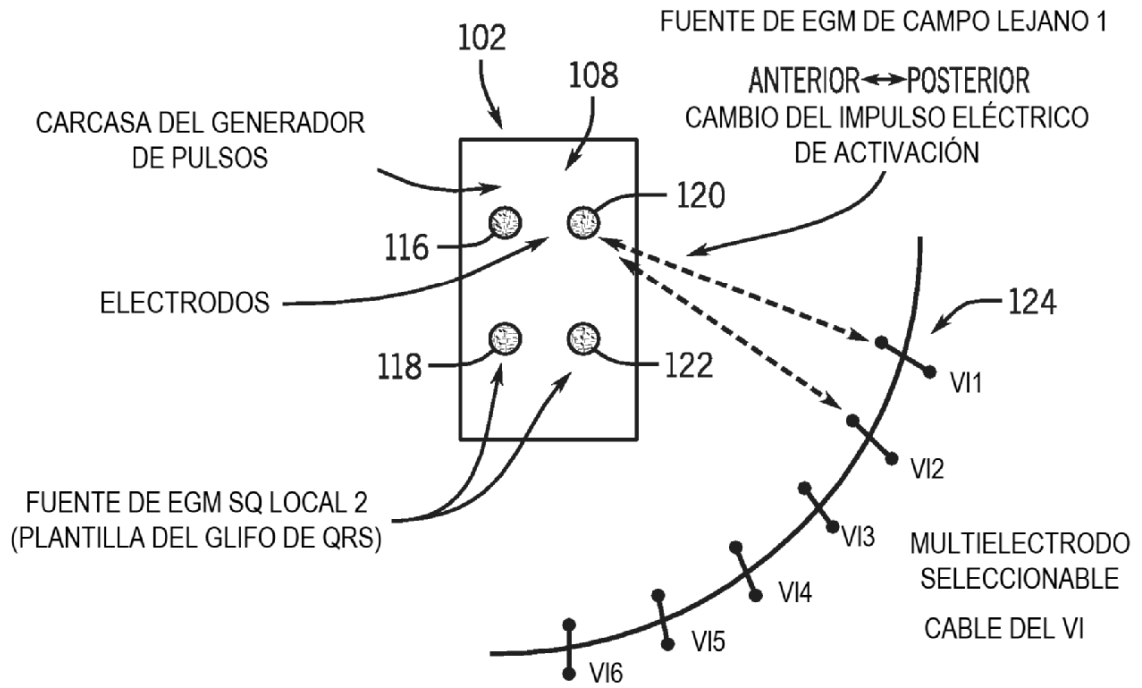


FIG. 24

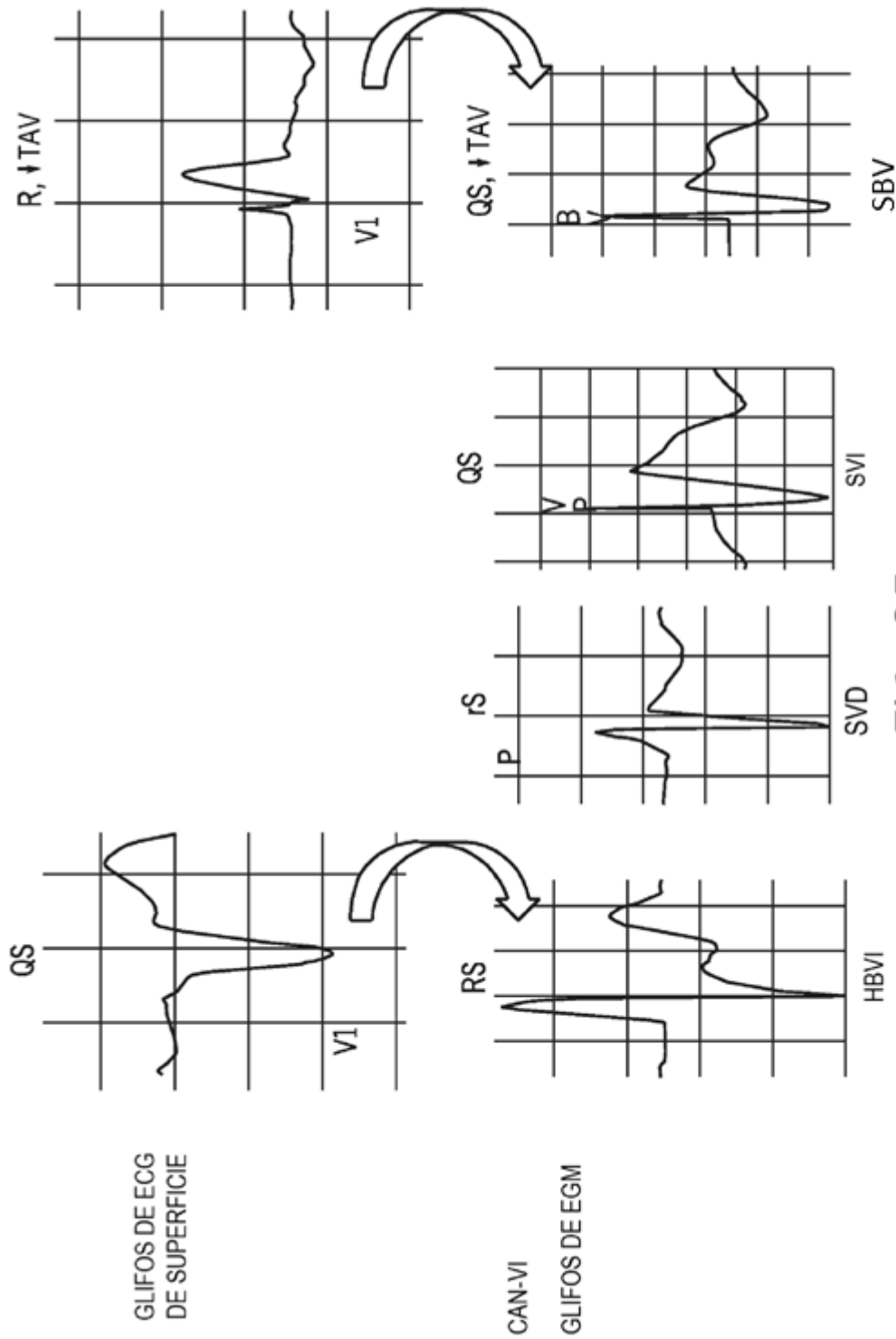


FIG. 25