(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 898 781**

(51) Int. CI.:

A61N 1/36 (2006.01)
A61N 1/365 (2006.01)
A61N 1/368 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.09.2016 PCT/US2016/051023**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **16.03.2017 WO17044794**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.09.2016 E 16845150 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.11.2021 EP 3347090**

(54) Título: **Sistemas para el tratamiento de la disfunción cardiaca**

(30) Prioridad:

11.09.2015 US 201562217299 P
08.09.2016 US 201615259282

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.03.2022

(73) Titular/es:

BACKBEAT MEDICAL, LLC
140 Union Square Drive
New Hope, PA 18938, US

(72) Inventor/es:

MIKA, YUVAL;
SHERMAN, DARREN y
BURKHOFF, DANIEL

(74) Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

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

Sistemas para el tratamiento de la disfunción cardiaca

La presente invención se refiere al campo del tratamiento de la disfunción cardiaca y, más en concreto, a sistemas de estimulación cardiaca para tratar la disfunción cardiaca, por ejemplo, la insuficiencia cardíaca congestiva.

Antecedentes

Un sistema para estimular la disfunción cardiaca de acuerdo con el preámbulo de la reivindicación 1 se conoce por el documento US 7363077 B1.

Breve descripción de la invención

Se describen métodos y sistemas para tratar la disfunción cardiaca.

Un método para tratar la disfunción cardiaca puede incluir suministrar un patrón de estimulación de impulsos de estimulación a al menos una cámara cardíaca de un corazón. Al menos uno de los impulsos de estimulación puede tener una primera configuración de estimulación configurada para reducir al menos uno de entre el volumen sistólico final (ESV) y el volumen diastólico final (EDV) en el corazón, y al menos uno de los impulsos de estimulación puede tener una segunda configuración de estimulación diferente de la primera configuración de estimulación. El patrón de estimulación puede configurarse para reducir el al menos uno de entre el volumen sistólico final (ESV) y el volumen diastólico final (EDV) al menos en un 5 % y para mantener el al menos uno de entre el volumen sistólico final (ESV) y el volumen diastólico final (EDV) como promedio a tal volumen reducido durante un período de tiempo de al menos una hora.

La invención proporciona un sistema para tratar la disfunción cardiaca como se define en la reivindicación 1. Este sistema para tratar la disfunción cardiaca incluye un circuito de estimulación y al menos un controlador. El circuito de estimulación está configurado para suministrar un impulso de estimulación a al menos una cámara cardíaca del corazón de un paciente. El al menos un controlador está configurado para ejecutar el suministro de un patrón de estimulación de impulsos de estimulación a la al menos una cámara cardíaca. Al menos uno de los impulsos de estimulación tiene una primera configuración de estimulación configurada para reducir al menos uno de entre el volumen sistólico final (ESV) y el volumen diastólico final (EDV) en el corazón, y al menos uno de los impulsos de estimulación tiene una segunda configuración de estimulación diferente de la primera configuración de estimulación. El patrón de estimulación, según se define en la reivindicación 1, está configurado para reducir el al menos uno de entre el volumen sistólico final (ESV) y el volumen diastólico final (EDV) al menos en un 5 % y para mantener el al menos uno de entre el volumen sistólico final (ESV) y el volumen diastólico final (EDV) como promedio a tal volumen reducido durante un período de tiempo de al menos una hora.

Las ventajas de la presente invención serán o resultarán evidentes para un experto en la materia tras el examen de las siguientes figuras y descripción detallada.

Breve descripción de los dibujos

Las realizaciones pueden entenderse mejor con referencia a los siguientes dibujos y la descripción. Los componentes de las figuras no están necesariamente a escala, sino que se hace hincapié en ilustrar los principios de las realizaciones. Además, en las figuras, los mismos números de referencia designan partes correspondientes en las diferentes vistas.

La figura 1 es un gráfico que ilustra un cambio en el volumen sistólico final (ESV) desde el valor de referencia (BL) en función del tiempo de activación, de acuerdo con una realización;
La figura 2 es un gráfico que ilustra un cambio en el volumen diastólico final (EDV) desde el valor de referencia (BL) en función del tiempo de activación, de acuerdo con una realización;
La figura 3 es un gráfico que ilustra un cambio en la fracción de expulsión (EF) desde el valor de referencia (BL) en función del tiempo de activación, de acuerdo con una realización;
La figura 4 es un gráfico que ilustra un cambio en el volumen sistólico final (ESV) desde el valor de referencia (BL) en función del tiempo de activación durante un período más largo (aproximadamente veinticuatro meses), de acuerdo con una segunda realización;
La figura 5 es un gráfico que ilustra un cambio en el volumen diastólico final (EDV) desde el valor de referencia (BL) en función del tiempo de activación durante el período más largo (aproximadamente veinticuatro meses), de acuerdo con la segunda realización;
La figura 6 es un gráfico que ilustra un cambio en la fracción de expulsión (EF) desde el valor de referencia (BL) en función del tiempo de activación durante el período más largo (aproximadamente veinticuatro meses), de acuerdo con la segunda realización;
La figura 7 es un organigrama que ilustra un método ejemplar para tratar la disfunción cardiaca; y

La figura 8 es un dibujo esquemático que ilustra un sistema ejemplar para tratar la disfunción cardiaca, que puede realizar uno o más de los métodos descritos en este documento, tal como el método de la figura 7.

Descripción detallada

Un ciclo de contracción cardíaca saludable incluye dos fases: una sístole y una diástole. La sístole es un período de contracción cardíaca que comienza con la contracción ventricular. La sístole hace que la sangre sea expulsada del corazón hacia el sistema vascular. Al final de esta contracción, los músculos cardíacos se relajan. Este período de relajación es la diástole. Durante la diástole, el corazón se llena pasivamente de sangre procedente del sistema vascular y, al final de la diástole, las aurículas se contraen y proporcionan un llenado adicional al ventrículo. En consecuencia, al final de la diástole y justo antes de que el corazón comience a contraerse, el volumen de sangre cardíaca alcanza un volumen máximo. Este volumen máximo es el volumen diastólico final (EDV). Al final de la sístole, cuando la contracción termina y el llenado cardíaco está a punto de comenzar, el volumen sanguíneo cardíaco alcanza un valor mínimo. Este volumen mínimo es el volumen sistólico final (ESV). La cantidad de sangre expulsada en un latido del corazón se conoce como volumen sistólico (SV) y es igual a la diferencia entre el volumen diastólico final (EDV) y el volumen sistólico final (ESV). La fracción de expulsión (EF) es la fracción de sangre que expulsa el corazón (es decir, SV dividido por EDV).

La remodelación cardíaca es un fenómeno que resulta de la carga o lesión cardíaca y es un determinante aceptado del curso clínico de una insuficiencia cardíaca (HF). Se manifiesta clínicamente como cambios en el tamaño, la forma y la función del corazón.

Como resultado del daño al corazón, se manifiestan patrones de tensión anormales en el corazón, y las células que experimentan una tensión alta sufren hipertrofia y cierta pérdida de función. Esto afecta a la función cardíaca y a los parámetros de la tensión arterial y, como consecuencia, las vías neuronales y/u hormonales se activan en un intento por compensar el daño cardíaco. Por ejemplo, una contracción deficiente da como resultado un volumen sistólico final alto (ESV) y, por tanto, una reducción del volumen sistólico (SV). Esto también puede llevar a un aumento en el volumen diastólico final (EDV). A medida que aumentan los volúmenes cardíacos, también lo hace la tensión de pared en el corazón, como se conoce por la Ley de Laplace. Según la ley, un ventrículo dilatado requiere más tensión en la pared para generar la misma presión que un ventrículo más pequeño. Este aumento de tensión aumenta la estimulación simpática y la secreción de vasopresina (hormona antidiurética o ADH). Se sabe que la vasopresina contrae los vasos sanguíneos y aumenta la frecuencia cardíaca, lo que provoca un aumento de la tensión arterial y un aumento del consumo de oxígeno por parte de las células del músculo cardíaco. Sin embargo, esto también provoca un aumento adicional de la tensión cardíaca, ya que el corazón late más rápido y en cada sístole necesita expulsar sangre contra un sistema que muestra una mayor resistencia. Este aumento de la tensión puede provocar una hipertrofia adicional y una mayor pérdida de función. Por lo tanto, entra en juego un círculo vicioso en el que los intentos del sistema cardiovascular de reducir el efecto del tejido dañado provocan una reducción adicional del rendimiento cardíaco.

Se han realizado muchos experimentos para desarrollar dispositivos y métodos para tratar la insuficiencia cardíaca, incluidos, por ejemplo, dispositivos destinados a controlar mecánicamente volúmenes cardíacos:

La patente US 7.651.461 de Alferness *et al*., titulada “Cardiac Support with Metallic Structure”, describe una funda “configurada para rodear el miocardio” que “proporciona una menor expansión de la pared del corazón durante la diástole al aplicar superficies restrictivas al menos en aspectos diametralmente opuestos del corazón; y
La patente US 7.618.364 de Walsh *et al*., titulada “Cardiac Wall Tensión Relief Device and Method”, establece que “[i] se cree que tal resistencia disminuye la tensión de pared en el corazón” y permite que se remodele beneficiosamente un corazón enfermo”.

Interferir en el llenado cardíaco puede reducir la tensión arterial en pacientes hipertensos. Una opción para interferir en el llenado cardíaco y reducir la tensión arterial puede ser reducir o incluso eliminar la patada auricular. La patada auricular puede proporcionar un impulso relativamente pequeño al llenado ventricular (10-30 %) causado por la contracción auricular antes de que se cierre una válvula auriculoventricular (AV) entre la aurícula y el ventrículo. Una vez que el ventrículo comienza a contraerse, se acumula presión en el ventrículo y hace que la válvula AV se cierre pasivamente. Los inventores también descubrieron que cuando se efectúa un tratamiento que reduce o incluso elimina la patada auricular, el sistema cardiovascular actúa para adaptarse al cambio y devolver los valores de rendimiento a los que se produjeron antes de que comenzara el tratamiento. Las publicaciones internacionales WO2015/094401 y WO2014/100429, ambas de Mika *et al*., describen, entre otros, métodos y sistemas que proporcionan patrones de estimulación de impulsos de estimulación que comprenden impulsos configurados para reducir o prevenir la patada auricular y también reducir o incluso eliminar la adaptación del sistema cardiovascular a la reducción de la tensión arterial. La reducción de adaptación se puede lograr reduciendo la respuesta neurohormonal a cambios en la presión generada y el estiramiento usando patrones específicos.

Por otro lado, los pacientes con insuficiencia cardíaca, típicamente (aunque no exclusivamente) tienen valores de tensión arterial que no son significativamente elevados. Por consiguiente, en algunos casos, puede ser preferible

reducir los volúmenes cardíacos (p. ej., al menos uno entre el volumen diastólico final y el volumen sistólico final) y/o reducir la tensión cardíaca sin afectar significativamente a la tensión arterial.

Los inventores han desarrollado métodos y sistemas de aplicación de estimulaciones cardíacas que producen resultados sorprendentes para satisfacer las necesidades de los pacientes con insuficiencia cardíaca. Las realizaciones proporcionan métodos y sistemas que pueden reducir la tensión detectada por los músculos cardíacos mediante la aplicación de estimulaciones cardíacas que reducen al menos uno de entre el volumen sistólico final (ESV) y el volumen diastólico final (EDV) sin afectar significativamente a la fracción de expulsión (EF) del corazón, y opcionalmente también sin afectar significativamente a la tensión arterial. Una reducción de tal tensión puede ser útil para revertir la remodelación cardíaca o al menos para ralentizar o incluso detener el proceso de remodelación. En algunas realizaciones, se puede configurar un patrón de estimulación para reducir una respuesta neurohormonal a cambios en la tensión sin afectar significativamente a la tensión arterial.

Opcionalmente, cuando a un paciente se le proporciona un dispositivo de estimulación cardíaca, se selecciona un patrón de estimulación basándose en la detección de uno o más de: al menos un parámetro relacionado con la tensión arterial (p. ej., una indicación de la tensión arterial antes del tratamiento y/o durante el tratamiento) y al menos un parámetro relacionado con la tensión cardíaca y/o el volumen (p. ej., una medición de la presión dentro de una cámara y/o información derivada de un ecocardiograma). Estos parámetros pueden usarse para ajustar una o más de las propiedades de uno o más (o dos o más) impulsos en un patrón de impulsos y/o la proporción entre impulsos que tienen diferentes configuraciones y/o el orden de los impulsos en el patrón. Opcionalmente, la reducción de al menos uno de entre el volumen diastólico final (EDV) y el volumen sistólico final (ESV) suprime la estimulación simpática, por ejemplo, mediante al menos uno de los siguientes: reducir la tensión de pared y, por tanto, reducir o eliminar la activación de las vías simpáticas implicadas en la adaptación del sistema cardiovascular a los cambios.

Opcionalmente, un dispositivo está configurado para recibir información de retroalimentación con respecto a uno o más del al menos un parámetro relacionado con la tensión arterial y al menos un parámetro relacionado con la tensión cardíaca/volumen. Esto se puede realizar periódicamente (p. ej., en una medición periódica tal como una revisión periódica) y/o de forma continua (p. ej., con un sensor integrado o asociado). La información puede recibirse, por ejemplo, mediante comunicación con un usuario a través de una interfaz de entrada y/o mediante comunicación con dispositivos implantados y/o externos. Más detalles de dispositivos adecuados se describen a continuación con referencia a la figura 8.

Configuración de estimulación significa uno o más parámetros de uno o más impulsos de estimulación suministrados en un solo ciclo cardíaco. Por ejemplo, estos parámetros pueden incluir uno o más de: un intervalo de tiempo entre impulsos eléctricos que se incluyen en un solo impulso de estimulación (p. ej., retardo AV), un período de suministro con respecto al ritmo natural del corazón, la duración de un impulso de estimulación o una parte de este, y el sitio de suministro entre dos o más cámaras. En algunas realizaciones, una configuración de impulso incluye aplicar un impulso de excitación a un ventrículo, programado en sincronización con la actividad natural de una aurícula del corazón. En algunas realizaciones, una configuración de impulso incluye aplicar un impulso de excitación a una aurícula programada en sincronización con la actividad natural de un ventrículo del corazón. En algunas realizaciones, una configuración de impulso incluye aplicar un impulso de excitación a cada uno de un ventrículo y una aurícula.

Un patrón de estimulación puede incluir una serie de impulsos que tienen configuraciones de estimulación idénticas o un patrón de estimulación puede incluir múltiples impulsos, teniendo cada uno diferentes configuraciones de estimulación. Por ejemplo, un patrón de estimulación puede tener uno o más impulsos con una primera configuración y uno o más impulsos con una segunda configuración que es diferente de la primera configuración. Cuando se indica que un patrón de estimulación tiene una configuración, se entiende que un patrón de estimulación puede incluir al menos un impulso de estimulación con esa configuración. También se entiende que, en algunas realizaciones, un patrón de estimulación puede incluir uno o más ciclos cardíacos en los que no se suministra ningún impulso de estimulación, en cuyo caso se puede considerar que el impulso o los impulsos se suministran en energía cero. Un patrón de estimulación puede incluir una pluralidad de impulsos idénticos o una secuencia de impulsos que incluye dos o más configuraciones diferentes. Dos secuencias de estimulación en un patrón pueden diferir en el orden de los impulsos proporcionados dentro de una configuración. Opcionalmente, dos o más secuencias de estimulación pueden diferir en sus duraciones (en tiempo y/o número de latidos). En algunas realizaciones, un patrón de estimulación puede incluir impulsos con configuraciones de reducción de la tensión arterial (BPR). En algunas realizaciones, un patrón de estimulación puede incluir impulsos que no tengan configuraciones de BPR.

Resultados experimentales

En un experimento de acuerdo con una primera realización, se estimuló el ventrículo y la aurícula del corazón de una pluralidad de pacientes utilizando un patrón de estimulación que incluía de 9 a 10 impulsos con una primera configuración de estimulación (según la cual el ventrículo se estimuló de 40 a 90 milisegundos después de la activación auricular) y de 1 a 2 impulsos con una segunda configuración de estimulación (según la cual el ventrículo se estimuló de 100 a 180 milisegundos después de la activación auricular). Los impulsos que tenían la primera configuración de estimulación redujeron la patada auricular, mientras que los impulsos que tenían la segunda configuración de estimulación no lo hicieron. El patrón de estimulación se aplicó de forma continua durante un período de hasta

aproximadamente seis meses. Los cambios en el volumen sistólico final (ESV), el volumen diastólico final (EDV) y la fracción de expulsión (EF) se obtuvieron de los datos del ecocardiograma.

Antes del tratamiento, se midieron el volumen sistólico final (ESV) y el volumen diastólico final (EDV) y se calculó la fracción de expulsión (EF) para proporcionar valores de referencia (BL) para cada paciente. A partir de entonces, se obtuvieron los mismos valores aproximadamente uno, dos, tres y seis meses después de iniciado el tratamiento, y se calculó el cambio desde el valor de referencia (BL) para cada paciente. Cada una de las figuras 1-3 representa los resultados obtenidos para una pluralidad de pacientes (N), como se indica en los gráficos. El número (N) de pacientes incluye solo datos para los cuales un análisis de laboratorio central determinó que el ecocardiograma era adecuado para la medición. Los valores de referencia fueron aproximadamente 110 ml para el volumen diastólico, aproximadamente 45 ml para el volumen sistólico y aproximadamente un 62 % para la fracción de expulsión.

Tal como se muestra en las figuras 1-3, durante un período de hasta aproximadamente seis meses, el volumen sistólico final (ESV) disminuyó aproximadamente 7 ml (aproximadamente un 15 %), el volumen diastólico final (EDV) disminuyó aproximadamente 20 ml (aproximadamente un 17 %) y la fracción de expulsión (EF) disminuyó ligeramente (aproximadamente un 2 % de disminución). Esto significa que la tensión muscular se redujo (debido al menor volumen de sangre en las cámaras), mientras que la eficiencia cardiaca (como lo muestra la fracción de expulsión (EF)) permaneció casi sin cambios. Una reducción de la tensión actúa contra el círculo vicioso del corazón en el que la tensión cardíaca juega un papel importante, especialmente cuando la fracción de expulsión (EF) no se reduce significativamente y, por tanto, se previene la remodelación o al menos se reduce su ritmo de progreso. Las observaciones experimentales sugieren que se pueden obtener efectos beneficiosos en un período más corto, por ejemplo, reducir al menos uno de entre el volumen sistólico final (ESV) y el volumen diastólico final (EDV) al menos en un 5 % y mantener al menos uno de entre el volumen sistólico final (ESV) y el volumen diastólico final (EDV) como promedio a tal volumen reducido durante un período de tiempo de al menos una hora. En particular, de acuerdo con la ley de Laplace, la presión (P) es directamente proporcional a la tensión de pared (T) e inversamente proporcional al radio (R), de modo que $P \propto T/R$. Esto significa que, siempre que la presión (P) se mantenga fundamentalmente constante, la tensión de pared (T) es una función directa del radio (R). El volumen cardíaco (V) a su vez es una función de R^3, por lo que T es una función directa de $V^{1/3}$. Por lo tanto, cuando V disminuye aproximadamente un 20 %, R disminuye aproximadamente un 7 %, al igual que T. Es decir, una disminución del 20 % en V es $(0,8 \times V)$, y $(0,8)^{1/3}$ es igual a 0,93, lo que da como resultado $(0,93 \times R)$, o una disminución de un 0,07 (o un 7 %) en R. Extendiendo este análisis a la reducción de al menos un 5 % sugerida por las observaciones experimentales, cuando V disminuye aproximadamente un 5 %, R disminuye aproximadamente un 2 %, y también T.

Las figuras 4-6 ilustran un segundo conjunto de resultados experimentales de acuerdo con una segunda realización, durante un período más largo de tiempo de activación (aproximadamente veinticuatro meses), e incluye un mayor número de pacientes. De manera similar a la primera realización, en el experimento de la segunda realización, se estimuló el ventrículo y la aurícula del corazón de una pluralidad de pacientes utilizando un patrón de estimulación que incluía de 9 a 10 impulsos con una primera configuración de estimulación (según la cual se estimuló el ventrículo de 40 a 90 milisegundos después de la activación auricular) y de 1 a 2 impulsos con una segunda configuración de estimulación (según la cual el ventrículo se estimuló de 100 a 180 milisegundos después de la activación auricular). Los impulsos que tenían la primera configuración de estimulación redujeron la patada auricular, mientras que los impulsos que tenían la segunda configuración de estimulación no lo hicieron. El patrón de estimulación se aplicó de forma continua durante un período de hasta aproximadamente veinticuatro meses. Los cambios en el volumen sistólico final (ESV), el volumen diastólico final (EDV) y la fracción de expulsión (EF) se obtuvieron de los datos del ecocardiograma.

Antes del tratamiento, se midieron el volumen sistólico final (ESV) y el volumen diastólico final (EDV) y se calculó la fracción de expulsión (EF) para proporcionar valores de referencia (BL) para cada paciente. A partir de entonces, se obtuvieron los mismos valores ocho veces después de que comenzó el tratamiento, y se calculó el cambio desde el valor de referencia (BL) para cada paciente. Los ocho momentos fueron aproximadamente los siguientes meses después de iniciado el tratamiento: uno, dos, tres, seis, doce, dieciocho y veinticuatro. Cada una de las figuras 4-6 representa los resultados obtenidos para una pluralidad de pacientes (N), como se indica en los gráficos. El número (N) de pacientes incluye solo datos para los cuales un análisis de laboratorio central determinó que el ecocardiograma era adecuado para la medición. Los valores de referencia fueron aproximadamente 115 ml para el volumen diastólico y aproximadamente 40 ml para el volumen sistólico.

Tal como se muestra en las figuras 4-6, durante un período de hasta aproximadamente veinticuatro meses, el volumen sistólico final (ESV) y el volumen diastólico final (EDV) permanecieron en niveles reducidos, con valores a los veinticuatro meses disminuidos aproximadamente un 9 % y un 8 %, respectivamente, mientras que la fracción de expulsión (EF) inicialmente disminuyó de manera ligera e insignificante, y luego aumentó de manera constante (hasta aproximadamente un 2 % de aumento a los veinticuatro meses). Esto significa que la tensión muscular se redujo (debido al menor volumen de sangre en las cámaras), mientras que la eficiencia cardiaca (como lo muestra la fracción de expulsión (EF)) mejoró ligeramente. Una reducción de la tensión actúa contra el círculo vicioso del corazón en el que la tensión cardíaca juega un papel importante, especialmente cuando mejora la fracción de expulsión (EF) y, por tanto, se previene la remodelación o al menos se reduce su ritmo de progreso. Por tanto, los datos a largo plazo de las figuras 4-6 demuestran un ligero aumento en la fracción de expulsión (~60 %) con función cardíaca global normal

durante un período de veinticuatro meses, lo que sugiere una tendencia hacia la mejora continua de la función cardíaca más allá de ese plazo más largo. Por tanto, en las realizaciones, se puede configurar un patrón de estimulación para reducir el al menos uno de entre el volumen sistólico final (ESV) y el volumen diastólico final (EDV) al menos en un 5 % y mantener el al menos uno de entre el volumen sistólico final (ESV) y el volumen diastólico final (EDV) como promedio a tal volumen reducido durante un período de tiempo de al menos una hora, que incluye hasta tres meses, veinticuatro meses o incluso más.

A la luz de los resultados experimentales, las realizaciones proporcionan métodos y sistemas para tratar la disfunción cardiaca. Un método para tratar la disfunción cardiaca puede incluir suministrar un patrón de estimulación de impulsos de estimulación a al menos una cámara cardíaca de un corazón. Al menos uno de los impulsos de estimulación puede tener una primera configuración de estimulación configurada para reducir al menos uno de entre el volumen sistólico final (ESV) y el volumen diastólico final (EDV) en el corazón y al menos uno de los impulsos de estimulación puede tener una segunda configuración de estimulación diferente de la primera configuración de estimulación. El patrón de estimulación puede configurarse para reducir el al menos uno de entre el volumen sistólico final (ESV) y el volumen diastólico final (EDV) al menos en un 5 % y mantener el al menos uno de entre el volumen sistólico final (ESV) y el volumen diastólico final (EDV) como promedio a tal volumen reducido durante un período de tiempo de al menos una hora.

La figura 7 ilustra un método 700 para tratar una disfunción cardiaca que incluye suministrar un patrón de estimulación de impulsos de estimulación a al menos una cámara cardíaca de un corazón. Tal como se muestra, en el paso 702, el método puede comenzar suministrando al menos un impulso de estimulación que tenga una primera configuración de estimulación configurada para reducir al menos uno de entre el volumen sistólico final (ESV) y el volumen diastólico final (EDV) en el corazón. En el paso 704, el método puede continuar suministrando al menos un impulso de estimulación que tenga una segunda configuración de estimulación diferente de la primera configuración de estimulación. Mediante el suministro del patrón de estimulación de impulsos de estimulación de los pasos 702 y 704, el método en el paso 706 reduce el volumen sistólico final (ESV) y/o el volumen diastólico final (EDV) al menos en un 5 % y en el paso 708 mantiene el volumen sistólico final reducido (ESV) y/o el volumen diastólico final reducido (EDV) como promedio a tal volumen reducido durante un período de tiempo prolongado (p. ej., al menos una hora).

El período de tiempo puede ser de al menos tres meses.

El método puede incluir un patrón de estimulación configurado para reducir la tensión cardíaca en al menos un 2 % y mantener la tensión cardíaca como promedio a tal tensión reducida durante el período de tiempo.

El método puede incluir un patrón de estimulación configurado para mantener la tensión arterial dentro de una presión promedio de ± 10 % en comparación con un valor de tensión arterial previo al tratamiento para el período de tiempo.

El método puede incluir un patrón de estimulación configurado para evitar la remodelación cardíaca en el paciente.

El método puede establecer que la primera configuración de estimulación esté configurada para reducir o prevenir la patada auricular en al menos un ventrículo y que al menos uno de los impulsos de estimulación tenga una segunda configuración de estimulación diferente de la primera configuración de estimulación.

El método puede establecer que la primera configuración de estimulación esté configurada para reducir el al menos uno de entre el volumen sistólico final (ESV) y el volumen diastólico final (EDV) al menos en un 5 % y la segunda configuración de estimulación está configurada para reducir una respuesta barorrefleja o adaptación a la reducción en el al menos uno de entre el volumen sistólico final (ESV) y el volumen diastólico final (EDV). En algunas realizaciones, el patrón de estimulación está configurado para no activar un barorreceptor del paciente.

El método puede establecer que el patrón de estimulación esté configurado para reducir una respuesta barorrefleja o adaptación a la reducción en el al menos uno de entre el volumen sistólico final (ESV) y el volumen diastólico final (EDV).

El método puede establecer que la primera configuración de estimulación esté configurada para reducir el al menos uno de entre el volumen sistólico final (ESV) y el volumen diastólico final (EDV) al menos en un 5 % y la segunda configuración de estimulación está configurada para reducir una respuesta neuronal o adaptación a la reducción en al menos uno de entre el volumen sistólico final (ESV) y el volumen diastólico final (EDV).

El método puede establecer que el patrón de estimulación esté configurado para reducir una respuesta neuronal o adaptación a la reducción en el al menos uno de entre el volumen sistólico final (ESV) y el volumen diastólico final (EDV).

El método puede establecer que la primera configuración de estimulación esté configurada para reducir el al menos uno de entre el volumen sistólico final (ESV) y el volumen diastólico final (EDV) al menos en un 5 % y la segunda configuración de estimulación está configurada para aumentar la secreción hormonal.

El método puede establecer que el patrón de estimulación esté configurado para aumentar la secreción hormonal.

El sistema de la presente invención establece que la primera configuración de estimulación comprenda estimular un ventrículo del corazón de 40 a 90 milisegundos después de la activación auricular.

El método puede establecer que la segunda configuración de estimulación comprenda estimular una aurícula del corazón para producir de ese modo estimulación auricular.

El sistema de la presente invención establece que la segunda configuración de estimulación comprenda estimular un ventrículo del corazón de 100 a 180 milisegundos después de la activación auricular.

El método puede establecer que la segunda configuración de estimulación comprenda permitir que se produzca un retardo AV natural.

El sistema puede establecer que el patrón de estimulación incluya al menos 4 latidos cardíacos consecutivos que tengan la primera configuración de estimulación por cada 1 latido cardíaco consecutivo que tenga la segunda configuración de estimulación.

El sistema puede establecer que el patrón de estimulación incluya al menos 8 latidos cardíacos consecutivos que tengan la primera configuración de estimulación por cada 1 latido cardíaco consecutivo que tenga la segunda configuración de estimulación.

El método puede establecer que el patrón de estimulación comprenda al menos un impulso de estimulación que tenga una tercera configuración de estimulación diferente de la primera y la segunda configuración de estimulación.

El método puede establecer que la disfunción cardiaca esté asociada a un aumento en al menos uno de entre el volumen sistólico final (ESV) y el volumen diastólico final (EDV).

El método puede establecer que la disfunción cardiaca sea insuficiencia cardíaca congestiva.

El método puede incluir además aplicar el patrón de estimulación en una configuración de patrón de estimulación durante un primer período, detectar al menos un parámetro indicativo de al menos uno de entre el volumen sistólico final (ESV), el volumen diastólico final (EDV), la tensión cardíaca y la tensión arterial durante el primer período, y ajustar la configuración de patrón de estimulación de acuerdo con la detección.

El método mencionado en el párrafo anterior puede establecer que el ajuste de patrón de estimulación incluya ajustar al menos una de entre la primera configuración de estimulación y la segunda configuración de estimulación.

Los métodos mencionados en los dos párrafos anteriores pueden establecer que el ajuste de la configuración de patrón de estimulación incluya ajustar al menos uno de entre el número y la proporción de al menos uno de entre los impulsos de estimulación que tienen la primera configuración de estimulación y los impulsos de estimulación que tienen la segunda configuración de estimulación dentro del patrón de estimulación.

La invención proporciona un sistema para tratar la disfunción cardiaca. El sistema incluye un circuito de estimulación configurado para suministrar un impulso de estimulación a al menos una cámara cardíaca del corazón de un paciente, y al menos un controlador configurado para ejecutar el suministro de un patrón de estimulación de impulsos de estimulación a la al menos una cámara cardíaca. Al menos uno de los impulsos de estimulación tiene una primera configuración de estimulación configurada para reducir al menos uno de entre el volumen sistólico final (ESV) y el volumen diastólico final (EDV) en el corazón y al menos uno de los impulsos de estimulación tiene una segunda configuración de estimulación diferente de la primera configuración de estimulación. El patrón de estimulación puede configurarse para reducir el al menos uno de entre el volumen sistólico final (ESV) y el volumen diastólico final (EDV) al menos en un 5 % y mantener el al menos uno de entre el volumen sistólico final (ESV) y el volumen diastólico final (EDV) como promedio a tal volumen reducido durante un período de tiempo de al menos una hora.

En otro aspecto del sistema, el al menos un controlador puede configurarse para recibir datos de entrada relacionados con al menos un parámetro detectado indicativo de al menos uno de entre el volumen sistólico final (ESV), el volumen diastólico final (EDV), la tensión cardíaca y la tensión arterial durante el período de tiempo y para ajustar la configuración de patrón de estimulación de acuerdo con el al menos un parámetro detectado.

En un aspecto adicional del sistema, el sistema puede comprender además al menos un sensor configurado para detectar el al menos un parámetro detectado y para comunicar los datos de entrada al al menos un controlador.

En un aspecto adicional del sistema, el al menos un controlador, el circuito de estimulación y el al menos un sensor pueden combinarse en un solo dispositivo.

La figura 8 ilustra una realización de un sistema 800 para tratar una disfunción cardiaca, que incluye un circuito de estimulación y al menos un controlador como se describe anteriormente. El sistema 800 puede fabricarse y tener componentes similares a un marcapasos cardíaco fundamentalmente como se conoce en la técnica con algunas modificaciones como se analiza en este documento. Opcionalmente, el sistema o dispositivo es implantable. Opcionalmente, el sistema comprende componentes que pueden proporcionar tratamientos eléctricos adicionales y/o alternativos del corazón (p. ej., desfibrilación). El sistema 800 puede configurarse para su implantación en el cuerpo de un paciente fundamentalmente como se conoce en la técnica para marcapasos implantables, opcionalmente con algunas modificaciones como se analiza en este documento.

El sistema 800 puede incluir un cuerpo biocompatible 51, uno o más controladores 52, una fuente de alimentación 53 y una unidad de telemetría 56. El cuerpo 51 puede comprender una carcasa para encerrar una pluralidad de componentes del sistema. El o los controladores 52 pueden configurarse para controlar el funcionamiento del sistema y pueden implementar cualquiera de las realizaciones y métodos descritos en este documento. Por ejemplo, el o los controladores 52 pueden controlar el suministro de impulsos de estimulación. En algunas realizaciones, la fuente de alimentación 53 puede incluir una batería. Por ejemplo, la fuente de alimentación 53 puede incluir una batería recargable. En algunas realizaciones, la fuente de alimentación 53 puede incluir una batería recargable por inducción. En algunas realizaciones, la unidad de telemetría 56 puede configurarse para comunicarse con una o más de las otras unidades y/o componentes. Por ejemplo, la unidad de telemetría 56 puede configurarse para comunicarse con un programador externo y/o una unidad de recepción para recibir datos grabados en el sistema 800 durante el funcionamiento.

En algunas realizaciones, el sistema 800 puede incluir uno o más electrodos y/o sensores. Los electrodos y/o sensores pueden integrarse en el sistema 800, fijarse al mismo y/o conectarse al mismo. En algunas realizaciones, los electrodos pueden incluir electrodos ventriculares 561 configurados para estimular al menos un ventrículo. Adicional o alternativamente, el sistema puede conectarse, opcionalmente mediante cables o de forma inalámbrica, a al menos una válvula artificial 562 implantada. Además, el sistema 800 puede comprender uno o más electrodos auriculares 57 para estimular una o más aurículas, y/o uno o más sensores auriculares 58 para detectar el inicio de la excitación auricular, y/o uno o más sensores 59 para proporcionar otros parámetros de retroalimentación (p. ej., un parámetro relacionado con la tensión arterial y un parámetro relacionado con la tensión cardíaca/volumen).

En algunas realizaciones, el o los sensores 59 pueden comprender uno o más sensores de presión, sensores eléctricos (p. ej., monitorización de ECG), sensores de flujo, sensores de frecuencia cardíaca, sensores de actividad y/o sensores de volumen. El o los sensores 59 pueden incluir sensores mecánicos y/o sensores electrónicos (p. ej., sensores de ultrasonidos, electrodos y/o transceptores de RF). En algunas realizaciones, los sensores 59 pueden comunicarse con el sistema 800 mediante telemetría.

En algunas realizaciones, el o los electrodos ventriculares 561 y/o el o los electrodos auriculares 57 pueden ser electrodos de estimulación estándar. El o los electrodos ventriculares 561 pueden colocarse con relación al corazón en posiciones conocidas en la técnica para la estimulación ventricular. Por ejemplo, el o los electrodos ventriculares se pueden colocar en y/o cerca de uno o más de los ventrículos. En algunas realizaciones, el o los electrodos auriculares 57 pueden fijarse en y/o cerca de una o más de las aurículas. En algunas realizaciones, el o los electrodos auriculares 57 pueden fijarse a la una o más aurículas en una o más posiciones seleccionadas para proporcionar una detección temprana de la excitación o despolarización auricular. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el o los electrodos auriculares 57 pueden fijarse a la aurícula derecha cerca del sitio del nodo sinoauricular (SA).

Una posición del electrodo o electrodos ventriculares 561 puede ser tal que la estimulación pueda reducir o minimizar la prolongación del QRS cuando se estimula el corazón, para reducir o incluso minimizar la disincronía. En algunas realizaciones, esta posición está en el tabique ventricular cerca del haz de His. El o los electrodos ventriculares 561 pueden colocarse adicional o alternativamente en el epicardio del corazón o en las venas coronarias. Se puede colocar más de un electrodo en los ventrículos para proporcionar estimulación biventricular, opcionalmente para reducir la disincronía.

El sistema 800 puede incluir un generador de impulsos, o circuito de estimulación, configurado para suministrar un impulso de estimulación a al menos una cámara cardíaca. El generador de impulsos, o circuito de estimulación, puede incluir algunas o todas las capacidades estándar de un marcapasos convencional. El controlador 52 puede configurarse para controlar el generador de impulsos o circuito de estimulación. El o los sensores auriculares 58 (y, opcionalmente, otros sensores de electrodos configurados para detectar otras cámaras cardiacas) se pueden conectar al sistema 800 a través de circuitos específicos que amplifican la actividad eléctrica del corazón y permiten muestrear y detectar la activación de la cámara específica. Se pueden configurar otros circuitos para proporcionar estimulación a un electrodo específico para estimular el corazón, creando una activación eléctrica que se propaga.

En algunas realizaciones, se pueden colocar uno o más sensores 59 adicionales en y/o sobre una o más de las aurículas y/o en y/o sobre uno o más de los ventrículos y/o en y/o sobre una o más ubicaciones diferentes que, opcionalmente, podrían ser adyacentes al corazón. Por ejemplo, se pueden colocar uno o más sensores en y/o dentro de la vena cava y/o en una o más arterias y/o dentro de una o más cámaras cardíacas. Estos sensores pueden medir la presión u otros indicadores tales como, por ejemplo, impedancia y/o flujo.

En algunas realizaciones, el controlador 52 puede comprender o ser un microprocesador alimentado por una fuente de alimentación 53. En algunas realizaciones, el sistema 800 puede comprender un reloj 54, por ejemplo, generado por un cristal. El sistema 800 puede comprender una memoria interna 55 y/o estar conectado a una memoria externa. Por ejemplo, el dispositivo puede conectarse a una memoria externa a través de la unidad de telemetría 56. En algunas realizaciones, la unidad de telemetría 56 puede configurarse para permitir la comunicación con dispositivos externos tales como un programador y/o uno o más de los sensores 59. Todas y cada una de las informaciones de retroalimentación y/o un registro del funcionamiento del dispositivo pueden almacenarse en la memoria interna 55 y/o ser transmitidos por la unidad de telemetría 56 a una unidad de memoria externa.

En algunas realizaciones, el controlador 52 puede funcionar de acuerdo con al menos una realización de un método descrito en el presente documento.

En algunas realizaciones, el sistema 800 puede comprender uno o más sensores para detectar uno o más parámetros de retroalimentación para controlar la aplicación del retardo AV y/o su magnitud.

De acuerdo con otras realizaciones, se describen sistemas y dispositivos adicionales adecuados para implementar los métodos presentados en este documento en la patente US 9.370.662 de Mika *et al.*, publicada el 21 de junio de 2016, por ejemplo, con referencia a las figuras 9 y 14 de esa patente.

REIVINDICACIONES

1. Sistema para el tratamiento de la disfunción cardíaca, que comprende:

un circuito de estimulación configurado para suministrar un impulso de estimulación a al menos una cámara cardíaca del corazón de un paciente; y
al menos un controlador (52) configurado para ejecutar el suministro de un patrón de estimulación de impulsos de estimulación a la al menos una cámara cardíaca,
en el que al menos uno de los impulsos de estimulación tiene una primera configuración de estimulación configurada para reducir al menos uno de entre el volumen sistólico final (ESV) y el volumen diastólico final (EDV) en el corazón y al menos uno de los impulsos de estimulación tiene una segunda configuración de estimulación diferente de la primera configuración de estimulación,
en el que el controlador (52) está dispuesto para suministrar el patrón de estimulación que tiene los impulsos de estimulación con la primera configuración de estimulación estimulando un ventrículo de 40 a 90 ms después de la activación auricular, y que tiene los impulsos de estimulación con la segunda configuración de estimulación estimulando el ventrículo de 100 a 180 ms después de la activación auricular, para reducir el al menos uno de entre el volumen sistólico final (ESV) y el volumen diastólico final (EDV) al menos en un 5 % y mantener el al menos uno de entre el volumen sistólico final (ESV) y el volumen diastólico final (EDV) como promedio a tal volumen reducido durante un periodo de tiempo de al menos una hora,
caracterizado por que el controlador está dispuesto para suministrar el patrón de estimulación que tiene los impulsos de estimulación con la primera configuración de estimulación y los impulsos de estimulación con la segunda configuración de estimulación para tener 9 o 10 impulsos con la primera configuración de estimulación y 1 o 2 impulsos con la segunda configuración de estimulación.

2. Sistema según la reivindicación 1, en el que el al menos un controlador (52) está configurado para recibir datos de entrada relacionados con al menos un parámetro detectado indicativo de al menos uno de entre el volumen sistólico final (ESV), el volumen diastólico final (EDV), la tensión cardíaca y la tensión arterial durante el período de tiempo, y para ajustar la configuración de patrón de estimulación de acuerdo con el al menos un parámetro detectado.

3. Sistema según la reivindicación 2, que comprende además al menos un sensor (58, 59) configurado para detectar el al menos un parámetro detectado y para comunicar los datos de entrada al al menos un controlador (52).

4. Sistema según la reivindicación 3, en el que el al menos un controlador (52), el circuito de estimulación y el al menos un sensor se combinan en un solo dispositivo.

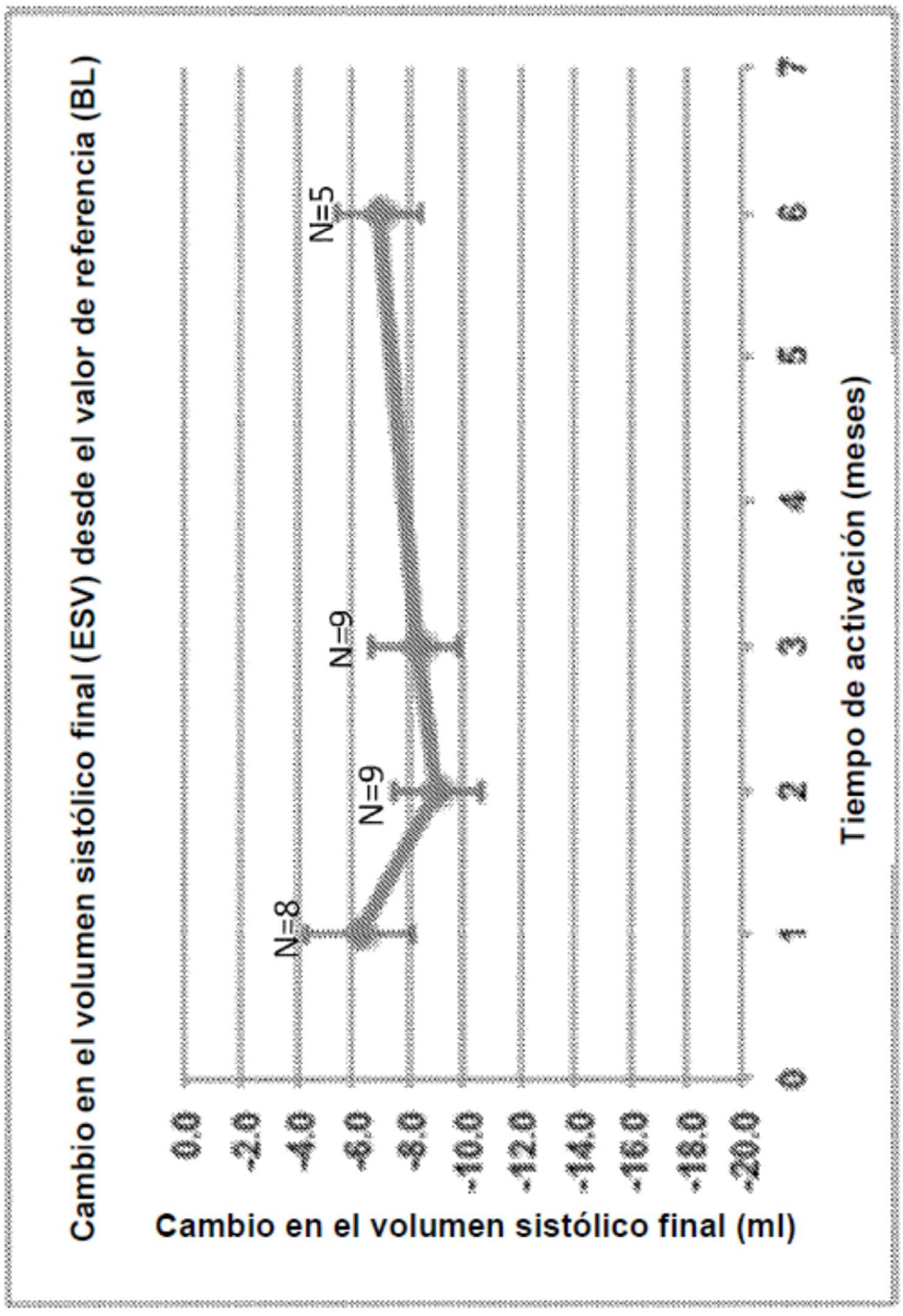
Cambio en el volumen sistólico final (ESV) desde el valor de referencia (BL)
Cambio en el volumen sistólico final (ml)
0,0
-2,0
-4,0
-6,0
-8,0
-10,0
-12,0
-14,0
-16,0
-18,0
-20,0
0
1
2
3
4
5
6
7
Tiempo de activación (meses)
N=8
N=9
N=9
N=5

FIG. 1

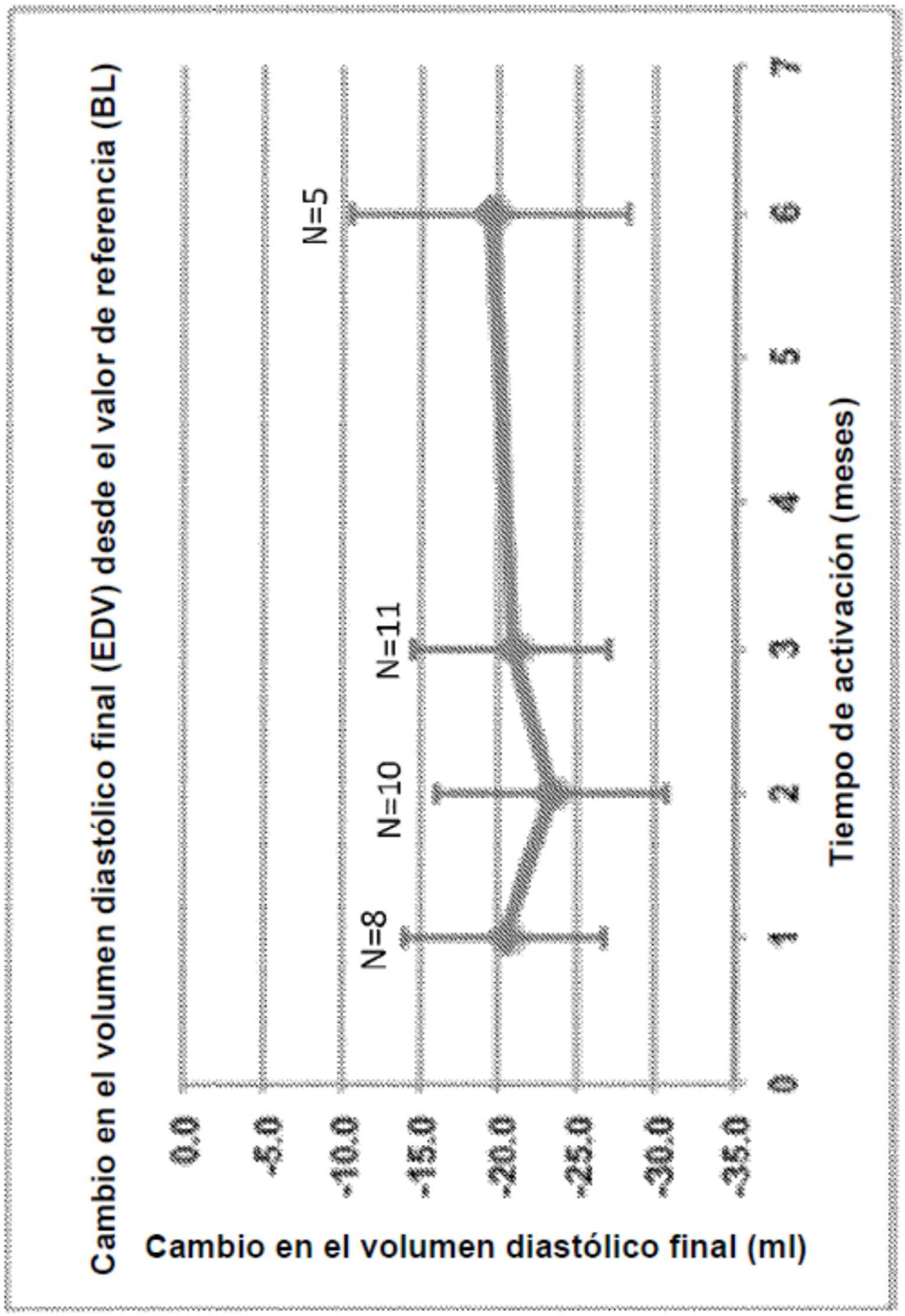
Cambio en el volumen diastólico final (EDV) desde el valor de referencia (BL)
0.0
-5.0
-10.0
-15.0
-20.0
-25.0
-30.0
-35.0
N=8
N=10
N=11
N=5
0
1
2
3
4
5
6
7
Tiempo de activación (meses)
Cambio en el volumen diastólico final (ml)

FIG. 2

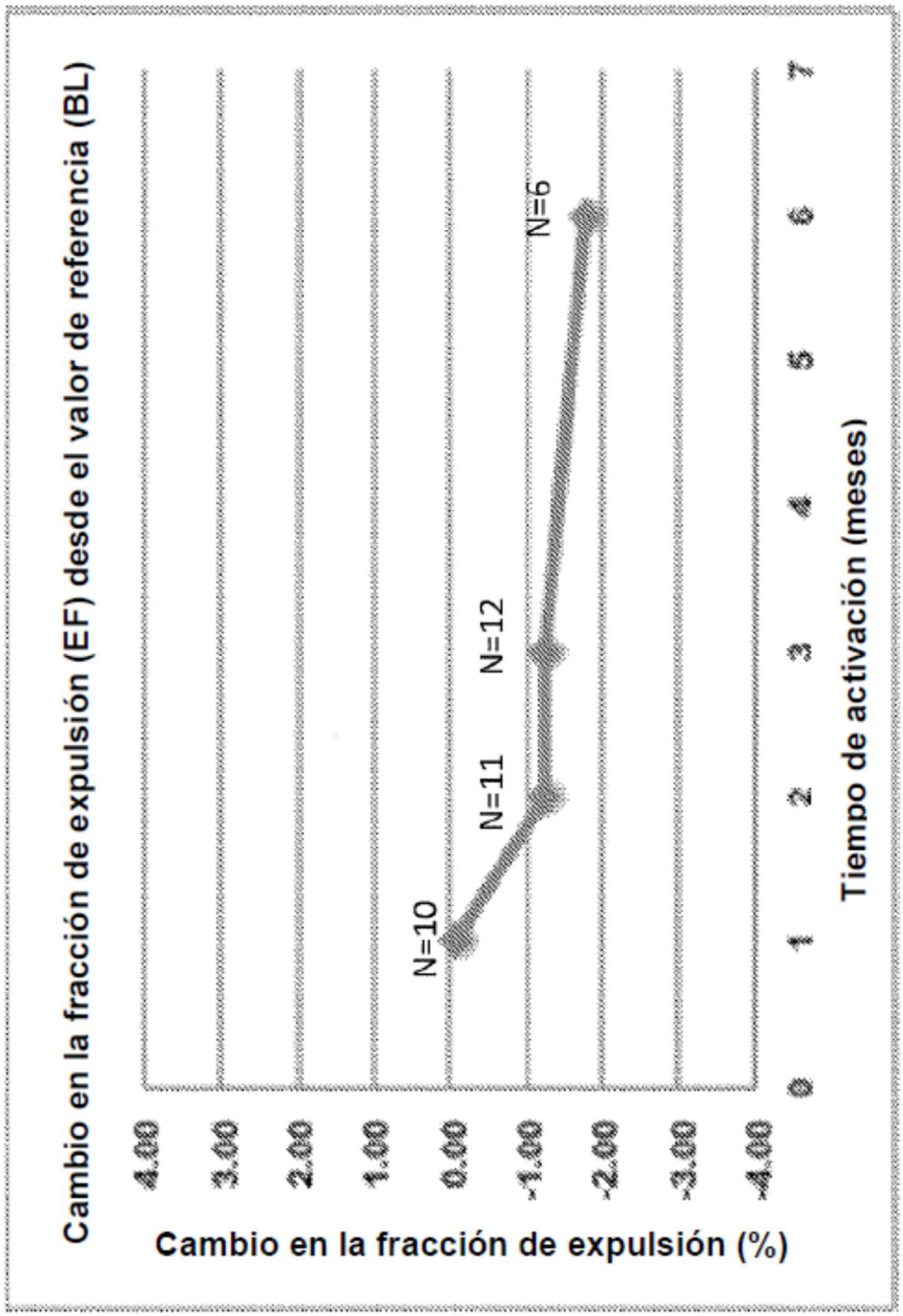
Cambio en la fracción de expulsión (EF) desde el valor de referencia (BL)
Cambio en la fracción de expulsión (%)
4.00
3.00
2.00
1.00
0.00
-1.00
-2.00
-3.00
-4.00
0
1
2
3
4
5
6
7
Tiempo de activación (meses)
N=10
N=11
N=12
N=6

FIG. 3

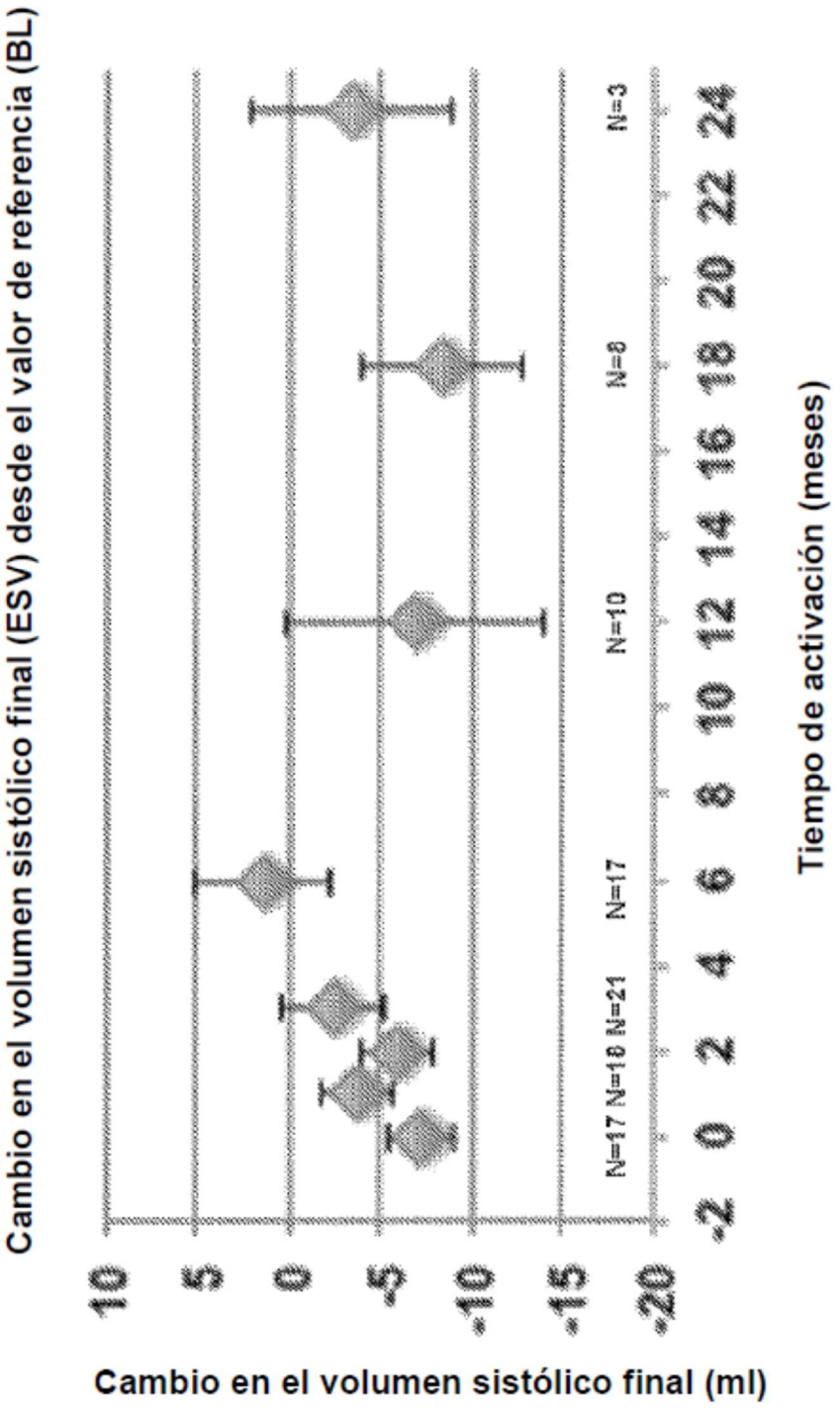
Cambio en el volumen sistólico final (ESV) desde el valor de referencia (BL)
10
5
0
-5
-10
-15
-20
-2 0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24
Tiempo de activación (meses)
N=17 N=18 N=21 N=17 N=10 N=8 N=3
Cambio en el volumen sistólico final (ml)

FIG. 4

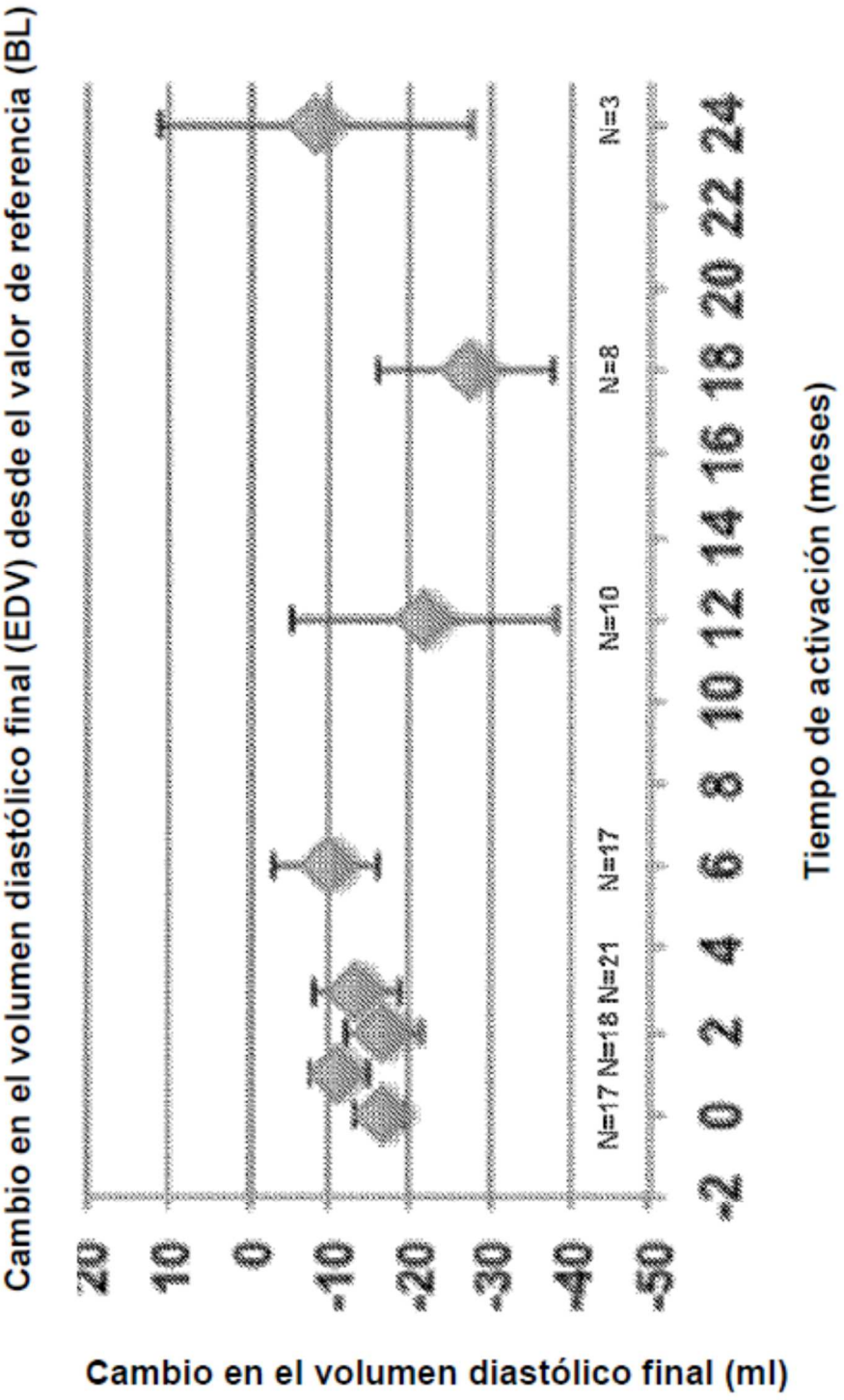
Cambio en el volumen diastólico final (EDV) desde el valor de referencia (BL)
20
10
0
-10
-20
-30
-40
-50
Cambio en el volumen diastólico final (ml)
-2 0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24
Tiempo de activación (meses)
N=17 N=18 N=21 N=17 N=10 N=8 N=3

FIG. 5

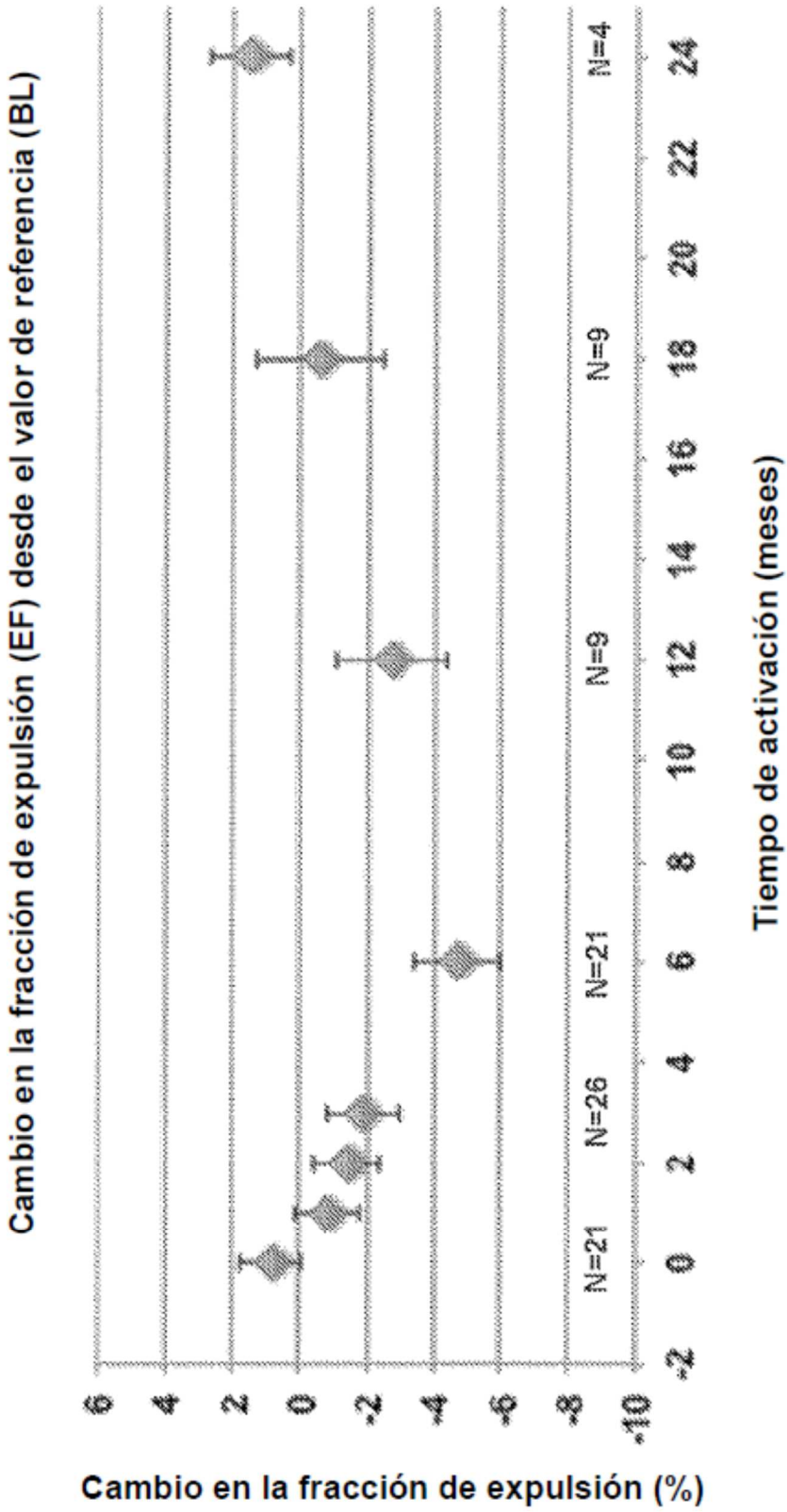
Cambio en la fracción de expulsión (EF) desde el valor de referencia (BL)
6
4
2
0
-2
-4
-6
-8
-10
N=21
N=26
N=21
N=9
N=9
N=4
-2
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
Tiempo de activación (meses)
Cambio en la fracción de expulsión (%)

FIG. 6

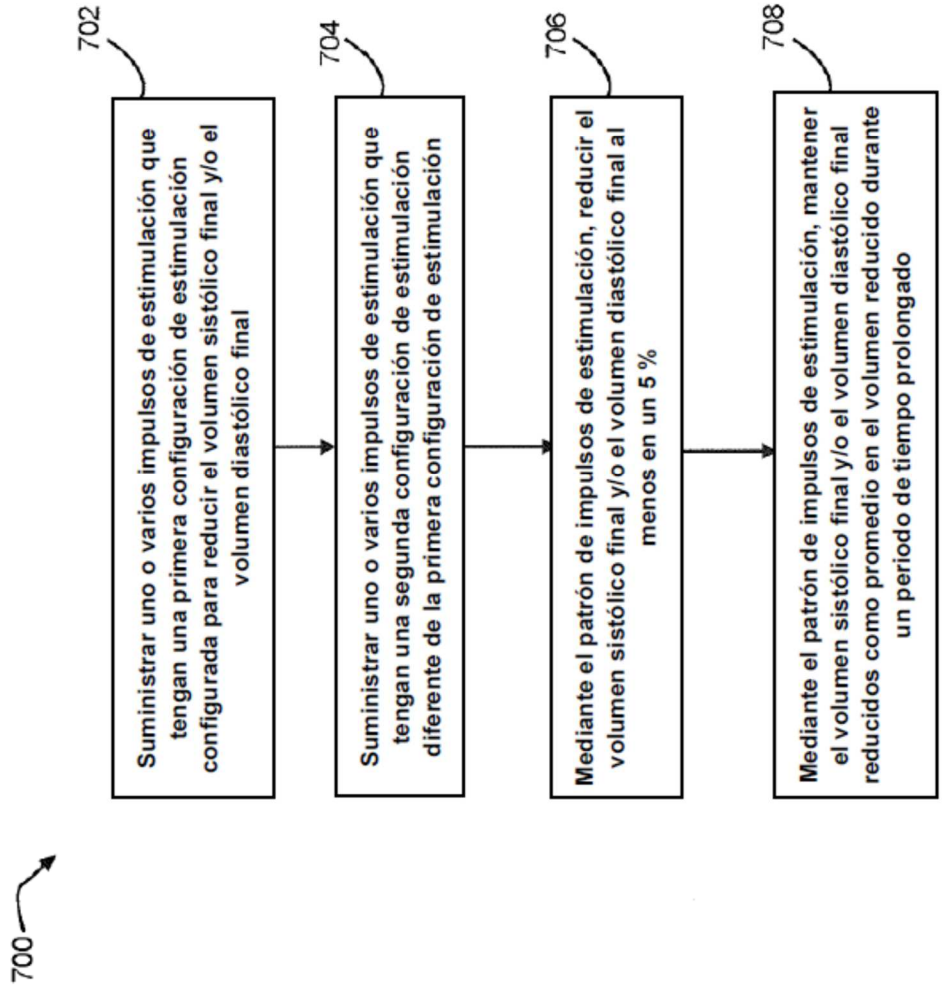
700
702
Suministrar uno o varios impulsos de estimulación que tengan una primera configuración de estimulación configurada para reducir el volumen sistólico final y/o el volumen diastólico final
704
Suministrar uno o varios impulsos de estimulación que tengan una segunda configuración de estimulación diferente de la primera configuración de estimulación
706
Mediante el patrón de impulsos de estimulación, reducir el volumen sistólico final y/o el volumen diastólico final al menos en un 5 %
708
Mediante el patrón de impulsos de estimulación, mantener el volumen sistólico final y/o el volumen diastólico final reducidos como promedio en el volumen reducido durante un periodo de tiempo prolongado

FIG. 7

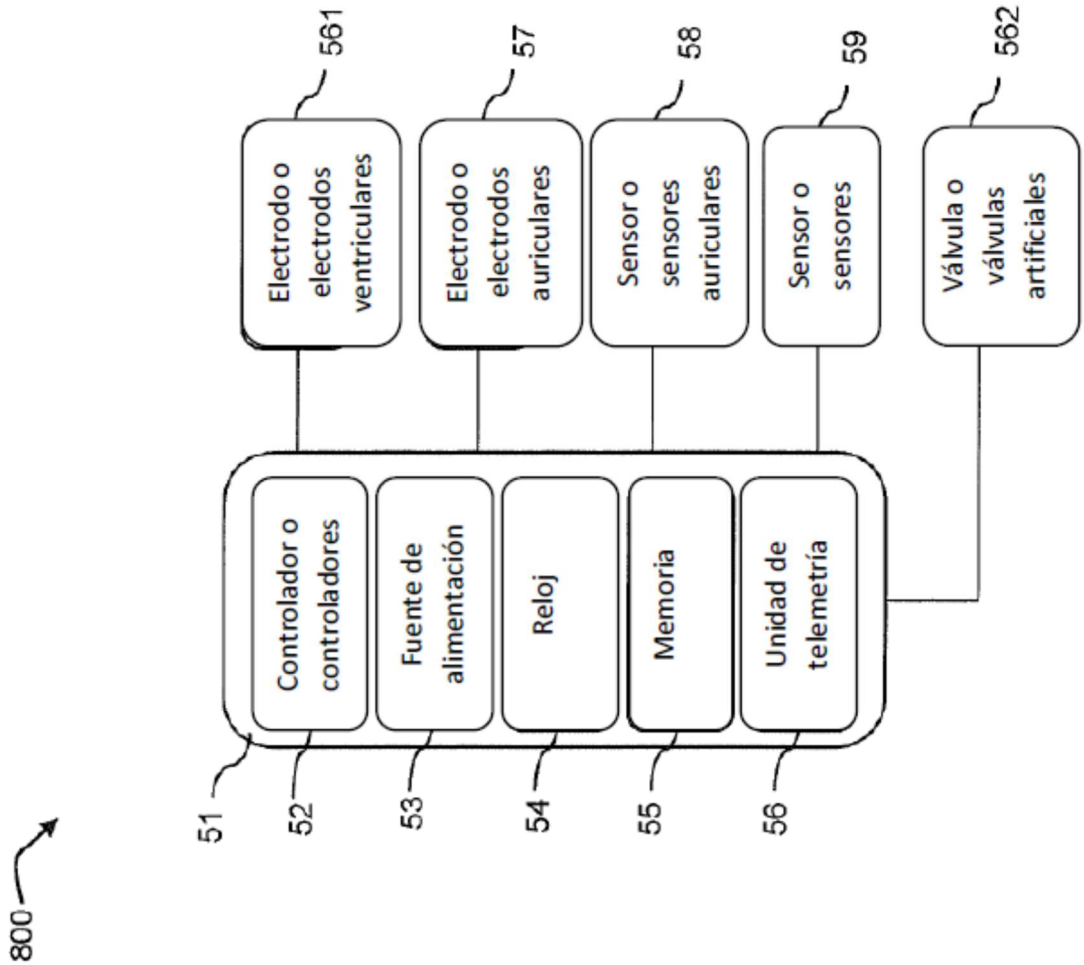
800
51
52
53
54
55
56
Controlador o controladores
Fuente de alimentación
Reloj
Memoria
Unidad de telemetría
561
57
58
59
562
Electrodo o electrodos ventriculares
Electrodo o electrodos auriculares
Sensor o sensores auriculares
Sensor o sensores
Válvula o válvulas artificiales

FIG. 8