

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 951 074**

51 Int. Cl.:

A61N 1/365 (2006.01)

A61N 1/368 (2006.01)

A61N 1/362 (2006.01)

A61B 8/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.09.2017 PCT/EP2017/025269**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.03.2019 WO19057266**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.09.2017 E 17771985 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.06.2023 EP 3641878**

54 Título: **Método y dispositivo para sincronización eléctrica cardíaca**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
17.10.2023

73 Titular/es:

**AMID S.R.L. (100.0%)
Via Circonvallazione Occidentale 2
67039 Sulmona (AQ), IT**

72 Inventor/es:

**PEDRIZZETTI, GIANNI y
TONTI, GIOVANNI**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 951 074 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

Método y dispositivo para sincronización eléctrica cardíaca

5 La presente descripción se refiere a un método, un programa informático y un sistema para determinar las configuraciones óptimas de ritmo en la Terapia de Resincronización Cardíaca (CRT) utilizando catéteres convencionales o nuevos catéteres cuadripolares y multipolares.

10 La insuficiencia cardíaca (IC) es la principal disfunción cardíaca progresiva que amenaza la salud social. Se presenta tanto como una patología primaria como consecuencia de numerosas enfermedades primarias. El síndrome clínico de insuficiencia cardíaca se asocia con el desarrollo de la remodelación ventricular: una modificación de la geometría ventricular que altera progresivamente sus parámetros funcionales. La remodelación representa una retroalimentación fisiológica que a menudo no conduce a una configuración estable, sino a un empeoramiento progresivo de la función cardíaca y a la falla. A pesar de los tratamientos modernos, la tasa de hospitalización y mortalidad sigue siendo alta, con casi el 50 % de las personas diagnosticadas con insuficiencia cardíaca falleciendo en un plazo de 5 años [1].

20 US 2007/0299479 A1 describe un método para revertir la disincronía ventricular que utiliza parámetros medidos ecocardiográficos intracardíacos para determinar sistemáticamente una configuración óptima e individualizada para un dispositivo estimulador de resincronización cardíaca. Este método es especialmente relevante para pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. El algoritmo evalúa la mejora en el flujo aórtico y en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo a medida que se varían los parámetros de retardo auriculoventricular e interventricular del dispositivo estimulador de resincronización del paciente.

25 En un gran número de pacientes afectados por insuficiencia cardíaca, las patologías están asociadas con una conducción eléctrica deteriorada dentro del miocardio y típicamente un bloqueo de rama izquierda (BRI) que da lugar a una contracción incorrecta. En esta condición, el miocardio se contrae de manera descoordinada y asincrónica; por ejemplo, se contrae en una región mientras se expande en otra y proporciona poco flujo neto de sangre en la circulación. Por lo tanto, un enfoque terapéutico importante para la insuficiencia cardíaca es la terapia de resincronización cardíaca, o CRT, donde la contracción se sincroniza mediante estimulación eléctrica. En la CRT, típicamente se posicionan dos electrodos en el ápex del ventrículo derecho y en una vena adyacente al ventrículo izquierdo respectivamente, o más recientemente, se encuentran disponibles múltiples cables del ventrículo izquierdo y cables cuadripolares. Los electrodos cuadripolares del ventrículo izquierdo tienen cuatro electrodos que pueden marcar el ventrículo izquierdo en varias ubicaciones, utilizando múltiples vectores a lo largo del cable o entre los catéteres derecho e izquierdo, y permiten muchas posibilidades de patrones de estimulación. Una estimulación eléctrica adecuada puede lograr una contracción óptima y una terapia exitosa con resultados positivos a largo plazo y supervivencia.

40 Sin embargo, un número relevante de pacientes no mejora la función ventricular después de la terapia de resincronización cardíaca (CRT) y esto se debe principalmente a la alta variabilidad de la anatomía venosa y a problemas técnicos para llegar al sitio o sitios con la contracción más retrasada que, generalmente, también es el más adecuado para obtener la resincronización, lo que impide estimular el corazón en los sitios adecuados. En estos casos, para evitar el problema, una secuencia de estimulación interventricular personalizada entre los electrodos puede permitir obtener una mejora e incluso una normalización del patrón de contracción cardíaca. Por ejemplo, en el marcapasos biventricular simple, es necesario ajustar el retardo de estimulación atrioventricular (A-V) y el retardo ventriculoventricular (V-V). En los marcapasos más modernos que utilizan cables cuadripolares, los valores a optimizar aumentan de dos valores (A-V y V-V) a dieciséis o más vectores de ritmo diferentes.

50 En este contexto, una vez que se asume que la colocación del electrodo se realiza de la mejor manera, la elección de las configuraciones de ritmo se convierte en el elemento crítico principal para la efectividad de la terapia. El problema es que el patrón de estimulación eléctrica es difícil de estandarizar debido a las diferencias individuales en la geometría y función del corazón, así como a las diferencias procedimentales descritas anteriormente. Por lo tanto, establecer una estimulación eléctrica óptima normalmente no es inmediato.

55 Los marcapasos a menudo están equipados con algoritmos diseñados para optimizar la activación eléctrica basándose únicamente en las trazas del ECG. Sin embargo, lo más común es que el A-V se establezca en cero y el V-V se establezca en cero o se elija entre un par de valores estándar. Como alternativa, algunos ensayos de investigación se han tentado a optimizar la estimulación basada en la mecánica cardíaca, utilizando medidas complejas sobre la sincronía de la contracción cardíaca. Un ejemplo es la desviación estándar del tiempo hasta el pico de la deformación transversal (SDTTS); sin embargo, los resultados no fueron satisfactorios [2,3]. De hecho, equiparar la efectividad de la CRT a través de mediciones de la mecánica regional podría ser limitante [4], ya que el movimiento regional normal no es perfectamente sincrónico ni uniforme, y es difícil definir un patrón de contracción espacio-temporal óptimo.

65 En la actualidad, la tasa de éxito de la terapia de resincronización cardíaca (CRT) sigue siendo baja: del 30 al 50 % de los pacientes, dependiendo de los criterios utilizados para definir cuándo se considera exitoso el procedimiento,

no responden a la terapia [5]. Sin embargo, un número significativo de pacientes que no responden a la terapia de resincronización cardíaca (CRT) pueden convertirse en respondedores mediante el uso de diferentes configuraciones de ritmo [6]. Por lo tanto, es un hecho aceptado que la eficacia terapéutica podría mejorar sustancialmente si se optimizara el patrón de estimulación eléctrica. Desafortunadamente, los métodos actuales de creación de imágenes, basados principalmente en el análisis de la deformación de las paredes, no son capaces de detectar de manera confiable la configuración más adecuada del dispositivo para sincronizar la contracción de las paredes. Si esta dificultad es evidente en la estimulación biventricular utilizando catéteres unipolares, se encuentran problemas más relevantes con el uso de catéteres cuadripolares, en cuyo caso el parámetro a considerar no solo es el tiempo del intervalo de estimulación, sino también qué par de electrodos es el más apropiado.

La dirección para lograr la optimización del ritmo cardíaco podría ser vista desde una perspectiva diferente. Considera que "la función del corazón consiste en crear y mantener el movimiento de la sangre", lo cual se logra a través de un adecuado tiempo de contracción-relajación del músculo miocárdico. Un patrón de contracción correcto como este seguramente varía de forma individual, pero en cualquier caso, debe ser capaz de crear los gradientes de presión intraventriculares adecuados (IVPG) que impulsan el movimiento de la sangre tanto durante la eyección ventricular como durante el llenado ventricular. Recientemente, varios estudios realizados mediante catéteres o mediante imágenes de resonancia magnética de fase de contraste 3D (comúnmente conocidas como 4D Flow MRI) han reconocido que la insuficiencia cardíaca se caracteriza por una alteración de los IVPG en la sangre [7,8,9,10]. Basándose en estos resultados, se sugirió optimizar la CRT mediante el análisis del movimiento de la sangre y observando los IVPG, o fuerzas hemodinámicas, que son los IVPG integrados en toda la cámara cardíaca, cuya alineación adecuada a lo largo del eje ventricular corresponde a una función óptima del ventrículo izquierdo [11,12,13].

La evaluación de las fuerzas hemodinámicas, sin embargo, no es prácticamente factible para la optimización de la CRT. Cuando no se basa en catéter [7], se apoya en métodos de imagen complejos que no se combinan fácilmente con un procedimiento de configuración de marcapasos. Un método es el eco-PIV [10,12,13], que requiere la infusión de un agente de contraste de ultrasonido e imágenes ecocardiográficas de alta calidad. Este enfoque depende de la experiencia del operador y presenta una reproducibilidad limitada; además, la infusión del agente de contraste a menudo no es factible o no se puede prolongar para el análisis de múltiples configuraciones. El método más confiable para la imagen del flujo sanguíneo es la resonancia magnética de flujo 4D, cuya complejidad tanto en la adquisición como en el procesamiento posterior no permite la comparación sistemática de diferentes configuraciones. Además, la mayoría de los marcapasos no son compatibles con la resonancia magnética (MRI), algunos son compatibles con la MRI pero solo cuando están apagados.

Los inventores se dieron cuenta sorprendentemente de que no es necesario un análisis hemodinámico completo y preciso para obtener buenos resultados, sino que se pueden utilizar unos pocos parámetros basados en la hemodinámica para estimar las propiedades fundamentales de las fuerzas hemodinámicas que se van a optimizar. Las principales secuencias de ritmo cardíaco se establecen siempre a través de parámetros de ECG de acuerdo con las Directrices de la ESC sobre ritmo cardíaco y terapia de resincronización cardíaca, tal como se publicaron por última vez en el European Heart Journal (2013) 34, 2281-2329. Las estimaciones de los parámetros de fuerza hemodinámica, aunque no sean precisas, podrían llevar a una mejora significativa de las configuraciones de ritmo, especialmente si se asocian con un procedimiento optimizado para obtener los resultados más efectivos.

Por lo tanto, el objetivo es proporcionar un método para mejorar las configuraciones de ritmo que sea simple, fácil de explotar y rentable.

La invención alcanza el objetivo con un método implementado por ordenador que comprende:

- a) recibir un conjunto de configuraciones de ritmo para el marcapasos;
- b) recibir mediciones o datos de mecánica de fluidos relacionados con el corazón de un sujeto correspondientes a todas o parte de las configuraciones de ritmo del conjunto;
- c) estimar parámetros de fuerza hemodinámica mediante la elaboración de dichas mediciones o ingresando parámetros de fuerza hemodinámica recibidos;
- d) seleccionar una configuración óptima de ritmo del conjunto, o calcular más configuraciones de ritmo, basándose en los parámetros de fuerza hemodinámica estimados.

En una configuración ventajosa, la última operación, o todo el procedimiento, si es necesario, se repiten de forma iterativa, reduciendo progresivamente la región de búsqueda en el espacio de los parámetros de configuración de ritmo para converger hacia la solución óptima.

En tal medida, el paso d) puede comprender la selección de una o más configuraciones de ritmo del conjunto o la creación de una configuración de ritmo diferente basada en un proceso de optimización, particularmente a través de métodos de minimización/maximización no restringidos o restringidos.

En una modalidad, el paso d) se extiende en un procedimiento iterativo que comprende:

- d.1) calcular una nueva configuración como una configuración óptima tentativa;
 d.2) añadir la nueva configuración al conjunto de configuraciones de ritmo;
 d.3) recibir mediciones o datos de mecánica de fluidos relacionados con dicha nueva configuración;
 d.4) estimar los parámetros de fuerza hemodinámica para la nueva configuración mediante la elaboración de mediciones para la nueva configuración o ingresando los parámetros de fuerza hemodinámica de entrada recibidos para la nueva configuración;
 d.5) mejorar la selección de una configuración óptima de ritmo, o calcular configuraciones de ritmo adicionales, basándose en los nuevos parámetros de fuerza hemodinámica estimados.
 d.6) repetir desde el paso d.1 hasta la optimización de una función de costo basada en uno o más parámetros con un criterio de parada basado en una variación mínima en el valor de los parámetros optimizados.

Esto permite operar la elección no solo entre las configuraciones ya disponibles, sino en un conjunto que se construye dinámicamente durante el procedimiento, lo que lleva a una herramienta de software muy potente para mejorar la CRT.

Según un aspecto, hay un producto informático directamente cargable en la memoria de un ordenador digital y que comprende porciones de código de software para llevar a cabo el método según las modalidades aquí descritas cuando el producto se ejecuta en un ordenador.

Según otro aspecto, hay un dispositivo para mejorar las configuraciones de ritmo de un marcapasos para un sujeto, que comprende:

- una primera entrada para recibir mediciones de datos relacionados con el corazón del sujeto;
- una segunda entrada para recibir un conjunto de configuraciones de ritmo para el marcapasos;
- una unidad de procesamiento;
- una salida;

donde dicha unidad de procesamiento está configurada para:

- estimar los parámetros de fuerza hemodinámica inducidos en el corazón cuando se adoptan las configuraciones de ritmo por el marcapasos mediante la elaboración de dichas mediciones de datos;
- seleccionar una o más configuraciones óptimas de ritmo del conjunto, o elaborar configuraciones de ritmo adicionales, basadas en los parámetros de fuerza hemodinámica calculados/ingresados;
- generar la configuración o configuraciones de ritmo seleccionada o elaborada.

El dispositivo puede operar ventajosamente en modo iterativo con la unidad de procesamiento realizando los pasos del método como se muestra arriba para elaborar un conjunto dinámico de configuraciones de ritmo.

Otras mejoras de la invención serán objeto de las reivindicaciones dependientes.

Las características de la invención y las ventajas derivadas de la misma serán más evidentes a partir de la siguiente descripción de modalidades no limitantes, ilustradas en los dibujos adjuntos, en los cuales:

La Figura 1 ilustra un diagrama de bloques ejemplificado de una primera modalidad del dispositivo.

La Figura 2 ilustra un diagrama de bloques ejemplificado de una segunda modalidad del dispositivo.

La Figura 3 ilustra un diagrama de bloques ejemplificado de una tercera modalidad del dispositivo.

Las Figuras 4-6 ilustran un diagrama de flujo de las operaciones de los métodos de acuerdo con las modalidades aquí descritas.

El dispositivo de la presente invención se presta a muchas modalidades. A menudo pueden diferir de la forma en que se obtienen las fuerzas hemodinámicas. De hecho, la presión intraventricular puede medirse directamente o, más comúnmente, se pueden obtener velocidades a partir de mediciones y tecnología de imágenes. A partir de uno o más valores de velocidad/aceleración, es posible estimar la fuerza hemodinámica, es decir, los gradientes de presión integrados en la cavidad cardíaca de volumen $V(t)$, mediante la inversión de la ecuación de Navier-Stokes de la siguiente manera:

$$F(t) = \int_{V(t)} \rho \left(\frac{\partial v}{\partial t} + v \cdot \nabla v \right) dV$$

donde la integral puede evaluarse numéricamente mediante una fórmula de cuadratura apropiada, entre las numerosas disponibles, dependiendo de la distribución espacial y propiedades de las mediciones disponibles.

En la forma mostrada en la Figura 1, el dispositivo 1 se proporciona en combinación con una pluralidad de sensores, particularmente microsondas, capaces de detectar la velocidad, el desplazamiento, la presión, la aceleración u otros

parámetros en pocos puntos del corazón, particularmente en el ventrículo izquierdo de un paciente, y proporcionar dichos parámetros en una entrada 101 del dispositivo.

De hecho, el procedimiento de CRT requiere el implante de cables de ritmo; por lo tanto, durante el mismo procedimiento, otros microsensors pueden ser introducidos como adiciones o como parte del mismo equipo de ritmo. Hoy en día, la tecnología de microsensors proporciona disponibilidad de numerosas herramientas de micro medición. Tales sensores pueden ser micro o nano-transductores de presión colocados cerca del epitelio endocárdico u ocultos dentro de las trabéculas, proporcionando así medidas directas de las diferencias de presión. Tales microsensors también pueden ser acelerómetros, a partir de los cuales se puede obtener la velocidad mediante la integración temporal, o pueden ser sensores de posición, a partir de los cuales se puede obtener la velocidad mediante la diferenciación temporal. Desde el sensor de posición también se puede estimar la dimensión de la cavidad cardíaca, lo que permite mejorar las fórmulas de cuadratura como en [15]. A partir de microtransductores de presión se puede obtener la presión real. Toda la información de los microsensors tecnológicamente disponibles puede integrarse para proporcionar estimaciones robustas del gradiente de presión intraventricular basadas en los conocidos principios básicos de la física.

En la modalidad mostrada en la Figura 2, el dispositivo 1 se proporciona en combinación con un aparato de ultrasonido 2 que tiene al menos una sonda 4 para adquirir información Doppler de una pluralidad de puntos en el corazón, particularmente en el ventrículo izquierdo, del sujeto. Esto permite ingresar los componentes del vector de velocidad de una pluralidad de puntos en el corazón sin necesidad de dispositivos invasivos.

Si el aparato de ultrasonido es un aparato ecográfico, se pueden adquirir 2 secuencias de datos del corazón de un paciente en forma de imágenes bidimensionales o tridimensionales. Estos datos proporcionados en la entrada 101 permiten evaluar la dinámica del borde endocárdico y el flujo de momento a través de las válvulas mitral y aórtica del sujeto. El aparato 2 está conectado de manera física o a través de conexiones de ordenador inalámbricas o Ethernet a una entrada 101. También es posible establecer que el intercambio de datos entre el aparato 2 y el dispositivo 1 se realice a través de memorias masivas o de manera completamente independiente del modo de funcionamiento del aparato ecográfico 2, por lo que este último puede ser de cualquier tipo.

Todas las modalidades comprenden una unidad de procesamiento 301 que lee los datos de entrada y los procesa para estimar los parámetros de fuerza hemodinámica en el corazón del paciente mediante la realización de uno o más pasos del método según las modalidades aquí descritas. Una salida, por ejemplo en forma de un monitor 401, puede mostrar los resultados del análisis en forma gráfica y/o numérica. La unidad de procesamiento 301 puede ser un sistema de microprocesador dedicado o, más generalmente, una PC también del tipo de propósito general. Las características de la unidad 301 obviamente se reflejarán en la velocidad de procesamiento.

El dispositivo también comprende una entrada adicional 201 para recibir un conjunto de configuraciones de ritmo para el marcapasos. Esto permite que la unidad de procesamiento 301 calcule los parámetros de fuerza hemodinámica para cada configuración.

Alternativamente o en combinación, los parámetros de fuerza hemodinámica para cada configuración de ritmo pueden ser una entrada con el dispositivo funcionando para seleccionar o construir una configuración de ritmo específica para el paciente.

Dependiendo del tipo de datos disponibles en la entrada, la unidad de procesamiento 301 está configurada para elaborar información de datos del corazón de un sujeto para estimar parámetros de fuerza hemodinámica y, así, determinar una configuración de ritmo adecuada realizando las operaciones como se muestra en el diagrama de flujo de la figura 4 a 6.

Con referencia al diagrama de flujo de la figura 5, una modalidad comprende cuatro operaciones básicas:

- (A) estimar las fuerzas hemodinámicas de manera reproducible;
- (B) asociar cada evaluación de fuerzas con configuraciones de ritmo específicas y
- (C) asociar cada evaluación de fuerzas con parámetros específicos que reflejen la calidad de la función cardíaca y
- (D) definir las configuraciones óptimas de ritmo basadas en las estimaciones disponibles de estas fuerzas asociadas a las configuraciones individuales de ritmo.

(A) Estimación de fuerzas hemodinámicas.

En general, este pasaje representa un método cualquiera para encontrar una estimación, o un sustituto, o una aproximación de las fuerzas hemodinámicas. Esto se puede lograr a través de varios medios combinando datos de la mecánica cardíaca que se pueden obtener a partir de imágenes de ultrasonido, desde imágenes en 3D hasta medidas puntuales, o a partir de medidas de microsensors. Todos estos métodos tienen el resultado común de lograr una estimación, o un sustituto, o una aproximación de las fuerzas hemodinámicas:

Un método para estimar las fuerzas hemodinámicas se basa en el conocimiento de la dinámica del borde endocárdico y el flujo de momento a través de las válvulas utilizando el modelo matemático descrito en [15]. Esto requiere (A1) un medio para registrar y/o visualizar imágenes de ultrasonido 3D o multiplano, (A2) un medio para evaluar la dinámica endocárdica como el seguimiento de speckle y/o la detección de bordes ya sea de forma automática o manual; (A3) un medio para estimar el área efectiva del orificio valvular. Esta parte de todo el sistema también debe caracterizarse por un flujo de trabajo claro y dirigido que minimice la dependencia del operador que de otra manera podría aparecer al utilizar herramientas de propósito general en la evaluación de diferentes grabaciones de ultrasonido.

Se prevé un registro mínimo de imagen como el de una cámara apical de 3 cámaras que permite la visualización del flujo mitral y el tracto de salida ventricular, y donde se puede obtener una estimación de la geometría 3D mediante suposiciones de simetría.

Otro método para estimar las fuerzas hemodinámicas se basa en el conocimiento de la dinámica de fluidos dentro de la cavidad ventricular mediante métodos de ultrasonido.

Esto requiere (A1) un medio para registrar y/o visualizar imágenes de ultrasonido Doppler 2D o 3D, (A2) un medio para transformar la información del ultrasonido Doppler en un campo de velocidad multidimensional [17,18,19] y eventualmente en un campo de gradiente de presión [20]. Esta parte de todo el sistema también debe caracterizarse por un flujo de trabajo claro y dirigido que minimice la dependencia del operador que de otra manera podría aparecer al utilizar herramientas de propósito general en la evaluación de diferentes grabaciones de ultrasonido.

Un método más sencillo para estimar las fuerzas hemodinámicas se basa en el conocimiento de la velocidad en algunos puntos dentro de la cámara cardíaca. Esto requiere (A1) un medio para registrar y/o visualizar la velocidad en uno o varios puntos, o a lo largo de una línea, mediante ultrasonido Doppler (PW/CW/M-Color), (A2) un medio para evaluar los gradientes de presión a partir de los campos de velocidad individuales. Esto se puede lograr típicamente mediante la inversión de la ecuación de Navier-Stokes y evaluando el gradiente de presión, o la fuerza total incluyendo o no los efectos de fricción, a partir de las variaciones apropiadas de velocidad en el tiempo y, cuando estén disponibles, en el espacio.

Por ejemplo, incluso a partir de una única medición de velocidad $V_{MV}(t)$ en el chorro mitral, se puede estimar el gradiente de presión diastólica mediante la integración de Navier-Stokes desde ese punto basal hasta un punto en el ápex donde la velocidad es aproximadamente nula. Este balance proporciona el IVPG desde la base hasta el ápex como

$$\Delta p(t) = \frac{\rho}{2} \frac{\partial V_{MV}}{\partial t} H - \rho \frac{v_{MV}^2}{2}$$

donde H es la altura del ventrículo, y hemos asumido una variación espacial lineal en la velocidad. Entonces, la fuerza hemodinámica se puede estimar mediante una simple cuadratura dada por este IVPG multiplicado por el área transversal media del ventrículo. O, la fuerza hemodinámica normalizada dividida por el volumen ventricular puede estimarse mediante una cuadratura simple dada por este IVPG dividido por la altura del ventrículo H. Técnicas de cuadratura ponderada más precisas pueden ser utilizadas al tener en cuenta adecuadamente la forma de la cámara ventricular.

Cuando hay más puntos de medición disponibles, se puede utilizar el mismo enfoque y las integrales se realizan mediante técnicas de cuadratura numérica más precisas.

De manera similar, se pueden desarrollar otros enfoques para estimar los IVPG a partir de medidas de velocidad, o desplazamiento, o presión en uno o pocos puntos a través de microsondas alrededor del ventrículo izquierdo. Toda la información de los microsensors tecnológicamente disponibles puede integrarse para proporcionar estimaciones robustas del gradiente de presión intraventricular basadas en los conocidos principios básicos de la física.

(B) Evaluación de parámetros hemodinámicos de la función cardíaca

Las fuerzas hemodinámicas obtenidas son vectores variables en el tiempo, a veces campos de vectores, que requieren una parametrización en uno o pocos parámetros para crear un espacio de parámetros de dimensiones lo suficientemente pequeñas que permita la optimización a partir de la información limitada disponible. Normalmente, las fuerzas deben estar principalmente dirigidas en la dirección longitudinal (de la base al ápex); deben ser lo suficientemente fuertes como para garantizar una función cardíaca eficiente, deben estar equilibradas, entre otros aspectos.

Por lo tanto, se pueden crear parámetros hemodinámicos significativos siguiendo estos conceptos. Varios parámetros pueden ser creados de esta manera en base a una comprensión fundamental de la correcta dinámica de fluidos para la función cardíaca. Un ejemplo es la relación entre los componentes transversales y longitudinales de la

fuerza hemodinámica promediada espacialmente, que debe ser lo más pequeña posible para un mecanismo normal de llenado-vaciado en la base. Un segundo ejemplo es la entidad de la fuerza longitudinal, posiblemente normalizada con el volumen de la cámara cardíaca, que debe maximizarse para un funcionamiento eficiente. Otro ejemplo es el centro de aplicación de la fuerza hemodinámica, que debe estar en el centro de la cavidad para obtener un mejor equilibrio. Un ejemplo adicional es el torque dado por las fuerzas hemodinámicas que se espera que sea cercano a cero en una función normal para evitar tensiones rotacionales no fisiológicas en la cámara cardíaca. Todos estos parámetros son perfiles temporales a partir de los cuales se pueden obtener medidas individuales a partir de los valores pico o de valor eficaz evaluados durante todo el ciclo cardíaco o intervalos específicos, como la sístole o la diástole o porciones/combinaciones de los mismos. Los parámetros más adecuados, posiblemente dependiendo de las condiciones patológicas específicas del sujeto, serán identificados junto con la experiencia clínica.

(C) Asociación de configuraciones de ritmo a la evaluación de fuerza

Las configuraciones de ritmo específicas pueden ser introducidas manualmente en el dispositivo de optimización externo cada vez que se realiza una medición de fuerza. El dispositivo también puede formar parte del propio controlador externo de ritmo que establece las configuraciones de ritmo. De esta manera, las configuraciones son inherentes al propio dispositivo o se adquieren cuando se comunican al marcapasos implantado.

En otro enfoque, el dispositivo de medición, como un sistema de creación de imágenes con unidad de procesamiento, puede integrarse, en dimensiones regulares o en miniatura, dentro del sistema de ritmo cardíaco que asocia automáticamente los parámetros de ritmo cardíaco y hemodinámicos.

En un enfoque más integrado, el dispositivo puede ser en miniatura y estar incluido internamente como parte del propio marcapasos implantado, en cuyo caso las configuraciones están inherentemente disponibles para el sistema integrado.

(D) Optimización

El dispositivo puede incluir un método para extraer las configuraciones óptimas de ritmo. En un método básico y simple, las configuraciones óptimas de ritmo pueden definirse como aquellas asociadas con el valor óptimo medido de un parámetro de fuerza hemodinámica elegido, por ejemplo, la configuración asociada con el componente base-ápex más alineado y/o más alto. Otra opción sencilla es la de una interpolación de parámetros entre los medidos y buscar el mínimo de la función interpolada, lo que permite detectar una configuración óptima entre los medidos. Sin embargo, se pueden implementar procedimientos de optimización más avanzados. De hecho, las mediciones de fuerza pueden estar inicialmente limitadas a unas pocas opciones de configuración tentativas, mientras que la configuración óptima puede ser otro valor que no esté presente en el conjunto inicial original. Esto sugiere utilizar un procedimiento de optimización, posiblemente, pero no necesariamente, de tipo iterativo, para detectar el resultado más efectivo con un criterio de parada, por ejemplo, basado en una variación mínima en el valor de uno o más parámetros en diferentes iteraciones tentativas o consecutivas. La optimización en este caso puede incluir aquellas que caen en la categoría de optimización con restricciones, que consiste básicamente en encontrar el mínimo o máximo de una función objetivo sujeta a algunas restricciones. Las restricciones en este caso pueden ser la periodicidad de la función, que algún retraso no pueda ser negativo, que algún retraso no pueda ser mayor que otro, que ninguno pueda ser mayor que la duración de la sístole; restricción específica dependiendo del marcapasos utilizado específicamente.

La minimización restringida se puede lograr de muchas maneras, un ejemplo famoso es el método de los multiplicadores de Lagrange, pero se pueden emplear numerosos otros métodos.

En la modalidad básica, el dispositivo puede integrarse en el sistema externo utilizado en el momento de la optimización de la CRT, por ejemplo, después del implante o en cualquier seguimiento periódico. Integrar el procedimiento del marcapasos con dicho dispositivo permitiría optimizar la terapia de resincronización cardíaca y mejorar en gran medida el resultado terapéutico.

En una modalidad avanzada adicional, el dispositivo en miniatura puede integrarse en el propio marcapasos, especialmente cuando el implante incluye microsensors de medición que permiten estimar las fuerzas hemodinámicas. En este caso, la optimización de la configuración se puede realizar con mayor facilidad sin necesidad de un sistema externo.

Esta misma modalidad integrada en miniatura incluso puede permitir la optimización de la configuración totalmente integrada en el sistema de ritmo. Por lo tanto, la optimización se puede realizar en tiempo real o cuasi en tiempo real por el propio dispositivo de ritmo, lo que permite un ritmo óptimo continuo.

En tal medida, una modalidad proporciona un marcapasos que comprende una entrada para recibir configuraciones de ritmo, una memoria para almacenar al menos una configuración de ritmo, medios de ritmo para activar una secuencia de ritmo en base a la configuración de ritmo almacenada en la memoria y un dispositivo de acuerdo con

las modalidades aquí descritas. El marcapasos y el dispositivo están dispuestos de manera que la segunda entrada 201 del dispositivo reciba la configuración o configuraciones de ritmo del marcapasos y la salida 401 del dispositivo 1 transmita la configuración de ritmo optimizada a la entrada del marcapasos cuando la unidad de procesamiento 301 del dispositivo 1 realice uno o más pasos del método según las modalidades aquí descritas.

El dispositivo también puede integrarse en el marcapasos, como se muestra en la Figura 3 (para la configuración con un aparato de ultrasonido 2), de modo que la unidad de procesamiento 501 del marcapasos 5 puede ejecutar una o más operaciones del método según las modalidades aquí descritas, logrando así un sistema muy compacto capaz de ajustar la configuración de ritmo en función de las fuerzas hemodinámicas estimadas directamente, incluso cuando el marcapasos está en funcionamiento.

Referencias

- [1] Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KKL, Murabito JM, Vasan RS. Long-Term Trends in the Incidence of and Survival with Heart Failure. *N Engl J Med* 2002;347:1397-1402.
- [2] Knappe D, Pouleur AC, Shah AM, Cheng S, Uno H, Bourgoun M et al. Dyssynchrony, Contractile Function, and Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Circ Heart Failure* 2011;4:433-40.
- [3] Pouleur AC, Knappe D, Shah AM, Uno H, Bourgoun M, Foster E et al. Relationship between improvement in left ventricular dyssynchrony and contractile function and clinical outcome with cardiac resynchronization therapy: the MADIT-CRT trial. *Eur Heart J* 2011;32:1720-9.
- [4] Kirn B, Jansen A, Bracke F, van Gelder B, Arts T, Prinzen FW. Mechanical discoordination rather than dyssynchrony predicts reverse remodeling upon cardiac resynchronization. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;295:H640-6.
- [5] Fornwalt BK, Sprague WW, BeDell P, et al. Agreement is poor among current criteria used to define response to cardiac resynchronization therapy. *Circulación* 2010;121:1985-1991.
- [6] Martiniello AR, Pedrizzetti G, Bianchi V, Tonti G, O'Onofrio A, Caso P. Left ventricular pacing vector selection by novel Echo-PIV analysis for optimization of quadripolar cardiac resynchronization device: a case report. *Journal of Medical Case Reports* 2016; 10:191.
- [7] Guerra MS, Bra's-Silva C, Amorim MJ, Moura C, Bastos P, Leite-Moreira AF. Intraventricular pressure gradients in heart failure. *Physiol Res* 2013;62:479-487
- [8] Arvidsson PM, Töger J, Carlsson M, Steding-Ehrenborg K, Pedrizzetti G, Heiberg E, Arheden H. Left and right ventricular hemodynamic forces in healthy volunteers and elite athletes assessed with 4D flow magnetic resonance imaging. *AJP-Heart and Circ* 2016. doi:10.1152/ajpheart.00583.2016.
- [9] Eriksson J, Bolger AF, Ebbers T, Carlhäll CJ. Assessment of left ventricular hemodynamic forces in healthy subjects and patients with dilated cardiomyopathy using 4D flow MRI. *Physiological reports* 2016; 4:e12685
- [10] Pedrizzetti G, La Canna G, Alfieri O, Tonti G. The vortex - an early predictor of cardiovascular outcome. *nature reviews cardiology* 2014; 11:545-53.
- [11] Eriksson J, Zajac J, Alehagen U, Bolger AF, Ebbers T, Carlhäll CJ. Left ventricular hemodynamic forces as a marker of mechanical dyssynchrony in heart failure patients with left bundle branch block. *Scientific Reports* 2017;7:2971
- [12] Pedrizzetti G, Martiniello AR, Bianchi V, O'Onofrio A, Caso P, Tonti G. Cardiac Fluid Dynamics Anticipates Heart Adaptation. *J Biomech* 2015; 48:388-391.
- [13] Pedrizzetti G, Martiniello AR, Bianchi V, D'Onofrio A, Caso P, Tonti G. Changes in electrical activation modify the direction of left ventricular flow momentum: novel observations using Echocardiographic Particle Image Velocimetry. *Eur Heart J, Cardiovasc Imag* 2016; 17:203-209.
- [14] Domenichini F, Pedrizzetti G. Hemodynamic Forces in a Model Left Ventricle. *Phys Rev Fluids* 2016 1 083201, doi:10.1103/PhysRevFluids.1.083201.
- [15] Pedrizzetti G, Arvidsson PM, Töger J, Borgquist R, Domenichini F, Arheden H, Heiberg E. On estimating intraventricular hemodynamic forces from endocardial dynamics: a comparative study with 4D flow MRI. *J Biomech* 2017. DOI: 10.1016/j.jbiomech.2017.06.046
- [16] Claus P, Omar AMS, Pedrizzetti G, Sengupta PP, Nagel E. Tissue Tracking Technology for Assessing Cardiac Mechanics. *JACC Imaging* 2015; 12:1444-60.
- [17] Garcia D, del Alamo JC, Tanné D, Yotti R, Cortina C, Bertrand E, Antoranz JC, Perez-David E, Rieu R, Fernández-Avilés F, Bermejo J. Two-Dimensional Intraventricular Flow Mapping by Digital Processing Conventional Color-Doppler Echocardiography Images. *IEEE Trans Med Imag* 2010;29:1701-1713.
- [18] Ohtsuki S, Tanaka M. Method to estimate planar flow from Doppler velocity distribution in an observation plane. Patente estadounidense 5947903; 7 de septiembre de 1999.
- [19] Pedrizzetti G, Tonti G. Method of transforming a Doppler velocity field into a velocity vector field. Patente estadounidense 8858437.
- [20] Cimino S, Pedrizzetti G, Tonti G, Canai E, Petronilli V, De Luca L, Iacoboni C, Agati L. In vivo Analysis of Intraventricular Fluid Dynamics in Healthy Hearts. *European Journal of Mechanics B/Fluids* 2012; 35:40-46.

REIVINDICACIONES

1. Método para mejorar las configuraciones de ritmo de un marcapasos, que comprende, mediante una unidad de procesamiento (301):

- a) recibir un conjunto de configuraciones de ritmo para el marcapasos; caracterizado porque el método además comprende:
- b) recibir mediciones o datos de mecánica de fluidos relacionados con el corazón de un sujeto para todas o parte de las configuraciones de ritmo del conjunto;
- c) estimar parámetros de fuerza hemodinámica mediante la elaboración de dichas mediciones o ingresar parámetros de fuerza hemodinámica recibidos;
- d) seleccionar una configuración óptima de ritmo del conjunto, o calcular más configuraciones de ritmo, basado en los parámetros de fuerza hemodinámica estimados;

en donde el paso b) y el paso c) se ejecutan como uno o más de:

- paso b) que comprende proporcionar información de presión de una pluralidad de puntos en el ventrículo izquierdo del sujeto, y paso c) que comprende transformar la información de presión en un campo de diferencia de presión o gradiente dentro del ventrículo izquierdo;
- paso b) que comprende proporcionar información de aceleración o posición de una pluralidad de puntos en el ventrículo izquierdo del sujeto, y paso c) que comprende transformar la información de aceleración/posición en un campo de velocidad multidimensional y calcular a partir del campo de velocidad multidimensional un campo de dichas velocidades mediante la integración de la ecuación de Navier Stokes;
- paso b) que comprende proporcionar la velocidad en una pluralidad de puntos dentro de la cámara cardíaca y paso c) que comprende evaluar los gradientes de presión a partir de dichas velocidades mediante la integración de la ecuación de Navier Stokes;
- paso b) que comprende proporcionar información de ultrasonido Doppler bidimensional o tridimensional del ventrículo izquierdo del sujeto, y paso c) que comprende transformar la información de ultrasonido Doppler en un campo de velocidad multidimensional y calcular a partir del campo de velocidad multidimensional un campo de gradiente de presión dentro del ventrículo izquierdo;
- paso b) que comprende proporcionar la dinámica del borde endocárdico y el flujo de momento a través de las válvulas mitral y aórtica del sujeto, y paso c) que comprende calcular las fuerzas hemodinámicas como aquellas necesarias para equilibrar el flujo de momento a través de las válvulas mitral y aórtica y la fuerza absorbida por el miocardio.

2. Método según la reivindicación 1, en donde el paso d) comprende seleccionar una o más configuraciones de ritmo del conjunto o construir una configuración de ritmo diferente basada en un proceso de optimización, particularmente a través de un proceso de minimización/maximización sin restricciones o con restricciones.

3. Método según la reivindicación 1 o 2, en donde el paso d) se repite de forma iterativa al reducir progresivamente la región de búsqueda en el espacio de parámetros de configuración de ritmo para converger hacia la solución óptima.

4. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el paso d) se extiende en un procedimiento iterativo que comprende:

- 1) calcular una nueva configuración como una configuración óptima tentativa;
- 2) añadir la nueva configuración al conjunto de configuraciones de ritmo;
- 3) recibir mediciones o datos de mecánica de fluidos relacionados con dicha nueva configuración;
- 4) estimar los parámetros de fuerza hemodinámica para la nueva configuración mediante la elaboración de mediciones para la nueva configuración o ingresar los parámetros de fuerza hemodinámica de entrada recibidos para la nueva configuración;
- 5) mejorar la selección de una configuración óptima de ritmo, o calcular más ajustes de ritmo, basados en los nuevos parámetros de fuerza hemodinámica estimados.
- 6) repetir desde el paso 1) hasta la optimización de una función de costo basada en uno o más parámetros con un criterio de parada basado en una variación mínima en el valor de los parámetros optimizados.

5. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el paso d) comprende seleccionar o elaborar configuraciones de ritmo asociadas al componente base-ápex más alineado y/o más alto.

6. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el paso c) comprende estimar uno o más parámetros seleccionados del grupo que comprende: la relación entre los componentes transversales y longitudinales de una fuerza hemodinámica promediada espacialmente, la magnitud de la fuerza longitudinal, el centro de aplicación de una fuerza hemodinámica, el torque dado por una fuerza hemodinámica.

7. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el paso b) comprende proporcionar información de velocidad, aceleración, desplazamiento o presión de una pluralidad de puntos en el corazón, particularmente en el ventrículo izquierdo, del sujeto.

8. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:

paso b) consiste en proporcionar la velocidad en una pluralidad de puntos dentro de la cámara cardíaca y paso c) consiste en evaluar los gradientes de presión a partir de dichas velocidades mediante la integración de la ecuación de Navier Stokes; y

a partir de la medición de la velocidad en el chorro mitral (V_{MV}), se estima el gradiente de presión diastólica (Δp) mediante la integración, desde el punto basal hasta un punto en el ápex que tiene una velocidad sustancialmente nula, asumiendo una variación espacial lineal en la velocidad, la ecuación:

$$\Delta p(t) = \frac{\rho}{2} \frac{\partial V_{MV}}{\partial t} H - \rho \frac{v_{MV}^2}{2}$$

donde H es la altura del ventrículo y ρ es la densidad de la sangre

9. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:

paso c) comprende evaluar los gradientes de presión a partir de tales velocidades mediante la integración de la ecuación de Navier Stokes; y

la integración de la ecuación de Navier-Stokes se realiza con técnicas de cuadratura numérica.

10. Método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde

paso b) consiste en proporcionar la dinámica del borde endocárdico y el flujo de momento a través de las válvulas mitral y aórtica del sujeto;

paso c) comprende calcular las fuerzas hemodinámicas como aquellas necesarias para equilibrar el flujo de momento a través de las válvulas mitral y aórtica y la fuerza absorbida por el miocardio; y

los parámetros de medida individuales se obtienen a partir de una norma de la fuerza hemodinámica, desde el valor de norma infinito o pico hasta el valor de norma 2 o valor eficaz, evaluados durante todo el ciclo cardíaco o intervalos especificados, como la sístole o la diástole o porciones/combinaciones de los mismos.

11. Un producto informático directamente cargable en la memoria de un ordenador digital y que comprende porciones de código de software para llevar a cabo el método según cualquiera de las reivindicaciones anteriores cuando el producto se ejecuta en un ordenador.

12. Dispositivo para mejorar las configuraciones de ritmo de un marcapasos para un sujeto, que comprende:

- a) una primera entrada (101) para recibir mediciones de datos relacionados con el corazón del sujeto;
- b) una segunda entrada (201) para recibir un conjunto de configuraciones de ritmo para el marcapasos;
- c) una unidad de procesamiento (301);
- d) una salida (401),

caracterizado porque dicha unidad de procesamiento (301) está configurada para:

estimar los parámetros de fuerza hemodinámica inducidos en el corazón cuando se adoptan las configuraciones de ritmo por el marcapasos mediante la elaboración de dichas mediciones de datos;

seleccionar una o más configuraciones óptimas de ritmo del conjunto, o elaborar configuraciones de ritmo adicionales, basadas en los parámetros de fuerza hemodinámica calculados/ingresados;

en donde la unidad de procesamiento está configurada en particular para:

recibir información de presión de una pluralidad de puntos en el ventrículo izquierdo del sujeto, y estimar parámetros de fuerzas hemodinámicas transformando la información de presión en un campo de diferencia de presión o gradiente dentro del ventrículo izquierdo;

recibir información de aceleración o posición de una pluralidad de puntos en el ventrículo izquierdo del sujeto, y estimar parámetros de fuerzas hemodinámicas transformando la información de aceleración/posición en información de velocidad mediante integración/derivación temporal y evaluando gradientes de presión a partir de dichas velocidades mediante la integración de la ecuación de Navier Stokes;

recibir la velocidad en una pluralidad de puntos dentro de la cámara cardíaca y estimar los parámetros de fuerzas hemodinámicas evaluando los gradientes de presión a partir de dichas velocidades mediante la integración de la ecuación de Navier-Stokes;

recibir información de ultrasonido Doppler bidimensional o tridimensional del ventrículo izquierdo del sujeto, y estimar parámetros de fuerzas hemodinámicas mediante la transformación de la información de ultrasonido

- Doppler en un campo de velocidad multidimensional y calcular a partir de dicho campo de velocidad multidimensional un campo de gradientes de presión dentro del ventrículo izquierdo.
 recibir la dinámica del borde endocárdico y el flujo de momento a través de las válvulas mitral y aórtica del sujeto, y estimar los parámetros de fuerza hemodinámica mediante el cálculo de las fuerzas hemodinámicas necesarias para equilibrar el flujo de momento a través de las válvulas mitral y aórtica y la fuerza absorbida por el miocardio;
 la unidad de procesamiento está adicionalmente configurada para emitir la configuración o configuraciones de ritmo seleccionadas o elaboradas.
- 5
- 10 13. Dispositivo según la reivindicación 12, caracterizado porque se proporciona en combinación con una pluralidad de sensores (200), particularmente microsondas, capaces de detectar parámetros de velocidad, desplazamiento, presión, aceleración o similares en pocos puntos del corazón, particularmente en el ventrículo izquierdo del sujeto, estando la primera entrada (101) conectada o conectable a dichos sensores.
- 15 14. Dispositivo según la reivindicación 12 o 13, caracterizado porque está configurado para interconectarse, o proporcionarse en combinación, con un aparato de ultrasonido (2) que tiene al menos una sonda (4) para adquirir información Doppler de una pluralidad de puntos en el corazón, especialmente en el ventrículo izquierdo, del sujeto.
- 20 15. Dispositivo según cualquier reivindicación 12 a 14, caracterizado porque está configurado para interconectarse, o proporcionarse en combinación, con un aparato ecográfico (2) que tiene al menos una sonda (4) para adquirir imágenes ecográficas bidimensionales o tridimensionales del corazón del sujeto, la unidad de procesamiento (301) está configurada para evaluar la dinámica del borde endocárdico y el flujo de momento a través de las válvulas mitral y aórtica del sujeto.
- 25 16. Un marcapasos que comprende una entrada para recibir configuraciones de ritmo, una memoria para almacenar al menos una configuración de ritmo, medios de ritmo para activar una secuencia de ritmo en base a la configuración de ritmo almacenada en la memoria, caracterizado por estar provisto en combinación con un dispositivo (1) según cualquier reivindicación 12 a 15, en donde el marcapasos y el dispositivo están dispuestos de manera que la segunda entrada (201) del dispositivo recibe la configuración o configuraciones de ritmo del marcapasos y la salida (401) del dispositivo (1) transmite la configuración de ritmo optimizada a la entrada del marcapasos cuando la unidad de procesamiento (301) del dispositivo (1) realiza uno o más pasos del método según cualquier reivindicación 1 a 10.
- 30

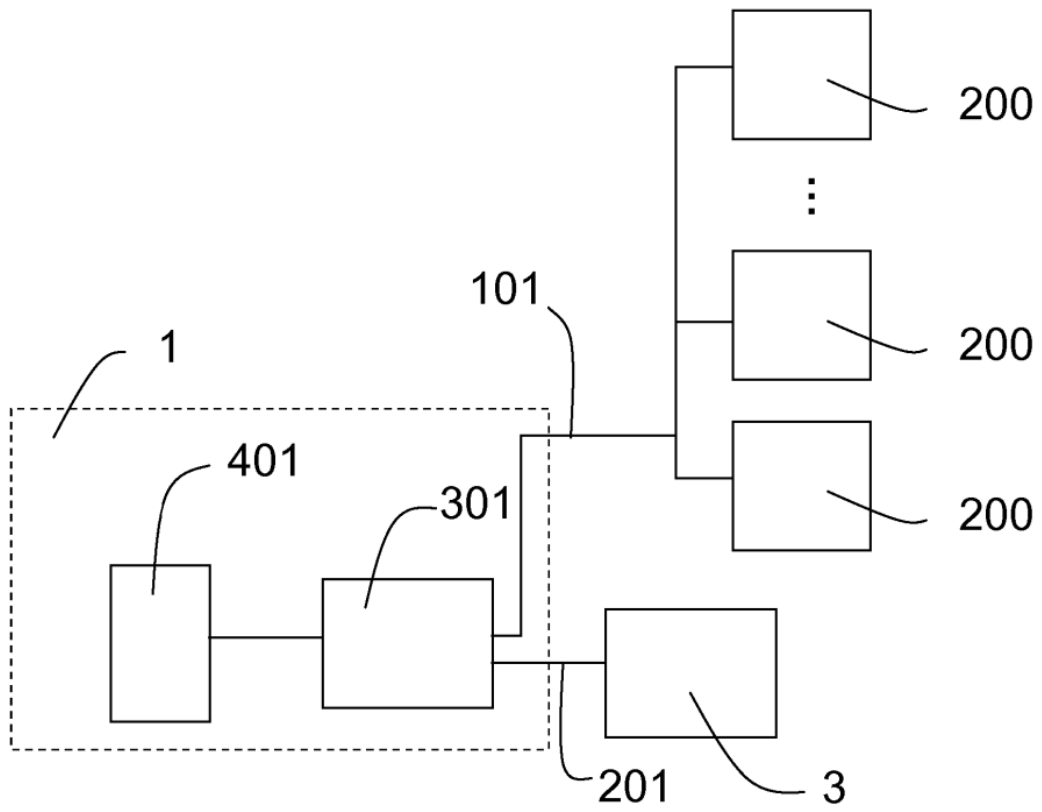


Fig. 1

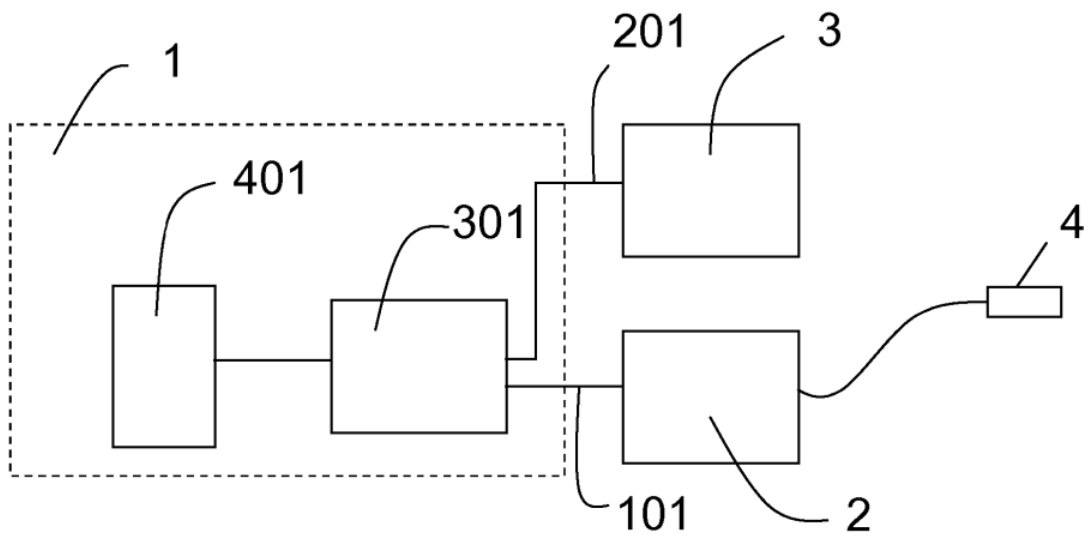


Fig. 2

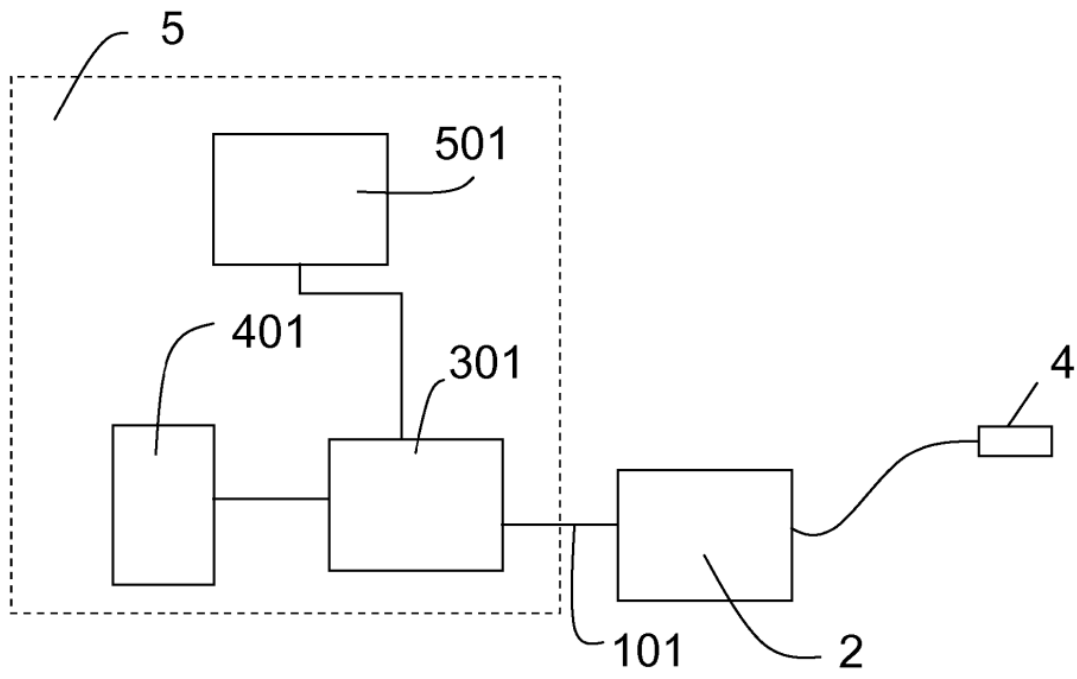


Fig. 3

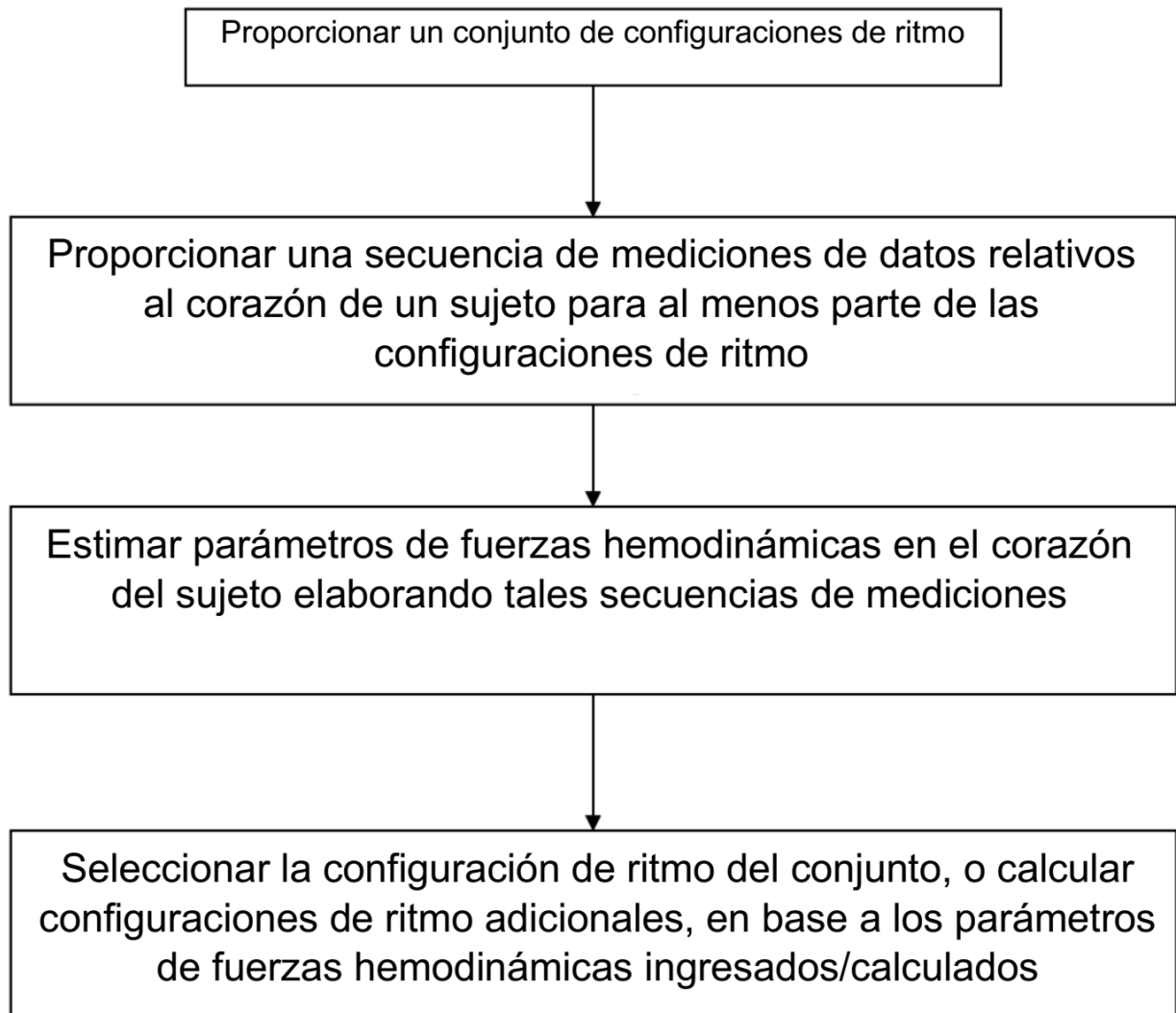


Fig. 4

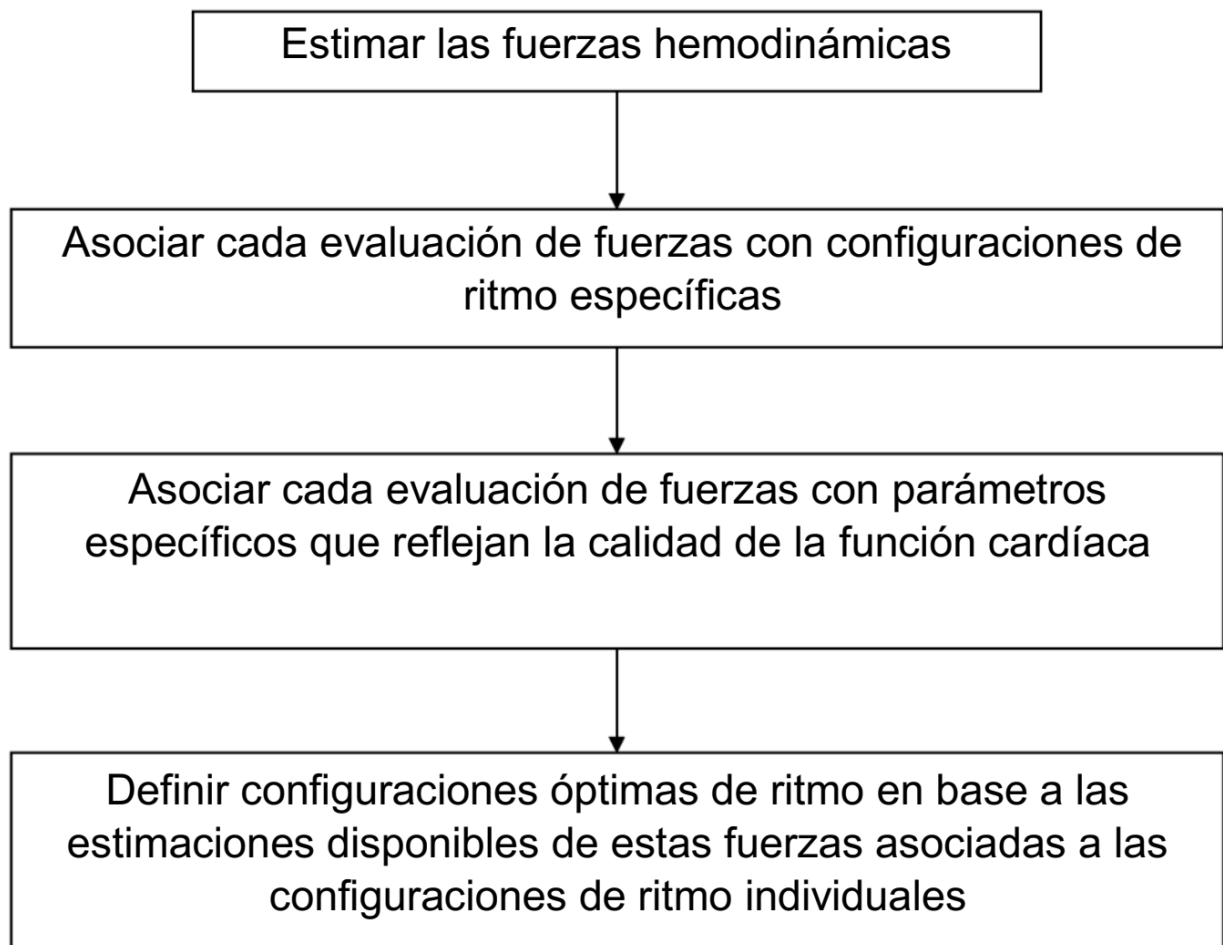


Fig. 5

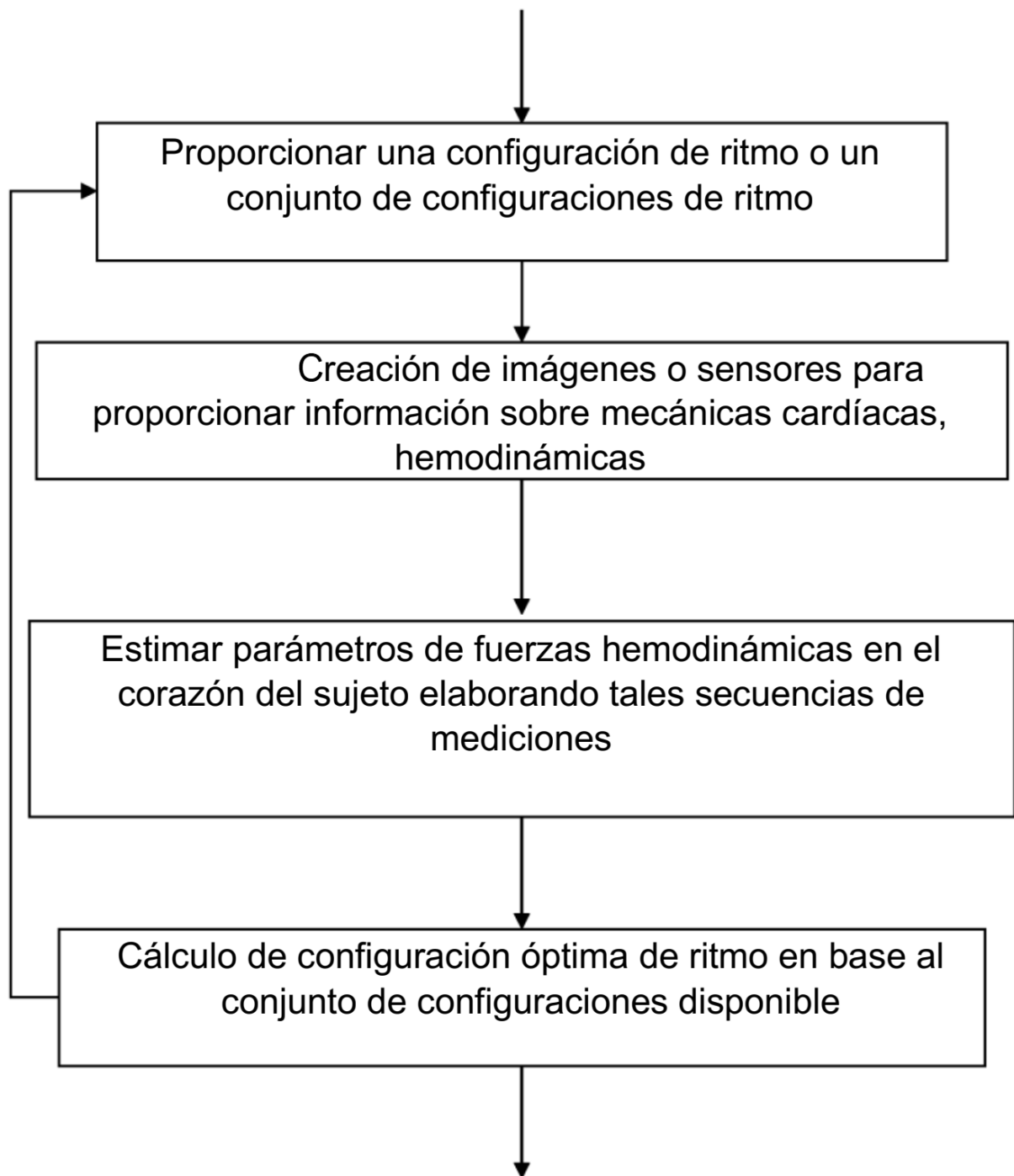


Fig. 6