



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 349 305**

51 Int. Cl.:  
**A61N 1/362** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06717345 .0**

96 Fecha de presentación : **04.01.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1833560**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.09.2007**

54 Título: **Electroestimulación intermitente de aumento de estrés para efecto cardioprotector.**

30 Prioridad: **06.01.2005 US 30575**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**29.12.2010**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**29.12.2010**

73 Titular/es: **CARDIAC PACEMAKERS, Inc. (A  
Minnesota Corporation)  
4100 North Hamline Avenue  
St. Paul, Minnesota 55112, US**

72 Inventor/es: **Pastore, Joseph M.;  
Prinzen, Frits;  
Vanagt, Ward;  
Spinelli, Julio C. y  
Cornelussen, Richard**

74 Agente: **Arias Sanz, Juan**

ES 2 349 305 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).

**ELECTROESTIMULACIÓN INTERMITENTE DE AUMENTO DE ESTRÉS PARA EFECTO CARDIOPROTECTOR**

**DESCRIPCIÓN**

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a equipos y procedimientos para el tratamiento de enfermedades cardíacas y a dispositivos que proporcionan electroestimulación al corazón, tales como marcapasos.

10 **Antecedentes**

La enfermedad de las arterias coronarias (CAD) se produce cuando las arterias coronarias que suministran sangre al músculo cardíaco se endurecen y estrechan debido a aterosclerosis. Las arterias se endurecen y estrechan debido a la acumulación de placas en las paredes internas o recubrimiento interno de las arterias. El flujo sanguíneo al corazón disminuye a medida que las placas estrechan las arterias coronarias. Esto disminuye el suministro de oxígeno al músculo cardíaco. La CAD es el tipo más común de enfermedad cardíaca, que es la principal causa de fallecimiento en los EEUU tanto en hombres como en mujeres.

Una placa aterosclerótica es el lugar de una reacción inflamatoria dentro de la pared de una arteria y está constituida por un núcleo que contiene lípidos y células inflamatorias rodeado por una cápsula de tejido conectivo. Un infarto de miocardio (MI), o ataque al corazón, se produce cuando una placa aterosclerótica dentro de una arteria coronaria se rompe y produce la coagulación de la sangre (trombosis) dentro de la arteria, exponiendo el núcleo lipídico, muy trombogénico, de la placa a la sangre. La obstrucción completa o casi completa del flujo sanguíneo coronario puede dañar un área importante del tejido cardíaco y producir una muerte repentina, generalmente debido a un ritmo cardíaco anormal que impide un bombeo eficaz.

35 Además de producir MI, la CAD también puede producir isquemia cardíaca en menor grado debido al estrechamiento del lumen las arterias coronarias por la placa

aterosclerótica. Cuando el flujo sanguíneo y el suministro de oxígeno al corazón disminuyen, a menudo los pacientes experimentan dolor o molestias en el pecho, lo que se denomina angina de pecho. La angina de pecho sirve como advertencia útil de perfusión miocárdica insuficiente, lo que puede conducir a una situación más grave, tal como un ataque al corazón o arritmia cardíaca. Los pacientes que experimentan episodios de angina generalmente se tratan con medicación o mediante revascularización quirúrgica. También se ha descubierto, sin embargo, que los pacientes que experimentan episodios de angina antes de un ataque al corazón a menudo tienen una menor tasa de mortalidad que los pacientes con ataques al corazón que no han experimentado tales episodios. Se ha especulado con la teoría de que este fenómeno puede ser debido a un preacondicionamiento isquémico del corazón por los episodios de angina, lo que hace que el tejido miocárdico tenga menos probabilidades de sufrir infarto si el suministro sanguíneo disminuye bruscamente por un posterior trombo coronario.

Se conoce un dispositivo según el preámbulo de la reivindicación 1 a partir del documento US2003/120315.

#### **Breve descripción de las figuras**

la fig. 1 es un diagrama de bloques de un dispositivo a modo de ejemplo de regulación del ritmo cardíaco para poner en práctica la presente invención;

la fig. 2 ilustra un algoritmo a modo de ejemplo para implementar electroestimulación intermitente de aumento de estrés;

la fig. 3 ilustra cambios isquémicos en un electrograma grabado.

#### **Descripción detallada**

La presente memoria descriptiva se refiere a un dispositivo según se define en la reivindicación 1 que usa terapia de electroestimulación para preacondicionar el corazón para que sea menos vulnerable a disminuciones repentinas del flujo sanguíneo. Se ha descubierto que la electroestimulación intermitente del corazón produce un

efecto cardioprotector que hace que el miocardio sea más resistente (es decir, menos probabilidades de que sufra un infarto) durante un posterior episodio de isquemia miocárdica. Como se explica posteriormente, la terapia de electroestimulación se puede aplicar de tal modo que determinadas regiones del miocardio ventricular sean sometidas a un mayor estrés mecánico. Se cree que un mayor estrés mecánico preacondiciona el corazón para resistir mejor los efectos de una posterior isquemia mediante una cascada de transducción de señales que produce la liberación de determinados constituyentes celulares y/o induce la expresión de genes concretos. El mecanismo responsable del efecto cardioprotector debido a un mayor estrés puede ser o no similar al mecanismo por el cual una isquemia previa preacondiciona el corazón. Se ha observado experimentalmente en estudios en animales, sin embargo, que la terapia de electroestimulación que produce mayor estrés en una región concreta del miocardio puede producir un efecto cardioprotector sin hacer que la región sea isquémica. A continuación se describe un dispositivo ejemplar para aplicar terapia de electroestimulación cardíaca de forma que reacondicione el corazón para resistir mejor una posterior isquemia, denominada en el presente documento electroestimulación intermitente de aumento de estrés. También se expone una explicación de cómo la electroestimulación cardíaca puede producir un mayor estrés mecánico en una región miocárdica y un algoritmo ejemplar de electroestimulación.

#### 1. Efectos mecánicos de la terapia de electroestimulación

El grado de tensión o estrés de la fibra de un músculo a medida que se contrae se denomina postcarga. Debido a que la presión dentro de los ventrículos aumenta rápidamente desde un valor diastólico a uno sistólico, a medida que la sangre es bombeada fuera hacia la aorta y las arterias pulmonares, la parte del ventrículo que se contrae primero lo hace con una postcarga menor que la de la parte del

ventrículo que se contrae después. El grado hasta el cual se estira una fibra del músculo cardíaco antes de que se contraiga se denomina precarga. La tensión y velocidad máximas de acortamiento de una fibra del músculo aumenta para precargas crecientes y el aumento de la respuesta contráctil del corazón con precargas crecientes se conoce como el principio de Frank-Starling. Cuando una región miocárdica se contrae más tarde respecto a otras regiones, la contracción que se produce más pronto en regiones opuestas estira la anterior región en contracción y aumenta su precarga. Por tanto, una región miocárdica que se contrae más tarde que otras regiones durante la sístole está sometida tanto a una mayor precarga como a una mayor postcarga, las cuales hacen que la región experimente un mayor estrés en las paredes.

Cuando los ventrículos son estimulados para contraerse por un pulso de electroestimulación aplicado mediante un electrodo situado en un lugar concreto de electroestimulación, la excitación se propaga desde el lugar de electroestimulación mediante conducción a través del miocardio. Esto es diferente de la situación fisiológica normal, en la que la propagación de la excitación a los ventrículos desde el nodo AV utiliza el sistema de conducción especializado del corazón constituido por fibras de Purkinje, lo que permite una excitación rápida y sincrónica de todo el miocardio ventricular. Por otra parte, la excitación resultante de un pulso de electroestimulación aplicado en un único lugar produce una contracción relativamente asincrónica debido a la menor velocidad a la cual la excitación es conducida a través del miocardio. Las regiones del miocardio situadas más distalmente respecto al lugar de electroestimulación son excitadas más tarde que las regiones proximales respecto al lugar de electroestimulación y, por los motivos anteriormente explicados, están sometidas a mayor estrés mecánico.

Por tanto, las contracciones ventriculares resultantes de los pulsos de electroestimulación generalmente no están

tan sincronizadas como las contracciones intrínsecas y pueden, por tanto, ser hemodinámicamente menos eficaces. Por ejemplo, en la electroestimulación convencional para bradicardia, el lugar de electroestimulación está situado en el ventrículo derecho de forma que la excitación se debe propagar desde el lugar de electroestimulación ventricular derecho a través del resto del miocardio. La contracción ventricular izquierda se produce entonces de una forma menos coordinada que en la situación fisiológica normal, lo que puede disminuir el rendimiento cardiaco. Este problema se puede solucionar electroestimulando el ventrículo izquierdo, tanto además de como en vez del ventrículo derecho, para producir una contracción ventricular más coordinada, lo que se denomina electroestimulación de resincronización cardiaca. La electroestimulación de resincronización, además de solucionar los efectos de desincronización de la terapia de electroestimulación convencional, también se puede aplicar a pacientes que padecen déficits de conducción ventricular intrínseca para mejorar la eficacia de las contracciones ventriculares y aumentar el rendimiento cardiaco. La terapia de resincronización ventricular se puede aplicar como electroestimulación sólo del ventrículo izquierdo, electroestimulación biventricular o electroestimulación aplicada en múltiples lugares en uno o ambos ventrículos.

En contraposición a la terapia de resincronización, la terapia de electroestimulación aplicada para producir un efecto cardioprotector es una electroestimulación que pretende producir una contracción relativamente asíncrona, de forma que las regiones miocárdicas situadas más distalmente respecto al lugar de electroestimulación estén sometidas a mayor estrés mecánico. Tal electroestimulación, denominada electroestimulación de aumento de estrés, produce un patrón de despolarización miocárdica que es diferente del patrón de despolarización crónico o dominante producido por una activación intrínseca o electroestimulada. Sin embargo, si la electroestimulación de aumento de estrés se aplica de

forma relativamente periódica, las anteriores regiones ventriculares en contracción pueden experimentar hipertrofia y otros procesos de remodelación en respuesta al mayor estrés, y tal remodelación puede ser contraproducente para los efectos cardioprotectores. Por tanto, la eficacia de la electroestimulación de aumento de estrés aumenta si tal electroestimulación se realiza como un único tratamiento o múltiples tratamientos espaciados durante un periodo de tiempo de forma que no se produzca la remodelación. La electroestimulación de aumento de estrés se puede realizar mediante diversos medios. En una realización, un dispositivo externo de electroestimulación aplica pulsos de electroestimulación al corazón mediante electrodos de electroestimulación que están incorporados en un catéter que puede estar situado cerca del corazón. Un catéter de este tipo puede ser uno que también se usa para otros tipos de tratamiento o diagnostico cardiaco tales como angiografía o angioplastia. La electroestimulación de aumento de estrés también se puede aplicar mediante un dispositivo de electroestimulación implantable. Como se describe a continuación, un dispositivo de electroestimulación cardiaca puede estar programado para aplicar electroestimulación que produzca estrés en una región miocárdica concreta de forma intermitente. El dispositivo también se puede configurar para electroestimular de forma intermitente múltiples lugares de electroestimulación para proporcionar un efecto cardioprotector en múltiples regiones miocárdicas.

## 2. Dispositivo cardiaco a modo de ejemplo

Los dispositivos de regulación del ritmo cardiaco, tales como los marcapasos, habitualmente están implantados subcutáneamente en el pecho de un paciente y tienen cables conectados de forma intravenosa al corazón para conectar el dispositivo a los electrodos usados para la detección y electroestimulación. Un controlador electrónico programable hace que los pulsos de electroestimulación sean la salida en respuesta a intervalos de tiempo transcurrido y a la actividad eléctrica detectada (es decir, latidos intrínsecos

del corazón no como resultado de un pulso de electroestimulación). Los marcapasos detectan la actividad eléctrica cardíaca intrínseca por medio de electrodos internos dispuestos cerca de la cavidad en la que se desea  
5 realizar la detección. Una onda de despolarización asociada con una contracción intrínseca de las aurículas o ventrículos detectada por el marcapasos se denomina señal auricular o señal ventricular, respectivamente. Para producir una contracción de este tipo en ausencia de latido  
10 intrínseco, se aplica en la cavidad un pulso de electroestimulación (estímulo auricular o estímulo ventricular) con energía por encima de un determinado umbral de electroestimulación.

La fig. 1 muestra un diagrama del sistema de un  
15 dispositivo de regulación del ritmo cardíaco basado en un microprocesador o marcapasos para poner en práctica la presente invención. El controlador del marcapasos es un microprocesador 10 que se comunica con una memoria 12 mediante un bus de datos bidireccional. La memoria 12  
20 típicamente comprende una memoria ROM (memoria de solo lectura) para el almacenamiento del programa y una memoria RAM (memoria de acceso aleatorio) para el almacenamiento de datos. El controlador se podría implementar mediante otros tipos de circuitos lógicos (por ejemplo, componentes  
25 individuales o conjuntos lógicos programables) usando un tipo de diseño de autómatas, pero es preferible un sistema basado en un microprocesador. Tal como se usa en el presente documento, se debe interpretar que el término "circuito" se refiere bien a un circuito lógico discreto o a la  
30 programación de un microprocesador.

El dispositivo está equipado con múltiples electrodos, cada uno de los cuales puede estar incorporado en un canal de estimulación y/o detección. En la figura se muestran cuatro canales ejemplares de detección y estimulación  
35 designados de "a" a "d" que comprenden cables bipolares con electrodos 34a-d circulares e electrodos 33a-d con punta, amplificadores 31a-d de detección, generadores 32a-d de



pulsos e interfaces 30a-d de canales. Por tanto, cada canal incluye un canal de estimulación constituido por el generador de pulsos conectado al electrodo y un canal de detección constituido por el amplificador de detección conectado al electrodo. Mediante la adecuada colocación del electrodo, un canal se puede configurar para detectar y/o estimular un lugar auricular o ventricular concreto. Las interfaces 30a-d de los canales se comunican bidireccionalmente con el microprocesador 10 y cada interfaz puede incluir conversores analógico-digitales para digitalizar las entradas de las señales de detección de los amplificadores de detección y registros que pueden ser almacenados por el microprocesador para dar salida a los pulsos de estimulación, modificar la amplitud de los pulsos de estimulación y ajustar los valores de ganancia y umbral de los amplificadores de detección. Los circuitos de detección del marcapasos detectan una señal de la cavidad, bien una señal auricular o una señal ventricular, cuando una señal de electrograma (es decir, un voltaje detectado por un electrodo que representa la actividad eléctrica cardíaca) generada por un canal concreto supera un umbral de detección especificado. Los algoritmos de electroestimulación usados en modos de electroestimulación concretos usan tales señales para activar o inhibir la electroestimulación y los ritmos intrínsecos auricular y/o ventricular se pueden detectar midiendo los intervalos de tiempo entre las señales auricular y ventricular, respectivamente.

Los electrodos de cada cable bipolar están conectados mediante conductores dentro del cable a una red 70 de conmutación MOS controlada por el microprocesador. La red de conmutación se usa para conmutar los electrodos entre la entrada de un amplificador de detección para detectar la actividad cardíaca intrínseca y la salida de un generador de pulsos para aplicar un pulso de electroestimulación. La red de conmutación también permite que el dispositivo detecte o electroestime bien en modo bipolar, usando los electrodos tanto circular como con punta de un cable, o bien en modo

unipolar, usando sólo uno de los electrodos del cable con la carcasa del dispositivo, o 60 puede servir como electrodo a tierra. Como se ha explicado anteriormente, una forma con la cual el dispositivo puede modificar la distribución espacial de la electroestimulación es conmutar entre electroestimulación unipolar y bipolar (o viceversa) o intercambiar qué electrodos de un cable bipolar son el cátodo y el ánodo durante la electroestimulación bipolar. También se conecta al controlador un generador 50 de pulsos de choque mediante una interfaz para aplicar un choque desfibrilador mediante un par de electrodos 51 de choque a las aurículas o ventrículos tras la detección de una taquiarritmia tratable por choque.

El controlador controla el funcionamiento global del dispositivo según las instrucciones programadas almacenadas en la memoria, incluyendo controlar la aplicación de electroestímulos mediante los canales de electroestimulación, interpretar las señales de detección recibidas desde los canales de detección e implementar temporizadores para definir intervalos de salida y periodos de no respuesta a la detección. Un sensor 330 de nivel de exigencia (por ejemplo, un acelerómetro, un sensor de ventilación minúsculo u otro sensor que mida un parámetro relacionado con la demanda metabólica) permiten que el controlador adapte el ritmo de electroestimulación según los cambios en la actividad física del paciente. También se proporciona una interfaz 40 de telemetría que permite que el controlador se comuniquen con un dispositivo 300 externo tal como un programador externo mediante una conexión de telemetría inalámbrica. Un programador externo es un dispositivo informatizado con una pantalla de visualización asociada y medios de entrada que puede interrogar al marcapasos y recibir datos almacenados así como ajustar directamente los parámetros de funcionamiento del marcapasos. El dispositivo 300 externo mostrado en la figura también puede ser una unidad de monitorización remota. El dispositivo 300 externo también puede estar conectado a una

red 91 de control del paciente posibilitando que el dispositivo implantable transmita datos y mensajes de advertencia al personal médico a través de la red así como que sea programado de forma remota. La conexión de red entre  
5 el dispositivo 300 externo y la red 91 de control del paciente se puede implementar, por ejemplo, mediante una conexión a Internet, una línea telefónica o mediante una conexión inalámbrica celular.

El controlador es capaz de hacer funcionar el  
10 dispositivo en diversos modos de electroestimulación programados que definen cómo los pulsos salen en respuesta a los sucesos detectados y a la finalización de los intervalos de tiempo. La mayoría de los marcapasos para tratar bradicardia están programados para funcionar de forma  
15 síncrona en lo que se denomina modo de demanda, en el que los sucesos cardíacos que se producen en un intervalo definido bien activan o bien inhiben un pulso de electroestimulación. Los modos de electroestimulación de demanda inhibida usan intervalos de salida para controlar la  
20 electroestimulación según la actividad intrínseca detectada de forma que un pulso de electroestimulación es aplicado a una cavidad del corazón durante un ciclo cardíaco sólo después de la finalización de un intervalo de salida definido durante el cual no se detecta latido intrínseco en  
25 la cavidad. Los intervalos de salida para la electroestimulación ventricular pueden ser reiniciados mediante sucesos ventriculares o auriculares, posibilitando estos últimos que la electroestimulación siga los latidos auriculares intrínsecos. Se pueden aplicar múltiples pulsos  
30 de estimulación de excitación a múltiples sitios durante un ciclo cardíaco tanto para electroestimular el corazón según un modo de bradicardia como para proporcionar excitación adicional en lugares seleccionados.

### 3. Aplicación de electroestimulación intermitente de 35 aumento de estrés

El dispositivo mostrado en la fig. 1 se puede configurar para aplicar electroestimulación intermitente de

aumento de estrés de diversas formas. En una realización, que puede ser adecuada para pacientes que no necesitan electroestimulación para bradicardia ni de sincronización, el dispositivo está programado para no aplicar terapia de electroestimulación excepto a intervalos periódicos (por ejemplo, durante cinco minutos cada día). La terapia de electroestimulación se puede aplicar entonces según cualquier modo de electroestimulación seleccionado, tal como electroestimulación sólo del ventrículo derecho, sólo del ventrículo izquierdo o biventricular. En determinados pacientes a los que se ha implantado un marcapasos, la electroestimulación intermitente se puede producir fortuitamente si el paciente es relativamente cronotrópicamente competente y sin bloqueos AV y si los intervalos de salida programados del marcapasos son suficientemente largos. Sin embargo, para proporcionar electroestimulación de aumento de estrés fiable y efecto cardioprotector, el marcapasos debería estar programado de forma que la electroestimulación se aplique independientemente del ritmo intrínseco del paciente a intervalos prefijados. Otras realizaciones, que pueden ser adecuadas para pacientes que necesitan electroestimulación para bradicardia y/o de resincronización, suministran electroestimulación intermitente de aumento de estrés variando intermitentemente la distribución espacial de los pulsos de electroestimulación aplicados conmutando intermitentemente de un modo de funcionamiento normal a uno o más modos de electroestimulación de aumento de estrés. La conmutación a un modo de aumento de estrés puede incluir modificar la configuración de salida de los pulsos de electroestimulación del dispositivo y/o la secuencia de salida de los pulsos para excitar inicialmente diferentes regiones miocárdicas y, por tanto, causar más tarde una excitación de diferentes regiones distales respecto al lugar o lugares de electroestimulación, donde la configuración de la salida de los pulsos especifica un subconjunto específico de electrodos disponibles que se usaran para aplicar los

pulsos de electroestimulación y la secuencia de salida de pulsos especifica las relaciones temporales entre los pulsos. La configuración de salida de los pulsos es definida por el controlador seleccionando canales de electroestimulación concretos para uso en los pulsos de electroestimulación de salida y seleccionando electrodos concretos para uso por el canal con la matriz 70 de conmutación. Si el modo de funcionamiento normal es un modo de electroestimulación primaria para aplicar terapia de electroestimulación ventricular, el modo de aumento de estrés puede entonces excitar el miocardio ventricular en un lugar o lugares diferentes del modo de electroestimulación primaria para modificar el patrón espacial de despolarización y hacer que una región concreta del miocardio experimente mayor estrés mecánico. La variación espacial intermitente en la electroestimulación se puede producir, por ejemplo, conmutando intermitentemente entre un modo de electroestimulación sólo del ventrículo izquierdo y un modo de electroestimulación sólo del ventrículo derecho o viceversa, o conmutando intermitentemente entre un modo de electroestimulación biventricular o de múltiples ventrículos y un modo de electroestimulación de un solo ventrículo o viceversa. La variación espacial en la electroestimulación también se puede producir usando un cable de electroestimulación bipolar con electrodos separados relativamente lejos y, a continuación, conmutando intermitentemente de electroestimulación unipolar a bipolar o viceversa, o intercambiando intermitentemente qué electrodos del cable bipolar son el cátodo y el ánodo durante la electroestimulación bipolar.

Usando múltiples electrodos de electroestimulación situados en diferentes lugares de electroestimulación, se puede conmutar intermitentemente entre diversos modos de aumento de estrés para proporcionar mayor estrés a múltiples regiones miocárdicas. Cada uno de tales modos de aumento de estrés puede estar definido por una configuración de salida de pulsos y secuencia de salida de pulsos determinadas, y la

aplicación intermitente de aumento de estrés puede implicar conmutar temporalmente entre cada modo según un programa programado, en el que el dispositivo permanece en modo de aumento de estrés durante un periodo de tiempo especificado, 5 denominado periodo de aumento de estrés (por ejemplo, 5 minutos). Mediante la adecuada colocación de los electrodos de electroestimulación se puede proporcionar un efecto cardioprotector a una zona grande del miocardio ventricular. Tales múltiples lugares de electroestimulación se pueden 10 proporcionar mediante múltiples cables o mediante cables que tengan múltiples electrodos incorporados en los mismos. Por ejemplo, un cable con múltiples electrodos puede estar conectado al seno coronario para proporcionar múltiples lugares de electroestimulación en el ventrículo izquierdo.

15 En una realización, la electroestimulación de aumento de estrés se aplica durante cada ciclo cardiaco como una electroestimulación multi-lugar a través de una pluralidad de múltiples electrodos. En otra realización, la electroestimulación de aumento de estrés se aplica como una 20 electroestimulación en un único lugar, en la que el lugar de electroestimulación se puede alternar entre los múltiples electrodos durante ciclos cardiacos sucesivos o durante diferentes periodos de aumento de estrés. Una conmutación a un modo de aumento de estrés también puede incluir ajustar 25 uno o más parámetros de la electroestimulación tales como los intervalos de salida que determinan el ritmo de electroestimulación para garantizar que la electroestimulación de aumento de estrés no sea inhibida por la actividad cardiaca intrínseca.

30 Como se describió anteriormente, el controlador del dispositivo puede estar programado para conmutar intermitentemente entre un modo de funcionamiento normal y un modo de aumento de estrés. En el modo de funcionamiento normal, el dispositivo puede bien no aplicar terapia o bien 35 puede aplicar una terapia de electroestimulación en un modo de electroestimulación primaria con una configuración de electroestimulación diferente, una secuencia de salida de

pulsos diferente y/o ajustes de los parámetros de electroestimulación diferentes a los del modo de aumento de estrés. El dispositivo puede estar equipado con un único canal de electroestimulación ventricular o con múltiples canales de electroestimulación ventricular, teniendo cada uno un electrodo de electroestimulación dispuesto en un lugar de electroestimulación diferente. En un ejemplo, por tanto, el modo de aumento de estrés usa al menos un canal de electroestimulación que no se usa en el modo de electroestimulación primaria. El dispositivo inicia la electroestimulación de aumento de estrés cuando recibe un comando para conmutar al modo de aumento de estrés durante un periodo de tiempo especificado, en el que un comando de este tipo puede ser generado internamente según un programa definido, ser recibido desde un programador externo o ser recibido mediante una red de control del paciente. Cuando ha recibido el comando, el dispositivo puede entonces simplemente conmutar al modo de aumento de estrés durante un periodo de tiempo especificado, durante el cual los parámetros de electroestimulación son valores predefinidos. Por ejemplo, la electroestimulación de aumento de estrés se puede aplicar a los ventrículos en un modo síncrono de activación auricular (por ejemplo, DDD o VDD) con intervalos de salida aurículo-ventricular (AV) y ventrículo-ventricular (VV) predefinidos o en un modo de electroestimulación ventricular sin activación auricular (por ejemplo, VVI) con un intervalo de salida VV predefinido, en el que la duración de los intervalos de salida se puede ajustar a valores que producen una elevada frecuencia de electroestimulación. Sin embargo, puede ser deseable incorporar etapas adicionales al algoritmo antes de la conmutación. Por ejemplo, los intervalos de salida para el modo de aumento de estrés pueden estar dinámicamente determinados antes de la conmutación de modo para garantizar una elevada frecuencia de electroestimulación. En una realización en la que el modo de aumento de estrés es un modo de electroestimulación sin activación auricular, el dispositivo puede medir el ritmo

cardíaco intrínseco del paciente antes de la conmutación de modo y, a continuación, establecer el intervalo VV de salida de forma que el ritmo de electroestimulación para el modo de aumento de estrés sea ligeramente mayor que el ritmo intrínseco. Si el paciente está recibiendo terapia de electroestimulación ventricular de adaptación de ritmo en modo de electroestimulación primaria, el intervalo VV de salida para el modo de aumento de estrés se puede modular de forma similar mediante una medida del nivel de exigencia. En una realización en la que la electroestimulación de aumento de estrés se aplica en un modo síncrono de activación auricular, el dispositivo puede medir el intervalo AV intrínseco del paciente antes de la conmutación de modo (por ejemplo, como la media respecto a un número de ciclos anteriores a la conmutación de modo) de forma que el intervalo de salida AV para aplicar electroestimulación ventricular se puede ajustar para electroestimular los ventrículos con mayor frecuencia durante el periodo de aumento de estrés. También puede ser deseable para determinados pacientes que el dispositivo compruebe el nivel de exigencia del paciente antes de conmutar al modo de aumento de estrés y cancele la conmutación de modo si el nivel de exigencia está por encima de un determinado umbral. Este puede ser el caso si la función ventricular del paciente se ve comprometida en cierto grado por la electroestimulación de aumento de estrés. El dispositivo también puede medir el intervalo AV intrínseco del paciente antes de la conmutación de modo (por ejemplo, como la media respecto a un número de ciclos anteriores a la conmutación de modo) de forma que el intervalo de salida AV para aplicar electroestimulación ventricular en un modo de activación auricular se puede ajustar para electroestimular los ventrículos con mayor frecuencia durante el periodo de aumento de estrés.

La fig. 2 ilustra un algoritmo a modo de ejemplo para aplicar electroestimulación de aumento de estrés. En la etapa A1, el dispositivo espera un comando para conmutar al



modo de aumento de estrés. Cuando recibe el comando, comprueba el nivel de exigencia de ese momento respecto a un valor límite especificado en la etapa A2. Si el nivel de exigencia está por debajo del valor límite, el dispositivo  
5 ajusta a continuación el intervalo AV y los intervalos VV de salida para la electroestimulación de aumento de estrés en un modo de electroestimulación de activación auricular en la etapa A3, en la que los intervalos de salida se ajustan según el ritmo cardíaco o intervalo AV intrínseco del  
10 paciente medidos en ese momento. En la etapa A4, el dispositivo conmuta al modo de aumento de estrés durante un periodo de tiempo especificado.

#### 4. Otras realizaciones

La electroestimulación de aumento de estrés, como se  
15 describió anteriormente, ejerce su efecto cardioprotector sometiendo regiones concretas del miocardio a un mayor estrés mecánico durante breves periodos de tiempo en comparación con el estrés experimentado de otra forma por esas regiones bien en modo de electroestimulación primaria o  
20 durante las contracciones intrínsecas normales. Aunque se cree que la electroestimulación de aumento de estrés no produce isquemia en las regiones sometidas a estrés en condiciones normales, no obstante puede ser deseable inhibir un cambio a un modo de aumento de estrés si el paciente  
25 experimenta en esos momentos isquemia cardíaca en algún grado. Por consiguiente, el dispositivo puede estar configurado para detectar la isquemia cardíaca a partir de un análisis morfológico de un electrograma recogido durante un latido intrínseco o electroestimulado, este último  
30 denominado a veces respuesta evocada. El electrograma para detectar la isquemia se graba desde un canal de detección que detecta la despolarización y repolarización del miocardio durante un ciclo cardíaco. El canal de detección usado con este fin puede ser un canal de detección usado  
35 para detectar arritmias cardíacas y/o latidos intrínsecos o puede ser un canal dedicado. Para detectar cambios isquémicos en un electrograma puede ser preferible grabar el

electrograma con un electrodo unipolar que "ve" un mayor volumen de miocardio a medida que una onda de actividad eléctrica se propaga que un electrodo bipolar. Para detectar un cambio isquémico, el electrograma se puede comparar con  
5 un electrograma de referencia para ver si hay una corriente mayor o lesión. La comparación puede implicar, por ejemplo, correlacionar de forma cruzada los electrogramas grabado y de referencia o comparar las amplitudes de los segmentos ST, pendientes o integraciones con los valores de referencia.

10 Para detectar si un paciente está experimentando isquemia cardiaca durante la electroestimulación, el controlador está programado para analizar el electrograma grabado de una respuesta evocada y buscar una "corriente de lesión". Cuando el suministro sanguíneo a una región del  
15 miocardio se ve comprometido, el suministro de oxígeno y otros nutrientes puede ser inadecuado para posibilitar que los procesos metabólicos de las células del músculo cardiaco mantengan su estado polarizado normal. Por tanto, una región isquémica del corazón se despolariza de forma anormal  
20 durante al menos parte del ciclo cardiaco y produce una corriente que circula entre la región isquémica y las regiones polarizadas de forma normal del corazón, denominada corriente de lesión. Una corriente de lesión puede ser producida por una región infartada que se despolariza  
25 permanentemente o por una región isquémica que permanece anormalmente despolarizada durante todo o parte del ciclo cardiaco. Una corriente de lesión produce un cambio anormal en los potenciales eléctricos medidos bien en un electrocardiograma de superficie o bien en un electrograma  
30 intracardiaco. Si la despolarización normal en los ventrículos dura todo el ciclo cardiaco, se mide un potencial cero sólo cuando el resto del miocardio ventricular se ha despolarizado, lo que corresponde al tiempo entre el final del complejo QRS y la onda T en un  
35 electrograma y se denomina segmento ST. Después de la repolarización de los ventrículos, marcada por la onda T en un electrograma, el potencial medido está influido por la

corriente de lesión y se desplaza, bien positiva o bien negativamente, dependiendo de la ubicación de la región isquémica o infartada, respecto al segmento ST. Sin embargo, tradicionalmente, es el segmento ST el que se considera  
5 desplazado cuando se detecta una corriente anormal de lesión en un electrograma o electrocardiograma. Una corriente de lesión producida por una región isquémica que no dura todo el ciclo cardíaco sólo se puede desplazar parte del segmento ST, produciendo una pendiente anormal del segmento. Una  
10 corriente de lesión también puede producirse cuando la isquemia produce una despolarización prolongada en una región ventricular, lo que produce una onda T anormal puesto que la dirección de la onda de repolarización es alterada.

Para detectar un cambio en un electrograma indicativo  
15 de isquemia, se analiza un electrograma y se compara con un electrograma de referencia, que puede ser bien un electrograma grabado completo o valores de referencia concretos representativos de un electrograma. Debido a que determinados pacientes pueden exhibir una corriente de  
20 lesión en un electrograma (por ejemplo, debido a una CAD o como resultado de la implantación del electrodo), el controlador está programado para detectar isquemia buscando una mayor corriente de lesión en el electrograma grabado en comparación con el electrograma de referencia, pudiendo este  
25 último exhibir o no una corriente de lesión. La fig. 3 muestra ejemplos de datos de respuestas evocadas para dos casos etiquetados A y B, donde A es la referencia de la línea base y B es durante un episodio de isquemia grave. Para cada caso se ilustran un electrocardiograma de  
30 superficie etiquetado como ECG, un diagrama de temporización de electroestimulación etiquetado como PTD y un electrograma etiquetado como ER. Se observa que el segmento ST del electrograma para el caso B tiene diferentes amplitudes y pendientes en comparación con las amplitudes y pendientes  
35 del segmento ST del electrograma del caso A. Una forma de buscar una corriente aumentada de lesión en el electrograma grabado es comparar la amplitud y/o pendiente del segmento

ST con la amplitud y pendiente de un electrograma de referencia. Se pueden usar diversas técnicas de procesado de las señales digitales para el análisis, tal como usando las derivadas primera y segunda para identificar el comienzo y el final de un segmento ST. Otras formas de buscar una corriente de lesión pueden implicar, por ejemplo, correlacionar de forma cruzada los electrogramas grabado y de referencia para determinar su grado de similitud. El electrograma podría ser grabado implícitamente en ese caso haciendo pasar la señal del electrograma a través de un filtro adaptable que correlacione de forma cruzada la señal con la de un electrograma de referencia. El segmento ST también se podría integrar, comparando el resultado de la integración con un valor de referencia para determinar si hay presente una corriente aumentada de lesión.

Si se detecta un cambio en el electrograma grabado indicativo de isquemia, el controlador se puede programar para inhibir el cambio a modo de electroestimulación de aumento de estrés. La detección de isquemia cardiaca también se puede registrar como suceso clínicamente significativo en la memoria del marcapasos, donde el registro del suceso y/o el electrograma grabado que exhiben isquemia pueden ser descargados posteriormente por un médico para su análisis mediante un programador externo. La información derivada de otros análisis u otras modalidades de detección puede ser usada también para detectar más específicamente isquemia cardiaca. Por ejemplo, se pueden detectar disnea u otros patrones de respiración anormales usando un sensor de ventilación minúsculo programando el controlador para comparar la señal de impedancia transtorácica del sensor con una plantilla que representa el patrón anormal.

Aunque la invención se ha descrito junto con las anteriores realizaciones específicas, muchas alternativas, variaciones y modificaciones serán evidentes para los expertos en la materia. Otras de tales alternativas, variaciones y modificaciones pretenden estar dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones adjuntas.

**REIVINDICACIONES**

1. Un dispositivo de regulación del ritmo cardiaco, que comprende:

5 un canal (32A, 32B, 32C, 32D) de estimulación para aplicar pulsos de estimulación en un lugar miocárdico ventricular seleccionado;

un controlador (10) para controlar el suministro de pulsos de estimulación según un modo de electroestimulación  
10 programado; y

un sensor (330) de nivel de exigencia,  
en el que el controlador (10) está programado para conmutar intermitentemente entre un modo de funcionamiento normal y un modo de aumento de estrés, en el que una región  
15 o regiones concretas del miocardio ventricular se someten a mayor estrés mecánico en comparación con el estrés experimentado por aquellas regiones durante el modo de funcionamiento normal; y caracterizado porque el controlador (10) está programado de forma que la conmutación entre el  
20 modo de funcionamiento normal y el modo de aumento de estrés es inhibida si el nivel de exigencia medido es superior a un valor límite especificado.

2. El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el  
25 modo de funcionamiento normal es un modo de electroestimulación primaria para aplicar terapia de electroestimulación ventricular y en el que el modo de aumento de estrés produce un patrón de despolarización diferente que el modo de electroestimulación primaria.

3. El dispositivo de la reivindicación 2, en el que el modo de aumento de estrés excita el miocardio ventricular en un lugar o lugares diferentes del modo de electroestimulación primaria.  
30

4. El dispositivo de la reivindicación 2, en el que la conmutación entre un modo de electroestimulación primaria y  
35

un modo de aumento de estrés implica conmutar entre una electroestimulación bipolar y una electroestimulación unipolar o viceversa.

- 5     5.    El dispositivo de la reivindicación 1, en el que la conmutación entre un modo de electroestimulación primaria y un modo de aumento de estrés implica conmutar entre qué electrodo de un cable de electroestimulación bipolar es el cátodo y qué electrodo es el ánodo.
- 10
6.    El dispositivo de la reivindicación 2, que comprende además múltiples canales de electroestimulación para aplicar pulsos de electroestimulación a una pluralidad de lugares de electroestimulación ventriculares; y en el que el modo de
- 15    aumento de estrés usa al menos un canal de electroestimulación que no se usa en el modo de electroestimulación primaria.
7.    El dispositivo de la reivindicación 6, en el que la conmutación entre un modo de electroestimulación primaria y un modo de aumento de estrés implica conmutar entre una electroestimulación sólo del ventrículo izquierdo y una electroestimulación del ventrículo derecho o viceversa.
- 20
8.    El dispositivo de la reivindicación 6, en el que la conmutación entre un modo de electroestimulación primaria y un modo de aumento de estrés implica conmutar entre una electroestimulación biventricular y una electroestimulación sólo de un ventrículo o viceversa.
- 25
9.    El dispositivo de la reivindicación 1, en el que el controlador está programado para detectar isquemia cardiaca a partir de un análisis de morfología de un electrograma y, además, en el que el controlador está programado de forma
- 30
- que la conmutación entre un modo de funcionamiento normal y un modo de aumento del estrés es inhibida si se detecta isquemia cardiaca.
- 35

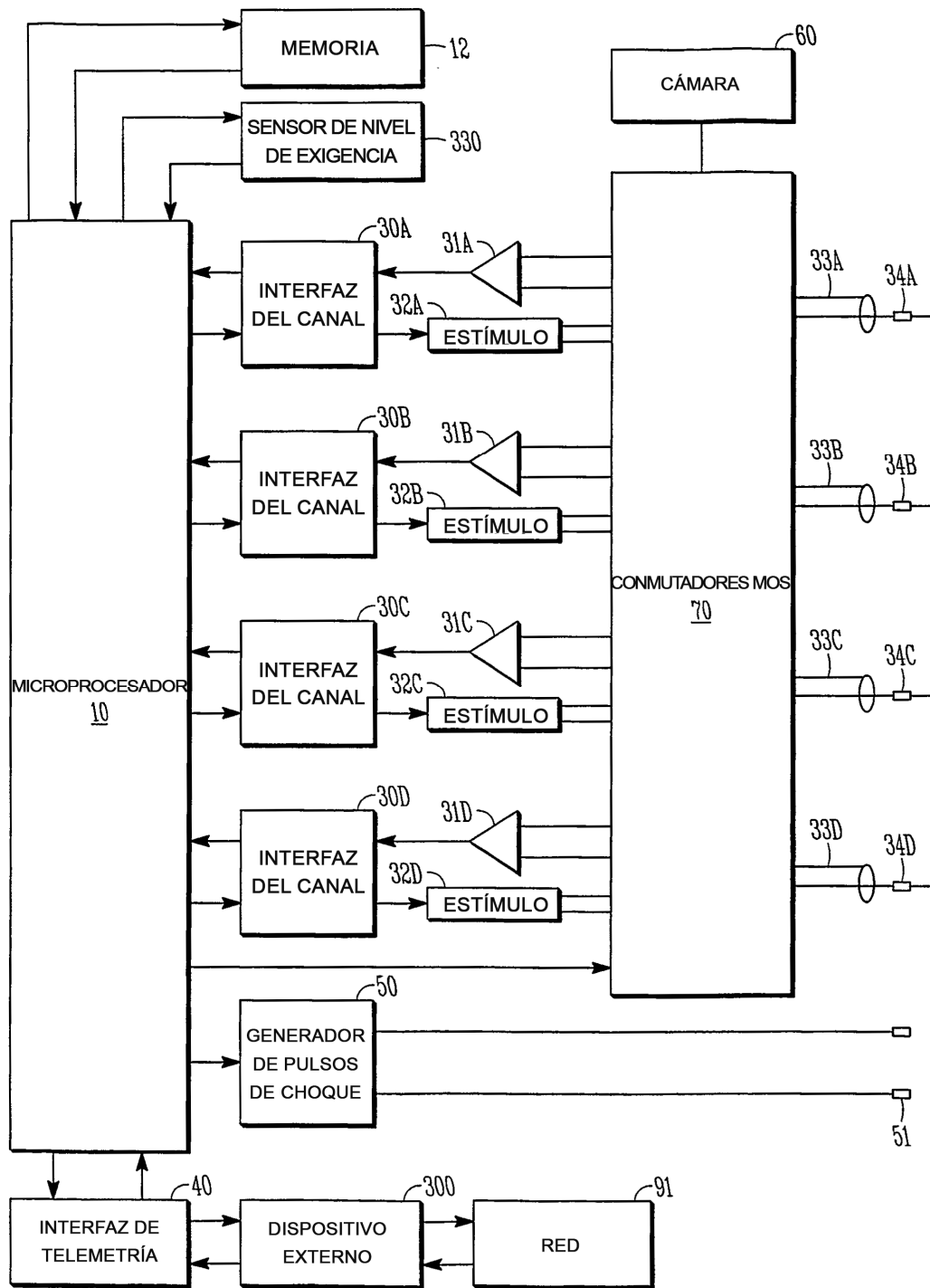
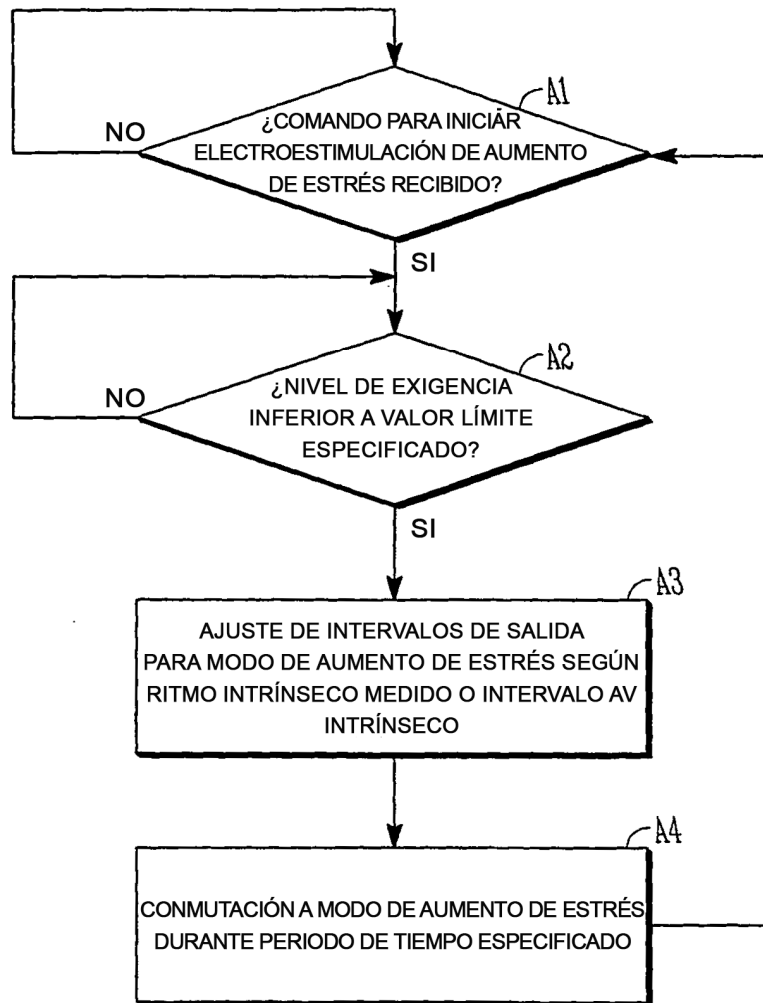
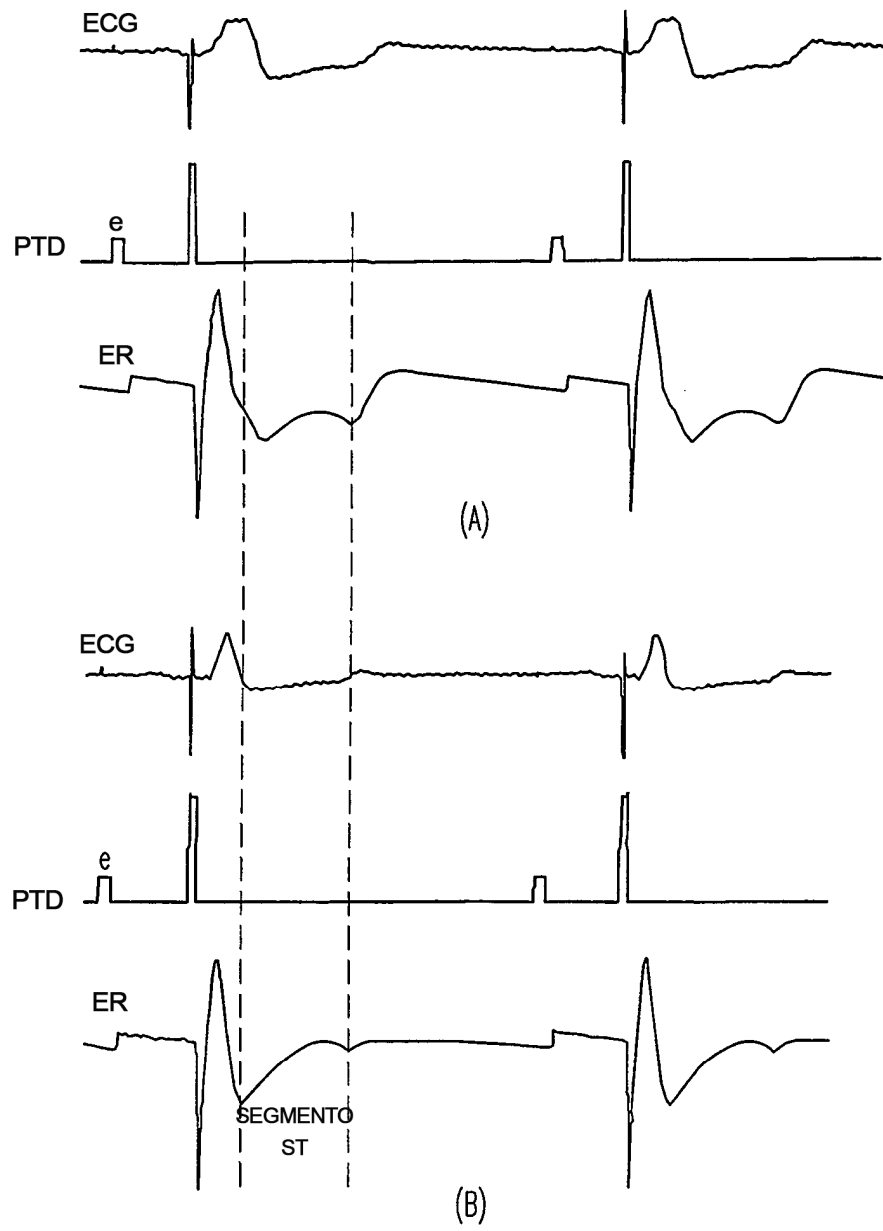


FIG. 1

*FIG. 2*





*FIG. 3*