

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 010 610**

51 Int. Cl.:

A61B 5/0205 (2006.01)
A61B 5/00 (2006.01)
A61B 5/02 (2006.01)
A61B 5/024 (2006.01)
A61B 5/08 (2006.01)
A61B 5/113 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.01.2021** **PCT/IB2021/050680**
87 Fecha y número de publicación internacional: **05.08.2021** **WO21152506**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.01.2021** **E 21748236 (3)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.11.2024** **EP 4076164**

54 Título: **Aparato para el tratamiento de la descompensación cardíaca, congestión pulmonar y disnea**

30 Prioridad:

29.01.2020 US 202062967155 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.04.2025

73 Titular/es:

LEVRON CARDIOVASCULAR LTD. (100.00%)
Beit Tavor
2069200 Yokneam Ilit, IL

72 Inventor/es:

LANDSBERG, AMIR

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 3 010 610 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

Aparato para el tratamiento de la descompensación cardíaca, congestión pulmonar y disnea

5 **Campo de la invención**

La invención se refiere a un dispositivo novedoso para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y la congestión pulmonar y también para la prevención de la fibrilación auricular; sin limitación, la invención puede usarse para el tratamiento de la descompensación cardíaca, mejora de la disnea y prevención del deterioro a congestión pulmonar y edema pulmonar. Se aplica a pacientes con insuficiencia cardíaca aguda o crónica de cualquier etiología.

Antecedentes de la invención

La insuficiencia cardíaca es una de las principales pandemias que se asocia con una mala calidad de vida, alta morbilidad y mortalidad. Existen diferentes tratamientos para la insuficiencia cardíaca: diferentes fármacos, resincronización de la contracción miocárdica mediante estimulación del corazón en diferentes sitios (CRT, terapia de resincronización cardíaca), modulación de la contractilidad cardíaca, estimulación neurohumoral, dispositivos de asistencia mecánica, intentos de utilizar la terapia con células progenitoras totipotenciales para la regeneración miocárdica y la utilización de diferentes materiales para el rejuvenecimiento de tejidos. A pesar de los avances significativos en todas las tecnologías y terapias sugeridas, la mortalidad y la morbilidad siguen siendo altas y la calidad de vida es muy mala. Por otra parte, se espera que la prevalencia de insuficiencia cardíaca aumente en un futuro próximo con el envejecimiento de la población.

El principal problema de todas las soluciones conocidas para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca es que su eficacia es muy limitada. Las soluciones actuales solo tienen un éxito limitado a la hora de alterar el curso de la enfermedad, aunque pueden mejorar la tasa de progresión de la insuficiencia cardíaca. Cada año se implantan unos pocos miles de dispositivos de asistencia en pacientes con insuficiencia cardíaca terminal. Aunque esta tecnología prolonga significativamente su supervivencia, estos pacientes son solo una pequeña fracción de la población que sufre insuficiencia cardíaca grave, unos pocos miles de una población de más de 1,5 millones de pacientes con insuficiencia cardíaca en estadio III-IV, solo en EE. UU. Por otra parte, la tecnología del dispositivo de asistencia está asociada con una alta tasa de complicaciones como: hemorragia gastrointestinal, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca derecha. Además, es una tecnología muy cara.

La terapia de resincronización cardíaca (CRT) es otra tecnología avanzada, pero es eficaz solo en una pequeña fracción de los pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica grave (pacientes con fracción de eyección inferior al 35 % y QRS marcadamente prolongado). Curiosamente, más de la mitad de los pacientes con insuficiencia cardíaca sufren insuficiencia cardíaca diastólica, un problema en el llenado del ventrículo izquierdo. Los mecanismos subyacentes a este tipo de insuficiencia cardíaca no se conocen bien y no existe un remedio eficaz para este tipo de insuficiencia cardíaca. Este grupo de insuficiencia cardíaca diastólica (o insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada) está creciendo constantemente con el envejecimiento de la población. Por consiguiente, existe una necesidad crucial no satisfecha de desarrollar nuevas tecnologías para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

Se sugieren tres paradigmas principales para explicar el desarrollo de la insuficiencia cardíaca: (1) cardiorenal y sobrecarga de volumen, (2) cardiocirculación y acoplamiento de la función cardíaca con la impedancia periférica, (3) neurohumoral y la activación del sistema simpático. Las terapias farmacológicas disponibles actualmente y las diferentes tecnologías se refieren a estos tres paradigmas.

En el documento US 2008/071317 A1 se divulga un sistema médico para controlar la estimulación cardíaca de un paciente, teniendo el sistema un controlador para ajustar la frecuencia de estimulación cardíaca en coordinación con los ciclos de respiración, en donde el controlador modula la frecuencia de estimulación cardíaca por encima y por debajo de la frecuencia base.

Sumario

La presente invención proporciona un aparato para el tratamiento de problemas cardíacos de acuerdo con la reivindicación 1. En las reivindicaciones dependientes se definen aspectos adicionales y realizaciones preferidas. La presente divulgación proporciona métodos y dispositivos novedosos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y la congestión pulmonar y también para la prevención de la fibrilación auricular; sin limitación, la invención puede usarse para el tratamiento de la descompensación cardíaca, mejora de la disnea y prevención del deterioro a congestión pulmonar y edema pulmonar.

La invención se puede utilizar para tratar el deterioro de la insuficiencia cardíaca, denotado como el "círculo vicioso cardiopulmonar". La queja más cardinal de insuficiencia cardíaca grave y la principal causa de rehospitalización es la disnea grave. El inventor ha descubierto que el esfuerzo respiratorio y la sensación asociada de disnea, no solo son características de la descompensación cardíaca, sino que el esfuerzo respiratorio desempeña un papel fundamental en el "círculo vicioso cardiopulmonar" que puede conducir a un deterioro progresivo.

Este novedoso tratamiento es un gran avance en el manejo de la insuficiencia cardíaca por las razones principales siguientes:

- 5 1. Se basa en un paradigma novedoso para comprender el deterioro de la insuficiencia cardíaca.
2. Contrarresta el control fisiológico normal de la estimulación cardíaca.
3. Es independiente de las diferentes etiologías de insuficiencia cardíaca y puede tratarlas todas.
4. Permite evaluar la gravedad de la descompensación cardíaca y proporciona inmediatamente un tratamiento que es proporcional a la gravedad de la descompensación.
- 10 5. Puede detectar el deterioro temprano y proporcionar tratamiento antes de que el paciente se vuelva sintomático: proporciona medicina personalizada con detección y prevención tempranas.

Las ventajas de la invención incluyen, sin limitación:

- 15 1. Se aplica al enorme mercado de la insuficiencia cardíaca y puede usarse en todos los pacientes con insuficiencia cardíaca en etapa 3 y 4.
2. Se aplica a todas las formas de insuficiencia cardíaca, independientemente de la etiología, ya sea insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida o fracción de eyección conservada.
- 20 3. Proporciona tratamiento inmediato a la disnea en desarrollo detectada o un aumento en la presión sanguínea intrapulmonar (congestión hemodinámica).
4. Puede detectar la progresión lenta de la enfermedad y tratarla antes de que los pacientes se vuelvan sintomáticos. De ese modo, proporciona prevención y puede disminuir la tasa de hospitalización.
5. Representa un control autónomo novedoso (diagnóstico y tratamiento) del sistema cardíaco autónomo humano. Permite una estrecha vigilancia continua de los pacientes con insuficiencia cardíaca, con una estrecha monitorización de los cambios en la congestión hemodinámica y la eficacia del tratamiento.
- 25 6. Su aplicación es sencilla. Se basa en la integración de la tecnología de estimulación con la detección del esfuerzo respiratorio y un algoritmo novedoso.
7. Requiere poca potencia porque utiliza la potencia de la "bomba respiratoria" y la contracción cardíaca para empujar la sangre fuera del pulmón y mitigar la congestión hemodinámica.
- 30 8. Los efectos adversos esperados son bajos. Los efectos adversos pueden estar relacionados con la presencia de un electrodo de estimulación dentro del corazón y con la modulación de la frecuencia cardíaca, y ambos tienen una tasa baja bien conocida de efectos adversos. No se espera que la modulación de la frecuencia cardíaca tenga ningún efecto adverso, ya que los pacientes con fibrilación auricular con control de la frecuencia tienen el mismo pronóstico que los pacientes con control estricto del ritmo.

35 La presente divulgación proporciona un método no reivindicado para el tratamiento de problemas cardíacos, que incluye realizar la modulación de un ritmo cardíaco de un paciente al aumentar el número de latidos cardíacos durante segmentos de tiempo con presión pleural alta en relación con el número de latidos cardíacos en otros segmentos de tiempo con presión pleural relativamente más baja, en donde una amplitud de la modulación del ritmo cardíaco se determina por la gravedad del esfuerzo respiratorio y la congestión pulmonar del paciente. La presión pleural relativamente alta está más cerca de cero que la presión pleural relativamente más baja.

40 El método puede utilizar además la modulación de la estimulación cardíaca para eliminar fluidos de un pulmón del paciente, para reducir las presiones dentro de los vasos pulmonares del paciente y, de ese modo, reducir el esfuerzo respiratorio y la sensación de disnea.

El método puede utilizar además la modulación de la estimulación cardíaca para reducir la resistencia al flujo sanguíneo dentro de la circulación pulmonar del paciente y al reducir el esfuerzo respiratorio, alivia de ese modo las cargas de trabajo del ventrículo derecho e izquierdo.

50 La modulación de la estimulación cardíaca puede incluir además sensores dentro de un espacio pleural o/y vasos intratorácicos y/o cámara cardíaca o/y una superficie del tórax y el epigastrio del paciente, que registran y miden las ondas respiratorias, y en donde la gravedad del esfuerzo respiratorio se define como la amplitud de pico a pico de la onda respiratoria.

55 La modulación de la estimulación cardíaca puede incluir además el uso de un sistema de control central a largo plazo, con unidades de memoria y comunicación, que registra los antecedentes de la frecuencia cardíaca, dinámica respiratoria e índices hemodinámicos.

60 La modulación de la estimulación cardíaca puede incluir además el uso de un sistema de control central a largo plazo, con una unidad central de procesamiento que analiza los cambios en la congestión hemodinámica o la presión hemodinámica, esfuerzo respiratorio y/o frecuencia cardíaca.

65 La modulación de la estimulación cardíaca puede incluir además el uso de un sistema de control central a largo plazo que establece un nivel umbral para la segmentación de los ciclos respiratorios en intervalos con presión pleural relativamente alta y presión pleural relativamente baja.

La modulación de la estimulación cardíaca puede incluir además la supresión de la estimulación normal del nodo sinusal.

5 La modulación de la estimulación cardíaca puede incluir además un aumento intencional en el número de latidos cardíacos durante intervalos de tiempo con presión pleural alta que suprime la estimulación del nodo sinusal durante los intervalos de tiempo de presión relativamente baja por parte del sistema nervioso autónomo del paciente, en respuesta a un aumento transitorio del gasto cardíaco durante el intervalo de tiempo con presión pleural alta.

10 La modulación de la estimulación cardíaca puede incluir además un algoritmo de control adaptativo de la modulación, dentro de un sistema de control a largo plazo, usando retroalimentación de sensores que evalúan el nivel de esfuerzo respiratorio, para controlar la modulación de la estimulación cardíaca, en donde el control de la modulación incluye determinar un número de latidos de estimulación que deben agregarse por minutos (NpM), que se añaden durante los intervalos de presión pleural alta, y en donde la profundidad de la modulación (NpM) aumenta con la gravedad del
15 esfuerzo respiratorio monitorizado.

El método puede incluir además el uso de un sistema de control central a largo plazo que determina un intervalo de frecuencia respiratoria (FR) de estimulación provocada, basándose en los antecedentes de registros de electrocardiograma (ECG).

20 El método puede incluir además el uso de una unidad de control en tiempo real que acepta un umbral para la segmentación de la onda respiratoria, el número requerido de estimulación adicional (NpM) y el intervalo de FR de la estimulación provocada, e identifica en tiempo real el comienzo de cada intervalo de presión pleural alta y calcula el tiempo de estimulación basándose en la identificación del último latido cardíaco, el número de estimulación proporcionada recientemente y el NpM requerido.
25

El método puede incluir además el uso de una unidad de control en tiempo real y una unidad de potencia de salida que ejecuta la estimulación adicional en tiempo real.

30 La modulación de la estimulación cardíaca puede llevarse a cabo mediante electrodos de estimulación colocados dentro de al menos una de las cámaras cardíacas.

Breve descripción de los dibujos

35 La presente invención se comprenderá y apreciará a fondo a partir de la siguiente descripción detallada utilizada junto con los dibujos, en los que:

La figura 1 es una ilustración simplificada de un aparato para proporcionar la terapia de ciclo inverso cardiopulmonar (CPRS) novedosa de la invención. Se denomina "ciclo inverso cardiopulmonar" ya que rompe el
40 "círculo vicioso cardiopulmonar" e invierte las diferentes interacciones que provocan un deterioro progresivo.

La figura 2 es una ilustración simplificada de "arritmia sinusal respiratoria", que es un aumento fisiológico normal en la frecuencia cardíaca durante la inspiración y una disminución en la frecuencia cardíaca durante la espiración (representada por las flechas). La terapia de ciclo inverso cardiopulmonar de la invención contrarresta la fisiología normal y aumenta la frecuencia cardíaca solo cuando la presión intratorácica está cerca de cero, al final de la
45 espiración y al comienzo de la inspiración.

La figura 3 es una ilustración simplificada que muestra el efecto de la arritmia sinusal respiratoria fisiológica sobre la congestión pulmonar. Durante la respiración normal, hay un aumento progresivo en la frecuencia cardíaca y el flujo de entrada en el pulmón durante la inspiración que se compensa con un aumento en el flujo de salida durante la espiración. Al contrario, la terapia de ciclo inverso cardiopulmonar propuesta provoca una disminución neta en
50 las congestiones hemodinámicas y pulmonares, al aumentar el número absoluto de contracciones cardíacas durante intervalos de tiempo con presión intratorácica cercana a cero a lo largo del intervalo de tiempo con presión intratorácica negativa profunda.

La figura 4 representa un ejemplo de la sincronización sugerida de la estimulación cardíaca con los cambios en la presión intratorácica y las oscilaciones en la onda respiratoria, basado en datos de un paciente con insuficiencia cardíaca. Las barras superiores indican la estimulación impuesta (barras rojas) sobre la estimulación sinusal regular natural (barras azules) en la parte superior del ECG registrado. El trazo inferior presenta los cambios medidos en la presión intratorácica. Debe tenerse en cuenta que el paciente sufre disnea grave con esfuerzo
55 respiratorio (amplitud pico a pico) de 15 mmHg, aproximadamente 5 veces el esfuerzo respiratorio normal. El algoritmo novedoso establece un umbral (a -5 mmHg en este ejemplo) y segmenta los ciclos respiratorios en dos tipos de intervalos de tiempo: (1) Intervalos de tiempo con presión intratorácica negativa profunda (rojo), al final de la inspiración y la espiración temprana. (2) Intervalos de tiempo con presión intratorácica cercana a cero (verde). El sistema agrega excitaciones cuando la presión intratorácica está cerca de cero (verde), para proporcionar ciclos inversos cardiopulmonares y para reducir las congestiones hemodinámicas y pulmonares.

La figura 5 presenta esquemas del control adaptativo de la excitación, que consiste en dos subsistemas; un sistema analiza intervalos de tiempo largos y analiza los cambios en la condición del paciente y la gravedad de la disnea y la insuficiencia cardíaca (análisis a largo plazo). El segundo sistema funciona en tiempo real y detecta en tiempo
65

real las ventanas apropiadas para la excitación e introduce la estimulación apropiada (control en tiempo real). Las entradas para los dos subsistemas son el ECG, medición directa de la presión intratorácica (Ppl, cuando se mide directamente) o las presiones medidas por los diferentes transductores de presión (Pra,Rv) entre otras posibles mediciones que se describen en esta realización. El subsistema de análisis a largo plazo mide la frecuencia cardíaca media (FC) y el intervalo de FR media normal asociada (tRRorg), el ritmo respiratorio (RR) y el esfuerzo respiratorio medio. Basándose en estas mediciones y en los antecedentes registrados del paciente, este sistema determina los siguientes tres parámetros que determinan el subsistema de control en tiempo real de rendimiento: (1) El intervalo de FR de la excitación de estimulación (tRRnew, tRRnew<tRRorg), es decir, el intervalo de tiempo entre el último latido cardíaco normal y el latido estimulado. (2) El nivel umbral (Pth) que segmenta el ciclo respiratorio en un intervalo de tiempo con presión negativa profunda, donde se debe evitar la estimulación adicional, y el intervalo con una presión intratorácica cercana a cero donde se permite la estimulación. (3) El número de estimulación adicional que debería introducirse por minuto (NpM). Estos últimos determinan la profundidad de la modulación. Cuando el paciente respira normalmente y el esfuerzo respiratorio es normal (aproximadamente 3 mmHg), no se realizará estimulación (NpM=0). A medida que aumenta el esfuerzo respiratorio, el NpM debería aumentar, para proporcionar la terapia de ciclo inverso cardiopulmonar.

Descripción detallada

La invención proporciona un aparato novedoso para proporcionar terapia de ciclo inverso cardiopulmonar para tratar lo que se denomina en el presente documento el "círculo vicioso cardiopulmonar", descrito en el presente documento. Ninguna técnica anterior se ha relacionado con el papel crucial del esfuerzo respiratorio en el desarrollo de la descompensación cardíaca.

El novedoso "ciclo inverso cardiopulmonar" (CPRC) tiene como objetivo: 1. Romper todos los bucles de retroalimentación viciosos cardiopulmonares que conducen a la descompensación cardíaca, 2. Evitar el desarrollo de congestiones hemodinámicas y pulmonares utilizando los grandes cambios en la presión intratorácica (el trabajo de la bomba/máquina respiratoria) para extraer sangre y fluido del pulmón de vuelta a la circulación periférica, 3. Disminuir la presión transmural a través de los capilares pulmonares y la aurícula izquierda y, de ese modo, mejorar la distensibilidad pulmonar, 4. Mejorar el problema de la disnea, y 5. Disminuir las cargas de trabajo de los ventrículos derecho e izquierdo. El "círculo vicioso cardiopulmonar" conduce a un aumento progresivo de la presión capilar pulmonar y a la congestión pulmonar y aumenta las cargas de trabajo de los dos ventrículos cardíacos. El dispositivo proporciona ciclos inversos cardiopulmonares invirtiendo estos efectos ominosos del círculo vicioso.

El dispositivo utiliza los trabajos generados por el sistema respiratorio (la "bomba respiratoria") y las contracciones cardíacas para eliminar fluidos del pulmón, para reducir las presiones dentro de los vasos pulmonares y para reducir la resistencia al flujo sanguíneo dentro de la circulación pulmonar. Estos efectos alivian las congestiones hemodinámicas y pulmonares. Las presiones en la circulación pulmonar (congestión hemodinámica) y la cantidad de sangre y fluidos en el pulmón (congestión pulmonar) están determinadas principalmente por el flujo de entrada de sangre al pulmón a través del ventrículo derecho y el flujo de salida de sangre desde el pulmón hacia la circulación periférica a través del ventrículo izquierdo. Sin embargo, estas entradas y salidas, a través del ventrículo derecho e izquierdo, son moduladas por la presión intratorácica. En presencia de una presión intratorácica negativa profunda, el flujo de entrada al pulmón es mayor que el flujo de salida del pulmón. Lo contrario ocurre en presencia de presión intratorácica cercana a cero y positiva. Por consiguiente, el flujo de entrada y salida son modulados por la bomba respiratoria. El dispositivo utilizó las presiones generadas por la bomba respiratoria para desplazar la sangre fuera del pulmón y reducir las presiones en la circulación pulmonar. Se realiza estimulando el corazón y aumentando el número de latidos cardíacos cuando la presión intratorácica está cerca de cero en relación con el número durante la presión intratorácica negativa profunda.

La frecuencia de estimulación anticipada es muy baja, aproximadamente un solo latido estimulado cada 100 latidos cardíacos normales. El volumen sistólico cardíaco medio de un adulto es de aproximadamente 70 mL. Supongamos que cada estimulación durante el intervalo de tiempo apropiado (presión intratorácica cercana a cero) desplaza solo 0,2 mL de sangre fuera del pulmón (0,3 % del volumen sistólico), es decir, los volúmenes sistólicos de los ventrículos derecho e izquierdo son 69,9 mL y 70,1 mL, respectivamente. De ese modo, para desplazar una cantidad relativamente grande de 200 mL de sangre fuera del pulmón, tenemos que añadir 1000 latidos cardíacos en la ventana de tiempo apropiada. Sin embargo, en un solo día tenemos en promedio aproximadamente 20 000 ciclos de respiración y 100 000 latidos cardíacos. De ese modo, solo se necesita una estimulación modesta de una vez cada 20 ciclos de respiración o 100 latidos cardíacos. Por otra parte, se estableció bien que la descompensación cardíaca del paciente con insuficiencia cardíaca crónica se desarrolla y progresa lentamente durante un período de 2 a 3 semanas. De ese modo, el ciclo inverso se puede extender durante un par de días.

Es importante tener en cuenta que el dispositivo tiene un efecto insignificante sobre la frecuencia cardíaca (menos del 1 %), al contrario de otras patentes que tienen como objetivo cambiar la frecuencia cardíaca de acuerdo con la frecuencia o fases de respiración.

Es importante tener en cuenta que el dispositivo no cambia directamente la frecuencia respiratoria, como se sugirió en varias otras patentes (US 8509902, El documento US 8483833, US 9149642), por el contrario, utiliza la bomba

respiratoria para desplazar la sangre fuera del pulmón. Por otra parte, al contrario de estas patentes que sugieren estimular el corazón solo cuando el paciente está dormido, este dispositivo tiene como objetivo trabajar las 24 horas del día y también aliviar el esfuerzo respiratorio durante las actividades físicas.

- 5 Por otra parte, al contrario de otras patentes, la estimulación no está alineada con un segmento simple del ciclo de respiración: a la fase de inspiración y espiración, si no que se basa en los niveles de presión intratorácica, cómo se representa en la figura 4. La inspiración se define como el intervalo de tiempo de inhalación, cuando la presión intratorácica cae desde una presión cercana a cero hasta la presión intratorácica negativa más baja. De ese modo, la estimulación durante la fase inspiratoria como se sugiere en otras patentes (US 8509902, US 8483833) no proporciona el ciclo inverso cardiopulmonar anticipado, ya que la estimulación a presión intratorácica negativa baja solo acentúa el círculo vicioso y la congestión pulmonar. Asimismo, la estimulación durante la fase espiratoria es ineficaz, ya que la presión intratorácica es muy baja al comienzo de la fase de espiración. La ventana de estimulación apropiada cruza las fases de inspiración y espiración, y comienza antes del final de la espiración y finaliza después del comienzo de la inspiración. Esta segmentación del ciclo respiratorio es exclusiva de esta realización, en comparación con todos los demás estimuladores del corazón sugeridos (US 8509902, US 8483833).

Sorprendentemente, la invención logra esto mediante el uso de un modo contraintuitivo de estimulación del corazón, que es opuesta a la modulación autónoma fisiológica de la estimulación cardíaca por la respiración, que se denomina "arritmia sinusal respiratoria". Mientras que en la arritmia sinusal respiratoria fisiológica la frecuencia cardíaca aumenta durante la inspiración, cuando la presión intratorácica cae hasta la presión negativa más profunda, el CPRC realiza el modo opuesto de estimulación y aumenta la frecuencia cardíaca cuando la presión intratorácica está cerca de cero, como se representa en las figuras 2 y 4.

Por otra parte, la amplitud de la modulación de la estimulación cardíaca está determinada por la gravedad del esfuerzo respiratorio y la congestión pulmonar.

El novedoso CPRC puede incluir los siguientes elementos:

- A. Medios para suprimir la estimulación normal del nodo sinusal, para disminuir la frecuencia de estimulación normal cuando la presión intratorácica está por debajo del umbral. Esto puede incluir al menos uno de los siguientes aspectos:**

- a. La utilización simple de fármacos que disminuyen la frecuencia cardíaca (101 en la figura 1), como betabloqueadores o supresor específico del ritmo del nodo sinusal como la ivabradina (inhibe las corrientes If).
- b. Cualquier forma invasiva o mínimamente invasiva (102 en la figura 1) para deprimir la actividad del nodo sinusal.
- c. Adición selectiva de estimulación cardíaca solo durante intervalos de tiempo donde la presión intratorácica está por encima del umbral y cerca de cero. Este modo por sí mismo induce el ciclo inverso cardiopulmonar como se ha explicado anteriormente. Por otra parte, la adición de estimulación cardíaca, la mejora del síntoma de disnea y la disminución de las cargas de trabajo del corazón regulan la disminución del sistema nervioso autónomo simpático y disminuyen la frecuencia normal del nodo sinusal.

- B. Sensores que monitorizan la respiración y detectan las fases de inspiración y espiración, y pueden cuantificar los cambios en la presión intratorácica:**

- a. Sensores de presión que se insertan en el espacio intratorácico (201 en la figura 1).
- b. Sensores dentro de cualquiera de los vasos arteriales o venosos intratorácicos (202 en la figura 1), ya que las presiones dentro de los vasos sanguíneos están moduladas por los cambios en la presión intratorácica. El corazón y los grandes vasos están dentro del mediastino y están rodeados por la presión intratorácica. Los vasos intrapulmonares están conectados a los grandes vasos en el mediastino. De ese modo, la respiración cambia la presión intratorácica y afecta las funciones y la presión del ventrículo derecho e izquierdo, y también modula la presión en toda la circulación pulmonar.
- c. Cualquier sensor que monitorice los movimientos de la pared torácica y pueda detectar las fases respiratorias (203 en la figura 1), incluyendo cualquier correa (piezoeléctrica, de impedancia, inductancia, óptica) que se usa para monitorizar la respiración (204 en la figura 1).
- d. Sensores dentro del corazón (por ejemplo, aurícula derecha y/o izquierda) (205 en la figura 1) ya que las presiones dentro de las cámaras cardíacas, y especialmente dentro de las aurículas derecha e izquierda, se modulan por los cambios en la presión intratorácica.
- e. Cualquier tecnología de impedancia, entre cualquier electrodo intra o extratorácico o la unidad principal (206 en la figura 1) que se usa para cuantificar los cambios en la impedancia durante las fases respiratorias.
- f. Cualquier análisis de cambios inducidos por la respiración en el electrocardiograma (ECG), como monitorizar la impedancia torácica a través de los electrodos de ECG o monitorizar los cambios en el eje cardíaco durante el ciclo respiratorio.
- g. Cualquier sensor que cuantifique los cambios en el flujo de aire, como termistores, micrófonos, acelerómetros de vibraciones o estetoscopios.

C. Sensores que cuantifiquen la gravedad de los esfuerzos respiratorios. Todos los sensores anteriores (201 a 206, de la a. a la g. en la sección anterior) pueden usarse para cuantificar la gravedad del esfuerzo respiratorio y la disnea. Los sensores intrapleurales pueden medir la amplitud pico a pico de los cambios en la presión intratorácica, y pueden diferenciar entre la gravedad de los esfuerzos inspiratorios y espiratorios. Asimismo, todos los sensores de presión intravascular dentro del tórax, pueden cuantificar la amplitud de la modulación en la presión intravascular por el esfuerzo respiratorio.

D. Sensores que cuantifican las funciones cardíacas y la gravedad de la insuficiencia cardíaca, incluidos:

- a. La presión dentro de la aurícula izquierda (301 en la figura 1).
- b. La presión de la arteria pulmonar (302 en la figura 1).
- c. La presión dentro del ventrículo derecho (303 en la figura 1), que proporciona la presión de la arteria pulmonar durante la fase de eyección y la presión diastólica final del ventrículo derecho.
- d. La presión dentro de la aurícula derecha (304 en la figura 1) para evaluar la gravedad de la insuficiencia cardíaca derecha.
- e. La presión dentro de la aurícula izquierda, utilizando un catéter o sensor transeptal que se encuentra dentro de la aurícula izquierda.
- e. Evaluación de los cambios en el gasto cardíaco. El catéter dentro del ventrículo derecho (305 en la figura 1) puede ser un catéter de impedancia que mide el volumen del ventrículo derecho y el volumen sistólico. Este catéter puede usarse también para evaluar el gasto cardíaco utilizando un enfoque de termodilución.
- f. Evaluación de la congestión pulmonar mediante, por ejemplo, la tecnología de impedancia. La impedancia puede medirse entre cualquier electrodo intra o extratorácico y la unidad central (306 en la figura 1) o entre cualquier otro conjunto de electrodos intratorácicos.

E. La estimulación novedosa utilizando el CPRC puede modularse por la gravedad del esfuerzo respiratorio. Si los pacientes se sienten bien (esfuerzo respiratorio bajo de aproximadamente 3 mmHg), no hay necesidad de imponer el CPRC. A medida que se detecta un deterioro más grave en la congestión hemodinámica, el dispositivo intensifica la frecuencia de estimulación y aumenta el número de latidos cardíacos en el intervalo de tiempo por encima del umbral (presión pleural cercana a cero) y el intervalo por debajo del umbral (presión pleural negativa profunda), ya que existe una necesidad más urgente de revertir los efectos del círculo vicioso cardiopulmonar. La gravedad del esfuerzo respiratorio puede evaluarse mediante todos los sensores (201 a 206) mencionados anteriormente.

F. Electrodo de estimulación dentro del ventrículo o/y la aurícula derecha o izquierda. La estimulación de la aurícula izquierda o el ventrículo izquierdo se indica con menos frecuencia.

- a. La estimulación de la aurícula derecha (401 en la figura 1) es el modo más simple. La estimulación por CPRC se genera antes del latido sinusal normal ($tRR_{ew} < tRR_{org}$) y restablece el nodo sinusal. La estimulación auricular es el modo preferido de estimulación del corazón en ausencia de arritmias auriculares como fibrilación auricular o anomalías de conducción, ya que conserva la activación normal de los ventrículos con un complejo QRS estrecho.
- b. Estimulación del ventrículo derecho (402 en la figura 1). En presencia de fibrilaciones auriculares, existe la necesidad de estimulación directa del ventrículo derecho. En presencia de bloqueo auriculoventricular, el dispositivo puede detectar la aurícula derecha y estimular el ventrículo derecho y establecer el retardo AV apropiado.
- c. El sistema también puede usar electrodos en el lado izquierdo (ventrículo izquierdo) para resincronizar la función del ventrículo izquierdo como en la terapia de resincronización cardíaca (CRT) normal.
- d. Si el paciente tiene un dispositivo de cardioversión implantado (ICD), el dispositivo puede integrarse con el (ICD) y utiliza los electros del (ICD) para estimular el corazón, o para usar electrodos adicionales dentro de las cámaras del corazón.

G. Unidades de control principal implantables que controlan el sistema (500 en la figura 1). La unidad implantada adquiere los datos, realiza un algoritmo novedoso, proporciona la estimulación CPRC novedosa, registra la condición del paciente y se comunica con los dispositivos extracorporales. La unidad se puede implantar debajo del músculo pectoral como un marcapasos normal. La unidad implantable incluye dos subsistemas, como se representa en el figura 5. El sistema de control a largo plazo proporciona la comunicación con los dispositivos extracorporales, registra y almacena los datos de los diferentes índices eléctricos y hemodinámicos del paciente, determina la gravedad de la disnea y establece el parámetro requerido para la operación del subsistema de control real. El subsistema de control real identifica las ventanas de estimulación apropiadas basándose en las ondas respiratorias y las estimulaciones en el tiempo apropiado después de la última frecuencia cardíaca basándose en el intervalo de FR diseñado. Es importante tener en cuenta que el tiempo de estimulación no se puede predecir con antelación como en la mayoría de los marcapasos cardíacos, ya que la estimulación se sincroniza con la onda respiratoria y la onda respiratoria es muy irregular con una gran variación instantánea en la frecuencia respiratoria, amplitud y forma.

H. La unidad extracorporal (600 en la figura 1). La unidad extracorporal se comunica con la unidad principal implantada y con la web si es necesario. La unidad extracorporal permite establecer los diferentes parámetros del dispositivo implantado, comprueba las funciones apropiadas de los diferentes sensores y los umbrales de los diversos electrodos de estimulación. Puede registrar los antecedentes para el análisis de los diferentes eventos cardíacos y respiratorios. El sistema proporciona una interfaz fácil de usar para el personal médico y permite la

vigilancia remota por parte del personal médico y expertos en el campo.

Hay dos ventajas fisiológicas para tener el corazón dentro de la caja torácica: La caja torácica protege el corazón y los vasos principales del empuje externo y la "bomba respiratoria" aumenta el gasto cardíaco al aumentar el retorno venoso. El control fisiológico normal de la frecuencia cardíaca tiene como objetivo aumentar el gasto cardíaco durante los ejercicios, y se realiza de manera eficiente en sujetos sanos. Un aumento en el trabajo respiratorio por la "bomba respiratoria" (el diafragma y todos los músculos respiratorios y accesorios), disminuye la presión intratorácica durante la inspiración y facilita el retorno venoso a la aurícula derecha. El gasto cardíaco del ventrículo izquierdo es igual al retorno venoso, en estado estacionario, y está limitado por el retorno venoso. En condiciones fisiológicas normales, un aumento en el retorno venoso y la consiguiente dilatación de la aurícula derecha aceleran la frecuencia de estimulación del nodo sinusal. Hay un aumento en la frecuencia cardíaca, especialmente durante la inspiración, ya que el retorno venoso aumenta durante la inspiración. Este fenómeno se denomina como la "arritmia sinusal respiratoria" y se representa en la figura 2. El aumento en el gasto cardíaco durante el ejercicio se debe a un aumento en el retorno venoso al corazón y un aumento en la frecuencia cardíaca.

Sin embargo, excepto por este efecto positivo de la "bomba respiratoria" sobre el gasto cardíaco en condiciones fisiológicas normales, un aumento en el esfuerzo respiratorio tiene 5 efectos perjudiciales graves sobre la circulación pulmonar y las cargas de trabajo cardíacas. El aumento en el esfuerzo respiratorio aumenta: (1) la presión capilar intrapulmonar (PCWP), (2) la resistencia vascular pulmonar (PVR), la presión de la arteria pulmonar (PAP) y la poscarga del ventrículo derecho, (3) la congestión pulmonar al desplazar la sangre hacia el pulmón, (4) poscarga del VI y (5) la demanda metabólica debida al aumento en el trabajo de los músculos respiratorios. Todos estos mecanismos se describen con más detalle en el suplemento adjunto. Estos cinco efectos adversos de un aumento en el esfuerzo respiratorio conducen a una descompensación acelerada en presencia de enfermedades cardíacas o pulmonares.

Es importante tener en cuenta que la presión intratorácica (pleural) tiene efectos significativos sobre la hemodinámica pulmonar y la congestión pulmonar. La presión pleural negativa aumenta la acumulación de sangre pulmonar y aumenta la presión del lecho pulmonar, ya que:

1. Disminuye los diámetros transvasculares del árbol pulmonar poscapilar, lo que conduce a un aumento de la resistencia al flujo hacia la aurícula izquierda y a una disminución del flujo de salida del pulmón.
2. Aumenta la resistencia vascular pulmonar en todo el sistema pulmonar y aumenta las presiones del capilar pulmonar y de la arteria pulmonar (en relación con la presión pleural circundante instantánea).
3. Aumenta la precarga auricular derecha y el retorno venoso al ventrículo derecho, lo que aumenta la salida del ventrículo derecho.
4. Aumenta la poscarga del ventrículo izquierdo y disminuye el volumen sistólico del ventrículo izquierdo. De ese modo, el flujo de entrada a través del ventrículo derecho aumenta mientras que el flujo de salida a través del ventrículo izquierdo disminuye durante la inspiración. Estos efectos se acentúan con el aumento del esfuerzo respiratorio.

Todos estos efectos se invierten cuando la presión pleural está cerca de cero o por encima de cero. Durante esta fase hay:

1. Un aumento en la presión transvascular en el árbol pulmonar poscapilar, con una disminución en la resistencia al flujo desde el pulmón hacia la aurícula izquierda, que aumentan la precarga de la aurícula izquierda.
2. Una disminución en la resistencia transpulmonar general, debido a la distensión de los vasos sanguíneos pulmonares a mayor presión.
3. Una disminución en la precarga y el retorno venoso a la aurícula derecha, y una disminución en el flujo de entrada de sangre al pulmón a través del ventrículo derecho.
4. Una disminución en la poscarga del VI que aumenta el volumen sistólico del ventrículo izquierdo. De ese modo, cuando la presión pleural es negativa, aumenta el desplazamiento de sangre desde la periferia hacia el pulmón a través del ventrículo derecho. Por el contrario, una presión pleural cercana a cero se asocia con un aumento en el diámetro de la vasculatura pulmonar (menor resistencia al flujo a través del sistema pulmonar) y un desplazamiento de la sangre fuera del pulmón a través del ventrículo izquierdo.

En estado estacionario, el volumen sistólico cardíaco es de aproximadamente de 70 mL en promedio y aproximadamente 70 mL de sangre entran en el pulmón a través del ventrículo derecho y la misma cantidad de 70 mL se expulsa a través del ventrículo izquierdo, como se describe esquemáticamente en la figura 4. Sin embargo, cuando la presión pleural cae el flujo de entrada a través del ventrículo derecho aumenta, de 70 a 70,5 en el ejemplo de la figura 3. Al mismo tiempo, el flujo de salida del pulmón a través del ventrículo izquierdo disminuye de 70,0 mL a 69,5 mL. Cuando la presión pleural está cerca de cero, la imagen se invierte, como se muestra en la figura 4, y la cantidad de sangre en el pulmón alcanza un estado estable. La figura 3 también presenta la "arritmia sinusal respiratoria" fisiológica en la que hay un aumento en la frecuencia cardíaca durante la inspiración. La estrategia principal detrás de la presente innovación es utilizar la "bomba respiratoria" (parte de los trabajos de inspiración y espiración) y las contracciones cardíacas para bombear sangre fuera del pulmón y aliviar la congestión hemodinámica. Se realiza modulando la estimulación cardíaca de acuerdo con los cambios en la presión pleural, pero contrariamente a la

intuición, funciona en contra de la fisiología normal y aumenta la frecuencia cardíaca durante la espiración final y la inspiración temprana. Durante la inspiración final y la espiración temprana, cuando la presión pleural es negativa y la "bomba respiratoria" aumenta la precarga del ventrículo derecho y la poscarga del ventrículo izquierdo, el dispositivo novedoso disminuye la frecuencia de estimulación para reducir el flujo de entrada neto en el pulmón. Durante la

espiración tardía y la inspiración temprana, cuando la "bomba respiratoria" disminuye la precarga del ventrículo derecho y aumenta la precarga del ventrículo izquierdo, el dispositivo aumenta la frecuencia de estimulación para facilitar la extracción de sangre del pulmón.

En el ejemplo presentado en la figura 3, la frecuencia cardíaca media es de 72 lpm durante una condición normal con arritmia sinusal respiratoria y terapia de ciclo inverso cardiopulmonar (CPRC). Sin embargo, el dispositivo impone una frecuencia de estimulación más alta durante las fases de espiración tardía y de inspiración temprana, al contrario de la estimulación normal. En consecuencia, durante los dos segundos de inspiración solo hay dos latidos, mientras que durante los 3 segundos de espiración hay 4 latidos. Si hay un aumento de 0,5 mL (+0,7 % del volumen sistólico) en el flujo de entrada al pulmón y una disminución de 0,5 mL (-0,7 %) en el flujo de salida a través del ventrículo izquierdo, para cada latido cardíaco durante los intervalos de presión pleural negativa, cada latido durante este intervalo aumenta el volumen de sangre pulmonar en 1 mL de sangre. En total, la disminución de la frecuencia cardíaca a dos latidos durante el intervalo de presión negativa disminuye el desplazamiento de sangre a solo 2 mL (en lugar de 3) durante este intervalo de tiempo. Durante los intervalos de presión pleural alta, la imagen se invierte, como se describe en la figura 3. Hay una disminución de 0,5 mL (-0,7 % del volumen sistólico) en el flujo de entrada al pulmón y un aumento de 0,5 mL (+0,7 %) en el flujo de salida a través del ventrículo izquierdo, por cada latido. El CPRC aumenta la frecuencia cardíaca a cuatro latidos durante el intervalo de presión pleural alta (en lugar de tres) y aumenta el desplazamiento de sangre fuera del pulmón a 4 mL (en lugar de 3 mL). De ese modo, el CPRC produce un desplazamiento neto de 2 mL fuera del pulmón durante un solo ciclo de respiración (dentro de 5 segundos). Aunque el efecto dentro de un solo ciclo de respiración es pequeño, es acumulativo, y en un minuto produce un flujo de salida neto de 24 mL fuera del pulmón, cuando la frecuencia respiratoria es de 12 lpm como en la figura 3, o 120 mL en solo 10 minutos. Es importante tener en cuenta que, en condiciones normales, solo hay aproximadamente 500 mL de sangre dentro del pulmón, y el efecto acumulado dentro de 10 mL es enorme (teóricamente puede disminuir el volumen de sangre pulmonar en un 24 %). El efecto de CPRC puede disminuir con el tiempo ya que la acumulación de sangre pulmonar puede disminuir. Sin embargo, la congestión pulmonar, un aumento en el esfuerzo respiratorio y una modulación más profunda del CPRC (mayor diferencia entre la frecuencia cardíaca inspiratoria y espiratoria) intensifican los efectos del CPRC en un modo cooperativo y ayudan cooperativamente a aliviar las congestiones hemodinámicas y pulmonares.

Además, se observa que:

(1) Una sola implementación de la "terapia de ciclo inverso cardiopulmonar" sugerida incluye:

- A. Cuantificación de la gravedad del esfuerzo respiratorio, un sustituto de la disnea, midiendo la amplitud de la onda respiratoria dentro de la caja torácica.
 - B. Establecer el umbral apropiado por el subsistema de control central a largo plazo, y segmentación de los ciclos de respiración a segmentos de tiempo por debajo del umbral (fase negativa profunda) y segmentos de tiempo por encima del umbral (presión pleural cercana a cero).
 - C. Colocar un único electrodo de estimulación dentro de la aurícula derecha (si el paciente no sufre arritmia auricular o cualquier tipo de bloqueo auriculoventricular).
 - D. Aumento de la frecuencia de estimulación cuando la presión pleural está cerca de cero (espiración final e inspiración temprana, como se muestra en la figura 4), sin la necesidad de suprimir artificialmente el nodo sinusal normal. La estimulación es controlada por el subsistema de control central en tiempo real,
 - E. que proporciona un control adaptativo de la frecuencia de estimulación. La estimulación se modula de acuerdo con la gravedad del esfuerzo respiratorio. El subsistema central a largo plazo determina y proporciona este control adaptativo de la estimulación basándose en la detección adquirida.
- Un solo cable puede incluir la detección (A) y la estimulación (C) necesarias.

(2) Estudios recientes han demostrado que la congestión pulmonar se desarrolla durante un período prolongado de tiempo en pacientes con insuficiencia cardíaca. La presión de enclavamiento capilar pulmonar y la presión de la arteria pulmonar aumentan lenta y gradualmente durante un período de tiempo de 2 a 3 semanas, antes de que sea necesario un tratamiento más agresivo u hospitalización. De ese modo, aunque el método sugerido provoca un pequeño desplazamiento de fluido desde el pulmón de vuelta a la periferia, puede funcionar lenta y persistentemente durante un largo intervalo de tiempo de días y, de ese modo, puede evitar el desarrollo gradual de la congestión pulmonar.

(3) Tanto un aumento en la amplitud del esfuerzo respiratorio como la prolongación de la fase inspiratoria del 20-25 % del ciclo de respiración hacia el 50 % del ciclo promueven la congestión pulmonar. El primero aumenta el desplazamiento de sangre hacia el pulmón en cada latido cardíaco y el último aumenta el número de latidos cardíacos durante cada fase inspiratoria. La congestión hemodinámica y pulmonar aumenta el esfuerzo respiratorio. La "terapia de ciclo inverso cardiopulmonar" sugerida rompe el "círculo vicioso cardiopulmonar" y se espera que disminuya la congestión hemodinámica y el esfuerzo respiratorio asociado y la duración de la inspiración. Por consiguiente, la terapia de ciclo inverso cardiopulmonar puede modularse por el esfuerzo

respiratorio.

(4) El dispositivo tiene un efecto insignificante sobre el gasto cardíaco, aunque tiene un efecto significativo sobre la congestión pulmonar. Tiene un pequeño efecto sobre el gasto cardíaco ya que tiene un pequeño efecto sobre la frecuencia cardíaca. A pesar de este efecto insignificante sobre el gasto cardíaco, existe un gran efecto acumulativo en la reserva de sangre pulmonar y un gran desplazamiento de sangre desde el pulmón hacia la periferia.

(5) La ventaja adicional de la invención es su efecto protector de la fibrilación auricular en pacientes con insuficiencia cardíaca. Las congestiones hemodinámicas y pulmonares están asociadas con un gran esfuerzo respiratorio. El esfuerzo respiratorio y la enorme disminución asociada en la presión intrapleurales (a -20 mmHg y más, como se observó en pacientes con insuficiencia cardíaca) aumentan significativamente la presión auricular transmural y conducen a la dilatación auricular. Este mecanismo puede facilitar el deterioro de la función auricular y conduce a la dilatación auricular y al desarrollo de fibrilación auricular. De ese modo, la prevención de la congestión hemodinámica y la disminución de la presión auricular transmural pueden evitar el desarrollo de la fibrilación auricular.

Las aplicaciones de la invención incluyen, sin limitación, tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca, incluyendo todos los tipos de insuficiencia cardíaca. La invención tiene como objetivo disminuir la probabilidad de desarrollo gradual de congestión hemodinámica o pulmonar. La invención puede proporcionar un diagnóstico preciso de la gravedad de la descompensación, basándose en la evaluación de la gravedad del esfuerzo respiratorio y la congestión hemodinámica. Por otra parte, proporciona el tratamiento apropiado inmediato y proporcional para la prevención de un mayor deterioro y el retorno a la condición normal. La disnea es el síntoma más cardinal de la insuficiencia cardíaca, y la tecnología se dirige directamente a este síntoma.

Es importante tener en cuenta que:

(1) No existe un tratamiento eficaz para la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, y esta tecnología puede aliviar los síntomas de estos pacientes.

(2) El aparato de la invención proporciona diagnóstico inmediato y tratamiento en tiempo real, algo que no existe en la técnica anterior.

(3) El aparato de la invención tiene efectos menores sobre el gasto cardíaco e incluso puede aumentar el gasto cardíaco, a diferencia de las terapias diuréticas que pueden causar deshidratación excesiva con reducción del gasto cardíaco. A diferencia de la terapia diurética habitual de la técnica anterior que no tiene control sobre el equilibrio entre las reservas de sangre periférica y pulmonar, la invención puede proporcionar este importante control sobre el desplazamiento de sangre entre las reservas de sangre periférica y pulmonar.

REIVINDICACIONES

1. Un aparato para el tratamiento de problemas cardíacos, que comprende:

- 5 un dispositivo de terapia de ciclo inverso cardiopulmonar (CPRC) para estimulación cardíaca (500);
un sensor de frecuencia cardíaca;
un sensor de presión intratorácica (201); y
una unidad de control en comunicación con dicho dispositivo de CPRC, dicho sensor de frecuencia cardíaca y
dicho sensor de presión intratorácica, configurada dicha unidad de control para modular un ritmo cardíaco de un
10 paciente haciendo que dicho dispositivo de CPRC aumente un número de latidos cardíacos durante segmentos de
tiempo con presión pleural alta en relación con un número de latidos cardíacos en otros segmentos de tiempo con
presión pleural relativamente más baja, siendo detectadas dichas presiones pleurales alta y baja por dicho sensor
de presión intratorácica, en donde una amplitud de modulación del ritmo cardíaco está determinada por la gravedad
de un esfuerzo respiratorio y una congestión pulmonar del paciente.
- 15 2. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la estimulación de dicho dispositivo de CPRC es controlada
por dicha unidad de control para comenzar antes de que finalice la espiración del paciente y para finalizar después de
que comience la inspiración del paciente.
- 20 3. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho sensor de presión intratorácica está configurado para
detectar la presión intratorácica, y en donde la estimulación de dicho dispositivo de CPRC está controlada por dicha
unidad de control para aumentar el número de latidos cardíacos cuando la presión intratorácica está cerca de cero en
relación con el número de latidos cardíacos durante presión intratorácica negativa profunda.
- 25 4. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la estimulación de dicho dispositivo de CPRC está
controlada por dicha unidad de control para eliminar fluidos de un pulmón del paciente, para reducir las presiones
dentro de los vasos pulmonares del paciente y, de ese modo, reducir el esfuerzo respiratorio y la sensación de disnea.
- 30 5. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la estimulación de dicho dispositivo de CPRC está
controlada por dicha unidad de control para reducir la resistencia al flujo sanguíneo dentro de la circulación pulmonar
del paciente y reducir el esfuerzo respiratorio y aliviar de este modo las cargas de trabajo de los ventrículos derecho
e izquierdo.
- 35 6. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho sensor de presión intratorácica comprende un sensor
dentro de un espacio pleural, un vaso intratorácico, una cámara del corazón, una superficie del tórax o el epigastrio
del paciente, que está configurado para registrar y medir ondas respiratorias, y en donde la gravedad del esfuerzo
respiratorio se define como amplitud de pico a pico de las ondas respiratorias.
- 40 7. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha unidad de control comprende un sistema de control
central a largo plazo (600), con unidades de memoria y comunicación, que está configurado para registrar los
antecedentes de la frecuencia cardíaca, la dinámica respiratoria y los índices hemodinámicos, y para analizar los
cambios en la congestión hemodinámica o la presión hemodinámica, esfuerzo respiratorio y/o frecuencias cardíacas,
y para establecer un nivel umbral para la segmentación de ciclos respiratorios en intervalos con presión pleural
relativamente alta y presión pleural relativamente baja.
- 45 8. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la estimulación de dicho dispositivo de CPRC está
controlada por dicha unidad de control para suprimir la estimulación normal del nodo sinusal.
- 50 9. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la estimulación de dicho dispositivo de CPRC está
controlada por dicha unidad de control para aumentar el número de latidos cardíacos durante intervalos de tiempo con
presión pleural alta que suprime la estimulación del nódulo sinusal durante los intervalos de tiempo de presión
relativamente baja por un sistema nervioso autónomo del paciente, en respuesta a un aumento transitorio del gasto
cardíaco durante el intervalo de tiempo con presión pleural alta.
- 55 10. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un sensor de electrocardiograma (ECG), y
en donde dicha unidad de control comprende un sistema de control central a largo plazo configurado para determinar
un intervalo de frecuencia respiratoria (FR) de estimulación provocada, basándose en los antecedentes de registros
de ECG.
- 60 11. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha unidad de control comprende una unidad de control
en tiempo real configurada para aceptar un umbral para la segmentación de la onda respiratoria, un número requerido
de estimulación adicional (NpM) y un intervalo de FR de estimulación provocada, e identificar en tiempo real un
comienzo de cada intervalo de presión pleural alta y calcular un tiempo de estimulación basándose en la identificación
de un último latido cardíaco, un número de estimulación proporcionada recientemente y el NpM requerido.
- 65 12. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha presión pleural alta está más cerca de cero que

dicha presión pleural relativamente más baja.

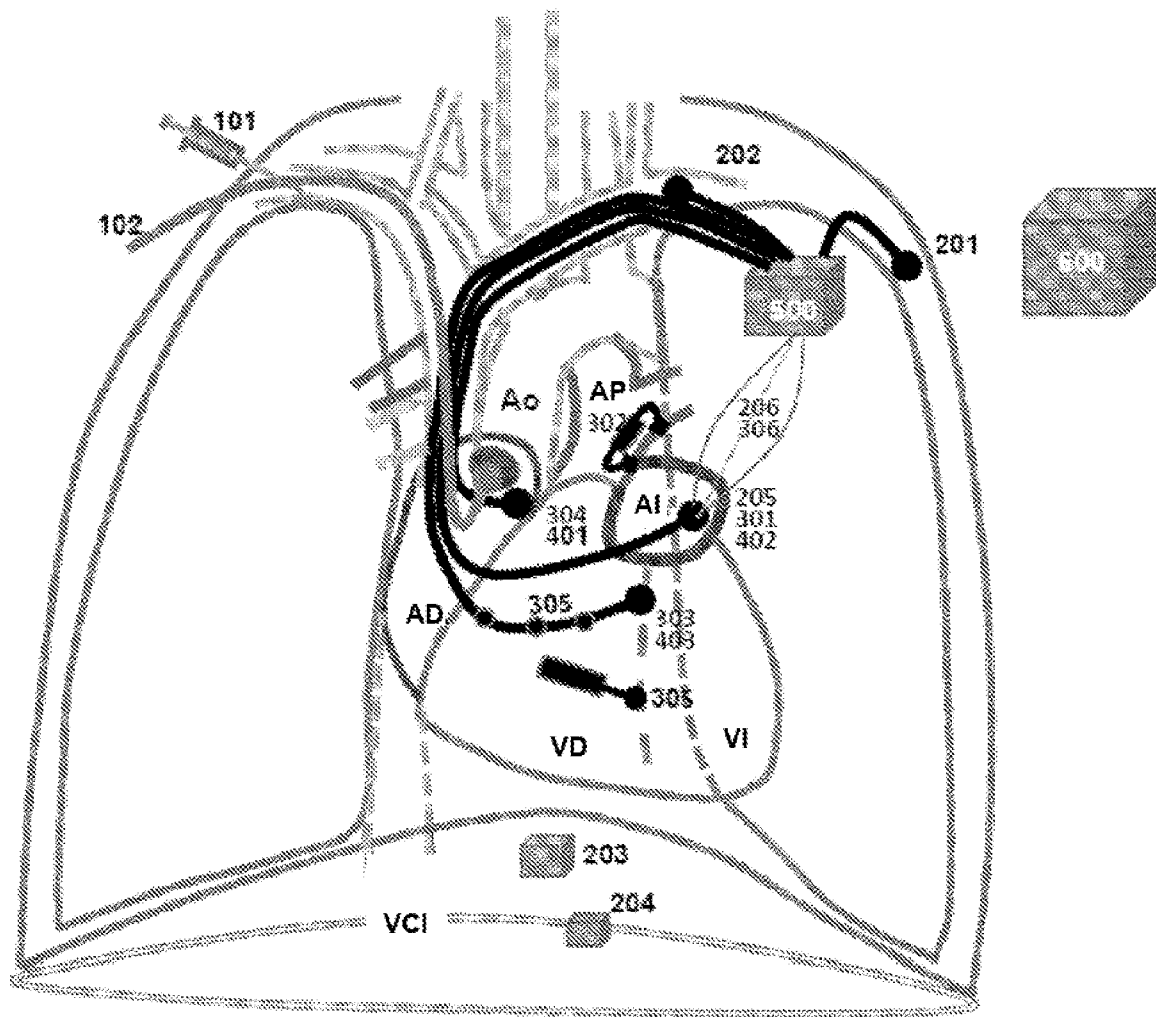


FIG. 1

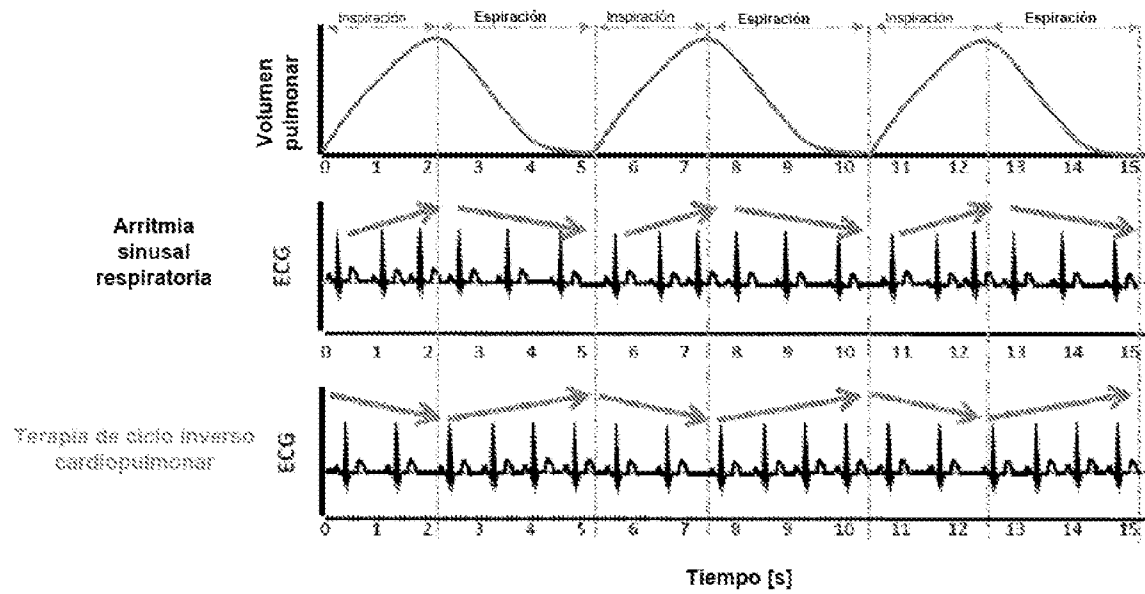


FIG. 2

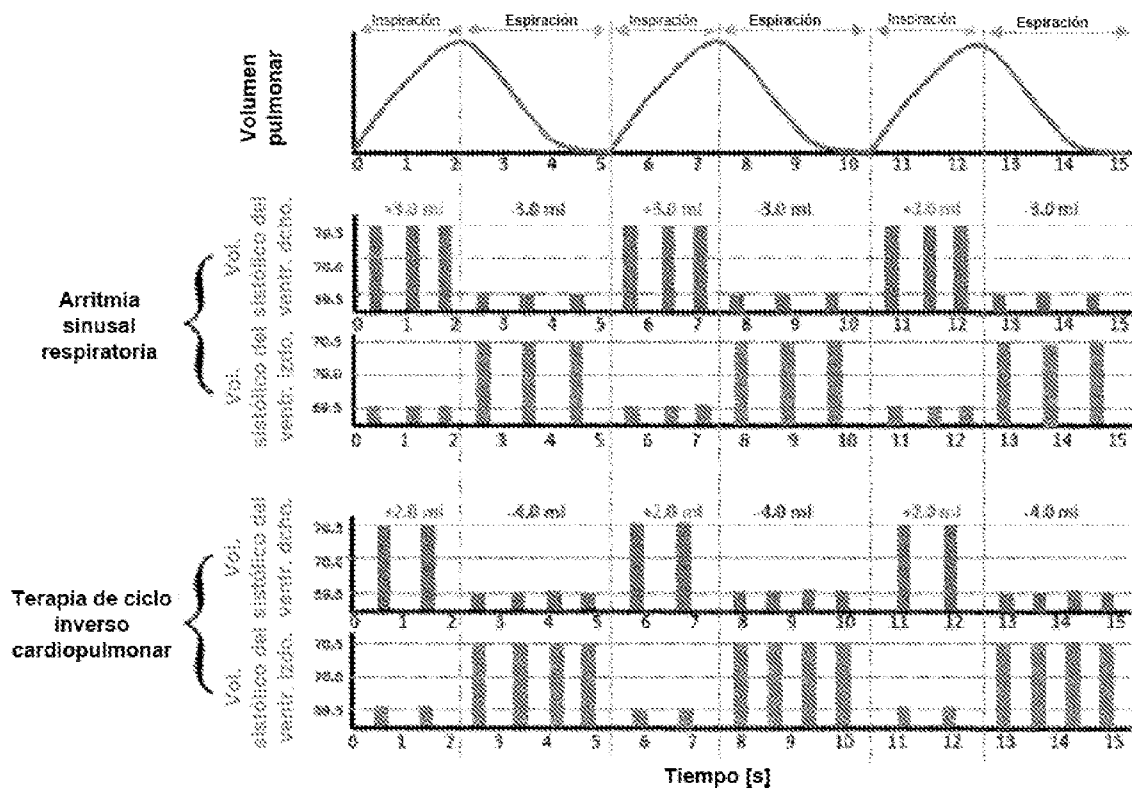


FIG. 3

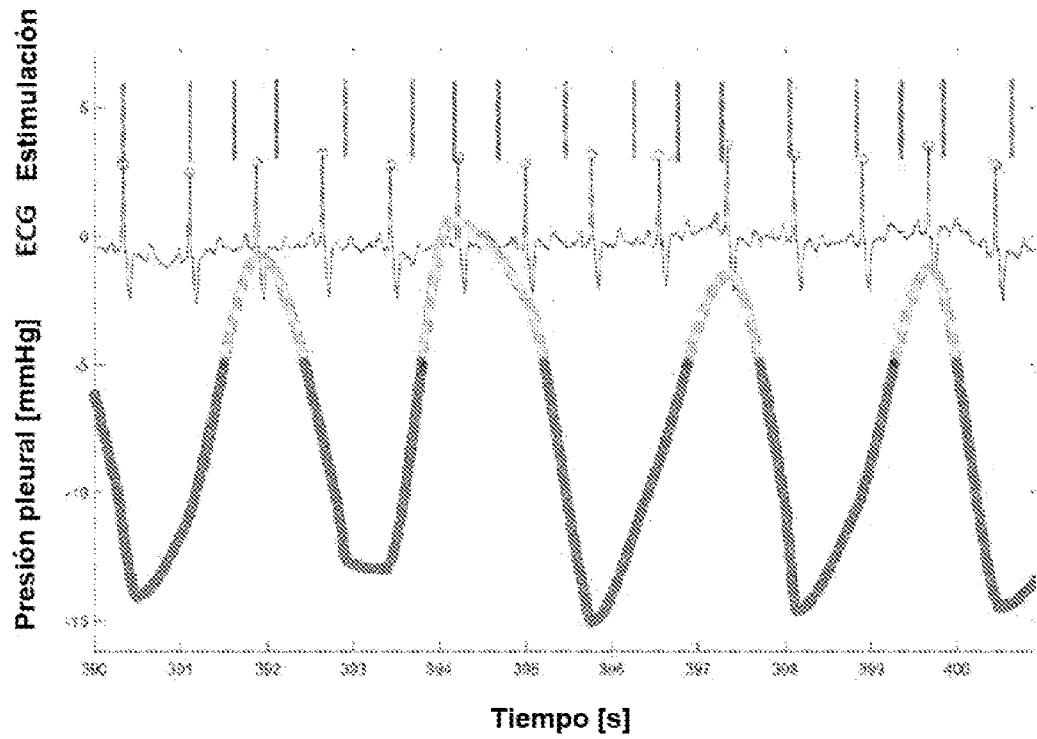


FIG. 4

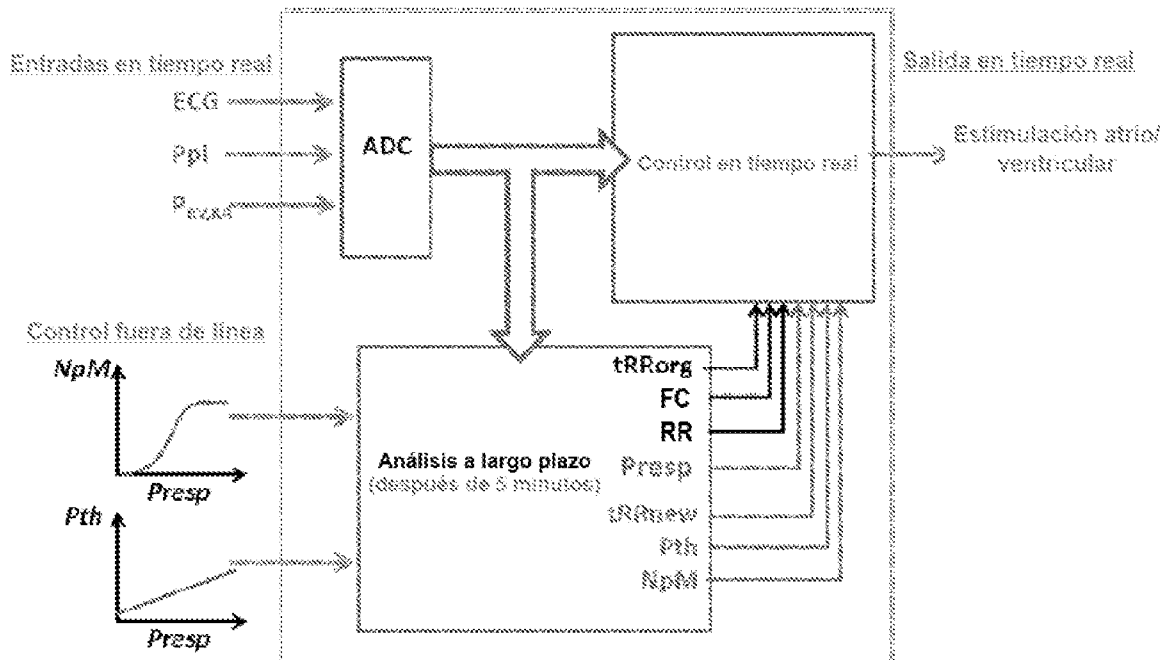


FIG. 5