

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 966 585**

51 Int. Cl.:

**A61N 1/36** (2006.01)

**A61N 1/05** (2006.01)

**A61B 5/24** (2011.01)

**A61B 5/00** (2006.01)

**A61N 1/372** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.11.2018 PCT/AU2018/051240**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.05.2019 WO19095020**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.11.2018 E 18878074 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2023 EP 3713637**

54 Título: **Guía de electrodos para nervios periféricos**

30 Prioridad:

**20.11.2017 AU 2017904684**

**20.11.2017 AU 2017904685**

**01.11.2018 AU 2018904157**

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

**23.04.2024**

73 Titular/es:

**THE BIONICS INSTITUTE OF AUSTRALIA**

**(100.0%)**

**384-388 Albert Street**

**East Melbourne, Victoria 3002, AU**

72 Inventor/es:

**SHEPHERD, ROBERT K;**

**FALLON, JAMES;**

**PAYNE, SOPHIE;**

**BURNS, OWEN y**

**FURNESS, JOHN BARTON**

74 Agente/Representante:

**IZQUIERDO BLANCO, María Alicia**

ES 2 966 585 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**

Guía de electrodos para nervios periféricos

**5 Campo técnico**

La presente divulgación se refiere a la estimulación, modulación y/o monitorización mediante electrodos implantados en un sujeto y, específicamente, mediante la aplicación de señales eléctricas a y/o la recepción de señales eléctricas del sistema nervioso periférico. La presente divulgación se refiere además a métodos y sistemas ejemplares, no reivindicados, para tratar o prevenir afecciones inflamatorias crónicas, en particular la Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

**Antecedentes**

La neuroestimulación es la modulación intencionada de la actividad del sistema nervioso de un sujeto. La neuroestimulación puede llevarse a cabo de forma invasiva, aplicando estimulación eléctrica al sistema nervioso mediante electrodos implantados, por ejemplo, o de forma no invasiva, mediante estimulación magnética o eléctrica transcraneal, por ejemplo.

Los electrodos implantados pueden ponerse en contacto con un nervio periférico para aplicar la estimulación eléctrica. La respuesta eléctrica del nervio a la neuroestimulación puede controlarse desde electrodos adicionales en contacto con el nervio.

Recientemente, se ha propuesto la estimulación eléctrica del nervio vago como enfoque alternativo para el tratamiento de la IBD. Sin embargo, hasta la fecha este método se asocia a una serie de efectos secundarios no deseados, como cambios en la frecuencia cardiaca, cambios en la respiración, alteraciones de la voz y tos, debido a la neuromodulación del corazón, los pulmones y la laringe por el nervio vago. Así pues, existe una necesidad constante de nuevos tratamientos para la IBD que sean terapéuticamente eficaces, rentables y minimicen los posibles efectos secundarios.

Cualquier discusión de documentos, actos, materiales, dispositivos, artículos o similares que se haya incluido en la presente especificación no debe tomarse como una admisión de que alguno o todos estos asuntos forman parte de la base de la técnica anterior o eran de conocimiento general común en el campo relevante para la presente divulgación tal y como existía antes de la fecha de prioridad de cada una de las reivindicaciones adjuntas.

**Resumen**

Según la presente invención, se proporciona una guía de electrodos para nervios periféricos como se define en la reivindicación 1. Las realizaciones preferidas se definen en las reivindicaciones dependientes.

**Breve descripción de los dibujos**

A modo de ejemplo únicamente, las realizaciones de la presente divulgación se describen ahora con referencia a los dibujos adjuntos en los que:

La Fig. 1 muestra una vista superior de una guía de electrodos de nervio periférico según una realización de la presente divulgación;

La Fig. 2 muestra una vista superior en primer plano de una región del extremo distal de la guía de electrodos de la Fig. 1;

La Fig. 3 muestra una vista en perspectiva cercana de la región del extremo distal de la guía de electrodos de la Fig. 1;

Las Figs. 4a y 4b muestran vistas de los extremos de un dispositivo de montaje de electrodos de la guía de electrodos de la Fig. 1 en una configuración abierta y cerrada, respectivamente;

Las Figs. 5a a 5e muestran los pasos realizados para mover el dispositivo de montaje de electrodos de las Figs. 4a y 4b desde la configuración abierta a la cerrada en relación con un nervio periférico;

Las Figs. 6a y 6b muestran vistas en perspectiva de la región del extremo distal de la guía de electrodos de la Fig. 1 en una configuración abierta y cerrada, respectivamente, en relación con un nervio periférico;

La Fig. 7 muestra una ilustración esquemática de los componentes eléctricos de la guía de electrodos de la Fig. 1;

La Fig. 8 muestra una ilustración esquemática de los componentes eléctricos de una guía de electrodos según una realización alternativa de la presente divulgación;

La Fig. 9 muestra una ilustración esquemática de los componentes eléctricos de una guía de electrodos según otra realización alternativa de la presente divulgación;

5 La Fig. 10 muestra una ilustración esquemática de los componentes eléctricos de una guía de electrodos según otra realización alternativa de la presente divulgación;

Las Figs. 11a y 11b muestran potenciales de acción compuestos eléctricamente evocados (ECAPs) monitorizados por dos pares de electrodos de monitorización que están espaciados a diferentes distancias a lo largo de un nervio periférico en relación con un par de electrodos de estimulación en un Ejemplo 1;

10 La Fig. 12 muestra la impedancia del electrodo registrada semanalmente durante el periodo de implantación para todos los electrodos en un Ejemplo 2 (los datos muestran la impedancia media +SEM);

15 La Fig. 13 muestra la típica respuesta tisular macroscópica alrededor de una guía de electrodos del Ejemplo 2 tras 12 semanas de implantación (barra de escala = 10 mm); y

La Fig. 14 muestra grabaciones electrofisiológicas de un nervio vago durante un periodo de implantación en el Ejemplo 2.

20 La Fig. 15 muestra una vista esquemática de la colocación del electrodo implantable y el lugar de estimulación en el nervio CAV según una realización de la presente divulgación.

La Fig. 16 muestra: **(A)** un dibujo renderizado de una realización de una guía de electrodos nerviosos CAV que incluye electrodos de estimulación y registro. **(B)** imagen de una guía de electrodos implantada en el nervio vago en una rata. **(C)** un ejemplo de trazas de registro de las respuestas de la fibra C a la estimulación de la matriz del nervio vago (ancho de pulso bifásico de 200  $\mu$ s + intervalo interfásico de 50  $\mu$ s; 10 Hz). Se utilizó una gama de corrientes, como muestran las etiquetas de carga por fase en el borde derecho de la figura ( $\mu$ C =  $\mu$ Coulombs).

25 La Fig. 17 muestra que la ENV alivia el daño histológico en el tejido intestinal. **A:** El íleon normal (**A, Ai**) presentaba un epitelio superficial intacto y sin daños (flechas, **Ai**). **B, Bi:** A las 4 horas de la inyección de TNBS (el momento en que se aplicó la estimulación VN activa) se observó una extensa pérdida de células epiteliales (flecha, **B**) y una infiltración de leucocitos (círculo). **C, Ci:** A los 5 días de la inyección de TNBS, se observaron grandes daños en las vellosidades (**Ci**, flechas), infiltración de leucocitos en las vénulas (círculo) y microhemorragias (m) en el tejido no estimulado. La arquitectura de las vellosidades estaba gravemente alterada. **D, Di:** En el tejido estimulado con VN, se redujeron los signos de daño histológico. Las vellosidades eran largas y no estaban dañadas. El epitelio superficial estaba intacto (flechas) aunque se observaron algunas microhemorragias (m). Barras de escala en **A-D:** 100  $\mu$ m; in **Ai-Di:** 20  $\mu$ m.

30 La Fig. 18 muestra que la estimulación del nervio vago (ENV) reduce la infiltración de leucocitos en las capas mucosa y submucosa tras la inyección de TNBS. **A-Aii:** A los 5 días de la inyección de TNBS, la prevalencia de neutrófilos, células CD3+ y eosinófilos aumentó en la capa mucosa ( $P < 0,05$ ). En el tejido tratado con VNS, las células CD3+ y los eosinófilos se redujeron significativamente ( $P < 0,05$ ), mientras que el recuento de células neutrófilas se redujo hasta ser similar al normal ( $P > 0,05$ ). **B-Bii:** En la submucosa, la inyección de TNBS indujo un aumento agudo de neutrófilos y CD3+ ( $P < 0,05$ ), mientras que todas las poblaciones de leucocitos estaban elevadas en el tejido de la submucosa no estimulada a los 5 días ( $P < 0,05$ ). Sin embargo, en el tejido del SNV las células CD3+ se redujeron significativamente, mientras que las células MPO+ y los eosinófilos fueron similares a los normales ( $P > 0,05$ ). Los datos muestran la mediana + el intervalo intercuartílico. Las diferencias entre grupos ( $P < 0,05$ ) se comprobaron mediante la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis y la prueba post hoc de Dunn.

35 La Fig. 19 muestra que la estimulación del nervio vago (ENV) reduce la infiltración de leucocitos en las capas musculares externas. **A-Aii:** A los 5 días de la inyección de TNBS, la prevalencia de neutrófilos y eosinófilos aumentó en las capas musculares circular y longitudinal ( $P < 0,05$ ). En el tejido tratado con ENV, los neutrófilos, las células CD3+ y los eosinófilos se redujeron significativamente ( $P < 0,05$ ). Los datos muestran la mediana + el intervalo intercuartílico. Las diferencias entre grupos ( $P < 0,05$ ) se comprobaron mediante la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis y la prueba post hoc de Dunn.

40 La Fig. 20 muestra que la inflamación sistémica es reducida por el VNS después de la inyección de TNBS. Se extrajo sangre periférica para analizar la proteína C reactiva (PCR). La inyección de TNBS indujo un aumento transitorio de los niveles de PCR a los 2 días ( $P < 0,05$ ), que disminuyeron significativamente hasta los niveles normales el día 5 ( $P < 0,05$ ). Tras el tratamiento con ENV, los niveles de PCR en plasma fueron significativamente inferiores a los de los animales no estimulados a los 2 días ( $P < 0,05$ ). Los datos ( $n=3$ /grupo) se normalizaron con respecto a los valores de control y muestran los cambios proporcionales medios (%) + E.S., y las diferencias significativas se aceptaron como  $P < 0,05$ .

La Fig. 21 muestra gráficos de barras que ilustran el efecto del ENV sobre la calidad de las heces y los niveles de estrés tras la inyección de TNBS para inducir inflamación en ratas. (A) Efecto de la ENV sobre la calidad de las heces; (B) Efecto de la ENV sobre los niveles de estrés. La consistencia de las heces y los signos de estrés se evaluaron diariamente a la misma hora cada mañana. Las mediciones generadas el día 1, antes de la inyección de TNBS, fueron utilizadas como control. La puntuación total de heces y estrés de los 4 días (total de 8) siguientes a la inyección de TNBS se combinaron y convirtieron en un porcentaje. Véase el cuadro 2 para más detalles sobre la puntuación.

La Fig. 22 muestra que no se observan efectos fuera del objetivo cuando se estimula el nervio vago abdominal a niveles por encima del umbral. A-Aii: Se produjo una disminución de la frecuencia cardíaca (A), respiratoria (Ai) y arterial (Aii) durante 1,6 mA de nervio vago cervical (D). B-Bii: No se observaron cambios en la frecuencia cardíaca (B), la frecuencia respiratoria (Bi) y la presión arterial (Bii) durante la estimulación del nervio vago abdominal (10 Hz, 1,6 mA).

La Fig. 23 muestra gráficos de barras que ilustran el cambio en la frecuencia cardíaca (latidos por minuto) cuando se utilizan ubicaciones de estimulación cervical frente a abdominales. Las diferencias en el cambio de la frecuencia cardíaca (latidos por minuto) entre la ubicación de la estimulación (cervical x abdominal) y el nivel de corriente (0 mA, superumbral, x 1,6 mA, supraumbral) se comprobaron mediante un ANOVA bidireccional RM (n=5; Corriente: P = 0,056; Localización: P = 0,0424; Interacción: P = 0,0192). Durante la estimulación cervical a un nivel de corriente de 1,6 mA, la frecuencia cardíaca disminuyó en  $31 \pm 9$  latidos/minuto (P = 0,013;), en comparación con 0 mA ( $4 \pm 2$ ). Sin embargo, durante la estimulación abdominal a 1,6 mA, la frecuencia cardíaca se mantuvo similar a 0 mA (P = 0,883). Además, la frecuencia cardíaca se redujo significativamente durante la estimulación cervical de 1,6 mA en comparación con la estimulación abdominal administrada a 1,6 mA (P = 0,0159).

#### Descripción de las realizaciones

Una guía de electrodos de nervio periférico 100 según una realización de la presente divulgación se ilustra en las Figs. 1 a 4b. La guía de electrodos 100 incluye un cable 101 que, en un extremo proximal 102, está conectado o puede conectarse a un aparato de estimulación eléctrica y a un aparato de monitorización eléctrica (no mostrados) y, en un extremo distal 103, incluye electrodos para aplicar estimulación a un nervio periférico y monitorizar las señales de respuesta eléctrica en el nervio periférico. En las Figs. 2 y 3 se muestra una vista en primer plano de la región del extremo distal de la derivación 101.

En la región del extremo distal, el cable 101 se divide en tres ramas separadas, una primera rama 104, una segunda rama 105 y una tercera rama 106. Cada rama tiene un dispositivo de montaje de electrodos independiente 110, 120, 130. Específicamente, la primera rama 104 tiene un primer dispositivo de montaje de electrodo 110, la segunda rama 105 tiene un segundo dispositivo de montaje de electrodo 120 y la tercera rama 106 tiene un tercer dispositivo de montaje de electrodo 130.

Cada dispositivo de montaje de electrodos 110, 120, 130 comprende un par respectivo de electrodos 111, 121, 131. En particular: el primer dispositivo de montaje de electrodos 110 comprende un primer par de electrodos 111, el primer par de electrodos comprende dos primeros electrodos 112 situados uno próximo al otro a lo largo de un eje longitudinal de la guía de electrodos; el segundo dispositivo de montaje de electrodos 120 comprende un segundo par de electrodos 121, el segundo par de electrodos comprende dos segundos electrodos 122 situados uno próximo al otro a lo largo del eje longitudinal de la guía de electrodos; y el tercer dispositivo de montaje de electrodos 130 comprende un tercer par de electrodos 131, el tercer par de electrodos comprende dos terceros electrodos 132 situados uno próximo al otro a lo largo del eje longitudinal de la guía de electrodos; y el tercer dispositivo de montaje de electrodos 130 comprende un tercer par de electrodos 131, el tercer par de electrodos comprende dos terceros electrodos 132 situados uno próximo al otro a lo largo del eje longitudinal de la guía de electrodos. Los dispositivos de montaje primero, segundo y tercero 110, 120, 130 están espaciados entre sí a lo largo del eje longitudinal de la guía de electrodos 100 y, por tanto, los pares de electrodos primero, segundo y tercero 111, 121, 131 también están espaciados entre sí a lo largo del eje longitudinal de la guía de electrodos 100. El segundo par de electrodos 121 está situado entre el primer y tercer par de electrodos 111, 131. El eje longitudinal de la guía de electrodos 100 está representado por la flecha L en las Figs. 1 y 2a. Cuando la guía de electrodos 100 se monta en el nervio periférico 200, el eje longitudinal L del nervio periférico 200 es sustancialmente paralelo al eje longitudinal de la guía de electrodos 100, al menos en su región extrema distal 103.

Como se representa en la Fig. 2, los primeros electrodos 112 están espaciados entre sí por una distancia a1, los segundos electrodos 122 están espaciados entre sí por una distancia a2 y los terceros electrodos 132 están espaciados entre sí por una distancia a3, siendo las distancias a1, a2, a3 en la dirección longitudinal de la guía de electrodos y generalmente de centro a centro de los respectivos electrodos. Como también se representa en la Fig. 2a, el primer y segundo pares de electrodos 111, 121 están espaciados entre sí por una distancia b1 y el segundo y tercer pares de electrodos 121, 131 están espaciados entre sí por una distancia b2, siendo las distancias b1, b2 en la dirección longitudinal de la guía de electrodos y generalmente de centro a centro de los electrodos más cercanos de los pares de electrodos adyacentes. En esta realización, las distancias entre los electrodos dentro de cada par de electrodos 111, 121, 131 son sustancialmente iguales, es decir,  $a1=a2=a3$ . Del mismo modo, las distancias entre cada

par de electrodos 111, 121, 131 es sustancialmente igual, es decir,  $b_1=b_2$ . En esta realización, las distancias  $b_1$ ,  $b_2$  entre los diferentes pares de electrodos 111, 121, 131 son cada una mayor que las distancias  $a_1$ ,  $a_2$ ,  $a_3$  entre los electrodos dentro de cada par de electrodos 111, 121, 131. La relación entre las distancias  $a_1$ ,  $a_2$  y  $a_3$  y las distancias  $b_1$  y  $b_2$  está comprendida entre 1:1,5 y 1:3, y más concretamente alrededor de 1:2,5 en esta realización. En realizaciones alternativas, las distancias  $a_1$ ,  $a_2$ ,  $a_3$  entre cada electrodo dentro de cada par de electrodos 111, 121, 131 pueden no ser iguales y/o las distancias  $b_1$ ,  $b_2$  entre los diferentes pares de electrodos 111, 121, 131 pueden no ser iguales. En algunos casos, tal disposición asimétrica de los electrodos puede ser deseable en vista de las condiciones anatómicas y/o fisiológicas.

Cada uno de los dispositivos de montaje de electrodos está adaptado para montarse en un nervio periférico 200, como se representa de forma general en la Fig. 2, para poner el par de electrodos 111, 121, 131 respectivo en contacto eléctrico seguro con el nervio periférico 200. Los electrodos 112, 122, 132 dentro de cada par de electrodos 111, 121, 131 son alargados, siendo su dirección de alargamiento transversal al eje longitudinal de la guía de electrodos 100 y, por tanto, transversal al eje longitudinal del nervio periférico 200. Los electrodos 112, 122, 132 dentro de cada par de electrodos 111, 121, 131 se extienden paralelos entre sí. Los electrodos dentro de cada par de electrodos 111, 121, 131 se colocan uno al lado del otro tanto a lo largo del eje longitudinal de la guía de electrodos 100 como a lo largo del eje longitudinal del nervio periférico 200 cuando se monta en el nervio periférico 200.

En esta realización, los dispositivos de montaje de electrodos 110, 120, 130 tienen características estructurales sustancialmente idénticas. Para simplificar, las características estructurales de cada dispositivo de montaje de electrodo 110, 120, 130 se describen ahora con referencia al primer dispositivo de montaje de electrodo 110 solamente.

El dispositivo de montaje de electrodos 110 incluye una primera ala 113 y una segunda ala 114 que están adaptadas para extenderse en lados opuestos del nervio periférico 200 y ser acoplables entre sí para formar un bucle. Las Figs. 3 y 4a muestran las alas primera y segunda 113, 114 en una posición abierta y la Fig. 4b muestra las alas primera y segunda 113, 114 en una posición cerrada donde se forma el bucle, generalmente indicado por la flecha A.

La primera ala 113 tiene una primera porción de manguito 115 y una primera porción de extensión alargada 116 que se extiende desde la primera porción de manguito 115. La primera porción de manguito 115 tiene un primer extremo 1151 y un segundo extremo 1152 y la primera porción de extensión alargada 116 tiene un extremo proximal 1161 y un extremo distal 1162. El extremo proximal 1161 de la primera porción de extensión alargada 116 está conectado al segundo extremo 1152 de la primera porción de manguito 115.

De forma similar, la segunda ala 114 tiene una segunda porción de manguito 117 y una segunda porción de extensión alargada 118 que se extiende desde la segunda porción de manguito 117. La segunda porción de manguito 117 tiene un primer extremo 1171 y un segundo extremo 1172 y la segunda porción de extensión alargada 118 tiene un extremo proximal 1181 y un extremo distal 1182. El extremo proximal 1181 de la segunda porción de extensión alargada 118 está conectado al segundo extremo 1172 de la segunda porción de manguito 117.

La primera y segunda porciones del puño 115, 117 son acoplables entre sí para formar el bucle como se muestra en la Fig. 4b. Para permitir el movimiento relativo de las porciones primera y segunda del manguito 115, 117 con el fin de lograr el acoplamiento, el dispositivo de montaje del electrodo tiene un pivote y específicamente un cojinete flexible 119 que conecta los primeros extremos 1151, 1171 de las porciones primera y segunda del manguito 115, 117 entre sí. El cojinete flexible 119 permite la rotación relativa de las porciones primera y segunda del manguito 115, 117.

Como se desprende, por ejemplo, de las Figs. 3 a 4b, la longitud de cada porción de extensión alargada 116, 118 es mayor que la longitud de cada una de las porciones de manguito primera y segunda 115, 117, extendiéndose las direcciones de longitud transversalmente al eje longitudinal L de la guía de electrodos 100. En esta realización, cada porción de extensión alargada 116, 118 tiene la forma de una lengüeta alargada. A este respecto, cada porción de extensión alargada 116, 118 puede estar formada por una tira de material sustancialmente plana. Sin embargo, son posibles otras configuraciones de las porciones de extensión alargadas.

Como se ve mejor en las Figs. 4a y 4b, cada porción de manguito 115, 117 tiene una superficie interior 1153, 1173 con un perfil semi-oblongo. Así, cuando las porciones del manguito se cierran para formar el bucle A, el bucle tiene una superficie interior 1153, 1173 con un perfil oblongo, siendo el perfil de la superficie oblonga de una forma adecuada para entrar en contacto con una superficie exterior del nervio periférico 200. La superficie interior 1153, 1173 puede presionar contra el nervio 200 para causar una compresión del nervio 200, que puede dar forma al nervio 200 y aumentar un área de contacto entre uno o más electrodos expuestos en la superficie interior con el nervio 200. Esto puede mejorar las características de la interfaz entre el nervio 200 y los electrodos.

En esta realización, la primera porción de manguito 115 y la segunda porción de manguito 117 están configuradas de manera que la distancia entre ellas cuando las porciones de manguito están cerradas para formar el bucle A es ligeramente menor que un tamaño o dimensión relevante (por ejemplo, altura, anchura o radio de sección transversal) del nervio periférico 200 que se colocará en el mismo. De este modo, el bucle A puede lograr la

deformación deseada del nervio periférico 200 para favorecer su interfaz con los electrodos correspondientes. El bucle A puede estar conformado y configurado (por ejemplo, mediante la selección del material) para aplicar una presión al nervio periférico 200 con el fin de remodelar el nervio con el tiempo, en el que la presión aplicada al nervio está por debajo de un límite predeterminado, como aproximadamente 30 mm Hg (aprox. 4 kPa) durante la remodelación. Se entenderá que otros límites predeterminados de presión y/o fuerza pueden ser adecuados.

En esta realización, la segunda porción de manguito 117 comprende los primeros electrodos 112, estando los primeros electrodos expuestos en la superficie interior 1173 de la segunda porción de manguito 117 y teniendo una forma generalmente rectangular.

Los dispositivos de montaje de electrodos 110, 120, 130 incluyen cada uno un mecanismo de bloqueo para asegurar las alas primera y segunda 113, 114, y específicamente sus porciones de manguito primera y segunda 115, 117, en la configuración en bucle. En esta realización, el mecanismo de bloqueo se proporciona en parte mediante una abertura 1131 de la primera ala 113, estando la abertura 1131 situada en una transición entre la primera porción de manguito 115 y la primera porción de extensión alargada 116. La segunda ala 114 es móvil para extenderse al menos parcialmente a través de la abertura 1131, el movimiento que trae los segundos extremos 1152, 1172 de la primera y segunda porciones de manguito 115, 117 en el compromiso para formar el bucle A como se muestra en la Fig. 4b. Para facilitar este proceso, las alas primera y segunda 113, 114, incluidas sus porciones de extensión alargadas 116, 118, son al menos parcialmente flexibles.

La anchura de al menos la segunda porción de extensión alargada 118 se estrecha hacia su extremo distal 1182. El estrechamiento es tal que el extremo distal 1182 de la segunda porción de extensión alargada 118 es más estrecho que la abertura 1131 de la primera ala 113, lo que permite que se inserte fácilmente, con el extremo distal 1182 primero, a través de la abertura 1131. El extremo proximal 1181 de la segunda porción de extensión es más ancho que el segundo extremo 1172 de la segunda porción de manguito 117 y más ancho que la abertura 1131 de la primera ala 113. El extremo proximal 1181 de la segunda porción de extensión 118 define por tanto un hombro 1141 en una transición entre el extremo proximal 1181 de la segunda porción de extensión alargada 118 y el segundo extremo 1172 de la segunda porción de manguito 117. El material que forma el hombro 1141 es deformable para extenderse a través de la abertura 1131. La forma natural del hombro 1141 se deforma para encajar el hombro 1141 a través de la abertura 1131 y vuelve a su forma natural una vez a través de la abertura 1131, impidiendo la retracción de nuevo a través de la abertura 1131 y por lo tanto asegurando la primera y segunda porciones de manguito 115, 117 en el bucle.

Ahora se describe con más detalle un proceso de montaje de los dispositivos de montaje de electrodos 110, 120, 130 a un nervio periférico 200 con referencia a las Figs. 5a a 5e y 6a y 6b. El nervio periférico 200 se expone quirúrgicamente al menos en las regiones donde se va a establecer el contacto eléctrico y la región del extremo distal de la guía de electrodos 100 se acerca al nervio periférico 200, generalmente como se representa en las Figs. 5a y 6a.

Posteriormente, como se representa en las Figs. 5b y 5c, las porciones de extensión alargadas primera y segunda 116, 118 de cada dispositivo de electrodo 110 se alimentan a ambos lados del nervio periférico 200, generalmente en una dirección T que es perpendicular al eje longitudinal del nervio periférico 200, hasta que las porciones de manguito primera y segunda 115, 117 se posicionan a ambos lados del nervio periférico 200 como se muestra en la Fig. 5c. Debido a las longitudes relativamente largas de las porciones de extensión alargadas primera y segunda 116, 118, las porciones de extensión alargadas primera y segunda 116, 118 pueden ser más fáciles de alimentar a ambos lados del nervio periférico 200, navegando más allá de cualquier tejido potencialmente obstructivo. Además, debido a sus longitudes relativamente largas, la primera y segunda porciones alargadas de extensión 116, 118 pueden ser relativamente fáciles de agarrar una vez que han sido alimentadas a ambos lados del nervio periférico 200. Agarrando y manipulando la primera y segunda porciones alargadas de extensión 116, 118, un cirujano puede mover la primera y segunda porciones del manguito 115, 117 a posiciones adecuadas a ambos lados del nervio periférico 200 y formar el bucle alrededor del nervio periférico 200.

La formación del bucle alrededor del nervio periférico 200 se ilustra en las Figs. 5c a 5e. Inicialmente, el extremo distal 1182 de la primera porción de extensión alargada 118 se mueve hacia y dentro de la abertura 1131 de la primera ala 113 (Fig. 5c). La primera porción de extensión alargada 118 se tira entonces a través de la abertura 1131 (Fig. 5d) hasta un punto en el que los segundos extremos 1152, 1172 de las porciones primera y segunda del manguito 115, 117 se enganchan entre sí para formar el bucle A alrededor del nervio periférico 200 (Figs. 5e y 6b). En este punto, la primera y segunda alas 113, 114 se bloquean entre sí en virtud del hombro 1141 de la segunda ala 114 que se aprieta a través de la abertura 1131 y posteriormente se expande, impidiendo la retracción de la segunda porción de extensión alargada 118 de nuevo a través de la abertura 1131.

Después de asegurar las alas primera y segunda 113, 114 en la configuración de bucle, la totalidad o parte de las porciones de extensión alargadas primera y/o segunda 116, 118 pueden retirarse de la guía de electrodos 100. Por ejemplo, utilizando tijeras quirúrgicas, un cirujano puede cortar la primera y segunda porciones de extensión alargadas 116, 118 a lo largo de la línea 107 indicada en la Fig. 5e. En realizaciones alternativas, se puede formar una región de debilidad en la primera y/o segunda porción de extensión alargada, por ejemplo, en la línea 107. La

región de debilidad puede comprender una línea de perforaciones, una muesca de rasgado, una línea de puntuación o de otro tipo, que permita a un usuario rasgar al menos una parte de la primera y/o segunda porción de extensión alargada.

5 El primer, segundo y tercer pares de electrodos 111, 121, 131 son cada uno operable selectivamente como un par de electrodos de estimulación, para aplicar una señal de estimulación eléctrica al nervio periférico, y/o un par de electrodos de monitorización, para monitorizar una señal de respuesta eléctrica en el nervio periférico en respuesta a una señal de estimulación eléctrica aplicada.

10 Refiriéndose a la Fig. 7, en esta realización, el primer, segundo y tercer par de electrodos 111, 121, 131 están conectados al aparato de control 300 que incluye al menos un dispositivo de estimulación eléctrica 301 y al menos un dispositivo de monitorización eléctrica 302. El primer par de electrodos 111 está conectado al dispositivo de estimulación eléctrica 301, el dispositivo de estimulación eléctrica 301 genera señales de estimulación eléctrica que se aplican, a través del primer par de electrodos 111, al nervio periférico 200. El segundo y tercer par de electrodos 15 121, 131 están conectados al dispositivo de monitorización eléctrica 302, recibiendo el dispositivo de monitorización eléctrica 302, desde el segundo y tercer par de electrodos, las señales de respuesta eléctrica generadas en el nervio periférico 200 en respuesta a las señales de estimulación eléctrica aplicadas, viajando las señales de respuesta eléctrica en una dirección 202 desde la ubicación del primer par de electrodos 111.

20 Además de los pares de electrodos primero, segundo y tercero, la guía de electrodos 100 también incluye electrodos de retorno 140 (véase la Fig. 1) que pueden utilizarse para comprobar la calidad del contacto en la interfaz electrodo-tejido para cualquiera de los electrodos primero, segundo y tercero 112, 122, 132 individualmente y/o para comprobar el estado del circuito eléctrico, incluyendo si hay una conexión en cortocircuito o rota con cualquier electrodo. Además, la guía de electrodos 100 incluye un anclaje 150 para anclar la guía de electrodos 100 en una 25 pared tisular, por ejemplo, en una incisión en una pared tisular adyacente al lugar de estimulación eléctrica. Además, la guía de electrodos 100 incluye una o más lengüetas 160 (mostradas sólo en la Fig. 2) para fijar la guía de electrodos 110, por ejemplo, una región del extremo distal de la guía de electrodos adyacente a una o más de las ramas 104, 105, 106, a una superficie de tejido adyacente al lugar de estimulación. Las lengüetas pueden suturarse a la superficie del tejido, por ejemplo. La guía de electrodos 100 también incluye elementos conductores (no mostrados) como cables conductores, por ejemplo, cables de platino, que se extienden a través de la guía de electrodos 100 y se conectan 30 eléctricamente a los electrodos.

En uso, el segundo par de electrodos de monitorización 121, puede colocarse tan cerca como sea razonablemente posible, a lo largo del eje longitudinal del nervio periférico, del primer par de electrodos estimuladores 111, con el fin de monitorizar con precisión los efectos de la estimulación eléctrica en el nervio periférico, incluyendo la captación de una respuesta de "fibra C" (por ejemplo, como se muestra en la Fig. 1a que se discute más adelante). Sin embargo, la presente divulgación reconoce que cuanto más cerca esté el par de electrodos de monitorización del par de electrodos de estimulación, mayor será el riesgo de que un artefacto de estimulación eléctrica domine la señal de respuesta eléctrica al menos en un tiempo de respuesta temprano cuando, por ejemplo, prevalecería una respuesta de "fibra A-delta". Al proporcionar un tercer par adicional de electrodos de monitorización 131, espaciados más a lo 40 largo del eje longitudinal del nervio periférico desde el par de electrodos de estimulación 111 que el otro par de electrodos de monitorización 121, este problema puede evitarse. Si se produce un artefacto de estimulación, de un tamaño y una duración que afecten significativamente a la calidad de toda o parte de la respuesta registrada, el par adicional de electrodos de monitorización 131 puede proporcionar un respaldo o sustituto adecuado, asegurando que la monitorización de la respuesta a la estimulación eléctrica pueda seguir realizándose con éxito, incluso para una 45 respuesta de "fibra A-delta" (por ejemplo, como se muestra en la Fig. 1b que se comenta más adelante).

Refiriéndose a la Fig. 8, en una realización alternativa, el segundo par de electrodos 121' está conectado al dispositivo de estimulación eléctrica 301', el dispositivo de estimulación eléctrica 301' generando señales de estimulación eléctrica que se aplican, a través del segundo par de electrodos 121', al nervio periférico 200. El primer 50 y tercer par de electrodos 111', 131' están conectados al dispositivo de monitorización eléctrica 302', recibiendo el dispositivo de monitorización eléctrica 302', desde el primer y tercer par de electrodos, señales de respuesta eléctrica generadas en el nervio periférico 200 en respuesta a las señales de estimulación eléctrica aplicadas. Las señales eléctricas de respuesta recibidas por el primer y tercer par de electrodos 111', 131' viajan en primera y segunda 55 direcciones 201, 202 (por ejemplo, direcciones aferente y eferente), respectivamente, desde la ubicación del segundo par de electrodos 121'.

Refiriéndose a la Fig. 9, en una realización alternativa, el primer y segundo pares de electrodos 111", 121" están conectados al dispositivo de estimulación eléctrica 301", el dispositivo de estimulación eléctrica 301" generando 60 señales de estimulación eléctrica que se aplican, a través del primer y segundo pares de electrodos 111", 121", al nervio periférico 200. El tercer par de electrodos 131" está conectado al dispositivo de monitorización eléctrica 302", recibiendo el dispositivo de monitorización eléctrica 302", desde el tercer par de electrodos, señales de respuesta eléctrica generadas en el nervio periférico 200 en respuesta a las señales de estimulación eléctrica aplicadas. Al proporcionar múltiples ubicaciones de estimulación eléctrica, la dirección de la actividad eléctrica 202 puede 65 controlarse con mayor precisión.

Aunque las realizaciones descritas anteriormente utilizan sólo tres pares de electrodos, pueden utilizarse pares de electrodos adicionales. De acuerdo con esto, refiriéndose a la Fig. 10, en una realización, primero, segundo, tercero, cuarto y quinto pares de electrodos 1110, 1210, 1310, 1410, 1510 están conectados al aparato de control 300<sup>'''</sup> que incluye al menos un dispositivo de estimulación eléctrica 301<sup>'''</sup> y al menos un dispositivo de monitorización eléctrica 302<sup>'''</sup>. El tercer par (medio) de electrodos 1310 está conectado al dispositivo de estimulación eléctrica 301<sup>'''</sup>, el dispositivo de estimulación eléctrica 301<sup>'''</sup> generando señales de estimulación eléctrica que se aplican, a través del tercer par de electrodos 1310, al nervio periférico 200. El primer, segundo, cuarto y quinto pares de electrodos 1110, 1210, 1410, 1510 están conectados al dispositivo de monitorización eléctrica 302<sup>'''</sup>, recibiendo el dispositivo de monitorización eléctrica 302<sup>'''</sup>, desde el primer, segundo, cuarto y quinto pares de electrodos, señales de respuesta eléctrica generadas en el nervio periférico 200 en respuesta a las señales de estimulación eléctrica aplicadas. El primer y segundo pares de electrodos 1110, 1210 pueden monitorizar la respuesta eléctrica en una primera dirección 201 (por ejemplo, en una dirección aferente) y el cuarto y quinto pares de electrodos 1410, 1510 pueden monitorizar la respuesta eléctrica en una segunda dirección 202 (por ejemplo, en una dirección eferente). El enfoque puede proporcionar ventajas como las expuestas anteriormente, incluyendo la gestión de artefactos de estimulación cuando se monitorizan señales de respuesta eléctrica en dos direcciones.

La provisión de al menos tres pares de electrodos, que pueden proporcionar un par de electrodos de estimulación y dos pares de electrodos de monitorización, por ejemplo, puede tener una serie de ventajas. La presente divulgación ha reconocido que es deseable tener la capacidad de colocar un par de electrodos de monitorización lo más cerca posible, a lo largo del eje longitudinal del nervio periférico, del par de electrodos de estimulación, con el fin de monitorizar con precisión los efectos de la estimulación eléctrica en el nervio periférico basándose en la señal de respuesta eléctrica, incluyendo para una respuesta de "fibra C", por ejemplo. Sin embargo, cuanto más cerca esté el par de electrodos de monitorización del par de electrodos de estimulación, mayor será el riesgo de que un artefacto de estimulación eléctrica domine la señal de respuesta eléctrica, incluida cualquier respuesta de "fibra A-delta". En consecuencia, si sólo se proporciona un par de electrodos de monitorización en una relación fija con respecto al par de electrodos de estimulación, puede ser necesario situar los dos pares de electrodos relativamente separados para reducir el riesgo de que no se monitoricen señales de respuesta eléctrica adecuadas y/o para permitir que se recojan determinadas respuestas de fibra. Al proporcionar otro par de electrodos de monitorización (el tercer par de electrodos), espaciados más a lo largo del eje longitudinal del nervio periférico desde el par de electrodos de estimulación (el primer par de electrodos) que el otro par de electrodos de monitorización (el segundo par de electrodos), este problema puede anularse. En particular, un par de electrodos de monitorización (el segundo par de electrodos) puede situarse relativamente cerca del primer par de electrodos, en una posición que puede presentar un mayor riesgo de registrar un artefacto de estimulación, de un tamaño y duración que afectaría significativamente a la calidad de toda o parte de la respuesta registrada, pero que por lo demás permitiría una monitorización precisa de los efectos de la estimulación eléctrica, incluida la respuesta de la "fibra C", por ejemplo. Si se produce un artefacto de estimulación de este tipo, el otro par de electrodos de monitorización (el tercer par de electrodos) puede proporcionar una copia de seguridad o un sustituto adecuados, garantizando que la monitorización de la respuesta a la estimulación eléctrica pueda seguir realizándose con éxito, incluidas las respuestas de la "fibra A-delta", por ejemplo. Las señales eléctricas de respuesta neural pueden medirse como potenciales de acción compuestos evocados eléctricamente (ECAP), por ejemplo. Los ECAP pueden medirse durante periodos de tiempo específicos tras la estimulación eléctrica, por ejemplo, durante al menos 3 ms, al menos 5 ms, al menos 7 ms, al menos 10 ms o al menos 12 ms, aunque el periodo de tiempo concreto puede variar en función de la distancia entre los electrodos de estimulación y los electrodos de registro. En algunas realizaciones de la presente divulgación, la disposición puede permitir el registro de las respuestas del potencial de acción compuesto evocado eléctricamente (ECAP) de las fibras conductoras lentas y rápidas sin obstrucción por el artefacto de estimulación.

La presente divulgación se refiere además a métodos y sistemas ejemplares, no reivindicados, para tratar o prevenir una afección inflamatoria crónica en un sujeto humano, por ejemplo, una afección inflamatoria crónica como la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), mediante la estimulación del nervio CAV a través de dos o más electrodos implantados en un sitio por debajo de las ramas cardíacas y por encima de las ramas hepáticas-celíacas del nervio vago. Esta ubicación para la estimulación del nervio vago es ventajosa para proporcionar estimulación de los órganos diana relevantes para la enfermedad, incluyendo el intestino delgado, la mitad superior del colon y el bazo, al tiempo que evita los órganos no diana asociados con los sitios previamente utilizados para la estimulación del nervio vago, como la laringe, el corazón y los pulmones. Aunque no queremos atarnos a la teoría, se cree que la estimulación del nervio vago reduce tanto los niveles entéricos locales de TNF alfa (a través de la producción eferente colinérgica de acetilcolina) como los niveles sistémicos (a través de acciones en el bazo) asociados con la IBD y otras afecciones inflamatorias crónicas, lo que conduce a un efecto terapéutico o profiláctico en una afección inflamatoria crónica como la IBD. Además, la estimulación del nervio CAV anterior o posterior también estimula la entrada aferente en regiones hipotalámicas, lo que se cree que ejerce efectos antiinflamatorios e inmunosupresores a través de la liberación sistémica de glucocorticoides.

El término "administrar un agente terapéutico", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a cualquiera de una serie de actividades relacionadas que en última instancia resultan en la introducción de un agente terapéutico en un paciente sometido a cualquiera de los métodos de tratamiento divulgados en el presente documento. Tales actividades incluyen la prescripción de un agente terapéutico para su uso en un método descrito en el presente documento, por lo que el sujeto a tratar se automedica con el agente prescrito; y directamente medicar, o instruir a

una segunda parte para medicar directamente al sujeto con un agente terapéutico por cualquier vía adecuada (por ejemplo, oral, intravenosa, etc.).

El término "dispositivo de estimulación eléctrica", tal como se utiliza aquí, se refiere a un dispositivo que utiliza una fuente de energía para proporcionar una estimulación eléctrica con ajustes de estimulación predeterminados que incluyen, pero no se limitan a, número de fase de pulso, intervalo entre fases de pulso, intensidad de pulso, duración (anchura) de pulso, frecuencia de estimulación, ciclo de trabajo, duración de estimulación y corriente de estimulación. La estimulación eléctrica del dispositivo de estimulación eléctrica se aplica a un nervio diana, por ejemplo, el nervio CAV, a través de dos o más electrodos acoplados operativamente al dispositivo de estimulación eléctrica, y en contacto con el nervio diana.

El término "prevenir", tal como se utiliza aquí, se refiere a una intervención en un sujeto con el propósito de reducir el riesgo del sujeto de desarrollar una afección inflamatoria crónica o reducir el riesgo de que el sujeto tenga una recaída de una afección inflamatoria crónica activa.

El término "proporcionar" con referencia a una "estimulación terapéuticamente eficaz", tal como se utiliza aquí, abarca cualquiera de los siguientes en relación con un sujeto que padece o corre el riesgo de padecer una afección inflamatoria crónica: implantar o instruir al personal médico para que implante en el sujeto en un sitio por debajo de las ramas cardíacas y por encima de las ramas hepático-celiacas del nervio vago dos o más electrodos, o cualquier dispositivo que comprenda los dos o más electrodos, colocados para proporcionar la estimulación terapéuticamente eficaz, al nervio CAV anterior o CAV posterior (o ambos); configurar (por ejemplo, establecer parámetros de estimulación específicos del paciente) o dar instrucciones al personal médico o al sujeto para configurar los dos o más electrodos o el dispositivo para estimular al menos uno de los nervios CAV anterior o CAV posterior; e iniciar o finalizar, o dar instrucciones al personal médico o al sujeto para iniciar o finalizar, un régimen de estimulación a través del dispositivo de dos o más electrodos implantados en el curso de la estimulación del nervio CAV anterior o posterior.

El término "tratar", tal como se utiliza aquí, se refiere a una intervención en un sujeto con el propósito de reducir una fisiopatología o uno o más de los síntomas de una condición inflamatoria crónica activa.

"una estimulación terapéuticamente eficaz", tal como se utiliza aquí, se refiere a un nivel de estimulación de una rama del nervio CAV que reduce una fisiopatología o uno o más de los síntomas experimentados por el sujeto, o reduce el riesgo de un sujeto de desarrollar una afección inflamatoria crónica o de tener una recaída de una afección inflamatoria crónica activa. En algunas realizaciones, la reducción de una fisiopatología, un síntoma o un riesgo puede ser de al menos un 10% a aproximadamente un 100% de reducción, por ejemplo, 15%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95% u otro porcentaje de reducción de una fisiopatología o de uno o más síntomas experimentados por el sujeto que recibe tratamiento para una afección de inflamación crónica.

Se describe en el presente documento un método ejemplar, no reivindicado, en un sujeto humano que lo necesite, en el que el método incluye proporcionar una estimulación eléctrica terapéuticamente eficaz a una rama del nervio CAV a través de dos o más electrodos previamente implantados en un lugar situado por debajo de las ramas cardíacas y por encima de las ramas hepático-celiacas del nervio vago.

En algunos ejemplos, el método recién mencionado sólo se proporciona a un sujeto con una afección inflamatoria crónica activa (es decir, con síntomas evidentes), como método de tratamiento de una afección inflamatoria crónica como la IBD. En otros ejemplos, el método antes mencionado se proporciona a un sujeto que ha experimentado previamente una afección inflamatoria activa, pero que no está experimentando síntomas activos (o sólo síntomas menores) con el fin de prevenir (una recaída) de una afección inflamatoria crónica.

También se proporciona en el presente documento un método ejemplar, no reivindicado, para prevenir o tratar una afección inflamatoria crónica en un sujeto humano que lo necesite, que comprende implantar en el sujeto dos o más electrodos estimuladores en un lugar por debajo de las ramas cardíacas y por encima de las ramas hepático-celiacas del nervio vago, en el que dichos electrodos están configurados para proporcionar una estimulación terapéuticamente eficaz de una rama del nervio CAV para tratar o prevenir la afección inflamatoria crónica. Los electrodos implantados se ponen en contacto con una rama del nervio CAV para aplicar la estimulación eléctrica.

Se describe aquí el uso de dos o más electrodos para tratar o prevenir una enfermedad inflamatoria intestinal, en la que los dos o más electrodos administran estimulación al nervio CAV anterior o posterior en un sitio por debajo de las ramas cardíacas y por encima de las ramas hepático-celiacas del nervio CAV. En algunos ejemplos, los electrodos adecuados son electrodos monopolares. En otras realizaciones, los electrodos son bipolares. En otros ejemplos, los electrodos son tripolares.

En algunos ejemplos preferidos, los dos o más electrodos implantados están situados cerca de una rama del nervio CAV justo debajo del diafragma. Para una realización ejemplar, la posición anatómica para la implantación del electrodo y la estimulación del nervio CAV anterior o posterior se ilustra esquemáticamente en la Fig. 15.

En general, los métodos ejemplares no reivindicados que se proporcionan en el presente documento proporcionarán un beneficio terapéutico en ausencia o al menos un nivel reducido de efectos secundarios asociados a la estimulación del nervio vago en otros lugares. Dichos efectos secundarios que se evitan o reducen en los métodos aquí descritos incluyen, entre otros, cambios en la voz, ronquera, dolor de garganta, tos, dolores de cabeza, dolor torácico, problemas respiratorios y dificultad para tragar. Además, los métodos de tratamiento aquí descritos son probablemente más seguros que, por ejemplo, la estimulación cervical del nervio vago, para el tratamiento de pacientes con IBD que también sufren problemas cardíacos, dificultad para tragar o afecciones pulmonares.

En algunos ejemplos, el método de tratamiento abarcará además el paso de implantar quirúrgicamente en un sujeto a tratar los dos o más electrodos necesarios para la estimulación terapéutica del nervio CAV anterior o posterior para tratar una afección inflamatoria crónica como una IBD.

Las afecciones inflamatorias crónicas que pueden tratarse con los métodos aquí descritos incluyen, entre otras, la enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), la esteatohepatitis no alcohólica, la pancreatitis, el asma, la osteoartritis, la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante, la hepatitis crónica activa, la úlcera péptica crónica, el lupus eritematoso, la enfermedad de Grave y la psoriasis.

En ejemplos preferidos la afección a tratar es una enfermedad inflamatoria intestinal incluyendo, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa. En algunas realizaciones preferidas, la afección a tratar es la enfermedad de Crohn ileocecal. Cuando el tipo de IBD a tratar es la enfermedad de Crohn, el subtipo de enfermedad de Crohn se selecciona del grupo formado por ileocolitis, ileítis, enfermedad de Crohn gastroduodenal, yeyunoileítis y colitis de Crohn (granulomatosa). Cuando el tipo de IBD a tratar sea la colitis ulcerosa, el subtipo de colitis ulcerosa se seleccionará del grupo formado por proctitis ulcerosa, proctosigmoiditis, colitis del lado izquierdo y colitis panulcerosa.

Los métodos de diagnóstico y pronóstico de las afecciones inflamatorias crónicas, como la IBD, están establecidos en la técnica.

En diversos ejemplos, en los que el sujeto a tratar padece IBD, el tratamiento da lugar a la mejora de uno o más criterios de valoración, incluidos, entre otros, : infiltración transmural de neutrófilos, infiltración de eosinófilos en músculo circular, infiltración de eosinófilos en infiltración longitudinal en músculo circular, infiltración de eosinófilos en submucosa, infiltración de eosinófilos en mucosa, infiltración de células T CD33+ en el músculo circular, infiltración de células T CD33+ en el músculo longitudinal, infiltración de células T CD33+ en la submucosa e infiltración de células T CD33+ en la mucosa, niveles de proteína C reactiva circulante y producción de heces. Otros índices de actividad de la enfermedad y métodos de evaluación adecuados son, entre otros, la evaluación de la pérdida de peso, la calidad de las heces, el dolor; el examen endoscópico, el análisis molecular, incluido el análisis de la calprotectina o el contenido de sangre en las heces, la evaluación de las citocinas inflamatorias circulantes como el TNF-alfa, la IL-6, la IL-1, la proteína C reactiva (PCR), la biopsia de la mucosa, la resonancia magnética (RM) y la evaluación de la permeabilidad intestinal al manitol y la lactosa. En algunas realizaciones, en particular cuando el sujeto padece una IBD, se utiliza un índice de actividad de la enfermedad IBD para evaluar el estado del sujeto. Los componentes del Índice de Actividad de la Enfermedad IBD incluyen: número de deposiciones líquidas o blandas cada día durante siete días; dolor abdominal; valoración subjetiva del bienestar general; presencia de complicaciones; toma de Lomotil u opiáceos para la diarrea; presencia de una masa abdominal; hematocrito; y desviación porcentual del peso estándar. En algunas realizaciones, un sujeto que va a ser tratado por una IBD tiene un Índice de Actividad de la Enfermedad IBD de al menos aproximadamente 220-450.

Dicha mejora es de al menos un 10% a un 100% de mejora, por ejemplo, 15%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, u otro porcentaje de mejora de al menos un 10% a un 100% de uno de los criterios de valoración anteriores en relación con los observados antes del tratamiento del sujeto.

En algunos ejemplos, debe estimularse el nervio CAV de la rama anterior. En otros ejemplos, se estimulará el nervio CAV posterior. En otros ejemplos, se estimularán tanto el nervio CAV anterior como el posterior. En algunos ejemplos, cuando se van a estimular los nervios CAV anterior y posterior, la estimulación puede proporcionarse de forma sustancialmente simultánea. En otros ejemplos, la estimulación puede proporcionarse en diferentes momentos. En algunos ejemplos, el régimen de estimulación proporcionado a cada uno de los nervios CAV anterior y posterior puede ser el mismo. Alternativamente, el régimen de estimulación proporcionado a los nervios CAV anterior y posterior puede ser diferente.

En algunos ejemplos, tras la estimulación del CAV, se registrará una respuesta evocada en el CAV. La confirmación de las respuestas evocadas en el CAV, especialmente en las fibras C, puede servir como indicación útil de que los parámetros de estimulación son adecuados. En algunos ejemplos, la medición de una o más propiedades de respuesta evocada en el CAV puede utilizarse para guiar los parámetros de estimulación posteriores del CAV. Opcionalmente, las propiedades de respuesta evocada CAV medidas pueden servir como entrada para ajustar dinámicamente los parámetros de estimulación CAV en el transcurso de un régimen de tratamiento, lo que también se denomina una configuración de "bucle cerrado".

En algunos ejemplos, la estimulación adecuada se administra como un pulso bifásico que tiene los siguientes rangos de parámetros de estimulación en cualquier combinación: (i) una anchura de pulso de unos 100  $\mu$ s a unos 600  $\mu$ s, por ej., 120  $\mu$ s, 150  $\mu$ s, 175  $\mu$ s, 200  $\mu$ s, 220  $\mu$ s, 250  $\mu$ s, 300  $\mu$ s, 310  $\mu$ s, 320  $\mu$ s, 350  $\mu$ s, 375  $\mu$ s, 400  $\mu$ s, 425  $\mu$ s, 450  $\mu$ s, 500  $\mu$ s, 525  $\mu$ s, 550  $\mu$ s, 575  $\mu$ s u otra anchura de pulso de aproximadamente 100  $\mu$ s a aproximadamente 600  $\mu$ s;

(ii) una separación interfásica de aproximadamente 25  $\mu$ s a aproximadamente 100  $\mu$ s, por ejemplo, 30  $\mu$ s, 40  $\mu$ s, 50  $\mu$ s, 60  $\mu$ s, 80  $\mu$ s, 90  $\mu$ s, u otra separación interfásica de aproximadamente 25  $\mu$ s a aproximadamente 100  $\mu$ s;

(iii) una frecuencia de estimulación de aproximadamente 0,1 hercios a aproximadamente 40 hercios (Hz), por ejemplo, 0,2 Hz, 0,3 Hz, 0,4 Hz, 0,5 Hz, 0,7 Hz, 1 Hz, 2 Hz, 3 Hz, 4 Hz, 7 Hz, 8 Hz, 12 Hz, 14 Hz, 16 Hz, 18 Hz, 20 Hz, 25 Hz, 27 Hz, 30 Hz, 32 Hz, 35 Hz, 38 Hz, u otra frecuencia de estimulación de aproximadamente 0,1 Hz a aproximadamente 40 Hz;

(iv) una duración de la estimulación de unos 10 segundos a 5 minutos, por ejemplo, 20 segundos, 30 segundos, 40 segundos, 50 segundos, 60 segundos, 80 segundos, 90 segundos, 110 segundos, 2 minutos, 2,5 minutos, 3 minutos, 3,5 minutos, 4 minutos, 4,5 minutos u otra duración de la estimulación de unos 10 segundos a unos 5 minutos; y

(v), una corriente de estimulación de aproximadamente 0,2 mA a aproximadamente 10 mA, por ejemplo, aproximadamente 0,3 mA, 0,5 mA, 0,8 mA, 1,0 mA, 1,5 mA, 1,7 mA, 2,0 mA, 2,5 mA, 3,0 mA, 4,0 mA, 5,0 mA, 6,0 mA, 7,0 mA, 8,0 mA, 8,5 mA, u otra corriente de estimulación de aproximadamente 0,2 mA a aproximadamente 10 mA.

En algunos ejemplos, el ciclo de trabajo para una estimulación adecuada oscila entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 100%, por ejemplo, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 70%, 80%, 90%, u otro valor de ciclo de trabajo entre aproximadamente el 5% y aproximadamente el 100%.

En algunos ejemplos preferidos, la estimulación administra pulsos bifásicos que tienen un pulso de 200  $\mu$ s con una separación entre fases de pulsos de 50  $\mu$ s a una frecuencia de 10 hercios, y con una corriente de estimulación de aproximadamente 1,6 mA, durante una duración de 30 segundos. En algunos ejemplos, se proporciona una estimulación adicional del nervio CAV, por ejemplo, como una serie de estímulos repetidos. En algunos ejemplos, los parámetros de estimulación para cada estímulo de una serie serán los mismos. Alternativamente, se pueden variar los parámetros de estimulación para cada estímulo.

En algunos ejemplos, se proporciona al sujeto una estimulación eléctrica terapéuticamente eficaz varias veces, lo que puede aumentar la eficacia global de un tratamiento para el sujeto. En algunos ejemplos, la estimulación eléctrica terapéuticamente eficaz se proporciona unas 2 veces al día a unas 10 veces al día, 3 veces al día, 4 veces al día, 5, veces al día, 6 veces al día, 7 veces al día, 8 veces al día o 9 veces al día. En algunos ejemplos, el período total de un determinado brote de tratamiento puede oscilar entre aproximadamente una semana y aproximadamente un año, por ejemplo, 2 semanas, 3 semanas, 4 semanas, 5 semanas, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 5 meses, 6 meses, 7 meses, 27 meses, 8 meses, 9 meses, 10 meses, 11 meses, u otro período total de tratamiento de aproximadamente una semana a aproximadamente un año. En algunas realizaciones, el método de tratamiento comprende un período de unos seis meses de estimulación con un pulso bifásico de 200  $\mu$ s con una corriente de estimulación de 1,6 mA durante una duración de 30 segundos, seguido de cinco minutos sin estimulación antes de reiniciar la estimulación eléctrica con los mismos parámetros. Este ciclo de trabajo funciona de forma continua (24 horas al día).

La persona experta apreciará que los parámetros de estimulación, su variación, la necesidad de múltiples regímenes de estimulación y el período de tratamiento global en un método de tratamiento descrito en el presente documento se determinan teniendo en cuenta una serie de consideraciones que incluyen, entre otras, la capacidad de respuesta terapéutica del sujeto a uno o más regímenes de estimulación y la gravedad de los efectos secundarios observados, si los hubiera, durante el curso del tratamiento.

En algunos ejemplos se utilizarán dos o más electrodos implantados. En otros ejemplos se utilizarán tres o más electrodos implantados. En algunos ejemplos preferidos se utilizan cuatro electrodos implantados. En ejemplos preferidos, los dos o más electrodos implantados comprenden al menos un electrodo estimulador y un electrodo registrador.

En algunos ejemplos, los dos o más electrodos implantados utilizados son electrodos bipolares de manguito, que pueden utilizarse para la estimulación y/o el registro de respuestas evocadas del CAV. En algunos ejemplos, los electrodos estimuladores se proporcionan como parte de una guía de electrodos implantada. En ejemplos preferidos, una guía de electrodos de este tipo incluye tanto electrodos de estimulación como de registro, como se ilustra en la fig. 16.

En ejemplos preferidos, la estimulación eléctrica a través de los dos o más electrodos implantados se proporciona mediante un dispositivo de estimulación eléctrica, que utiliza una fuente de energía para generar señales de estimulación eléctrica basadas en ajustes de estimulación predeterminados, para aplicar una estimulación eléctrica a través de dos o más electrodos de estimulación a los nervios CAV anteriores o posteriores. En ejemplos preferidos, el dispositivo de estimulación está adaptado para acoplarse comunicativamente a un dispositivo informático que almacena o tiene acceso a una pluralidad de ajustes de estimulación eléctrica, y a una interfaz de usuario para permitir la selección autorizada de al menos uno de los ajustes de estimulación eléctrica (por ejemplo, la anchura de pulso, la frecuencia de pulso y la duración de la estimulación). En algunos ejemplos, el dispositivo informático está integrado en el dispositivo de estimulación eléctrica. En otros ejemplos, el dispositivo informático está separado del dispositivo de estimulación eléctrica, aunque sigue estando acoplado comunicativamente a éste, por ejemplo, a través de un sistema inalámbrico.

En ejemplos preferidos, un dispositivo de estimulación eléctrica que se utilizará en los métodos divulgados se implantará en el sujeto humano que se va a tratar. En otros ejemplos, el dispositivo de estimulación eléctrica no se implanta, sino que se lleva en el cuerpo del sujeto humano, por ejemplo, a través de la piel del sujeto.

Las fuentes de energía implantables adecuadas para los dispositivos de estimulación eléctrica implantables incluyen, por ejemplo, baterías de litio, generadores termoelectrónicos, generadores electromagnéticos y generadores electrostáticos. En algunos ejemplos preferidos, la fuente de energía implantada es una batería. Entre los requisitos generales de unas pilas adecuadas para electrodos implantados se incluyen una alta seguridad, fiabilidad y densidad energética volumétrica, una larga vida útil y una indicación del estado de descarga.

Cuando el dispositivo de estimulación eléctrica que vaya a utilizarse no vaya a implantarse, sino que sea externo, las fuentes de energía adecuadas incluyen, entre otras, baterías, cargadores ópticos, transductores ultrasónicos y dispositivos de acoplamiento inductivo.

En algunos ejemplos, se aplica una estimulación terapéuticamente eficaz del nervio CAV a través de una guía de electrodos implantada. En algunos ejemplos preferidos, una guía de electrodos adecuada colocada en contacto operable con el nervio CAV anterior o el nervio CAV posterior comprende uno o más pares de electrodos.

Los pares de electrodos aplican una señal de estimulación eléctrica al nervio CAV y/o monitorizan (por ejemplo, registran) las respuestas evocadas y/o espontáneas en el nervio CAV. La guía de electrodos puede comprender o estar conectada a uno o varios dispositivos de estimulación eléctrica, que incluyen un procesador, que generan las señales de estimulación eléctrica para aplicarlas, a través del par o pares de electrodos respectivos, al nervio CAV. La guía de electrodos también puede incluir o estar conectada a uno o varios dispositivos de monitorización que reciben, del par o pares de electrodos respectivos, señales de respuesta evocada y/o espontánea y, a continuación, procesan las señales de respuesta para su posterior análisis. En la fig. 16 se ilustran ejemplos del uso de estas matrices.

También se describe en el presente documento un sistema ejemplar no reivindicado para configurar un dispositivo de estimulación eléctrica junto con cualquiera de los métodos no reivindicativos descritos en el presente documento, el sistema comprende: dos o más electrodos implantados en un sujeto humano a tratar en un lugar por debajo de las ramas cardíacas y por encima de las ramas hepático-celíacas del nervio vago, y configurados para estimular el nervio CAV anterior o el nervio CAV posterior; un dispositivo informático que almacena o tiene acceso a una pluralidad de configuraciones de estimulación eléctrica y que comprende una interfaz de usuario para permitir la selección autorizada de al menos una de las configuraciones de estimulación eléctrica para la provisión de estimulación eléctrica por el dispositivo de estimulación de acuerdo con la única configuración; y el dispositivo de estimulación acoplado de forma comunicativa al dispositivo informático para recibir y almacenar la configuración de estimulación eléctrica seleccionada, siendo el dispositivo de estimulación de un tamaño que permita implantarlo fácilmente o llevarlo en un cuerpo y estando configurado para suministrar selectivamente corriente al, al menos un electrodo implantado según la al menos una configuración de estimulación eléctrica. En algunos ejemplos, los dos o más electrodos del sistema están dispuestos en una guía de electrodos.

Como ejemplo no reivindicado también se contempla un kit para ser utilizado en cualquiera de los métodos aquí previstos según las instrucciones proporcionadas, el kit que comprende: dos o más electrodos implantables adaptados a la estimulación del nervio CAV anterior o del nervio CAV posterior; un dispositivo informático para almacenar o tener acceso a una pluralidad de ajustes de estimulación eléctrica y que comprende una interfaz de usuario para permitir la selección autorizada de al menos una de las configuraciones de estimulación eléctrica para el suministro de estimulación eléctrica por el dispositivo de estimulación de acuerdo con la configuración; y un dispositivo de estimulación comunicativamente adaptado para acoplarse al dispositivo informático para recibir y almacenar la configuración de estimulación eléctrica seleccionada, siendo el dispositivo de estimulación de un tamaño para ser fácilmente implantable o transportado en un cuerpo y configurado para proporcionar selectivamente corriente al, al menos un electrodo implantable de acuerdo con la al menos una configuración de estimulación eléctrica. En algunos ejemplos, los dos o más electrodos implantables se proporcionan en una guía de electrodos.

En algunos ejemplos, en los que el método incluye además la detección de una o más respuestas evocadas en el CAV, se utiliza un dispositivo de monitorización para detectar y amplificar una señal procedente de uno o más electrodos de registro en contacto con el CAV estimulado. Preferiblemente, dichos dispositivos de monitorización son dispositivos de monitorización implantados.

En algunos ejemplos, los métodos de tratamiento o prevención no reivindicados proporcionados en el presente documento incluyen además administrar a un sujeto que padece una afección inflamatoria crónica, y en particular para una IBD, una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico para tratar la afección inflamatoria crónica. En algunos ejemplos, el agente terapéutico que debe administrarse es un antiinflamatorio, un inmunosupresor, un antibiótico o una combinación de los mismos. Dicha terapia combinada puede ser ventajosa frente a las monoterapias correspondientes, en particular con respecto a los agentes terapéuticos por sí solos, ya que éstos pueden requerir dosis más altas y pueden ser eficaces durante períodos más limitados en comparación con la administración en combinación con los métodos de tratamiento aquí presentados. En algunos ejemplos, una dosis terapéuticamente eficaz del agente terapéutico que se va a administrar en combinación con la estimulación nerviosa CAV se reduce entre un 10% y un 90% aproximadamente en relación con una dosis terapéuticamente eficaz del agente terapéutico administrado como monoterapia, por ejemplo, una reducción de entre un 15%, 18%, 20%, 25%, 30%, 40%, 50%, 55%, 60%, 70%, 75%, 80%, 85% aproximadamente, u otra reducción porcentual de la dosis del agente terapéutico de entre un 10% y un 90% aproximadamente.

Los fármacos antiinflamatorios adecuados incluyen, entre otros, corticosteroides, aminosalicilatos (por ejemplo, mesalamina, balsalazida, olsalazina y anticuerpos antifactor de necrosis tumoral alfa.

Los inmunosupresores adecuados incluyen, entre otros, azatioprina, mercaptopurina, ciclosporina y metotrexato.

Los antibióticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ciprofloxacina, claritromicina,

#### Ejemplo 1

Una guía de electrodos que consiste en un par de electrodos estimulantes (par 1-2) y dos pares de electrodos de monitoreo (par 3-4 y par 5-6) fueron implantados y fijados en una configuración espaciada al nervio vago de una oveja. En la configuración espaciada, los pares de electrodos adyacentes estaban separados unos 10 mm (por ejemplo, b1 o b2 en la fig. 2), y los electrodos bipolares de un par estaban separados entre sí unos 2 mm (por ejemplo, a1, a2 o a3 en la fig. 2). Las señales eléctricas se aplicaron como estimulación bifásica bipolar al nervio mediante el par de electrodos estimuladores (10 Hz, 1 mA, 200 ps de anchura de pulso, 50 ps de separación entre fases). Se realizó una grabación (Fig. 11a) de un potencial de acción compuesto evocado eléctricamente (ECAP) recibido por el par de electrodos de monitorización (3-4) que estaba más cerca (separación de 10 mm) del par de electrodos de estimulación (par 1-2) y se realizó una grabación (Fig. 11b) de un ECAP recibido por el par de electrodos de monitorización (5-6) que estaba más lejos (separación de 20 mm) del par de electrodos de estimulación (par 1-2).

La Fig. 11a muestra una respuesta de latencia de "fibra C" en el ECAP para el par de electrodos de monitoreo más cercano aproximadamente 15 ms después del artefacto de estimulación (SA). La Fig. 11b muestra una respuesta de latencia de la "fibra delta A" aproximadamente 1,5 ms después de la estimulación, pero ninguna respuesta clara de latencia de la "fibra C" después de la estimulación. El recuadro es un primer plano de la respuesta de latencia de la "fibra A-delta".

#### Ejemplo 2

En otro ejemplo, se implantó una guía de electrodos compuesta por un par de electrodos estimuladores (E1-E2) y dos pares de electrodos de monitorización (E3-E4 y E5-E6) en el nervio vago de la parte inferior del tórax en cinco animales (ovejas) para un estudio de aproximadamente 3 meses. La guía de electrodos contaba con tres dispositivos de montaje de electrodos, cada uno de ellos con un par de electrodos de platino (99,95%). Cada electrodo estaba incrustado en un soporte de elastómero de silicona de calidad médica y tenía una superficie expuesta de 2,5 mm x 0,6 mm (aproximadamente 1,5 mm<sup>2</sup>). Los pares de electrodos adyacentes estaban separados 10 mm (b1 o b2 en la Fig. 2), y los electrodos de cada par estaban separados entre sí 2 mm (a1, a2 o a3 en la Fig. 2). En general, la guía de electrodos era similar a la descrita anteriormente con referencia a la Fig. 2, en la que los electrodos E1-E2 correspondían a los primeros electrodos 112, los electrodos E3-E4 correspondían a los segundos electrodos 122 y los electrodos E5-E6 correspondían a los terceros electrodos 132.

Se inició un programa de estimulación crónica un mes después de la implantación de las guías de electrodos en las ovejas. Se suministraron continuamente pulsos de corriente bifásica de 0,4  $\mu\text{C}$ /fase con carga equilibrada, generando una densidad de carga de 27  $\mu\text{C}/\text{cm}^2$ /fase. El estímulo se administró a 30 pulsos por segundo (pps, o Hz) utilizando un ciclo de trabajo de 30 segundos ON, 150 segundos OFF a una corriente de 2 mA.

Se registraron semanalmente los ECAPs de las ovejas para monitorizar la función neural. Se utilizaron pulsos de corriente bifásicos (10 Hz, 200  $\mu\text{s}$  por fase, intervalo interfásico de 50  $\mu\text{s}$ ) para estimular los electrodos bipolares E1-E2. Las respuestas neuronales se registraron a partir de los electrodos E3-E4 (a 10 mm del lugar de estimulación) o E5-E6 (a 20 mm del lugar de estimulación) con el fin de registrar los ECAP de conducción lenta y rápida

respectivamente sin contaminación significativa del artefacto eléctrico. Los registros se realizaron a intervalos de intensidad desde por debajo del umbral hasta 2,0 mA en pasos de 0,1 mA. Las grabaciones se realizaron a una frecuencia de 100 kHz, filtradas (paso alto: 200 Hz; paso bajo: 2000 Hz), amplificadas ( $\times 10^3$ ) y se promediaron 50 presentaciones para cada respuesta. El umbral ECAP se definió como la intensidad mínima del estímulo que produce una amplitud de respuesta de al menos 1  $\mu\text{V}$  en ambos registros dentro de una ventana de latencia de 4-8 ms tras el estímulo. Debe entenderse que las anchuras de pulso más cortas pueden producir artefactos más cortos (aunque no siempre sea así). Por lo tanto, se pueden utilizar anchos de pulso más largos, en cuyo caso pueden ir acompañados de la disposición de matrices con valores b1 & b2 mayores que algunos de los descritos anteriormente.

Los umbrales neuronales se mantuvieron muy por debajo de los niveles de estímulo utilizados para la estimulación crónica (2 mA, ancho de pulso de 200  $\mu\text{s}$ ), confirmando así que el nervio vago fue estimulado a niveles subumbrales durante la duración del programa de estímulo. También se observa que, como se detalla en otra parte de la presente solicitud, los umbrales de estimulación determinados electrofisiológicamente permanecieron estables durante todo el período de implantación, como se muestra en la Fig. 12. Un patólogo clínico informó de que no se habían producido daños en los fascículos nerviosos debido al implante y/o a la estimulación eléctrica, y de que no había indicios de tejido de granulación ni de infiltración de células inflamatorias agudas.

Un resumen de las ovejas y la estimulación utilizada en este ejemplo se tabula a continuación en la Tabla 1:

Tabla 1:

Ovejas	Duración de la implantación (semanas)	Electrodos estimulados	Carga por fase (nC)	Tiempo total de encendido (horas)	Acontecimientos adversos	Región del electrodo en la autopsia
VNS1	12.8	E1-E2	400	984	Ninguno	Fibrosis tisular benigna; sin infección
VNS2	13.6	E1-E2	400	1524	Ninguno	Fibrosis tisular benigna; sin infección
VNS3	13.1	E1-E2	400	1800	Ninguno	Fibrosis tisular benigna; sin infección
VNS4	12.1	E1-E2	400	1404	Ninguno	Fibrosis tisular benigna; sin infección
VNc5	7.9	N/A	N/A	N/A	Sí - evento no relacionado con el dispositivo	Fibrosis tisular menos madura; sin infección

Cada guía de electrodos se recuperó de la oveja y se analizó al final del periodo de estudio para evaluar la idoneidad de la guía de electrodos para la implantación crónica del nervio vago.

En este ejemplo, todos los electrodos permanecieron funcionales a lo largo del periodo de implantación, y no se observó ninguna diferencia significativa entre la impedancia de los electrodos estimulados crónicamente (símbolos triangulares) y los no estimulados (símbolos circulares) a lo largo del periodo de implantación ( $P=0,37$ ). Los umbrales de ECAP se mantuvieron muy por debajo de los niveles de estimulación y no aumentaron significativamente durante el periodo de implantación, como se muestra en la Fig. 12. En la Fig. 12, los datos muestran la impedancia de tierra común media  $\pm$ S.E.M. Aunque se han trazado todas las barras de error, algunas quedan ocultas por los símbolos.

El examen de la guía de electrodos in vivo mostró que se había formado una fina encapsulación de tejido fibroso alrededor de la guía, y no había distorsión (es decir, torsión) del nervio vago. El encapsulamiento tisular se limitó a las proximidades de la matriz y no se extendió desde esta zona ni afectó a los tejidos adyacentes. La fijación de la guía de electrodos no había causado ningún daño macroscópico al nervio, y normalmente se observaban vasos sanguíneos que recorrían longitudinalmente el nervio vago implantado. No se observaron irritaciones, hemorragias ni hematomas en los tejidos adyacentes (esófago, pulmón y pericardio).

Los dispositivos de montaje incluyendo el segundo par de electrodos (E4-E5), y con el nervio vago contenido dentro, fue embebido en resina epóxica y molido para exponer una sección transversal para análisis. Se realizó un análisis de la sección transversal. Al incrustar y seccionar los electrodos E3 y E4 junto con el nervio vago contenido dentro de estos electrodos, pudimos examinar la interfaz neural del electrodo con cierto detalle. El nervio vago y su cápsula de tejido fibroso se identificaron dentro de la cavidad formada alrededor del nervio por el electrodo del

manguito. En todos los animales examinados ( $n = 5$ ), el nervio y su cápsula tisular asociada no siempre ocupaban toda la cavidad (datos no mostrados). Aunque no podemos descartar la posibilidad de una contracción del tejido, estos resultados indican que el nervio no siempre forma una interfaz estanca con los electrodos. Sin embargo, el perfil transversal del nervio refleja la distorsión longitudinal observada en las secciones histológicas (datos no mostrados). La inspección de la región de la cavidad en cada animal no mostró indicios de adherencias tisulares, restos celulares o acumulación de células inflamatorias. El electrodo de platino era evidente en la interfaz entre el soporte de silicona y la cavidad. El nervio vago se situó aproximadamente a 100-200  $\mu\text{m}$  del electrodo, lo que fue típico en todos los animales examinados con esta técnica.

Las matrices de electrodos se configuraron para aplanar el nervio y aumentar la superficie de contacto con las superficies de electrodos correspondientes. A pesar de ello, se observó una ausencia de adherencias tisulares, lo que indicaba que la guía de electrodos podía retirarse de su lugar de instalación con un traumatismo mínimo para el nervio subyacente, al tiempo que funcionaba adecuadamente in situ. La capacidad de retirar de forma segura una guía de electrodos es una consideración de diseño importante para el desarrollo de un dispositivo seguro para su aplicación clínica. En conjunto, estos resultados indican los beneficios de las realizaciones de la presente divulgación, mostrando que la implantación crónica de un nervio periférico como el nervio vago utilizando estas realizaciones es segura, funcional y tiene una aplicación altamente traducible. La Fig. 13 es una imagen in vivo. Observación macroscópica del conjunto implantado a partir de una autopsia, que muestra la típica respuesta tisular macroscópica alrededor del conjunto de electrodos en este ejemplo, tras 12 semanas de implantación e ilustra el nervio vago (VN) además del conjunto de electrodos y el cable. En la Fig. 13, la barra de escala indica 10 mm.

Como se ha descrito anteriormente, la guía de electrodos del presente ejemplo incluía un primer par de electrodos de registro (E3-E4) a 10 mm de un par de electrodos de estimulación (E1-E2) y un segundo par de electrodos de registro (E5-E6) a 20 mm del par de electrodos de estimulación (E1-E2). Una subpoblación de fibras vagales torácicas tiene latencias cortas, y se encontró una ventaja en tener una distancia más larga (por ejemplo, 20 mm) entre el par de electrodos de estimulación (E1-E2) y los electrodos de registro (E5-E6) con el fin de registrar las respuestas eléctricas fuera de la latencia del artefacto de estímulo. Por el contrario, la mayoría de las fibras vagales torácicas tienen conducciones más lentas y están mal sincronizadas. Por lo tanto, los registros de estas respuestas eléctricas disminuyeron a distancias mayores (por ejemplo, 20 mm) entre el par de electrodos estimuladores (E1-E2) y los electrodos de registro (E5-E6). Por lo tanto, se encontró una ventaja en tener una distancia más corta (por ejemplo, 10 mm) entre el par de electrodos de estimulación (E1-E2) y los electrodos de registro (E3-E4) con el fin de registrar las respuestas de los electrodos para los tipos de fibras de conducción lenta.

Las fibras de conducción eléctrica más lenta tenían una conducción media de 1,4 m/s. Esto está en el mismo rango que la conducción de la fibra C, lo que sugiere que es probable que las fibras de conducción lenta evocadas por el conjunto del nervio vago y registradas en un sitio a 10 mm del sitio de estimulación sean realmente fibras C, y que los niveles de estimulación fueron supraumbrales durante toda la duración del estudio. Como se cree que el mecanismo de acción antiinflamatorio para aliviar las enfermedades inflamatorias (por ejemplo, la IBD) es a través de la activación de las fibras C, la capacidad de la presente realización para registrar potenciales neurales evocados que probablemente sean fibras C puede ser beneficiosa, por ejemplo, para tratar la IBD o de otro modo.

La Fig. 14 muestra registros electrofisiológicos del nervio vago durante el periodo de implantación. En A: Los ECAP (indicados con flecha) de las fibras de conducción más rápida se detectaron utilizando electrodos de registro situados a 20 mm de los pares de electrodos estimuladores a las 0 semanas (latencia: 4,4 ms, conducción: 4,5 m/s). En B-C: Los ECAP de las fibras de conducción más lenta se registraron en un punto situado a 10 mm de los electrodos estimuladores a las 0 semanas (B, latencia: 4,1 ms, conducción: 1,4 m/s) y 12 semanas (C, latencia: 5,0 ms, conducción: 2 m/s) del mismo animal (VNS4). En D: La cuantificación de los umbrales de respuesta neural (indicados por las grabaciones en A-C resaltadas por contornos rectangulares) a partir de la configuración de electrodos de 10 mm ( $T = 0$ ) no muestra cambios ( $P = 0,49$ ) en los umbrales a lo largo del periodo de implantación. La barra ST indica el periodo de estimulación. En A-C, las flechas indican las horas del pico de ECAP en el electrodo de registro.

Este ejemplo también puede apoyar el uso de un conjunto de nervios periféricos según uno o más aspectos de la presente divulgación para ENV en un sitio situado por debajo de las ramas a la laringe, el corazón y los pulmones, como tratamiento de enfermedades inflamatorias.

Una guía de electrodos de acuerdo con uno o más aspectos de la presente divulgación puede permitir la titulación de los parámetros de estímulo de modo que se puedan seleccionar niveles de estimulación precisos para un beneficio terapéutico óptimo, sin dejar de ser seguro, biocompatible y dando lugar a pocos efectos sostenidos fuera del objetivo. Una guía de electrodos de acuerdo con uno o más aspectos de la presente divulgación puede ayudar, alternativa o adicionalmente, a colocar un dispositivo en una ubicación adecuada, de modo que puedan reducirse los efectos no deseados.

### Ejemplo 3

*Métodos:* Se implantó un conjunto de nervios vagos abdominales en una rata macho Sprague-Dawley bajo anestesia y se dejó que el animal se recuperara. A las dos semanas de la implantación, se generaron potenciales

evocados utilizando una serie de corrientes, para determinar el umbral neural, y los siguientes parámetros de estimulación: 200  $\mu$ s y 50  $\mu$ s de separación entre fases; 10 Hz.

**Resultados:** Hubo una clara respuesta neural a una latencia de 2,3 ms (indicada en la Fig. 16C con una flecha). La distancia entre los electrodos 1-2 (par estimulador) y los electrodos 3-4 (par registrador) era de 4 mm. Por lo tanto, la velocidad de esta respuesta fue de 1,74 m/s, que entra dentro del rango de actividad de la fibra C (0,5 - 2 m/s). Estos datos demostraron que dos semanas después de la implantación, nuestro conjunto de nervios vagos abdominales implantados a medida podía activar con éxito las fibras C, que se cree que son las fibras terapéuticas clave implicadas en el impulso de los mecanismos antiinflamatorios.

**Ejemplo 4**

**Métodos:** A las 2 semanas de la implantación del nervio vago, el íleo estaba inflamado con TNBS. Se aplicó estimulación (10 Hz, 1,7 mA) a ratas despiertas (n=3) durante 3 horas al día (30 segundos ON, 5 minutos OFF). Las ratas no estimuladas fueron tratadas del mismo modo, pero no recibieron estimulación. Tras 5 días después de la inyección de TNBS, los animales fueron sacrificados y se tomó tejido inflamado para histología. Los tejidos se tificaron con hematoxilina y eosina y se identificaron morfológicamente los eosinófilos; las células T se identificaron mediante inmunohistoquímica con anticuerpos contra CD3; los neutrófilos se identificaron mediante tinción con mieloperoxidasa. Se cuantificaron las poblaciones de leucocitos en las distintas capas de la pared transmural.

**Resultados:**

**Tejido mucoso:** A los 5 días de la inyección de TNBS, la prevalencia de neutrófilos, células CD3+ y eosinófilos aumentó dentro de la capa mucosa (P < 0,05) (Figs. 18A-18Aii). En el tejido tratado con VNS, las células CD3+ y los eosinófilos se redujeron significativamente (P < 0,05) (Figs. 18Ai-18Aii), mientras que el recuento de neutrófilos tendió a reducirse. En la submucosa, la inyección de TNBS indujo un aumento agudo de neutrófilos y CD3+ (P < 0,05), mientras que todas las poblaciones de leucocitos estaban elevadas en el tejido de la submucosa no estimulada a los 5 días (P < 0,05) (Figs. 18B-18Bii). Sin embargo, en el tejido tratado con VNS, las células CD3+ se redujeron significativamente, mientras que las células neutrófilas y los eosinófilos tendieron a reducirse en número.

**Capas musculares externas:** A los 5 días de la inyección de TNBS, la prevalencia de neutrófilos y eosinófilos aumentó en las capas musculares circular y longitudinal (P < 0,05) (Fig. 19A-19Aii). En el tejido tratado con ENV, los neutrófilos, las células CD3+ y los eosinófilos se redujeron significativamente (P < 0,05). Los datos muestran la mediana + el error estándar. Las diferencias entre grupos (P < 0,05) se comprobaron mediante la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis y la prueba post hoc de Dunn.

**Ejemplo 5**

**Métodos:** A las 2 semanas de la implantación del conjunto del nervio vago, las ratas recibieron una inyección de TNBS (día 1). Los días 2, 3 y 5 después de la inyección de TNBS, se tomaron muestras de sangre periférica de las venas de la cola para analizar el contenido de proteína C reactiva mediante un kit ELISA, un marcador clínico de inflamación.

Como se muestra en la Fig. 20, la inyección de TNBS indujo un aumento transitorio en los niveles de CRP a los 2 días (P < 0,05), que disminuyó significativamente a niveles normales al día 5 (P < 0,05). Tras el tratamiento con ENV, los niveles de PCR en plasma fueron significativamente menores en los no estimulados a los 2 días (P < 0,05). Los datos (n=3/grupo) se normalizaron con respecto a los valores de control y muestran los cambios proporcionales medios (%) + E.S., y las diferencias significativas se aceptaron como P < 0,05.

**Ejemplo 6**

Los efectos sistémicos de la ileítis se evaluaron en ratas evaluando la consistencia de las heces y los indicadores de estrés (adaptado de Sun et al., 2013, PLOS ONE, 8(8):e 69424), como se indica en la Tabla 2.

Tabla 2				
Gravedad de los cambios en el índice de actividad de la enfermedad del animal				
Variable	0	1	2	Puntuación
Análisis de heces	Normal: forma de gránulo duro	Suelto: El pellet es pegajoso y se deforma bajo presión	Diarrea: Sin forma; materia fecal adherida al pelaje.	0-2/2
Signos de estrés	1. Sin estrés Sin decoloración del pelaje; 2. Párpados limpios de secreciones	1. Estrés leve Decoloración rosada en la base del cuello 2. Párpados limpios de secreciones	1. Alto estrés Decoloración rosada en la base del cuello 2. Los párpados presentan secreción roja	0-2/2

Los efectos conductuales de la ileítis se evaluaron en ratas evaluando el peso, la calidad de las heces y los indicadores de estrés (adaptado de Sun et al., 2013). Las ratas fueron pesadas durante 5 días consecutivos antes de la cirugía (durante el periodo de habituación) y durante los 5 días posteriores a la inyección de TNBS exactamente a la misma hora cada día (9:30 am). Las heces normales tenían una forma dura, en forma de gránulos; las heces sueltas eran "pegajosas" o ligeramente húmedas, y se deformaban a la presión; la diarrea no tenía forma y la materia fecal estaba adherida al pelaje. Las heces generadas durante la noche por las ratas se evaluaron a la misma hora cada mañana. Las ratas se colocaron en jaulas limpias tras la evaluación de las heces matutina. También se vigiló a los animales para detectar signos de estrés. Las ratas normales no estresadas no presentaban decoloración rosada alrededor de la nuca o los ojos; el estrés leve se indicaba cuando las ratas presentaban decoloración rosada en la nuca; el estrés elevado se indicaba cuando las ratas presentaban decoloración rosada alrededor del cuello y los ojos/párpados se asociaban a una secreción roja. La consistencia de las heces y los signos de estrés se evaluaron diariamente a la misma hora cada mañana. Las mediciones generadas el día 1, antes de la inyección de TNBS, se utilizaron como control. La puntuación total de heces y estrés de los 4 días (total de 8) siguientes a la inyección de TNBS se combinaron y convirtieron en un porcentaje.

#### *La estimulación del nervio vago reduce la gravedad de los síntomas de la ileítis*

Las ratas de control produjeron heces que eran bolitas sólidas y no presentaban signos de estrés (parámetros descritos en la Tabla 2). Tras la inyección de TNBS, se observaron deposiciones blandas o diarrea todos los días en las ratas no estimuladas y significativamente peores que las de control ( $P < 0,05$ ).

Sin embargo, la calidad de las heces de las ratas estimuladas fue similar a la del control ( $P > 0,05$ ; Fig. 21 A), y sólo un animal produjo heces sueltas de forma transitoria. Los síntomas de estrés también fueron significativamente mayores en las ratas no estimuladas, en comparación con el control ( $P < 0,05$ ). Sin embargo, los signos de estrés fueron menos prevalentes en los animales estimulados, lo que fue similar al de las ratas control ( $P > 0,05$ ; Fig. 21B).

### **Ejemplo 7**

#### *Cirugía de implantación del nervio vago*

Todos los procedimientos quirúrgicos se realizaron en condiciones asépticas. Implantación del nervio vago abdominal: Se anestesió a las ratas y se les practicó una incisión en la piel en la línea media ventral abdominal y a lo largo de la cara dorsolumbar de la columna vertebral. El conjunto del nervio vago se tunelizó subcutáneamente desde la incisión dorsolumbar hasta salir por la incisión abdominal ventral. Se expuso la cavidad abdominal y se retrajo suavemente el hígado utilizando una gasa estéril empapada en solución salina. El tejido abdominal se mantuvo húmedo en todo momento utilizando solución salina estéril caliente. Se identificó la rama abdominal anterior subdiafragmática del nervio vago (Fig. 15). El segmento del nervio vago rostral a la unión hepato-celiaca se separó del esófago subyacente y la guía se insertó en este lugar. El conjunto se suturó (seda 7-0, Ethicon) al esófago para estabilizarlo. La cavidad abdominal y la piel se suturaron en dos capas. Se giró la rata para exponer la cara dorsal de la columna vertebral. El pedestal percutáneo se ancló al tejido conjuntivo de la región lumbar de la columna vertebral y la piel se cerró alrededor del pedestal percutáneo. La estimulación eléctrica terapéutica se administró a través de este conector percutáneo.

#### *Medición de los efectos no deseados de la estimulación*

En una serie de experimentos agudos ( $n=5$ ) se midieron los cambios en la frecuencia cardiaca, la respiración y la presión sanguínea durante la estimulación cervical o abdominal del nervio vago. Se expuso e identificó el nervio vago cervical para su implantación. A continuación, se implantó una matriz del nervio vago (Fig. 16A, B) en el nervio. En la misma rata, también se implantó el nervio vago abdominal (véase la sección anterior). Para medir los cambios de la presión arterial, se canuló la arteria femoral y se conectó a un transductor. Se registraron los patrones respiratorios (es decir, la frecuencia y la amplitud respiratorias) de ratas anestesiadas con isoflurano y que respiraban libremente mediante la colocación de una banda respiratoria piezoeléctrica alrededor del tórax. Se tuvo cuidado de colocar el sensor de la banda respiratoria sobre el punto de mayor excursión durante la respiración. La frecuencia cardiaca se midió registrando señales de ECG mediante la colocación de agujas (calibre 26) a través del tórax y un retorno en las piernas izquierdas. La señal de ECG se amplificó con un bioamplificador WPI Iso-80 (ganancia:  $\times 1000$ ; paso alto: 5Hz; paso bajo 10 kHz). Se generaron registros basales durante 30 segundos (sin aplicar estimulación), seguidos de 20 segundos de estimulación (10 Hz, 50 repeticiones) del nervio vago cervical o abdominal a niveles de corriente probados individualmente entre 0-2 mA (pasos de 100  $\mu$ A; ancho de pulso de 200  $\mu$ s). Tras la estimulación, se tomaron otros 30 segundos de grabaciones para permitir que el sistema volviera a la normalidad. La frecuencia cardiaca, la frecuencia respiratoria, la amplitud de la respiración y los cambios de la presión arterial con respecto a la línea de base se calcularon a partir de las formas de onda utilizando un algoritmo de detección en el software IGOR8.

#### *Resultados: No se aprecian efectos no deseados durante la estimulación del nervio vago abdominal.*

Las diferencias en el cambio de la frecuencia cardiaca (latidos por minuto) se comprobaron entre la ubicación de la estimulación (cervical x abdominal) y el nivel de corriente (0 mA, superumbral,  $\times 1,6$  mA, supratumbral) se comprobaron mediante un ANOVA de dos vías RM ( $n=5$ ; Corriente:  $P = 0,056$ ; Localización:  $P = 0,0424$ ; Interacción:  $P = 0,0192$ ). Durante la estimulación cervical a un nivel de corriente de 1,6 mA, la frecuencia cardiaca disminuyó en  $31 \pm 9$  latidos/minuto ( $P = 0,013$ ; Fig. 22A), en comparación con 0 mA ( $4 \pm 2$ ). Sin embargo, durante la estimulación abdominal a 1,6 mA, la frecuencia cardiaca se mantuvo similar a 0 mA ( $P = 0,883$ ). Además, la frecuencia cardiaca se redujo significativamente durante la estimulación cervical de 1,6 mA (Figs. 22A y 23) en comparación con la

5 estimulación abdominal administrada a 1,6 mA ( $P = 0,0159$ ; Figs. 22B y 23). Los registros de la respiración eran ruidosos y no podían cuantificarse de forma fiable. Esto se debe quizás a la cantidad de presión necesaria para cerrar la banda respiratoria alrededor de la cavidad torácica de la rata, lo que provocó el registro de patrones de respiración incoherentes a lo largo del tiempo (dentro del mismo animal). Sin embargo, las observaciones visuales de la respiración de las ratas ( $n=5$ ) confirmaron que había cambios en el patrón durante la estimulación cervical de 1,6 mA (Fig. 22Ai). Sin embargo, no se observaron cambios evidentes en la respiración ( $n=5$ ) durante la estimulación abdominal de 1,6 mA (Fig. 22Bi). Además, como los cambios en la presión arterial sólo se evaluaron en  $n=2$  animales, no se cuantificaron los datos. Sin embargo, a partir de nuestra inspección visual de los registros de presión arterial ( $n=2$ ), observamos una disminución abrupta que coincidió con el inicio del período de estímulo cervical de 1,6 mA (Fig. 22Aii), mientras que no se observaron cambios en la presión arterial durante la estimulación abdominal de 1,6 mA (Fig. 22Bii)

10

Los expertos en la materia apreciarán que pueden introducirse numerosas variaciones y/o modificaciones en las realizaciones descritas anteriormente, siempre que queden comprendidas en el ámbito de la invención, tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

15

REIVINDICACIONES

1. Una guía de electrodos (100) para un nervio periférico (200), la guía de electrodos comprende:
- 5 un conductor (101), cuyo extremo distal se ramifica en al menos una primera (104), una segunda (105) y una tercera (106) porciones de ramificación;
- un primer dispositivo de montaje de electrodos (110) conectado a la primera porción de rama (104) y que comprende un primer par de electrodos (111), comprendiendo el primer par de electrodos dos primeros electrodos (112) situados próximos entre sí a lo largo de un eje longitudinal de la guía de electrodos; en el que el primer dispositivo de montaje de electrodos está adaptado para sujetarse al nervio periférico (200)
- 10 para interconectar eléctricamente el primer par de electrodos con el nervio periférico;
- un segundo dispositivo de montaje de electrodos (120) conectado a la segunda porción de ramificación (105) y que comprende un segundo par de electrodos (121), comprendiendo el segundo par de electrodos dos segundos electrodos (122) situados uno próximo al otro a lo largo del eje longitudinal de la guía de electrodos; en el que el segundo dispositivo de montaje de electrodos (120) está adaptado para sujetarse al nervio periférico (200) para interconectar eléctricamente el segundo par de electrodos con el nervio periférico (200);
- 15 y
- un tercer dispositivo de montaje de electrodos (130) conectado a la tercera porción de rama (106) y que comprende un tercer par de electrodos (131), comprendiendo el tercer par de electrodos dos terceros electrodos (132) situados próximos entre sí a lo largo del eje longitudinal de la guía de electrodos; en el que el tercer dispositivo de montaje de electrodos está adaptado para sujetarse al nervio periférico (200) para interconectar eléctricamente el tercer par de electrodos (131) con el nervio periférico (200),
- 20 en el que el primer, segundo y tercer pares de electrodos (111, 121, 131) están espaciados entre sí a lo largo del eje longitudinal de la guía de electrodos, y en el que el segundo par de electrodos (121) está situado entre el primer y tercer pares de electrodos (111, 131),
- 25 en el que la primera, segunda y tercera porciones de ramificación (104, 105, 106) son elásticamente flexibles y están configuradas de tal manera que la orientación y el espaciado de cada uno de los primeros, segundos y terceros dispositivos de montaje de electrodos (110, 120, 130) entre sí están predeterminados.
2. La guía de electrodos de la reivindicación 1, en la que:
- 30 el primer par de electrodos (111) es operable selectivamente como un par de electrodos de estimulación para aplicar una señal de estimulación eléctrica al nervio periférico;
- el segundo par de electrodos (121) es operable selectivamente como un par de electrodos de monitorización para monitorizar una primera señal de respuesta eléctrica en el nervio periférico en respuesta a la señal de estimulación eléctrica aplicada por el primer par de electrodos; y
- 35 el tercer par de electrodos (131) es operable selectivamente como otro par de electrodos de monitorización para monitorizar una segunda señal de respuesta eléctrica en el nervio periférico en respuesta a la señal de estimulación eléctrica aplicada por el primer par de electrodos (111).
3. La guía de electrodos de la reivindicación 2 comprende un aparato de estimulación eléctrica conectado al primer par de electrodos (111) y un aparato de monitorización eléctrica conectado al segundo y tercer pares de electrodos (121, 131).
4. La guía de electrodos de la reivindicación 2 o 3, en la que el tercer par de electrodos (131) es selectivamente operable para monitorizar la segunda señal de respuesta eléctrica si la primera señal de respuesta eléctrica está dominada por un artefacto de estimulación eléctrica.
- 45
5. La guía de electrodos de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que cada uno de los dispositivos de montaje del primer, segundo y tercer electrodo (110, 120, 130) está adaptado para formar un bucle alrededor del nervio periférico.
- 50
6. La guía de electrodos de la reivindicación 5, en la que cada uno de los dispositivos de montaje del primer, segundo y tercer electrodo (110, 120, 130) comprende una primera ala (113) y una segunda ala (114) que están adaptadas para extenderse en lados opuestos del nervio periférico y juntarse para formar el bucle.
- 55
7. El conjunto de electrodos de la reivindicación 6, en el que la primera ala (113) comprende una primera porción de manguito (115) y la segunda ala (114) comprende una segunda porción de manguito (117), estando la primera y la segunda porción de manguito adaptadas para juntarse para formar el bucle.
- 60
8. El conjunto de electrodos de la reivindicación 7, en el que la primera ala (113) comprende una primera porción de extensión alargada (116) que se extiende desde la primera porción de manguito (115) y la segunda ala (114) comprende una segunda porción de extensión alargada (118) que se extiende desde la segunda porción de manguito (117).
- 65
9. El conjunto de electrodos de la reivindicación 8, en el que cada una de las primera y segunda porciones de manguito (115, 117) comprenden un primer y segundo extremos (1151, 1152, 1171, 1172), estando los primeros extremos conectados entre sí y los segundos extremos adaptados para juntarse para formar el bucle, en el que opcionalmente

cada uno de los primero, segundo y tercer dispositivos de montaje de electrodos (119, 120, 130) comprende un cojinete flexible (119) que conecta los primeros extremos de las porciones de manguito entre sí.

- 5 10. La guía de electrodos de la reivindicación 9, en la que las porciones de extensión alargadas primera y segunda (116, 118) se extienden desde los segundos extremos de las porciones de manguito primera y segunda, respectivamente, opuestos a los primeros extremos, y en la que opcionalmente la longitud de cada porción de extensión alargada es mayor que la longitud de cada porción de manguito primera y segunda entre sus extremos primero y segundo.
- 10 11. La guía de electrodos de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en la que:  
cada porción de manguito tiene una superficie interior con un perfil semielíptico, semialargado o semirectangular adaptado para entrar en contacto con una superficie exterior del nervio periférico; y/o  
el bucle tiene una superficie interior con un perfil elíptico, oblongo o rectangular adaptado para entrar en  
15 contacto con una superficie exterior del nervio periférico.
12. El haz de electrodos de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en el que todas o parte de la primera y segunda porciones de extensión están adaptadas para ser retiradas de un dispositivo de fijación después de formar el bucle.
- 20 13. La guía de electrodos de cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, en la que la primera ala (113) define una abertura y la segunda ala (114) se puede doblar para introducir un extremo distal de la segunda porción de extensión de la segunda ala a través de la abertura para formar el bucle.
- 25 14. La guía de electrodos de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que:  
las porciones de ramificación son rígidas o semirrígidas, de modo que se mantiene sustancialmente una  
separación constante entre los dispositivos de montaje de los electrodos primero, segundo y tercero; y/o  
el espaciado relativo y la orientación de todos los electrodos son sustancialmente fijos.
- 30 15. La guía de electrodos de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que:  
uno o más de los dispositivos de montaje del primer, segundo y tercer electrodo (110, 120, 130) están  
configurados para dar forma al nervio periférico a fin de mejorar una característica de interfaz entre el nervio  
y la guía de electrodos; y/o  
uno o más de los dispositivos de montaje de electrodos están conformados para aplanar el nervio periférico.

35

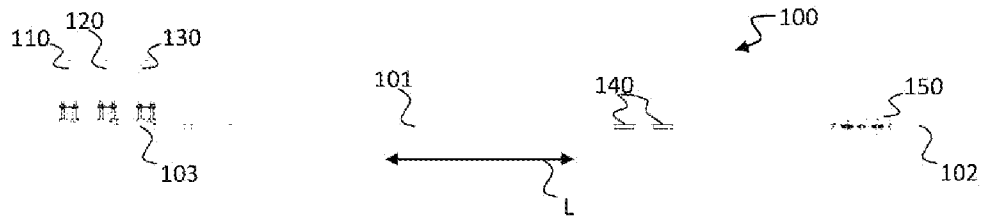


Fig. 1

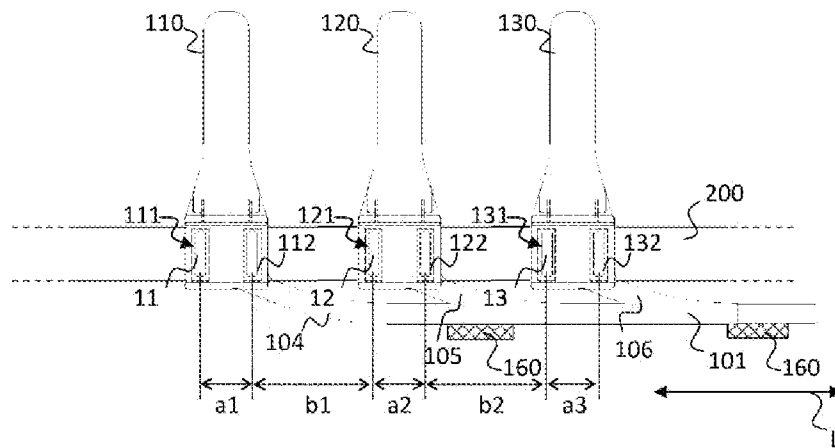
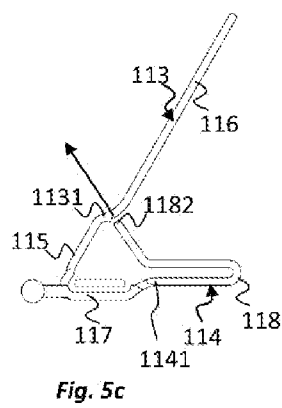
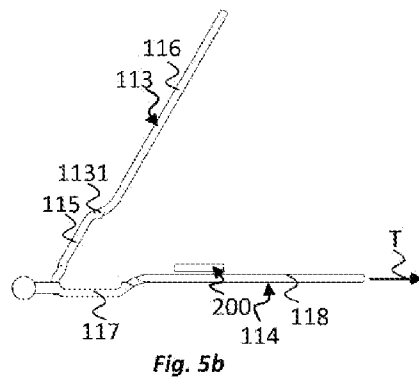
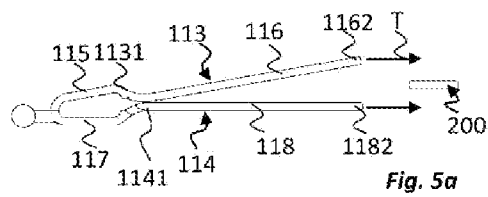
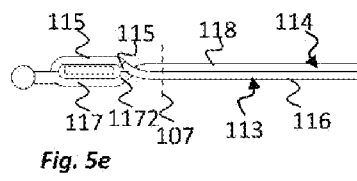
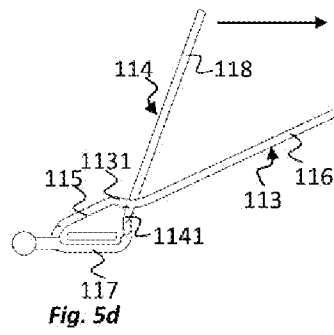
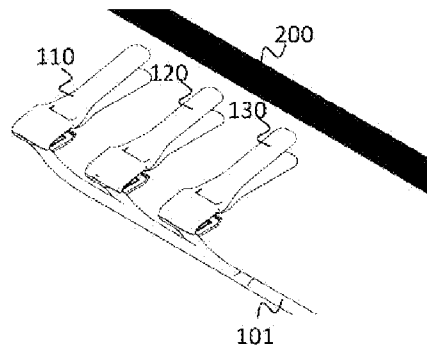


Fig. 2

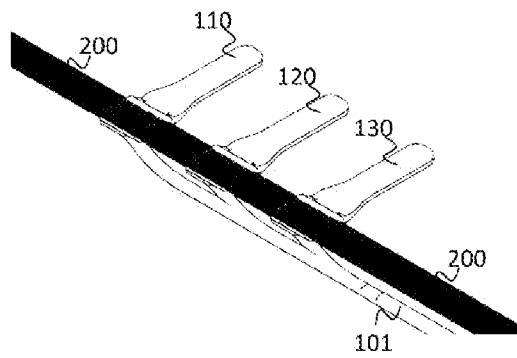








*Fig. 6a*



*Fig. 6b*

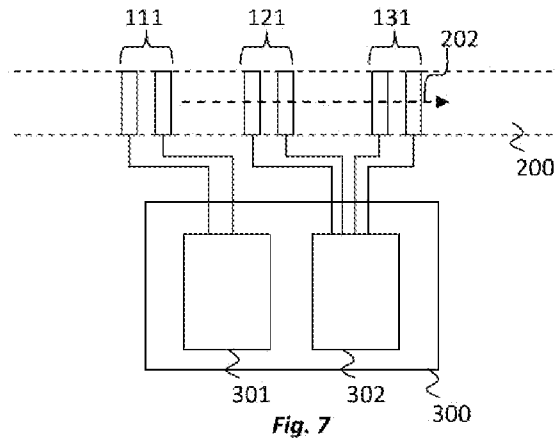


Fig. 7

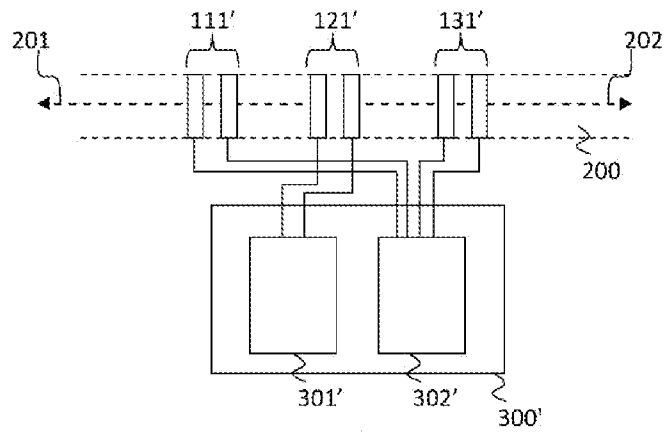


Fig. 8

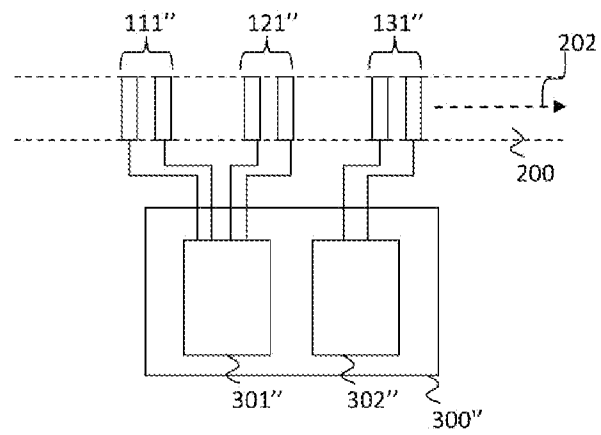


Fig. 9

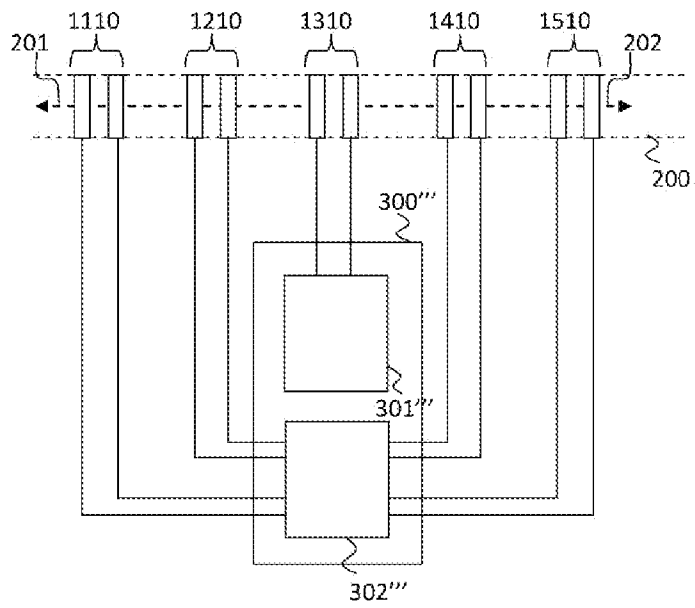


Fig. 10

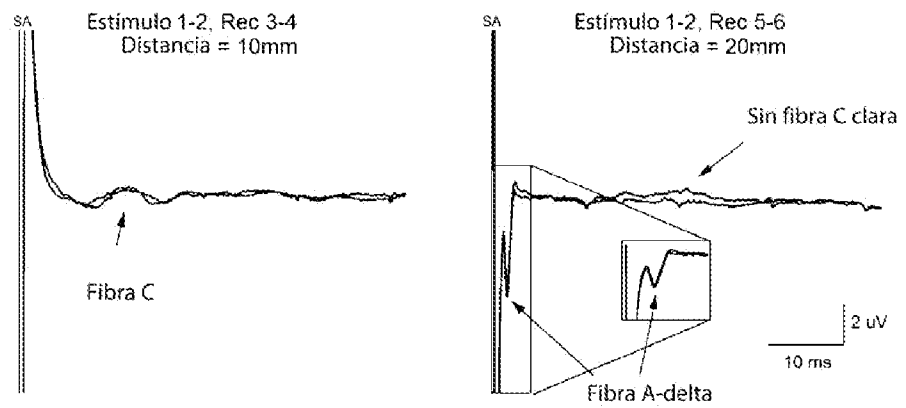


Fig. 11a

Fig. 11b

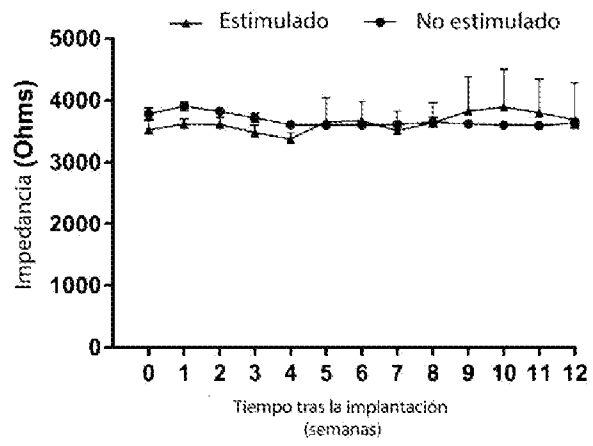


Fig. 12

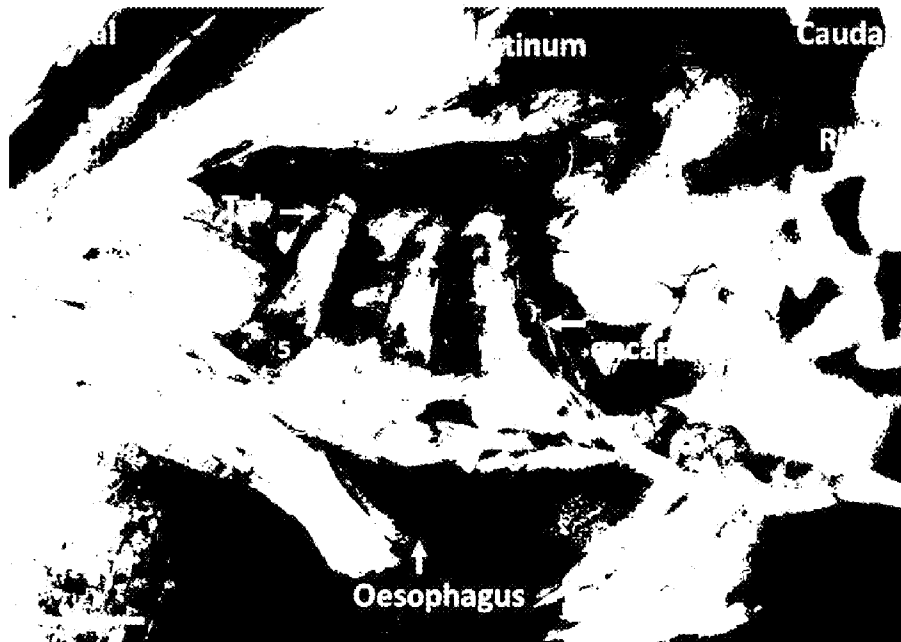


Fig. 13

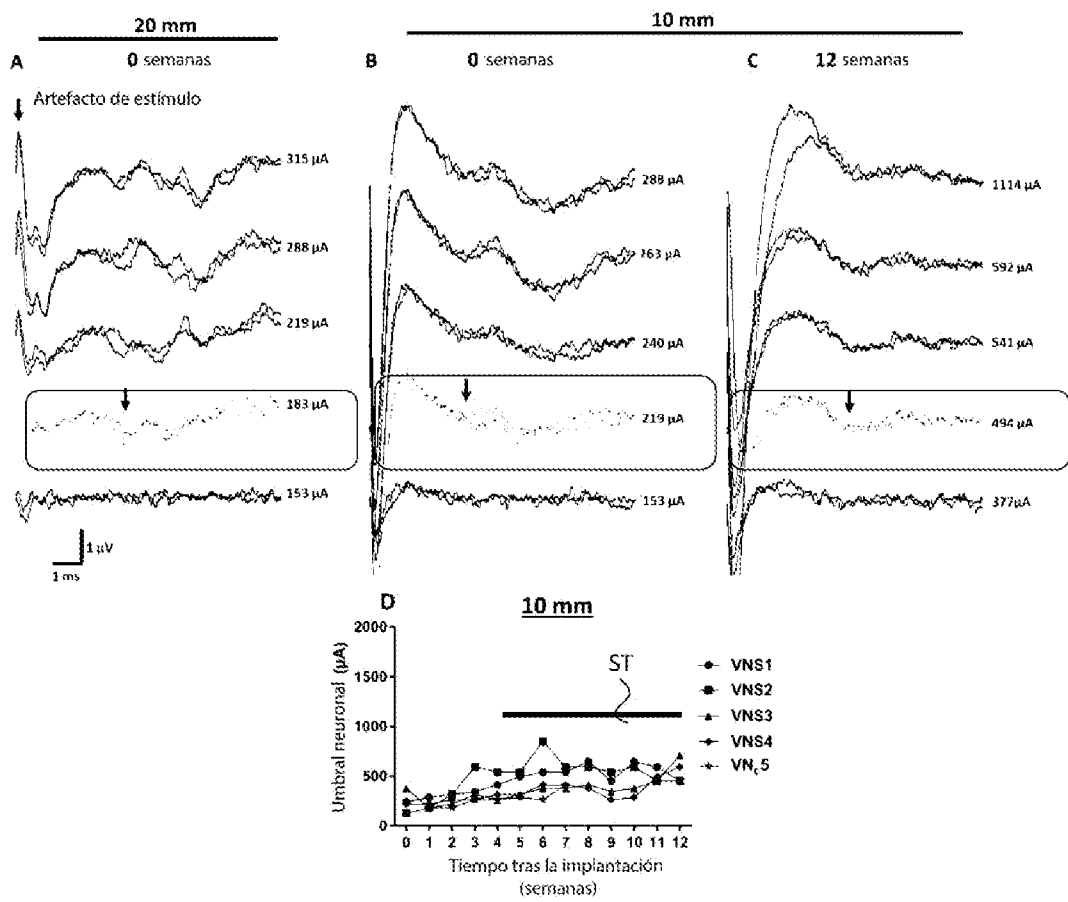


Fig. 14

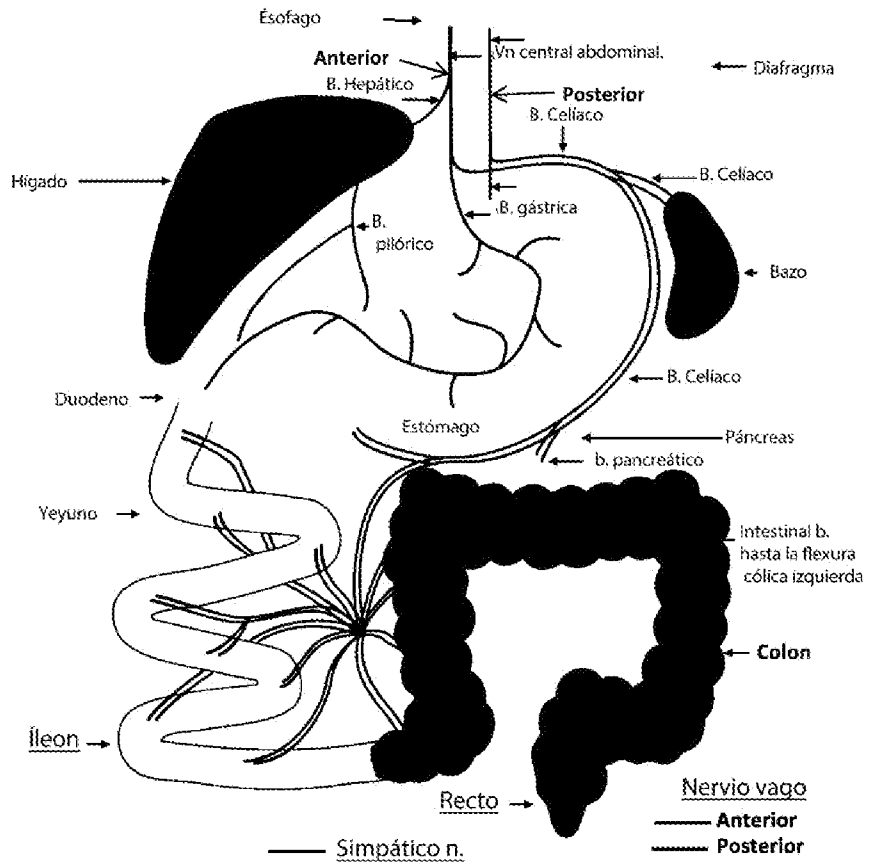
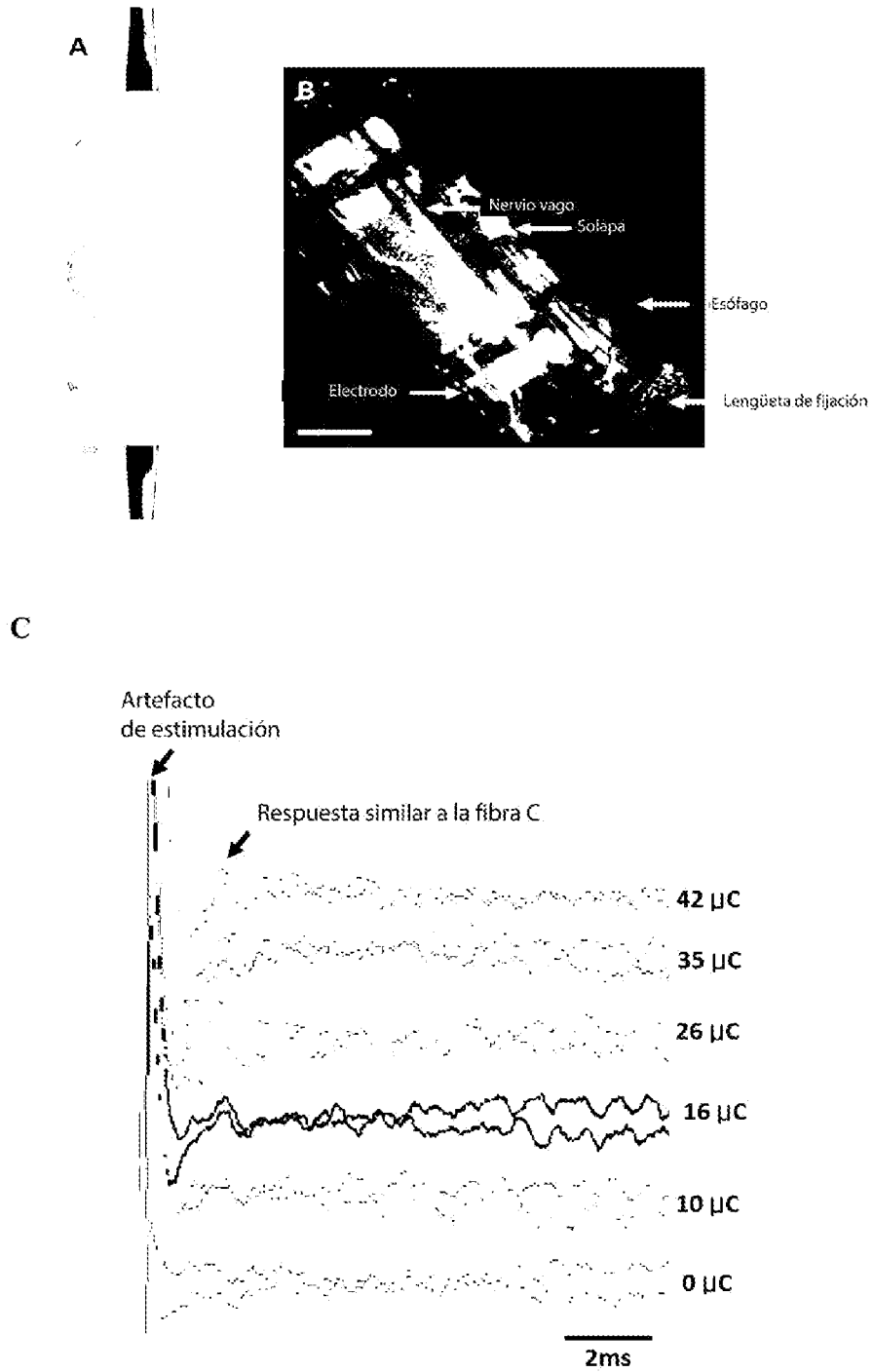


Fig. 15



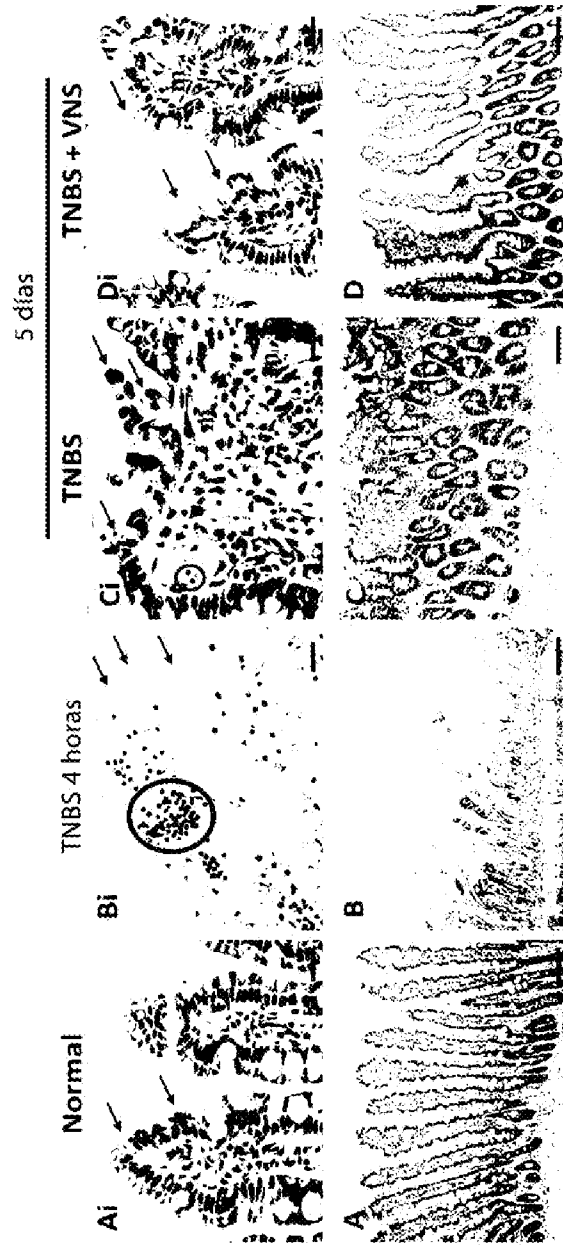


Fig. 17

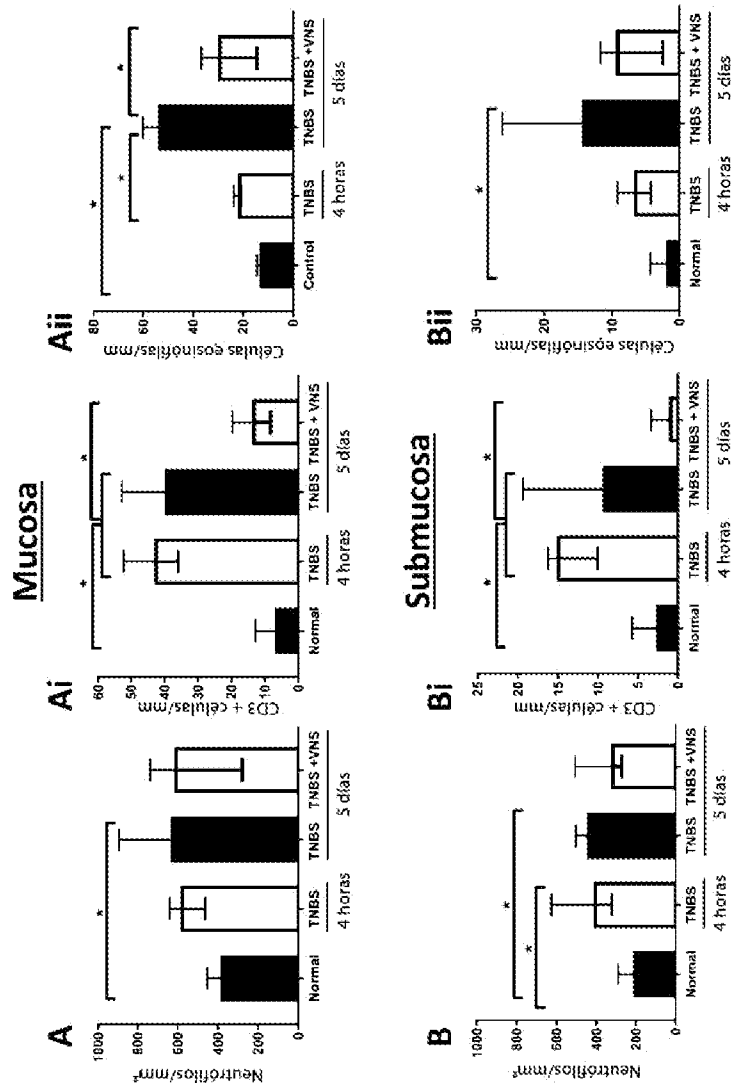


Fig. 18

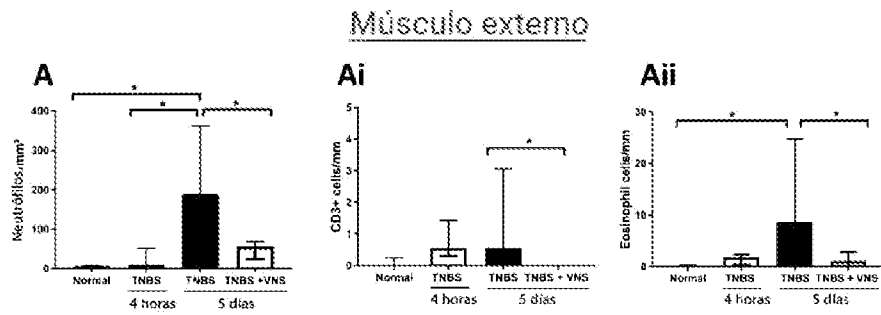


Fig. 19

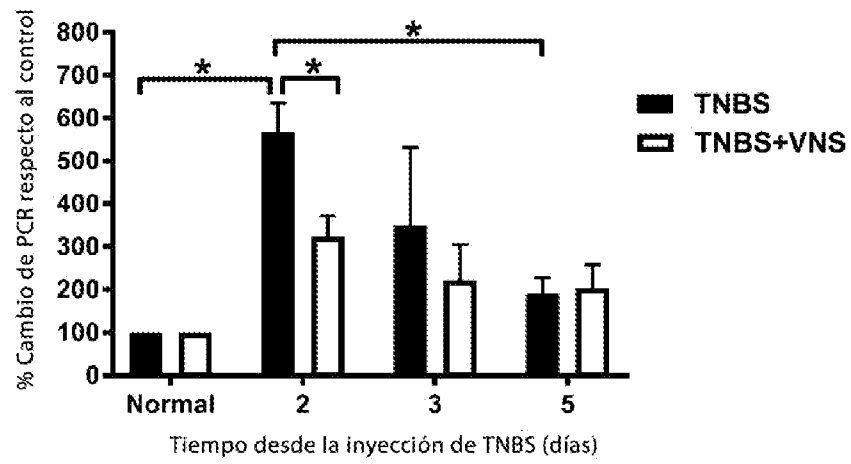


Fig. 20

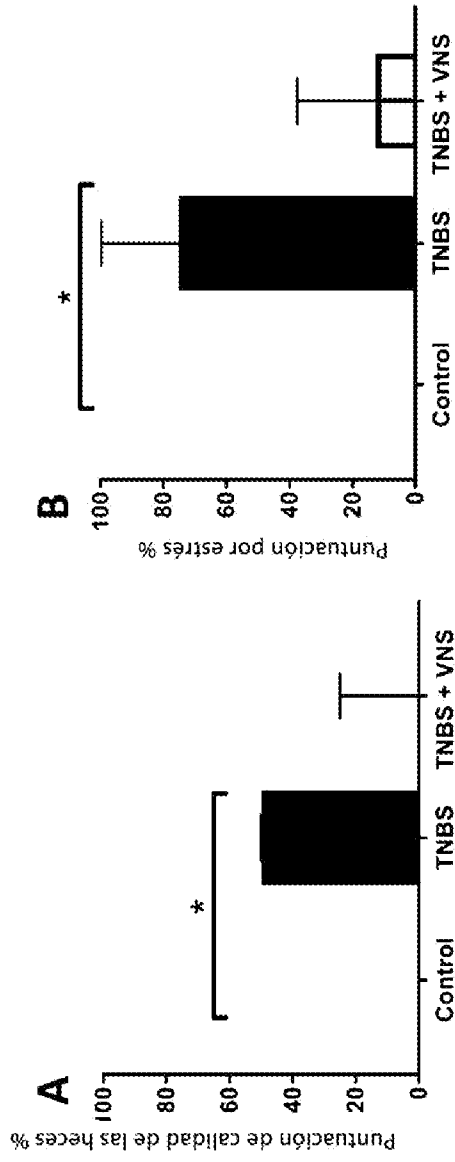


Fig. 21

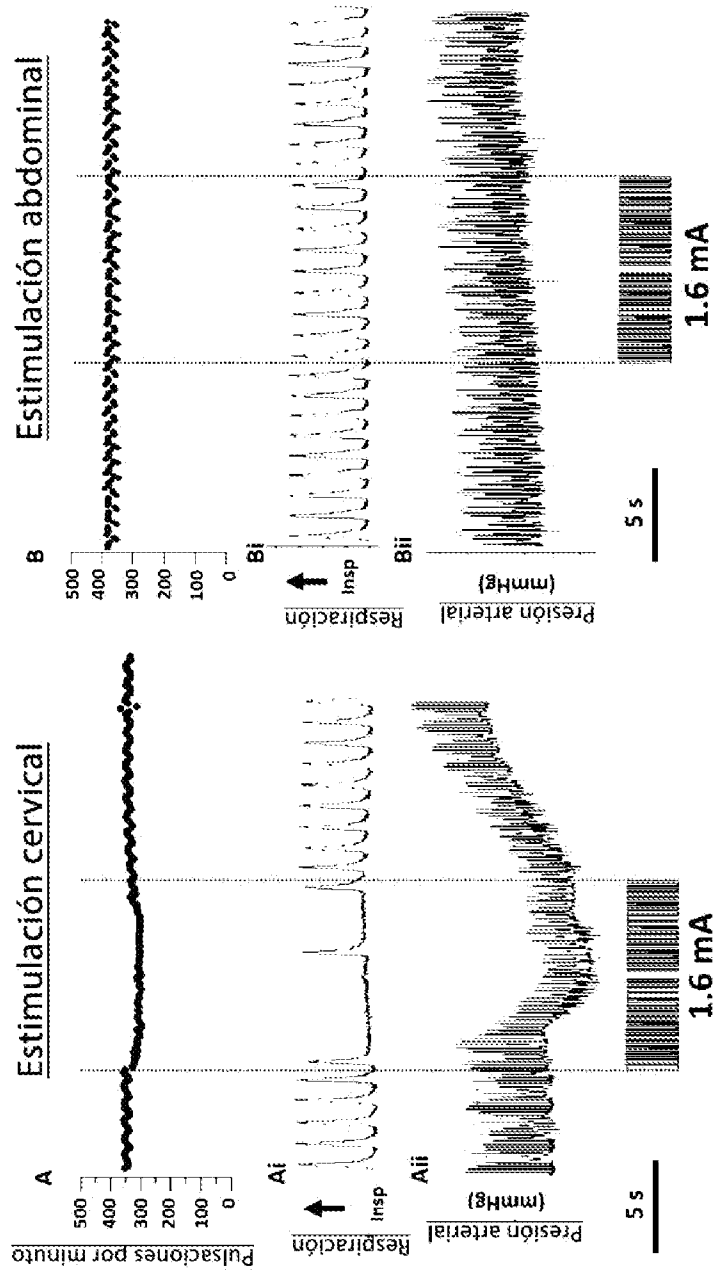


Fig. 22

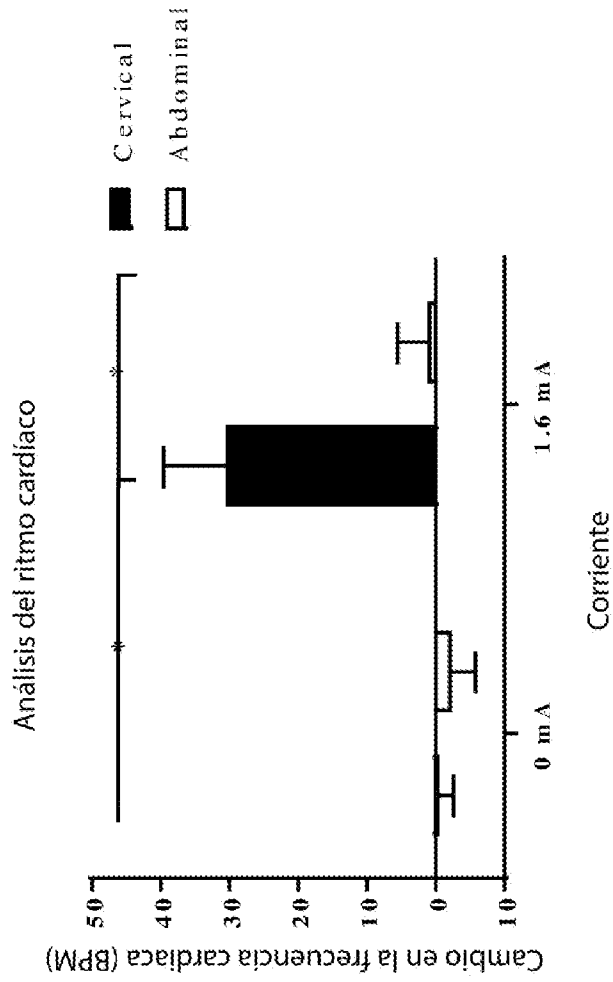


Fig. 23