



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 460**

51 Int. Cl.:
A61N 1/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **05806045 .0**

96 Fecha de presentación : **05.10.2005**

97 Número de publicación de la solicitud: **1802370**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **04.07.2007**

54 Título: **Aparato para neuromodulación renal.**

30 Prioridad: **05.10.2004 US 616254 P**
02.11.2004 US 624793 P
13.05.2005 US 129765

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.06.2011

73 Titular/es: **Ardian, Inc.**
199 Jefferson Drive
Menlo Park, California 91025, US

72 Inventor/es: **Deem, Mark;**
Gifford, Hanson, III;
Demarais, Denise;
Sutton, Douglas;
Thai, Erik;
Gelfand, Mark y
Levin, Howard, R.

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 361 460 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Aparato para neuromodulación renal

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a equipos para neuromodulación renal. Más particularmente, la presente invención se refiere a equipos para conseguir una neuromodulación renal por medio de un campo eléctrico de pulsos y/o electroporación o electrofusión.

Antecedentes

10 El fallo cardiaco congestivo ("CHF") es una condición que sucede cuando el corazón se daña y reduce el flujo sanguíneo a los órganos del cuerpo. Si el flujo sanguíneo disminuye suficientemente, la función del riñón llega a quedar impedida y da como resultado la retención de fluidos, secreciones hormonales anormales y un incremento en la constricción de los vasos sanguíneos. Estos resultados aumentan la carga de trabajo cardiaca y disminuyen adicionalmente la capacidad del corazón para bombear sangre a través del riñón y del sistema circulatorio.

15 Esta capacidad reducida reduce adicionalmente el flujo sanguíneo al riñón, que a su vez reduce adicionalmente la capacidad del corazón. Se cree que la perfusión progresivamente decreciente del riñón es una causa principal no cardiaca que perpetúa la espiral decreciente del CHF. Más aún, la sobrecarga de fluidos y los síntomas clínicos asociados resultantes de estos cambios fisiológicos son las causas predominantes de excesivos ingresos hospitalarios, una terrible calidad de vida e incontenibles costes para el sistema de cuidados de la salud debido al CHF.

20 En tanto que muchas enfermedades diferentes pueden dañar inicialmente el corazón, una vez que está presente, el CHF se divide en dos tipos: CHF Crónico y CHF Agudo (o crónico descompensado). El fallo cardiaco congestivo crónico es una enfermedad a largo plazo, de progresión lenta, degenerativa. A través de los años, el fallo cardiaco congestivo crónico conduce a insuficiencia cardiaca. El CHF crónico se clasifica clínicamente por la capacidad de los pacientes para ejercitar o realizar actividades normales de la vida diaria (tal como se define por la Clase Funcional de la New York Heart Association). Los pacientes con CHF crónico se gestionan normalmente sobre la base de
25 paciente externo, típicamente con fármacos.

Los pacientes con CHF crónicos pueden experimentar un deterioro abrupto, severo de la función cardiaca, denominada fallo cardiaco congestivo agudo, dando como resultado la incapacidad del corazón para mantener suficiente flujo sanguíneo y presión para mantener vivos los órganos vitales del cuerpo. Estos deterioros del CHF agudo pueden tener lugar cuando un estrés extra (tal como una infección o una sobrecarga excesiva de fluidos)
30 aumenta significativamente la carga de trabajo cardiaca en un paciente con CHF crónico estable. A diferencia de la progresión paulatina en etapas del CHF crónico, un paciente que sufre un CHF agudo puede deteriorarse desde incluso las etapas más tempranas del CHF hasta un colapso hemodinámico severo. Además, el CHF Agudo puede suceder después de unas horas o días tras un Infarto Agudo de Miocardio ("AMI"), que es un daño repentino, irreversible al músculo cardíaco, denominado comúnmente como un ataque al corazón.

35 Como se ha mencionado, los riñones juegan un papel significativo en la progresión del CHF, así como en el Fallo Renal Crónico ("CRF"), la Etapa Final de la Enfermedad Renal ("ESRD"), la hipertensión (patológicamente hipertensión sanguínea) y otras enfermedades cardio-renales. Las funciones del riñón se pueden resumir en tres grandes categorías: filtrado de la sangre y excreción de los productos de desecho generados por el metabolismo del cuerpo; regulación del equilibrio sódico o de sodio, agua, electrolitos y equilibrio ácido-base; y secreción de
40 hormonas para mantener el flujo sanguíneo de los órganos vitales. Sin la función adecuada de los riñones, un paciente sufrirá retención de agua, flujo urinario reducido y acumulación de toxinas de desecho en la sangre del cuerpo. Estas condiciones resultantes de la función renal reducida o del fallo renal (fallo del riñón) se cree que aumentan el trabajo del corazón. En un paciente con CHF, el fallo renal hará que el corazón se deteriore adicionalmente según aumenta la acumulación de agua y de las toxinas en la sangre debido a unos riñones que
45 funcionan defectuosamente y, a su vez, producen un daño adicional al corazón.

La unidad funcional principal de los riñones que está involucrada en la formación de la orina se denominan las "nefronas". Cada riñón consiste en aproximadamente un millón de nefronas. La nefrona está compuesta por glomérulos y sus túbulos, que se pueden separar en un número de secciones: túbulo proximal, bucle medular (asa de Henle) y el túbulo distal. Cada nefrona se rodea por diferentes tipos de células que tienen la capacidad de secretar diversas sustancias y hormonas (tales como renina y eritropoyetina). La orina se forma como resultado de un proceso complejo que comienza con el filtrado del agua del plasma de la sangre en los glomérulos. Las paredes de los glomérulos son permeables libremente al agua y a las pequeñas moléculas pero casi impermeables a las proteínas y moléculas grandes. Por ello, en un riñón sano, el filtrado está virtualmente libre de proteínas y no tiene elementos celulares. El fluido filtrado que eventualmente se convierte en orina fluye a través de los túbulos. La
50 composición química final de la orina se determina por la secreción en, y la reabsorción de sustancias desde, la orina requerida para mantener la homeostasis.

Recibiendo aproximadamente el 20% de la producción cardiaca, los dos riñones filtran aproximadamente 125 ml de

5 agua del plasma por minuto. El filtrado tiene lugar debido a un gradiente de presión a través de la membrana glomerular. La presión en las arterias del riñón empuja el agua del plasma dentro de los glomérulos produciendo la filtración. Para mantener la tasa de filtración glomerular ("GFR") relativamente constante, se mantiene constante la presión en los glomérulos por la constricción o dilatación de las arteriolas aferentes y eferentes, los vasos con paredes musculares que conducen a y desde cada glomérulo.

10 En un paciente con CHF, el corazón fallará progresivamente y el flujo sanguíneo y la presión caerán en el sistema circulatorio del paciente. Durante un fallo cardíaco agudo, las compensaciones a corto plazo sirven para mantener la perfusión a los órganos críticos, principalmente el cerebro y el corazón que no pueden sobrevivir a una reducción prolongada en el flujo sanguíneo. Sin embargo, estas mismas respuestas que inicialmente ayudan a sobrevivir durante el fallo cardíaco agudo se convierten en perjudiciales durante el fallo cardíaco crónico.

15 Una combinación de complejos mecanismos contribuye a una sobrecarga de fluidos perjudicial en el CHF. Cuando falla el corazón y cae la presión sanguínea, los riñones no pueden funcionar y quedan afectados debido a la insuficiente presión sanguínea para la perfusión. Esta afectación en la función renal conduce finalmente a la disminución en la producción de orina. Sin suficiente producción de orina, el cuerpo retiene fluidos y la sobrecarga de fluidos resultante produce edemas periféricos (tumefacción de las piernas), dificultad respiratoria (debida a fluidos en los pulmones) y retención de fluidos en el abdomen, entre otras condiciones no deseables en el paciente.

20 Además, la disminución en la producción cardíaca conduce a un flujo sanguíneo renal reducido, un estímulo neurohormonal incrementado y una liberación de la hormona renina desde el aparato yuxtglomerular del riñón. Eso da como resultado una ávida retención de sodio y, por ello, expansión de volumen. El aumento en la renina da como resultado la formación de angiotensina, un potente vasoconstrictor. El fallo cardíaco y la reducción resultante en la presión sanguínea también reducen el flujo sanguíneo y la presión de perfusión a través de otros órganos del cuerpo distintos de los riñones. Cuando sufren una presión sanguínea reducida, estos órganos pueden convertirse en hipóxicos, dando como resultado una acidosis metabólica que reduce la efectividad de la terapia farmacológica y aumenta un riesgo de muerte súbita.

25 Esta espiral de deterioro que observan los médicos en los pacientes con fallo cardíaco se cree que está mediada, al menos en parte, por la activación de una ligera interacción entre la función cardíaca y la función renal, conocida como el sistema renina-angiotensina. Las perturbaciones en la función de bombeo del corazón dan como resultado una producción cardíaca decreciente y un flujo sanguíneo disminuido. Los riñones responden al flujo sanguíneo disminuido como si el volumen sanguíneo total hubiese decrecido, cuando de hecho el volumen medido es normal o incluso incrementado. Esto conduce a una retención de fluidos por los riñones y la formación de edemas, produciendo por ello una sobrecarga de fluidos y un incremento del estrés en el corazón.

35 Sistemáticamente, se asocia al CHF con una resistencia vascular periférica anormalmente elevada y está controlada por las alteraciones de la circulación resultantes de una perturbación intensa de la función del sistema nervioso simpático. La actividad incrementada del sistema nervioso simpático promueve un círculo vicioso decreciente de incremento en la vasoconstricción arterial (incremento en la resistencia de los vasos al flujo sanguíneo) seguida por una reducción adicional de la producción cardíaca, causando incluso un flujo sanguíneo más disminuido a los órganos vitales.

40 En el CHF por medio de los mecanismos previamente explicados de vasoconstricción, el corazón y el sistema circulatorio reducen dramáticamente el flujo sanguíneo a los riñones. Durante el CHF, los riñones reciben una orden desde los centros neurales más elevados a través de las vías nerviosas y mensajeros hormonales para retener fluido y sodio en el cuerpo. En respuesta al estrés en el corazón, los centros neurales mandan a los riñones reducir sus funciones de filtrado. Mientras que a corto plazo, estas órdenes pueden ser beneficiosas, si continúan estas órdenes durante horas y días pueden perjudicar la vida de la persona o hacer a la persona dependiente de un riñón artificial para vivir al hacer que los riñones cesen en su funcionamiento.

45 Cuando los riñones no filtran completamente la sangre, se retiene una enorme cantidad de fluido en el cuerpo, lo que da como resultado una distensión (retención de fluido en los tejidos) y un aumento en la carga de trabajo del corazón. El fluido puede penetrar en los pulmones del paciente que llega a tener dificultad respiratoria. Este raro y autodestructivo fenómeno se explica más comúnmente por los efectos del mecanismo compensatorio normal del cuerpo que percibe inapropiadamente la baja presión sanguínea crónica del CHF como un signo de perturbación temporal, similar a un sangrado.

55 En una situación aguda, el cuerpo trata de proteger sus órganos más vitales, el cerebro y el corazón, de los peligros de la falta de oxígeno. Se envían órdenes a través de las vías y mensajeros neurales y hormonales. Estos comandos se dirigen hacia el objetivo de mantener la presión sanguínea en el cerebro y el corazón, que son tratados por el cuerpo como los órganos más vitales. El cerebro y el corazón no pueden sostener una baja perfusión durante un período sustancial de tiempo. Se tendrá como resultado un ataque o una parada cardíaca si la presión sanguínea a esos órganos se reduce hasta niveles inaceptables. Otros órganos, tales como los riñones, pueden soportar periodos de alguna forma más largos de isquemia sin sufrir daños a largo plazo. En consecuencia, el cuerpo sacrifica el suministro de sangre a estos otros órganos en favor del cerebro y del corazón.

El problema hemodinámico resultante del CHF activa varios sistemas neurohormonales, tales como la renina-angiotensina y el sistema de aldosterona, el sistema simpático-adrenal y la liberación de vasopresina. Cuando los riñones sufren de una vasoconstricción renal aumentada, cae la GFR y la carga de sodio en el sistema circulatorio aumenta. Simultáneamente, se libera más renina desde el yuxtaglomerular del riñón. Los efectos combinados de un funcionamiento renal reducido incluyen una carga de sodio glomerular reducida y un incremento mediado por la aldosterona en la reabsorción tubular del sodio y la retención en el cuerpo de sodio y agua. Estos efectos conducen a varios signos y síntomas de la situación de CHF, incluyendo un corazón agrandado, tensión de las paredes sistólicas incrementada y un aumento en la demanda de oxígeno miocárdico y la formación de edemas en base a la retención de fluidos y sodio en los riñones. En consecuencia, una reducción sostenida en el flujo sanguíneo renal y una vasoconstricción es responsable directamente de producir la retención de fluidos asociada con el CHF.

El CHF es progresivo, y hasta el momento, no curable. Las limitaciones de la terapia con fármacos y su incapacidad para revertir o incluso detener el deterioro de los pacientes con CHF son claros. Las terapias quirúrgicas son efectivas en algunos casos, pero limitadas a la población de pacientes en etapa final debido al riesgo y al coste asociado. Adicionalmente, el dramático papel jugado por los riñones en el deterioro de los pacientes con CHF no está adecuadamente enfocado por las terapias quirúrgicas actuales.

El sistema nervioso autónomo se reconoce como una vía importante para las señales de control que son responsables de la regulación de las funciones corporales críticas para mantener el equilibrio de fluidos vasculares y la presión sanguínea. El sistema nervioso autónomo conduce información en la forma de señales desde los sensores biológicos del cuerpo tales como los barorreceptores (que responden a la presión y el volumen de sangre) y los quimiorreceptores (que responden a la composición química de la sangre) al sistema nervioso central a través de sus fibras sensoriales. También dirige señales de órdenes desde el sistema nervioso central que controlan los diversos componentes inervados del sistema vascular a través de sus fibras motoras.

La experiencia con el trasplante de riñón humano proporcionó una primera evidencia del papel del sistema nervioso en la función del riñón. Se observó que tras el trasplante, cuando todos los nervios del riñón están totalmente cortados, el riñón aumentó la secreción de agua y de sodio. Este fenómeno se observó también en animales cuando se cortaron o se destruyeron químicamente los nervios renales. El fenómeno se denominó "diuresis por denervación" dado que la denervación actuó sobre un riñón de modo similar a una medicación diurética. Posteriormente se descubrió que la "diuresis por denervación" estaba asociada con la vasodilatación del sistema arterial renal que conducía a un flujo sanguíneo aumentado a través del riñón. Este fenómeno se confirmó por la observación en animales de que reduciendo la presión sanguínea que se suministra a los riñones se invertía la "diuresis por denervación".

Se observó también que después de pasar varios meses tras la cirugía de trasplante en casos con éxito, se detenía la "diuresis por denervación" en los receptores trasplantados y la función renal volvía a la normal. Originalmente, se creyó que la "diuresis renal" era un fenómeno transitorio y que los nervios que conducen señales desde el sistema nervioso central al riñón no eran esenciales para la función del riñón. Descubrimientos posteriores sugirieron que los nervios renales tenían una capacidad profunda para regenerarse y que la reversión de la "diuresis por denervación" se podría atribuir al crecimiento de nuevas fibras nerviosas que suministraban a los riñones los estímulos necesarios.

Otro núcleo de investigación se enfocó en el papel del control neural de la secreción de la hormona renina por el riñón. Como se ha explicado previamente, la renina es una hormona responsable del "círculo vicioso" de la vasoconstricción y de la retención de agua y sodio en los pacientes con fallo cardíaco. Se demostró que un aumento o disminución en la actividad nerviosa simpática renal producía aumentos y disminuciones paralelas, respectivamente, en la tasa de secreción de renina por el riñón.

En resumen, es conocido a partir de experiencias clínicas en el amplio campo de la investigación animal que un aumento en la actividad nerviosa simpática renal conduce a la vasoconstricción de los vasos sanguíneos que alimentan al riñón, un descenso en el flujo sanguíneo renal, una disminución en la eliminación de agua y sodio del cuerpo y un aumento en la secreción de renina. Es conocido también que la reducción de la actividad nerviosa renal simpática, por ejemplo, a través de la denervación, puede invertir estos procesos.

Se ha establecido en modelos animales que la condición de fallo cardíaco da como resultado una estimulación simpática anormalmente elevada del riñón. Este fenómeno fue seguido hacia atrás hasta los nervios sensoriales que conducen las señales desde los barorreceptores al sistema nervioso central. Los barorreceptores están presentes en diferentes localizaciones del sistema vascular. Existen poderosas relaciones entre los barorreceptores en las arterias carótidas (que alimentan al cerebro con sangre arterial) y los estímulos nerviosos simpáticos a los riñones. Cuando la presión sanguínea arterial se redujo súbitamente en animales de experimentación con fallo cardíaco, el tono simpático aumentó. Sin embargo, el reflejo barorreceptor probablemente no es el único responsable de la elevada actividad nerviosa renal en los pacientes con CHF crónico. Si se exponen a un nivel reducido de presión arterial durante un tiempo prolongado, los barorreceptores normalmente se "reponen", es decir, vuelven a su nivel básico de actividad, hasta que se introduce una nueva perturbación. Por lo tanto, se cree que en los pacientes con CHF crónico, los componentes del sistema nervioso autónomo responsables del control de la presión sanguínea y del control neural de la función del riñón se vuelven anormales. Los mecanismos exactos que producen esta

anormalidad no se comprenden completamente, pero su efecto sobre la situación global de los pacientes con CHF es profundamente negativo.

La Etapa Final de Disfunción Renal es otra condición al menos parcialmente controlada por la actividad neural renal. Ha habido un aumento dramático de pacientes con ESRD debido a la nefropatía diabética, glomerulonefritis crónica e hipertensión descontrolada. El fallo renal crónico progresa lentamente hacia ESRD. El CRF representa un periodo crítico en la evolución del ESRD. Las señales y síntomas de CRF son inicialmente menores, pero en el transcurso de 2-5 años, se vuelven progresivos e irreversibles. Mientras que se ha hecho algún progreso para combatir la progresión hacia el, y las complicaciones del, ESRD, los beneficios clínicos de las intervenciones existentes continúan limitados.

Se ha conocido durante varias décadas que las enfermedades renales de diversa etiología (hipotensión, infección, traumas, enfermedad autoinmune, etc.) pueden conducir al síndrome de CRF caracterizado por una hipertensión sistémica, proteinuria (exceso de proteína filtrada de la sangre en la orina) y una caída progresiva en el GFR dando como resultado finalmente la ESRD. Estas observaciones sugieren que el CRF progresa a través de una vía común de mecanismos y que las intervenciones terapéuticas que inhiben esta vía común pueden tener éxito en detener la tasa de progresión del CRF independientemente de la causa de inicio.

Para comenzar el círculo vicioso del CRF, un daño inicial en el riñón produce una pérdida de algunas nefronas. Para mantener el GFR normal, hay una activación de mecanismos renales y sistémicos compensatorios que dan como resultado un estado de hiperfiltración en las nefronas restantes. Eventualmente, sin embargo, el número incrementado de nefronas "sobrecargadas" y dañadas por la hiperfiltración se pierden. En algún punto, se pierde un número suficiente de nefronas de modo que ya no se puede mantener un GFR normal. Estos cambios patológicos del CRF producen el empeoramiento de la hipertensión sistémica, y por ello una elevada presión glomerular e hiperfiltración aumentada. La hiperfiltración y la permeabilidad glomerular aumentada en el CRF provocan un elevado aumento de proteínas de la sangre, a través de los glomerulos y dentro de los túbulos renales. Esta proteína es directamente tóxica para los túbulos y conduce a pérdidas adicionales de nefronas, aumentando la tasa de progresión del CRF. Este círculo vicioso del CRF continúa mientras cae el GFR con pérdida de nefronas adicionales que conducen a hiperfiltración adicional y finalmente al ESRD que requiere diálisis. Clínicamente, la hipertensión y el exceso de filtración de proteínas se ha mostrado que son dos factores principales determinantes en la tasa de progresión del CRF hacia el ESRD.

Aunque previamente conocidos clínicamente, no fue hasta la década de 1980 cuando se identificó el enlace fisiológico entre la hipertensión, la proteinuria, la pérdida de nefronas y el CRF. En la década de 1990, se esclareció el papel de la actividad del sistema nervioso simpático. Las señales aferentes que llegan desde los riñones dañados debido a la activación de mecanorreceptores y quimiorreceptores estimulan áreas del cerebro responsables del control de la presión sanguínea. En respuesta, el cerebro aumenta la estimulación simpática en el nivel sistémico, dando como resultado una presión sanguínea incrementada principalmente a través de la vasoconstricción de los vasos sanguíneos. Cuando una estimulación simpática elevada alcanza los riñones a través de las fibras nerviosas simpáticas eferentes, produce efectos perjudiciales principales en dos formas. Los riñones se dañan por medio de la toxicidad renal directa a partir de la liberación de neurotransmisores simpáticos (tal como la norepinefrina) en los riñones independientes de la hipertensión. Adicionalmente, la secreción de renina que activa la Angiotensina II se incrementa, lo que incrementa la vasoconstricción sistémica y agrava la hipertensión.

Con el tiempo, el daño a los riñones conduce a un aumento adicional de las señales simpáticas aferentes desde los riñones hacia el cerebro. La elevada Angiotensina II facilita adicionalmente la liberación renal interna de neurotransmisores. Se cierra por lo tanto el bucle de realimentación, lo que acelera el deterioro de los riñones.

A la vista de lo anterior, sería deseable proporcionar procedimientos y aparatos para el tratamiento del fallo cardiaco congestivo, la enfermedad renal, la hipertensión y/u otras enfermedades cardio-renales a través de la neuromodulación y/o de la denervación renal.

Sumario

La presente invención proporciona aparatos para la neuromodulación renal (por ejemplo, la denervación) usando un campo eléctrico pulsante (PEF). Varios aspectos de la invención son aplicables a los campos eléctricos pulsantes para efectuar la electroporación y/o electrofusión en nervios renales, en otras fibras neurales que contribuyen a la función neural renal o en otras características neurales. Varias realizaciones de la invención son dispositivos intravasculares para inducir la neuromodulación renal. Los aparatos y procedimientos descritos en el presente documento pueden utilizar cualquier parámetro adecuado de la señal o campo eléctrico que consiga una neuromodulación, incluyendo la denervación y/o creen en otra forma un efecto de electroporación y/o electrofusión. Por ejemplo, la señal eléctrica puede incorporar un campo eléctrico pulsante de nanosegundos (nsPEF) y/o un PEF para efectuar la electroporación. Una realización específica comprende la aplicación de un primer tratamiento de electroporación por PEF seguida por un segundo tratamiento de electroporación por nsPEF para inducir la apoptosis en cualquier célula que permanezca intacta después del tratamiento por PEF, o viceversa. Una realización alternativa comprende la fusión de células nerviosas mediante la aplicación de un PEF en una manera que se espera que reduzca o elimine la capacidad de los nervios para conducir impulsos eléctricos. Cuando los

procedimientos y aparatos se aplican a los nervios renales y/u otras fibras neurales que contribuyen a la función neural renal, los presentes inventores creen que aumentará la producción de orina y/o se controlará la presión sanguínea en una forma que impedirá o tratará el CHF, la hipertensión, las enfermedades del sistema renal y otras anomalías renales.

- 5 Varios aspectos y realizaciones particulares pueden conseguir tales resultados mediante la selección de los parámetros adecuados para los PEF y/o nsPEF. Los parámetros del campo eléctrico pulsante pueden incluir, pero sin limitarse a, la intensidad de campo, el ancho de los pulsos, la forma del pulso, el número de pulsos y/o el intervalo entre pulsos (por ejemplo el ciclo de trabajo). Las intensidades de campo adecuadas incluyen, por ejemplo
- 10 intensidades de hasta aproximadamente 10.000 V/cm. Los anchos de pulso adecuados incluyen, por ejemplo, anchos de hasta aproximadamente 1 segundo. Las formas adecuadas de la forma de onda de los pulsos incluyen, por ejemplo, formas de onda de corriente alterna, ondas senoidales, ondas cosenoidales, combinaciones de ondas de seno y coseno, formas de onda en corriente continua, formas de onda de corriente alterna desplazadas en continua, formas de onda de radiofrecuencia, ondas cuadradas, ondas trapezoidales, ondas exponencialmente decrecientes, combinaciones de las mismas, etc. Los números de pulsos adecuados incluyen, por ejemplo, al menos
- 15 un pulso. Los intervalos entre pulsos adecuados incluyen, por ejemplo, intervalos de menos de aproximadamente 10 segundos. Se puede utilizar como se desee cualquier combinación de estos parámetros. Estos parámetros se proporcionan con propósitos de ilustración y no se deberían considerar de ninguna forma limitadores. Serán evidentes parámetros adicionales y formas de onda alternativas.

- 20 Diversas realizaciones se dirigen a los sistemas intravasculares percutáneos para proporcionar una denervación de larga duración para minimizar la expansión del infarto agudo de miocardio ("AMI") y para ayudar a impedir la aparición de cambios morfológicos que se asocian con el fallo cardiaco congestivo. Por ejemplo, una realización de la invención comprende el tratamiento de un paciente por infarto, por ejemplo, mediante angioplastia coronaria y/o colocación de stent, y la realización de un procedimiento de denervación renal por campo eléctrico pulsante intraarterial bajo guía fluoroscópica. Alternativamente, la terapia de PEF se podría aplicar en una sesión separada
- 25 tan pronto como se haya estabilizado el AMI. La neuromodulación renal se puede usar también como una terapia complementaria de los procesos quirúrgicos renales. En estas realizaciones, el aumento anticipado en la producción de orina y/o el control de la presión sanguínea proporcionada por la terapia de PEF renal se espera que reduzca la carga sobre el corazón para inhibir la expansión del infarto e impedir el CHF.

- 30 Diversas realizaciones de sistemas de campo eléctrico pulsante intravascular descritas en el presente documento pueden denervar o reducir la actividad del suministro nervioso renal inmediatamente post-infarto, o en cualquier momento posterior, sin dejar a un lado un implante permanente en el paciente. Estas realizaciones esperan que aumente la producción de orina y/o el control de la presión sanguínea durante un periodo de varios meses durante los que puede curar el corazón del paciente. Si se determina que una neuromodulación repetida y/o crónica sería beneficiosa tras este periodo de curación, el tratamiento de PEF renal se puede repetir según sea necesario.

- 35 Además del tratamiento de modo eficaz del AMI, diversas realizaciones de sistemas descritos en el presente documento se espera también que traten el CHF, la hipertensión, el fallo renal y otras enfermedades renales o cardio-renales influenciadas o afectadas por una actividad nerviosa simpática renal incrementada. Por ejemplo, se pueden usar los sistemas para tratar el CHF en cualquier momento mediante el adelanto del sistema de PEF a un lugar de tratamiento por medio de una estructura vascular y aplicar entonces una terapia de PEF en el lugar de
- 40 tratamiento. Esto puede, por ejemplo, modificar un nivel de descarga de fluidos.

- Las realizaciones de los sistemas de PEF intravascular descritas en el presente documento se pueden usar de modo similar a los catéteres de angioplastia o electrofisiología que son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, se puede conseguir un acceso arterial a través de una técnica de Seldinger estándar, y se puede colocar opcionalmente una vaina arterial para proporcionar acceso al catéter. Se puede avanzar un alambre guía a través
- 45 del sistema vascular y dentro de la arteria renal del paciente, y entonces se puede avanzar la PEF intravascular sobre el alambre guía y/o a través de la vaina dentro de la arteria renal. Se puede colocar opcionalmente la vaina antes de insertar el catéter de PEF o avanzar junto con el catéter de PEF de modo que la vaina cubra parcialmente o completamente el catéter. Alternativamente, el catéter de PEF se puede avanzar directamente a través de la vasculatura sin el uso de un alambre guía y/o introducido y avanzado dentro de la vasculatura sin una vaina.

- 50 Además de una colocación arterial, el sistema de PEF se puede colocar dentro de una vena. El acceso venoso puede, por ejemplo, ser conseguido a través de una aproximación yugular. El sistema de PEF se puede utilizar, por ejemplo, dentro de la arteria renal, dentro de la vena renal o dentro tanto de la arteria como de la vena renal para facilitar una denervación más completa.

- Después de posicionar al catéter de PEF dentro del vaso en una localización deseada con respecto a las neuronas objetivo, se estabiliza dentro del vaso (por ejemplo, apoyado contra las paredes del vaso) y se aplica la energía al nervio o neuronas objetivo. En una variación, se aplica la energía de RF constante al objetivo para crear un bloqueo nervioso no térmico, reducir la señalización neural o modular en otra forma la actividad neural. Alternativa o
- 55 adicionalmente, se puede emplear la refrigeración, criogenia, RF térmica, microondas térmicas o no térmicas, ultrasonidos enfocados o no enfocados, corriente continuas térmicas o no térmicas así como cualquier combinación de las mismas, para reducir o controlar en otra forma la señalización neural.
- 60

En otras realizaciones más de la invención, se podrían enfocar otras estructuras neurales no renales desde el interior de los conductos arteriales o venosos además o en lugar de las estructuras neurales renales. Por ejemplo, se puede navegar un catéter de PEF a través de la aorta o de la vena cava y llevarse en oposición con varias estructuras neurales para tratar otras condiciones o incrementar el tratamiento de las condiciones renal-cardíacas. Por ejemplo, los cuerpos nerviosos de la cadena simpática lumbar pueden ser accedidos y modulados, bloqueados o extirpados, etc., de esta forma.

Varias realizaciones de los sistemas de PEF pueden bloquear completamente o denervar las estructuras neurales objetivo o los sistemas de PEF pueden modular en otra forma la actividad nerviosa renal. Al contrario de un bloqueo neural completo tal como una denervación, otras neuromodulaciones producen un cambio no completo en el nivel de la actividad nerviosa renal entre el o los riñones y el resto del cuerpo. En consecuencia, la variación de los parámetros del campo eléctrico pulsante producirá diferentes efectos en la actividad nerviosa.

En una realización de un sistema de campo eléctrico pulsante intravascular, el dispositivo incluye uno o más electrodos que se configuran para hacer contacto físico con una región objetivo de una vasculatura renal para la aplicación de un campo eléctrico pulsante. Por ejemplo, el dispositivo comprende un catéter que tiene una sección helicoidal expandible y uno o más electrodos en la sección helicoidal. El catéter se puede colocar en una vasculatura renal mientras está en una configuración de perfil bajo. Se puede expandir entonces la sección expandible para hacer contacto con la superficie interior de la pared del vaso. Alternativamente, el catéter puede tener uno o más electrodos helicoidales expandibles. Por ejemplo, se pueden colocar dentro del vaso un primer y un segundo electrodo expandible a una distancia deseada entre sí para proporcionar un electrodo activo y un electrodo de retorno. Los electrodos expandibles pueden comprender materiales con memoria de forma, balones inflables, mallas expandibles, sistemas de enlace y otros tipos de dispositivos que se pueden expandir de una manera controlada. Los sistemas de enlace expandibles incluyen cestas expandibles, que tienen una pluralidad de cables con memoria de forma o hipotubos ranurados y/o anillos expandibles. Adicionalmente, los electrodos expandibles pueden ser electrodos de punta de contacto dispuestos a lo largo de una parte del balón de un catéter.

Otras realizaciones de los sistemas de campo eléctrico pulsante incluyen electrodos que no hacen contacto físicamente con la pared del vaso. La energía de RF, tanto energía térmica tradicional como RF pulsante relativamente no térmica, son ejemplos de campos eléctricos pulsantes que se pueden conducir dentro de los tejidos a ser tratados desde una corta distancia separados del tejido en sí. Se pueden usar también otros tipos de campos eléctricos pulsantes en situaciones en las que los electrodos no hacen contacto físicamente con la pared del vaso. Como tales, los campos eléctricos pulsantes se pueden aplicar directamente al nervio por medio del contacto físico entre los contactos del electrodo y la pared del vaso u otros tejidos o los campos eléctricos pulsantes se pueden aplicar indirectamente al nervio haciendo contacto físico los electrodos de contacto con la pared del vaso. La expresión "contacto nervioso" incluye en consecuencia el contacto físico de un elemento del sistema con el nervio y/o el tejido próximo al nervio y también el contacto eléctrico solamente sin contacto físico del nervio o tejido. Para aplicar indirectamente el campo eléctrico pulsante, el dispositivo tiene un elemento de centrado configurado para posicionar los electrodos en una región central del vaso o separar en otra forma los electrodos de la pared del vaso. El elemento de centrado puede incluir, por ejemplo, un balón o una cesta expandible. Se pueden situar uno o más electrodos en un eje central del elemento de centrado —tanto longitudinalmente alineados con el elemento como situados a cualquier lado del elemento—. Cuando se utiliza un catéter de balón, el balón inflado puede actuar como un aislante de incremento de impedancia para orientar o dirigir un campo eléctrico pulsante a lo largo de una trayectoria deseada de flujo eléctrico. Como será evidente, se pueden utilizar aisladores alternativos.

En otra realización del sistema, una combinación de aparatos incluye un catéter intravascular que tiene un primer electrodo configurado para hacer contacto físicamente con la pared del vaso y un segundo electrodo configurado para situarse dentro del vaso pero separado de la pared del vaso. Por ejemplo, se puede usar un electrodo helicoidal expandible en combinación con un electrodo dispuesto centralmente para proporcionar un par de electrodos bipolares.

En otra realización más, se pueden alterar dinámicamente una posición radial de uno o más electrodos con relación a una pared del vaso para enfocar el campo eléctrico pulsante aplicado por el o los electrodos. En otra variación más, los electrodos se pueden configurar para el paso parcial o completo a través de la pared del vaso. Por ejemplo, el o los electrodos se pueden situar dentro de la vena renal. Y pasar entonces a través de la pared de la vena renal dentro del espacio perivascular de modo que al menos parcialmente rodeen la arteria y/o la vena renal antes de la aplicación de un campo eléctrico pulsante.

Las realizaciones bipolares de la presente invención se pueden configurar para un movimiento o funcionamiento dinámico con relación a la separación entre los electrodos activo y de toma de tierra para alcanzar un tratamiento sobre una distancia, volumen u otra dimensión deseada. Por ejemplo, se puede disponer una pluralidad de electrodos de modo que se pueda mover longitudinalmente un par bipolar de electrodos relativamente entre sí para ajustar la distancia de separación entre los electrodos y/o para alterar la localización del tratamiento. Una realización específica incluye un primer electrodo acoplado a un catéter y un segundo electrodo móvil que se puede mover a través de un lumen del catéter. En realizaciones alternativas, se puede fijar un electrodo a un catéter y un segundo electrodo se puede fijar a un dispositivo aplicado extraluminalmente de modo que el primer y el segundo electrodo se puedan resituar relativamente entre sí para alterar una distancia de separación entre los electrodos. Tales

realizaciones pueden facilitar el tratamiento de una variedad de anatomías vasculares renales.

Cualquiera de las realizaciones de la presente invención descritas en el presente documento se puede configurar opcionalmente para la infusión de agentes dentro del área de tratamiento antes, durante o después de la aplicación de la energía. Los agentes infundidos se pueden seleccionar para mejorar o modificar el efecto neuromodulatorio de la aplicación de la energía. Los agentes pueden también proteger o desplazar temporalmente las células no objetivo y/o facilitar la visualización.

Varias realizaciones de la presente invención pueden comprender detectores u otros elementos que faciliten la identificación o localizaciones para el tratamiento y/o miden o confirman el éxito del tratamiento. Por ejemplo, el sistema se puede configurar para aplicar también formas de onda de estimulación y supervisar parámetros fisiológicos que se sabe responden a la estimulación de los nervios renales. En base a los resultados de los parámetros supervisados, el sistema puede determinar la localización de los nervios renales y/o si ha tenido lugar la denervación. Los detectores para la supervisión de tales respuestas fisiológicas incluyen, por ejemplo, los elementos Doppler, termopares, sensores de presión y modalidades de gestión de imagen (por ejemplo, fluoroscopia, ultrasonidos intravasculares, etc.). Alternativamente, se puede supervisar la electroporación directamente usando, por ejemplo, Tomografía por Impedancia Eléctrica ("EIT") u otras mediciones de la impedancia eléctrica. Serán evidentes otras técnicas y elementos de supervisión adicionales. Tal detector o detectores se pueden integrar con los sistemas de PEF o pueden ser elementos separados.

Otras realizaciones específicas más incluyen electrodos configurados para alinear el campo eléctrico con la dimensión más larga de las células objetivo. Por ejemplo, las células nerviosas tienden a ser estructuras alargadas con longitudes que exceden grandemente sus dimensiones laterales (por ejemplo, el diámetro). Mediante la alineación de un campo eléctrico de modo que la propagación direccional del campo afecte preferentemente los aspectos longitudinales de la célula más que los aspectos laterales de la célula, se espera que se puedan usar menores intensidades de campo para matar o inhabilitar las células objetivo. Esto se espera que conserve la vida útil de la batería o los dispositivos implantables, reduzca los efectos colaterales sobre las estructuras adyacentes y mejore en otra forma la capacidad para modular la actividad neural de las células objetivo.

Otras realizaciones de la invención se dirigen a aplicaciones en las que las dimensiones longitudinales de las células y los tejidos sobrepuestas o subyacentes al nervio son transversales (por ejemplo, ortogonales o en un ángulo de otra forma) con respecto a la dirección longitudinal de las células nerviosas. Otro aspecto de estas realizaciones es alinear la direccionalidad del PEF de modo que el campo se alinee con las dimensiones más largas de las células objetivo y las dimensiones más cortas de las células no objetivo. Más específicamente, las células musculares lisas arteriales son típicamente células alargadas que rodean la circunferencia arterial en una orientación generalmente en espiral de modo que sus dimensiones más largas son circunferenciales más que discurrir longitudinalmente a lo largo de la arteria. Los nervios de los plexos renales, por otro lado, discurren a lo largo del exterior de la arteria generalmente en la dirección longitudinal de la arteria. Por lo tanto, la aplicación de un PEF y que esté en general alineado con la dirección longitudinal de la arteria se espera que cause preferentemente electroporación en las células nerviosas objetivo sin afectar a al menos algunas de las células musculares lisas arteriales no objetivo en algún grado. Esto puede permitir una denervación preferencial de las células nerviosas (células objetivo) en la región adventicia o periarterial desde un dispositivo intravascular sin afectar a las células musculares lisas del vaso en un grado no deseable.

Breve descripción de los dibujos

Serán evidentes varias realizaciones de la invención tras la consideración de la siguiente descripción detallada, tomada en conjunto con los dibujos adjuntos, en los que los caracteres de referencia similares se refieren a partes similares en todos ellos, y en los que:

La Figura 1 es una vista esquemática que ilustra la anatomía renal humana.

La Figura 2 es una vista de detalle esquemática que muestra la localización de los nervios renales con relación a la arteria renal.

Las Figuras 3A y 3B son vistas esquemáticas laterales y desde el extremo, respectivamente, que ilustran una dirección de un flujo de corriente eléctrica para afectar selectivamente los nervios renales.

La Figura 4 es una vista lateral esquemática, parcialmente en sección, de un catéter intravascular que tiene una pluralidad de electrodos de acuerdo con una realización de la invención.

La Figura 5 es una vista lateral esquemática, parcialmente en sección, de un dispositivo intravascular que tiene un par de electrodos helicoidales en expansión dispuestos a una distancia deseada entre sí de acuerdo con otra realización de la invención.

La Figura 6 es una vista lateral esquemática, parcialmente en sección, de un dispositivo intravascular que tiene un primer electrodo de balón expandible, y un segundo electrodo de un eje de catéter de acuerdo con otra realización de la invención.

La Figura 7 es una vista lateral esquemática, parcialmente en sección, de un dispositivo intravascular que tiene un primer electrodo en expansión aplicado a través del lumen de un catéter y un segundo electrodo complementario llevado por el catéter de acuerdo con otra realización de la invención.

5 La Figura 8 es una vista lateral esquemática, parcialmente en sección, de un dispositivo intravascular que tiene una cesta expandible y una pluralidad de electrodos en la cesta de acuerdo con otra realización de la invención.

La Figura 9 es una vista de detalle esquemática del aparato de la Figura 8 que ilustra una realización de los electrodos de acuerdo con otra realización de la invención.

10 La Figura 10 es una vista lateral esquemática, parcialmente en sección, de un dispositivo intravascular que tiene unos electrodos de anillo expandible para hacer contacto con la pared del vaso y un elemento de aislamiento opcional de acuerdo con otra realización de la invención.

Las Figuras 11A-11C son vistas de detalle esquemáticas de realizaciones de diferentes devanados para los electrodos de anillo de la Figura 10.

La Figura 12 es una vista lateral esquemática, parcialmente en sección, de un dispositivo intravascular que tiene electrodos de anillo de la Figura 10 con los devanados mostrados en las Figuras 11A-11C.

15 La Figura 13 es una vista lateral esquemática, parcialmente en sección, de un dispositivo intravascular que tiene un electrodo de anillo y un electrodo aplicado luminalmente de acuerdo con otra realización de la invención.

La Figura 14 es una vista lateral esquemática, parcialmente en sección, de un dispositivo intravascular que tiene un catéter de balón y unos electrodos de contacto de punta expandibles dispuestos proximal y distalmente del balón de acuerdo con otra realización de la invención.

20 La Figura 15 es una vista lateral esquemática y un dispositivo intravascular que tiene un catéter de balón y electrodos dispuestos proximal y distalmente del balón de acuerdo con otra realización de la invención.

Las Figuras 16A y 16B son vistas laterales esquemáticas, parcialmente en sección, que ilustran etapas de un procedimiento de uso del aparato de la Figura 15 de acuerdo con una realización de la invención.

25 La Figura 17 es una vista lateral esquemática de un dispositivo intravascular que tiene un catéter de balón y una pluralidad de electrodos operables dinámicamente de acuerdo con otra realización de la invención.

La Figura 18 es una vista lateral esquemática de un dispositivo intravascular que tiene un electrodo distal desplegado a través de un lumen del catéter de balón de acuerdo con otra realización de la invención.

30 Las Figuras 19A y 19B son vistas laterales, parcialmente en sección, que ilustran procedimientos del uso de dispositivos intravasculares mostrados en la Figura 18 para modular la actividad neural renal en pacientes con diversas vasculaturas renales.

La Figura 20 es una vista lateral, parcialmente en sección, que ilustra un dispositivo intravascular que tiene una pluralidad de electrodos dispuestos a lo largo del eje de, y en línea con, un elemento de centrado de acuerdo con otra realización de la invención.

35 La Figura 21 es una vista lateral, parcialmente en sección, que ilustra un dispositivo intravascular que tiene electrodos configurados para la recolocación radial y dinámicamente para facilitar el enfoque de un campo eléctrico pulsante de acuerdo con otra realización de la invención.

La Figura 22 es una vista lateral, parcialmente en sección, de un dispositivo intravascular que tiene un catéter de infusión/aspiración de acuerdo con otra realización de la invención.

40 Las Figuras 23A-23C son, respectivamente, una vista lateral, parcialmente en sección, y vistas en sección transversal a lo largo de las líneas de sección A-A de la Figura 23A, que ilustran un procedimiento de uso de un dispositivo intravascular de acuerdo con una realización de la invención configurado para el paso del o de los electrodos al menos parcialmente a través de la pared del vaso.

45 Las Figuras 24A y 24B son vistas laterales, parcialmente en sección, que ilustran un dispositivo intravascular que tiene detectores para la medición o supervisión de la eficacia del tratamiento de acuerdo con otra realización de la invención.

Descripción detallada

A. Visión general

50 La presente invención se refiere a un aparato para la neuromodulación renal y/u otra neuromodulación. Más particularmente, la presente invención se refiere a procedimientos y aparatos para la neuromodulación renal usando un campo eléctrico pulsante para efectuar electroporación o electrofusión. Como se usa en el presente documento,

la electroporación y la electropermeabilización son procedimientos de manipulación de la membrana celular o aparatos intracelulares. Por ejemplo, pulsos cortos de alta energía producen poros para abrir las membranas celulares. El grado de porosidad en la membrana celular (por ejemplo, tamaño y número de los poros) y la duración de los poros (por ejemplo temporal o permanente) son función de la intensidad de campo, del ancho del pulso, del ciclo de trabajo, de la orientación del campo, del tipo de célula y otros parámetros. En general, los poros se cerrarán generalmente de modo espontáneo tras la terminación o menor intensidad del campo o ancho del pulso más corto (definido en el presente documento como "electroporación reversible"). Cada tipo de célula tiene un umbral crítico por encima del cual los poros no se cierran de modo que la formación de los poros ya no es reversible; este resultado se define como "electroporación irreversible", "rotura irreversible" o "daño irreversible". En este punto, tienen lugar las roturas de la membrana celular y/o los desequilibrios químicos irreversibles producidos por la elevada porosidad. Tal porosidad elevada puede ser el resultado de un único agujero grande y/o una pluralidad de agujeros más pequeños. Ciertos tipos de parámetros de energía de electroporación también apropiados para su uso en la neuromodulación renal son los pulsos de alto voltaje con una duración en el intervalo de microsegundos (campos eléctricos pulsantes de nanosegundos, o nsPEF), que pueden dejar la membrana celular intacta, pero alterar los aparatos o funciones intracelulares de la célula en formas que causan la muerte o el trastorno de la célula. Ciertas aplicaciones de los nsPEF se ha mostrado que producen la muerte celular mediante la inducción de la apoptosis, o muerte celular programada, más que una muerte celular aguda. También, el término "comprendiendo" se usa en todo el documento para indicar que incluye al menos la característica enumerada de modo que no están descartados cualquier número más grande de la misma característica y/o características de tipos adicionales.

Varias realizaciones de la presente invención proporcionan dispositivos intravasculares para inducir la neuromodulación renal tales como un cambio temporal en los nervios objetivos que se disipa con el tiempo, un control continuo sobre la función renal y/o la denervación. Los aparatos y procedimientos descritos en el presente documento pueden utilizar cualquier parámetro de señal o campo eléctrico adecuado, por ejemplo, cualquier campo eléctrico, que alcanzara la neuromodulación deseada (por ejemplo, efecto de electroporación). Para comprender mejor las estructuras de los dispositivos intravasculares y los procedimientos de uso de estos dispositivos para la neuromodulación, es útil comprender la anatomía renal en los humanos.

B. Realizaciones seleccionadas de procedimientos de neuromodulación

Con referencia ahora a la Figura 1, la anatomía renal humana incluye los riñones **K** a los que se suministra sangre oxigenada mediante las arterias renales **RA**, que se conectan al corazón por la aorta abdominal **AA**. La sangre desoxigenada fluye desde los riñones al corazón por medio de las venas renales **RV** y la vena cava inferior **IVC**. La Figura 2 ilustra una parte de la anatomía renal con mayor detalle. Más específicamente, la anatomía renal incluye también los nervios renales **RN** que se extienden longitudinalmente a lo largo de la dimensión longitudinal **L** de la arteria renal **RA** en general dentro de la adventicia de la arteria. La arteria renal **RA** tiene unas células musculares lisas **SMC** que rodean la espiral de la circunferencia arterial alrededor del eje angular θ de la arteria, es decir, alrededor de la circunferencia de la arteria. Las células musculares lisas de la arteria renal tienen en consecuencia una dimensión longitudinal o más larga que se extiende transversalmente (es decir, no en paralelo) con la dimensión longitudinal de la arteria renal. La desalineación de las dimensiones longitudinales de los nervios renales y de las células musculares lisas se define como "desalineación celular".

Con referencia a la Figura 3, la desalineación celular de los nervios renales y de las células musculares lisas se puede aprovechar para afectar de modo selectivo las células nerviosas renales con efecto reducido sobre las células musculares lisas. Más específicamente, debido a que las células más largas requieren menos energía para exceder el umbral de irreversibilidad de la electroporación, varias realizaciones de electrodos de la presente invención se configuran para alinear al menos una parte de un campo eléctrico generado por los electrodos con o cerca de las dimensiones más largas de las células a ser afectadas. En realizaciones específicas, el dispositivo intravascular tiene electrodos configurados para crear un campo eléctrico alineado con o cerca de la dimensión longitudinal de la arteria renal **RA** para afectar a los nervios renales **RN**. Mediante la alineación de un campo eléctrico de modo que el campo afecte preferentemente el aspecto longitudinal de la célula más que el aspecto diametral o radial de la célula, se pueden usar menores intensidades de campo para necrosar células. Como se ha mencionado anteriormente, esto se espera que reduzca el consumo de potencia y mitigue los efectos sobre las células no objetivo en el campo eléctrico.

De modo similar, las dimensiones longitudinales o más largas de los tejidos que recubren o subyacen al nervio objetivo son ortogonales o fuera del eje en otra forma (por ejemplo, transversales) con respecto a las dimensiones más largas de las células nerviosas. Por ello, además de alinear el PEF con las dimensiones longitudinales o más largas de las células objetivo, el PEF puede propagarse a lo largo de las dimensiones laterales o más cortas de las células no objetivo (es decir de forma que el PEF se propague al menos parcialmente fuera de alineación con las células musculares lisas **SMC** no objetivo). Por lo tanto, como se ve en la Figura 3, la aplicación de un PEF con líneas de propagación **Li** generalmente alineadas con la dimensión longitudinal **L** de la arteria renal **RA** se espera que produzca preferentemente la electroporación, electrofusión, denervación u otra neuromodulación en las células de los nervios renales **RN** objetivo sin afectar indebidamente las células musculares lisas **SMC** arteriales no objetivo. El campo eléctrico pulsante se puede propagar en un plano simple a lo largo del eje longitudinal de la arteria renal o se puede propagar en la dirección longitudinal a lo largo de cualquier segmento angular θ a través del intervalo de 0° - 360° .

Las realizaciones mostradas en la Figura 3 pueden tener aplicaciones particulares con los aparatos intravasculares de la presente invención. Por ejemplo, un catéter de PEF colocado dentro del arteria renal puede propagar un campo eléctrico que tenga una parte longitudinal que se alinee para transcurrir con la dimensión longitudinal de la arteria en la región de los nervios renales **RN** y la célula muscular lisa **SMC** de la pared del vaso de modo que la pared de la arteria permanezca al menos sustancialmente intacta mientras que son destruidas las células nerviosas exteriores.

C. Realizaciones de sistemas y procedimientos adicionales para neuromodulación

La Figura 4 muestra una realización de un aparato de campo eléctrico pulsante 200 de acuerdo con la presente invención que incluye uno o más electrodos configurados para hacer contacto físicamente con una región objetivo dentro de la vasculatura renal y aplicar un campo eléctrico pulsante a través de una pared de la vasculatura. El aparato 200 se muestra dentro de una arteria renal **RA** del paciente, pero se puede colocar en otras localizaciones intravasculares (por ejemplo, la vena renal). Esta realización del aparato 200 comprende un catéter intravascular 210 que tiene una sección proximal 211a, una sección distal 211b, y una pluralidad de electrodos distales 212 en la sección distal 211b. La sección proximal 211a tiene generalmente un conector eléctrico para acoplar el catéter 210 a un generador de pulsos en la sección distal 211b que en esta realización tiene una configuración helicoidal. El aparato 200 se conecta eléctricamente a un generador de campo eléctrico pulsante 100 localizado próximo y externo al paciente; los electrodos 212 se conectan eléctricamente al generador a través del catéter 210. El generador 100 se puede utilizar con cualquier realización de la presente invención descrita posteriormente para la aplicación de un PEF con los parámetros de campo deseados. Se debería comprender que los electrodos de las realizaciones descritas posteriormente en el presente documento se pueden conectar al generador, incluso aunque el generador no esté explícitamente mostrado o descrito con cada variación.

La sección distal helicoidal 211b del catéter 210 se configura para yuxtaponer la pared del vaso y llevar a los electrodos 212 en una proximidad cercana a las estructuras neurales extravasculares. El paso de la hélice se puede variar para proporcionar una zona de tratamiento más larga o para minimizar el solape circunferencial de las zonas de tratamiento adyacentes para reducir un riesgo de formación de estenosis. Este cambio de paso se puede conseguir mediante la combinación de una pluralidad de catéteres de diferentes pasos para formar el catéter 210 o mediante el ajuste del paso del catéter 210 a través del uso de hilos de tensión internos, husillos de ajuste insertados dentro del catéter, vainas de conformación colocadas sobre el catéter, o mediante otros medios adecuados para el cambio del paso bien in situ o bien antes de la introducción dentro del cuerpo.

Los electrodos 212 a lo largo de la longitud del paso pueden ser electrodos individuales, un electrodo común pero segmentado, o un electrodo común y continuo. Un electrodo común y continuo puede, por ejemplo, comprender una bobina conductora formada dentro o colocada sobre una parte helicoidal del catéter 210. Un electrodo común pero segmentado puede, por ejemplo, formarse proporcionando un tubo ranurado ajustado sobre o dentro de la parte helicoidal del catéter, o mediante la conexión eléctrica de una serie de electrodos individuales.

Se pueden configurar electrodos individuales o grupos de electrodos 212 para proporcionar una señal bipolar, o todos o un subconjunto de los electrodos se pueden usar conjuntamente junto con una toma de tierra del paciente externa separada para uso monopolar (la alfombrilla de tierra puede, por ejemplo, colocarse sobre la pierna del paciente). Los electrodos 212 se pueden asignar dinámicamente para facilitar la aplicación de energía monopolar y/o bipolar entre cualquiera de los electrodos y/o entre cualquiera de los electrodos y una toma de tierra externa.

Se puede aplicar el catéter 210 a una arteria renal **RA** en una configuración de aplicación de perfil bajo dentro de una vaina 150. Una vez posicionado dentro de la arteria, el catéter se puede autoexpandir o se puede expandir activamente, por ejemplo, por medio de un hilo de tensión o un balón en contacto con una pared interior de la arteria. Se puede generar entonces un campo eléctrico pulsante por un generador de PEF 100, transferirse a través del catéter 210 a los electrodos 212 y aplicarse a través de los electrodos 212 a través de la pared de la arteria. En muchas aplicaciones, los electrodos se disponen de modo que el campo eléctrico pulsante se alinea con la dimensión longitudinal de la arteria para modular la actividad neural a lo largo de los nervios renales (por ejemplo, denervación). Esto que se puede conseguir, por ejemplo, por medio de la electroporación irreversible, la electrofusión y/o la inducción de la apoptosis en las células nerviosas.

La Figura 5 ilustra un aparato 220 para la modulación neural de acuerdo con otra realización de la invención. El aparato 220 incluye un par de catéteres 222a y 222b que tienen unas secciones distales expandibles 223a y 223b con electrodos helicoidales 224a y 224b, respectivamente. Los electrodos helicoidales 224a y 224b se separan entre sí por una distancia deseada dentro de la vasculatura renal del paciente. Los electrodos 224a-b se pueden activar de una manera bipolar de modo que un electrodo es un electrodo activo y el otro es un electrodo de retorno. La distancia entre los electrodos se puede alterar como se desee para cambiar la intensidad de campo y/o la longitud del segmento de nervio modulado por los electrodos. Los electrodos helicoidales expandibles pueden comprender propiedades de memoria de forma que facilitan la autoexpansión, por ejemplo, tras el paso a través de la vaina 150, o los electrodos se pueden expandir activamente en contacto con la pared del vaso, por ejemplo, mediante un balón inflable o mediante hilos de tensión, etc. Los catéteres 222a-b están preferentemente eléctricamente aislados en áreas distintas de las hélices distales de los electrodos 224a-b.

La Figura 6 ilustra un aparato 230 que comprende un catéter de balón 232 que tiene un balón expandible 234, un electrodo helicoidal 236 dispuesto sobre el balón 234 y un electrodo de eje 238 sobre el eje del catéter 232. El electrodo del eje 238 se puede situar proximal al balón expandible 234 como se muestra, o el electrodo de eje 268 se pueden localizar distal al balón expandible 234.

5 Cuando el aparato 230 se aplica a un vaso objetivo, por ejemplo dentro de la arteria renal **RA**, el balón expandible 234 y el electrodo helicoidal 236 se disponen en una configuración de aplicación de bajo perfil. Como se ve en la Figura 6, una vez que el aparato se ha situado como se desea, el balón expandible 234 se puede inflar para poner al electrodo helicoidal 236 en contacto físico con la pared del vaso. En esta realización, el electrodo del eje 238 no hace contacto físicamente con la pared del vaso.

10 Es conocido en la técnica tanto de la aplicación de energía de RF térmica como en la aplicación de energía de RF pulsante relativamente no térmica, que la energía se puede conducir hacia el tejido a ser tratado desde una corta distancia separada del tejido en sí. Por ello, se puede apreciar que el “contacto con el nervio” comprende tanto contacto físico de un elemento del sistema con un nervio, como el contacto eléctrico sólo sin contacto físico o una combinación de los dos. Se puede proporcionar opcionalmente un elemento de centrado para colocar los electrodos en una región central del vaso. El elemento de centrado puede comprender, por ejemplo, un balón expandible, tal como un balón 234 del aparato 230 o una cesta expandible como se describe posteriormente en el presente documento. Se pueden situar uno o más electrodos sobre un eje central del elemento de centrado —o bien longitudinalmente alineados con el elemento o bien situados sobre uno o ambos lados del elemento— como lo está el electrodo del eje 238 del aparato 230. Cuando se utiliza un catéter de balón como el catéter 232, el balón inflado puede actuar como un aislante de incremento de la impedancia para dirigir el campo eléctrico pulsante a lo largo de un trayecto de flujo eléctrico deseado. Cómo será evidente, se pueden utilizar aisladores alternativos.

20 Como se ve en la Figura 6, cuando el electrodo helicoidal 236 hace contacto físicamente con la pared de la arteria renal **RA**, el generador 100 puede generar un PEF de modo que la corriente pase entre el electrodo helicoidal 236 y el electrodo de eje 238 en una manera bipolar. El PEF viaja entre los electrodos a lo largo de las líneas **Li** que generalmente se extienden a lo largo de la dimensión longitudinal de la arteria. El balón 234 aísla localmente y/o aumenta la impedancia dentro del vaso del paciente de modo que el PEF viaja a través de la pared del vaso entre los electrodos helicoidales y de eje. Esto enfocará energía para mejorar la denervación y/o otra neuromodulación de los nervios renales del paciente, por ejemplo, por medio de la electroporación irreversible.

25 La Figura 7 ilustra un aparato 240 similar a los mostrados en las Figuras 4-6 de acuerdo con otra realización de la invención. El aparato 240 comprende un catéter balón 242 que tiene un balón expandible 244 y un electrodo de eje 246 localizado proximal al balón expandible 244. El aparato 240 comprende además un electrodo helicoidal expandible 248 configurado para la aplicación a través de un lumen de alambre de guía 243 del catéter 242. El electrodo helicoidal 248 mostrado en la Figura 7 es autoexpandible.

30 Como se ve en la Figura 7, tras el posicionamiento del catéter 242 en el vaso objetivo (por ejemplo en la arteria renal **RA**), el balón 244 se infla hasta que hace contacto con la pared del vaso para mantener el electrodo de eje 246 en una localización deseada dentro del vaso y para aislar o aumentar la impedancia del interior del vaso. El balón 244 se configura generalmente para centrar también el electrodo de eje 236 dentro del vaso o separar en otra forma el electrodo de eje de la pared del vaso en una distancia deseada. Tras el inflado del balón 234, el electrodo helicoidal 248 se empuja a través del lumen 243 hasta que el electrodo helicoidal 248 se extiende más allá del eje del catéter; el electrodo 248 se expande entonces o se mueve en otra forma dentro de la configuración helicoidal para hacer contacto físicamente con la pared del vaso. Se puede aplicar entonces un campo eléctrico pulsante bipolar entre el electrodo helicoidal 248 y el electrodo del eje 226 a lo largo de las líneas **Li**. Por ejemplo, el electrodo helicoidal 248 puede comprender el electrodo activo y el electrodo de eje 246 puede comprender el electrodo de retorno, o viceversa.

35 Con referencia ahora a la Figura 8, se describe el aparato que comprende una cesta expandible que tiene una pluralidad de electrodos que se pueden expandir en contacto con la pared del vaso. El aparato 250 comprende el catéter 252 que tiene una cesta distal y expandible 254 formada por una pluralidad de montantes o elementos circunferenciales. Se forma una pluralidad de electrodos 256 a lo largo de los elementos de la cesta 254. Cada elemento de la cesta comprende de modo ilustrativo un par de electrodos bipolares configurados para hacer contacto con una pared de la arteria renal **RA** o de otro vaso sanguíneo deseado.

40 La cesta 254 se puede fabricar, por ejemplo, a partir de una pluralidad de hilos o cintas con memoria de forma, tales como Nitinol, muelle de acero o cables o cintas elgiloy, que forman los elementos de la cesta 253. Cuando los elementos de la cesta comprenden cintas, las cintas se pueden mover de modo que se aumente el área de contacto con la pared del vaso. Los elementos de la cesta 223 se acoplan al catéter 253 en las conexiones proximales y distales 255a y 255b, respectivamente. En tal configuración, la cesta se puede colapsar para la aplicación dentro de la vaina 150 y se puede autoexpandir en contacto con la pared de la arteria tras la retirada de la vaina. La conexión proximal y/o distal 255 se puede configurar opcionalmente para trasladarse a lo largo del eje del catéter 252 en una distancia especificada o no especificada para facilitar la expansión y colapso de la cesta.

La cesta 254 se puede formar alternativamente a partir de un hipotubo granulado y/o cortado por láser. En tal

configuración, al catéter 252 puede, por ejemplo, comprender unos ejes interior y exterior que se mueven relativamente entre sí. La conexión distal 255b de la cesta 254 se puede acoplar al eje interior y la conexión proximal 255a de la cesta se puede acoplar al eje exterior. La cesta 254 se puede expandir a partir de una configuración de aplicación colapsada para desplegarse en la configuración de la Figura 8 mediante la aproximación de los ejes interior y exterior del catéter 252, aproximando de ese modo las conexiones proximal y distal 255 de la cesta y expandiendo la cesta. De la misma forma, la cesta se puede colapsar mediante la separación de los ejes interior y exterior del catéter.

Como se ve en la Figura 9, los electrodos individuales se pueden disponer a lo largo de los montantes o elementos de la cesta 253. En una realización, el montante se forma a partir de material conductor recubierto con un material dieléctrico y los electrodos 256 se pueden formar mediante la eliminación de regiones del recubrimiento dieléctrico. Se puede eliminar opcionalmente el aislamiento solamente a lo largo de una superficie radialmente exterior del elemento de modo que los electrodos 256 permanezcan aislados en sus superficies radialmente interiores; se espera que esto dirigirá el flujo de corriente hacia el exterior dentro de la pared del vaso.

Además, o como una alternativa, a la técnica de fijación de la Figura 9, los electrodos se puede fijar a la superficie interior, superficie exterior o embebidos dentro de los montantes o elementos de la cesta 254. Los elementos colocados a lo largo de cada montante o elemento pueden comprender electrodos individuales, un electrodo segmentado pero común, o un electrodo común y continuo. Los electrodos individuales o grupos de electrodos se pueden configurar para proporcionar una señal bipolar o todos o un subconjunto de los electrodos se pueden accionar conjuntamente junto con una toma de tierra del paciente externa para uso monopolar.

Una ventaja de tener los electrodos 256 en contacto con la pared del vaso, como se muestra en la realización de la Figura 8, es que puede reducir la necesidad de un elemento de aislamiento, tal como un balón expandible, para conseguir la denervación renal u otra neuromodulación. Sin embargo, se debería comprender que tal elemento de aislamiento se puede aplicar y, por ejemplo, expandirse dentro de la cesta. Adicionalmente, teniendo los electrodos en contacto con la pared puede proporcionar una geometría del campo mejorada, es decir, puede proporcionar un campo eléctrico más alineado con el eje longitudinal del vaso. Tales electrodos de contacto pueden facilitar también la estimulación de los nervios renales antes, durante o después de la neuromodulación para posicionar mejor el catéter 252 antes del tratamiento o para supervisar la efectividad del tratamiento.

En una variación del aparato 250, los electrodos 256 se pueden disponer a lo largo del eje central del catéter 252, y la cesta 254 simplemente puede centrar los electrodos dentro del vaso para facilitar una aplicación más precisa de la energía a través de las paredes del vaso. Esta configuración puede estar bien adecuada para una selección precisa del objetivo del tejido vascular o extra vascular, tal como los nervios renales que rodean la arteria renal. Correctamente dimensionada, la cesta u otro elemento de centrado para la arteria proporciona una distancia conocida entre los electrodos centrados y la pared de la arteria que se puede utilizar para dirigir y/o enfocar el campo eléctrico según se desee. Esta configuración se puede utilizar en aplicaciones de ultrasonidos enfocados o microondas de alta intensidad, pero también se puede adaptar para su uso con cualquier otra modalidad de energía como se desee.

Con referencia ahora a la Figura 10, se espera que los electrodos que forman un contacto circunferencial con la pared de la arteria renal puedan proporcionar una denervación renal o neuromodulación renal más completa. La Figura 10, describe una variación de la presente invención que comprende electrodos de anillo. El aparato 260 comprende el catéter 262 que tiene electrodos de anillo expandibles 264a y 264b configurados para hacer contacto con la pared del vaso. Los electrodos se pueden fijar al eje del catéter 262 por medio de los montantes 266 y el catéter 262 se puede configurar para la aplicación en la arteria renal **RA** a través de la vaina 150 en una configuración de perfil bajo. Los montantes 266 pueden ser autoexpandibles o se pueden expandir activa o mecánicamente. El catéter 262 comprende un lumen de alambre guía 263 para el avance sobre un alambre guía. El catéter 262 también comprende un balón inflable opcional 268 que puede actuar como un elemento de aislamiento o de aumento de impedancia para dirigir preferentemente el flujo de corriente que está viajando entre los electrodos 264 a través de la pared de la arteria.

Las Figuras 11A-11C ilustran varias realizaciones de devanados para electrodos de anillo 264. Como se muestra, los electrodos de anillo pueden, por ejemplo, devanarse en una configuración de bobina (Figura 11A), de zigzag (Figura 11B) o de serpentina (Figura 11C). Se puede especificar la periodicidad del devanado como se desee. Adicionalmente, el tipo de devanado, la periodicidad etc., pueden variar a lo largo de la circunferencia de los electrodos.

Con referencia a la Figura 12, se describe una variación del aparato 260 que comprende electrodos de anillo 264' que tiene un devanado sinusoidal en una realización del devanado de serpentina mostrado en la Figura 11C. Los montantes 266 se fijan de modo ilustrativo a los vértices de la sinusoide. El devanado de los electrodos 264' puede proporcionar un área de contacto mayor a lo largo de la pared del vaso que lo que hacen los electrodos 264, en tanto se sigue facilitando el envainado del aparato 260 dentro de la vaina 150 para la aplicación y retirada.

La Figura 13 ilustra otra variación del aparato 260 que comprende un electrodo de anillo proximal 264a, y comprende un electrodo distal 270 aplicado a través del lumen del alambre guía 263 del catéter 262. El electrodo

distal 270 no es expandible se centra dentro del vaso por medio del catéter 262. El electrodo distal 270 puede ser un alambre guía estándar que se conecta al generador de campo eléctrico pulsante y se usa como un electrodo. Sin embargo, se debería comprender que el electrodo 270 se puede configurar alternativamente para su expansión en contacto con la pared del vaso, por ejemplo, puede comprender un electrodo de anillo o helicoidal.

5 La aplicación del electrodo distal a través del lumen del catéter 262 puede reducir un perfil de aplicación del aparato 260 y/o puede mejorar la flexibilidad del dispositivo. Adicionalmente, la aplicación del electrodo distal a través del lumen del alambre guía puede servir como una característica de seguridad que asegura que el facultativo médico retira cualquier alambre guía dispuesto dentro del lumen 263 antes de la aplicación de un PEF. También permite la personalización de la longitud del tratamiento, así como el tratamiento en ramas laterales, como se describe posteriormente en el presente documento.

10 Los electrodos de anillo 264 y 264' pueden opcionalmente estar eléctricamente aislados a lo largo de sus superficies radialmente interiores, mientras que sus superficies radialmente exteriores que hacen contacto con la pared del vaso están expuestas. Esto puede reducir un riesgo de formación de trombos y también puede mejorar o realzar la direccionalidad del campo eléctrico a lo largo del eje longitudinal del vaso. Esto también puede facilitar una reducción del voltaje del campo necesario para deteriorar las fibras neurales. Los materiales utilizados para aislar al menos parcialmente los electrodos de anillo pueden comprender, por ejemplo, PTFE, ePTFE, FEP, cloropreno, silicona, uretano, Pebax, etc. Con referencia a la Figura 14, se describe otra variación del aparato 260, en la que los electrodos de anillo se han sustituido con electrodos de punta 272 dispuestos en los extremos de los montantes 266 para su aplicación a través de la vaina 150 y se pueden autoexpandir con los montantes en contacto con la pared del vaso. En la Figura 14, el catéter 262 comprende de modo ilustrativo cuatro electrodos de punta 272 en ambos lados del balón 268. Sin embargo, se debería comprender que se puede proporcionar cualquier número deseado de montantes y electrodos de punta alrededor de la circunferencia del catéter 262.

15 En la Figura 14, el aparato 260 comprende de modo ilustrativo cuatro montantes 266 y cuatro electrodos de punta 272 en ambos lados del balón 268. Mediante la utilización de todos los electrodos dispuestos distalmente 272b como electrodos activos y todos los electrodos proximales 272a como electrodos de retorno, o viceversa, las líneas **Li** a lo largo de las que se propaga el campo eléctrico se pueden alinear con el eje longitudinal de un vaso. Se puede especificar el grado en que la línea **Li** se solapa a lo largo del eje de rotación del vaso mediante la especificación de la colocación angular y la densidad de los electrodos de punta 272 alrededor de la circunferencia del catéter, así como mediante la especificación de los parámetros del PEF.

20 Con referencia ahora a la Figura 15, se describe otra variación de un catéter de PEF intravascular. El aparato 280 comprende el catéter 282 que tiene un balón inflable opcional o elemento de centrado 284, electrodos de eje 286a y 286b dispuestos a lo largo del eje del catéter en ambos lados del balón, así como marcadores radiopacos opcionales 288 dispuestos a lo largo del eje del catéter, de modo ilustrativo en línea con el balón. El balón 284 sirve tanto como elemento de centrado para los electrodos 266 que como un aislante eléctrico para la dirección del campo eléctrico, como se ha descrito previamente.

25 El aparato 280 puede estar particularmente bien adaptado para la consecución de una precisa selección del objetivo del tejido arterial o extra arterial deseado, dado que el dimensionado adecuado del balón 284 para la arteria objetivo establece una distancia conocida entre los electrodos centrados 286 y la pared de la arteria que se puede utilizar cuando se especifican los parámetros del PEF. Los electrodos 286 se pueden fijar alternativamente al balón 284 más que al eje central del catéter 282 de modo que haga contacto con la pared de la arteria. En una variación así, los electrodos se pueden fijar a la superficie interior, a la superficie exterior o embebidos dentro de la pared del balón.

30 Los electrodos 286 dispuestos a lo largo de la longitud del catéter 282 pueden ser electrodos individuales, un electrodo común pero segmentado o un electrodo común y continuo. Adicionalmente, los electrodos 286 se pueden configurar para proporcionar una señal bipolar, o los electrodos 286 se pueden usar conjuntamente o individualmente en conjunto con una puesta tierra separada del paciente para un uso monopolar.

35 Con referencia ahora a la Figura 16, se describe un procedimiento del uso del aparato 280 para conseguir la denervación renal. Como se ve en la Figura 16A, el catéter 282 se puede disponer en una localización deseada dentro de la arteria renal **RA**, el balón o elemento de centrado 284 se puede expandir para centrar los electrodos 286 y para opcionalmente proporcionar aislamiento eléctrico y se puede aplicar un PEF, por ejemplo en una forma bipolar entre los electrodos proximal y distal 286. Se espera que el PEF conseguirá una denervación y/o neuromodulación renal a lo largo de la zona de tratamiento uno **T₁**. Si se desea modular la actividad neural en otras partes de la arteria renal, el balón 264 se puede desinflar al menos parcialmente y el catéter se puede posicionar en una segunda zona de tratamiento deseada **T₂**, como en la Figura 16B. El facultativo médico puede utilizar opcionalmente imagen fluoroscópica o marcadores radiopacos 288 para orientar el catéter 282 en las localizaciones deseadas para el tratamiento. Por ejemplo, el facultativo médico puede usar los marcadores para asegurar una región de solape **O** entre las zonas de tratamiento **T₁** y **T₂**, como se muestra.

40 Con referencia a la Figura 17, se describe una variación del aparato 280 que comprende una pluralidad de electrodos controlables dinámicamente 286 dispuestos en el lado proximal del balón 284. En una variación, uno

5 cualquiera de los electrodos proximales 286a se puede energizar en una forma bipolar con el electrodo distal 286b para proporcionar un control dinámico de la distancia longitudinal entre los electrodos activo y de retorno. Esto altera el tamaño y forma de la zona de tratamiento. En otra variación, se pueden energizar juntos cualquier subconjunto de electrodos proximales 286a como los electrodos activos o de retorno de un campo eléctrico bipolar establecido entre los electrodos proximales y los electrodos distales 286b.

10 Aunque el aparato 280 mostrado en la Figura 17 tiene tres electrodos proximales 286a, se debería comprender que el aparato 280 puede tener cualquier número alternativo de electrodos proximales. Adicionalmente, el aparato 280 puede tener una pluralidad de electrodos distales 286b además, o como una alternativa, a múltiples electrodos proximales. Adicionalmente, un electrodo o un par se pueden acoplar al catéter 282 y el otro de los electrodos se puede aplicar a través del lumen del catéter, por ejemplo, a través del lumen del alambre guía. El catéter y el electrodo aplicado endoluminalmente se puede recolocar con relación a otros para alterar una distancia de separación entre los electrodos. Tal variación puede facilitar también el tratamiento de una variedad de anatomías vasculares renales.

15 En las variaciones de los aparatos 280 descritas hasta el momento, el electrodo distal 286b se acopla al eje del catéter 282 distal al balón 284. El electrodo distal puede utilizar un lumen dentro del catéter 282, por ejemplo, para el encaminamiento de un alambre de plomo que actúa como tierra. Adicionalmente, la parte del catéter 282 distal al balón 284 es suficientemente larga para acomodar el electrodo distal.

20 Los catéteres se aplican comúnmente a través de alambres guía metálicos y/o conductores. En muchas terapias intervencionistas que involucran catéteres, los alambres guía no se retiran durante el tratamiento. Como el aparato 280 se configura para la aplicación de un campo eléctrico pulsante, si no se retira el alambre guía, puede haber un riesgo de descarga eléctrica a cualquiera en contacto con el alambre guía durante la aplicación de la energía. Se puede reducir este riesgo mediante el uso de alambres guía recubiertos de polímero.

25 Con referencia a la Figura 18, se describe otra variación del aparato 280 en el que el electrodo distal 286b de las Figuras 16 y 17 se ha sustituido con un electrodo distal 270 configurado para ser movido a través de un lumen del catéter como se ha descrito previamente con respecto a la Figura 13. Como será evidente, el electrodo proximal 286a alternativamente se puede sustituir por el electrodo aplicado luminalmente, de modo que los electrodos 286b y 270 formen un par de electrodos bipolares. El electrodo 270 no utiliza un lumen adicional dentro del catéter 282, lo que puede reducir el perfil. Adicionalmente, la longitud del catéter distal del balón no necesita tener en cuenta la longitud del electrodo distal, lo que puede mejorar la flexibilidad. Adicionalmente, el alambre guía se debe intercambiar por el electrodo 270 antes del tratamiento, lo que reduce un riesgo de descarga eléctrica inadvertida. En una variación, el electrodo 270 se puede usar opcionalmente como un alambre guía a través del catéter 282 se avanza a su posición antes de la aplicación del PEF, obviando de ese modo una necesidad de intercambio del alambre guía por el electrodo. Alternativamente, se puede usar un alambre guía metálico estándar como el electrodo 270 simplemente mediante la conexión del alambre guía estándar al generador del campo eléctrico pulsante. El electrodo distal 270 se puede extender cualquier distancia deseada más allá del extremo distal del catéter 282. Esto puede proporcionar una alteración dinámica de la longitud de una zona de tratamiento. Adicionalmente, esto podría facilitar el tratamiento de vasculaturas distales de diámetro reducido.

40 Con referencia a la Figura 19, pudiera ser deseable realizar tratamientos dentro de una o más ramas vasculares que se extienden desde un vaso principal, por ejemplo, para realizar tratamientos dentro de las ramas de la arteria renal en la proximidad del hilio renal. Adicionalmente, pudiera ser deseable realizar tratamientos dentro de ramificaciones anormales o menos comunes de la vasculatura renal, que se observan en una minoría de pacientes. Como se ve en la Figura 19A, se puede colocar el electrodo distal 270 en una rama tal de la arteria renal **RA**, mientras que el catéter 282 se posiciona dentro de la rama principal de la arteria. Como se ve en la Figura 19B, se podrían proporcionar múltiples electrodos distales 270 y colocarse en varias ramas comunes o no comunes de la arteria renal, mientras que el catéter permanece en la rama arterial principal.

50 Con referencia a la Figura 20, se describe otra variación más del catéter intravascular de PEF. El aparato 290 comprende el catéter 292 que tiene una pluralidad de electrodos de eje 294 dispuestos en línea con el elemento de centrado 296. El elemento de centrado 296 comprende de modo ilustrativo una cesta expandible, tal como la cesta expandible 254 que se ha descrito previamente de la Figura 8. Sin embargo, se debería comprender que el elemento de centrado puede comprender alternativamente un balón o cualquier otro elemento de centrado. Los electrodos 294 se pueden utilizar en una forma bipolar o monopolar.

60 Con referencia ahora a la Figura 21, se describe otra variación de la invención que comprende electrodos configurados para la reposicionamiento radial dinámico de uno o más de los electrodos con relación a la pared del vaso, facilitando de ese modo un enfoque de la aplicación de un campo eléctrico pulsante por los electrodos. El aparato 300 comprende el catéter 302 que tiene los electrodos 304 dispuestos en línea con los elementos anidados expandibles. Estos elementos expandibles anidados comprenden un elemento expandible interior 306 y un elemento de centrado expandible exterior 308. Los electrodos 304 se disponen a lo largo del elemento expandible interior, mientras que el elemento de centrado expandible exterior se configura para centrar y estabilizar el catéter 302 dentro del vaso. El elemento interior 306 se puede expandir en grados variables, según se desee por el facultativo médico, para alterar dinámicamente las posiciones radiales de los electrodos 304. Este reposicionamiento radial dinámico se

puede utilizar para enfocar la energía aplicada por los electrodos 304 de modo que se aplique al tejido objetivo.

Los elementos anidados 306 y 308 pueden comprender una disposición de balón en balón, una disposición de cesta en cesta, alguna combinación de un balón y una cesta o cualquier otra estructura anidada expandible. En la Figura 21, el elemento expandible 306 comprende de modo ilustrativo una cesta expandible, mientras que el elemento de centrado expandible exterior 308 comprende de modo ilustrativo un balón expandible. Los electrodos 302 se posicionan a lo largo de la superficie del balón interior 306.

Cualquiera de las variaciones de la presente invención descrita en el presente documento se puede configurar opcionalmente para la infusión de agentes dentro del área de tratamiento antes, durante o después de la aplicación de la energía, por ejemplo, para mejorar o modificar el efecto neurodestrutivo o neuromodulatorio de la energía, para proteger o desplazar temporalmente las células no objetivo y/o para facilitar la visualización. Serán evidentes las aplicaciones adicionales de los agentes infundidos. Si se desea, la respuesta de las células a los agentes infundidos se puede mejorar por medio de la iniciación o electroporación reversible en las células en la presencia del agente infundido. La infusión puede ser especialmente deseable cuando se utiliza un balón de elemento de centrado. La infusión puede comprender, por ejemplo, salino o salino heparinizado, agentes protectores tales como Polomaxer-188 o agentes antiproliferativos. Las variaciones de la presente invención adicional o alternativamente se puede configurar para aspiración. Por ejemplo, los puntos de infusión o salidas pueden estar provistas sobre un eje de catéter adyacente al dispositivo de centrado, el dispositivo de centrado puede ser poroso (por ejemplo un balón "permeable") o montantes de cesta que pueden estar hechos de hipotubos huecos y ranurados o perforados para permitir la infusión o aspiración.

Con referencia a la Figura 22, se describe una variación de la presente invención que comprende un catéter de PEF de infusión/aspiración. El aparato 310 comprende el catéter 312 que tiene unos balones proximales y distales inflables 314a y 314b, respectivamente. El electrodo de eje proximal 316a se dispone entre los balones a lo largo del eje de los catéteres 312, mientras que el electrodo distal 316b se dispone distal a los balones a lo largo del eje del catéter. Se disponen uno o más agujeros de infusión o aspiración 318 a lo largo del eje del catéter 312 entre los balones en proximidad al electrodo proximal 316a.

El aparato 310 se puede usar en una variedad de formas. En un primer procedimiento de uso, el catéter 312 se dispone dentro del vaso objetivo, tal como la arteria renal **RA**, en una localización deseada. Uno o ambos balones 314 se inflan y se infunde un agente protector u otra infusión a través del o de los agujeros 318 entre los balones en proximidad al electrodo 316a. Se aplica un PEF adecuado para el inicio de una electroporación reversible a través de los electrodos 316 para facilitar la respuesta de las células no objetivo a la infusión dentro de la pared del vaso. La aplicación del agente protector se puede mejorar primero mediante el inflado del balón distal 314b, a continuación la infusión del agente protector, que desplaza la sangre, a continuación el inflado del balón proximal 314a.

La infusión restante se puede aspirar opcionalmente de forma que no esté disponible durante la aplicación del PEF posterior cuando se inicia la electroporación irreversible de las células nerviosas. La aspiración se puede conseguir mediante el desinflado al menos parcial de un balón durante la aspiración. Alternativamente, se puede conseguir la aspiración con ambos balones inflados, por ejemplo, mediante infusión salina en conjunto con la aspiración para purgar el segmento del vaso entre los balones inflados. Tal purga de sangre puede reducir un riesgo de formación de coágulos o trombos a lo largo de los electrodos proximales 316a durante la aplicación del PEF. Adicionalmente, el purgado durante la aplicación de la energía puede refrigerar el electrodo y/o las células de la pared de la arteria. Tal refrigeración de las células de la pared podría proteger las células frente a daños de electroporación irreversible, reduciendo posiblemente la necesidad de infusión de un agente protector.

Tras la infusión y aspiración opcional, se puede aplicar un PEF adecuado para el inicio de la electroporación irreversible en las células nerviosas objetivo a través de los electrodos 316 para denervar o modular la actividad neural. En un procedimiento alternativo, la infusión de un agente protector se puede realizar durante o después del inicio de la electroporación irreversible para proteger las células no objetivo. El agente protector puede, por ejemplo, tapar o rellenar los poros formados en las células no objetivo por medio de la electroporación irreversible.

En otro procedimiento alternativo, una solución de suero salino heparinizado enfriado (es decir, a temperatura menor de la del cuerpo) se puede infundir simultáneamente y aspirar entre los balones inflados para purgar la región entre los balones y disminuir la sensibilidad de las células de la pared del vaso a la electroporación. Esto se espera que proteja adicionalmente las células durante la aplicación del PEF adecuado para el inicio de la electroporación irreversible. Dicho purgado opcionalmente puede ser continuo a lo largo de la aplicación del campo eléctrico pulsante. Se puede posicionar opcionalmente un termopar u otro sensor de temperatura entre los balones de modo que se pueda ajustar una tasa de infusión de la infusión enfriada para mantener una temperatura deseada. La infusión enfriada preferentemente no refrigera el tejido objetivo, por ejemplo, los nervios renales. Se puede infundir opcionalmente un agente protector, tal como Polomaxer-188, posteriormente al tratamiento como una medida de seguridad añadida.

Alternativamente la infusión se puede conseguir por medio de un catéter de balón permeable. Aún más, se puede utilizar un catéter de frío-balón que tenga al menos un electrodo. El frío-balón se puede inflar dentro de un segmento del vaso para reducir localmente la temperatura del segmento del vaso, por ejemplo, para proteger el

segmento y/o para inducir una apoptosis térmica de las paredes del vaso durante la aplicación del campo eléctrico. El campo eléctrico puede, por ejemplo, comprender un PEF o un campo eléctrico térmico, no pulsante, tal como un campo de RF térmica.

5 Con referencia a la Figura 23, se describe una variación de un catéter de PEF configurado para el paso de un electrodo o electrodos al menos parcialmente a través de las paredes del vaso. Por ejemplo, el electrodo o electrodos se pueden posicionar dentro de la vena renal y pasar entonces a través de la pared de la vena renal de modo que se dispongan en la fascia renal o fascia de Gerota y cerca o al menos parcialmente alrededor de la arteria renal. En esta forma, el electrodo o electrodos se puede posicionar en una proximidad cercana a las fibras nerviosas renales objetivo antes de la aplicación del campo eléctrico pulsante.

10 Como se ve en la Figura 23A, el aparato 320 comprende el catéter 322 que tiene aberturas de aguja 324 y un elemento de centrado 326, a modo ilustrativo un balón inflable. El catéter 322 puede comprender también opcionalmente marcadores radiopacos 328, las aberturas de aguja 324 se configuran para el paso de agujas 330 a su través, mientras que las agujas 330 se configuran para el paso de los electrodos 340.

15 La vena renal **RV** transcurre paralela a la arteria renal **RA**. Se puede usar una modalidad de imágenes, tal como ultrasonidos intravasculares, para identificar la posición de la arteria renal en relación a la vena renal. Por ejemplo, se pueden integrar opcionalmente elementos de ultrasonidos intravasculares dentro del catéter 322. El catéter 322 se puede posicionar dentro de la vena renal **RV** usando técnicas percutáneas bien conocidas y se puede expandir el elemento de centrado 326 para estabilizar el catéter dentro de la vena. Se pueden pasar entonces las agujas 330 a través del catéter 322 y extraer a través de los orificios de aguja 324 en una forma en la que las agujas penetran la pared de la vena renal y entran dentro de la fascia renal o fascia de Gerota F. los marcadores radiopacos 328 se pueden visualizar con fluoroscopia para orientar apropiadamente los orificios de aguja 324 antes del despliegue de las agujas 330.

20 Los electrodos 340 se despliegan a través de las agujas 330 hasta rodear al menos parcialmente la arteria renal **RA**, como en las Figuras 23A y 23B. El avance continuo de los electrodos puede rodear adicionalmente la arteria, como en la Figura 23C. Con los electrodos desplegados, se pueden aplicar las formas de onda de estímulo y/o electroporación por PEF para denervar o modular los nervios renales. Las agujas 330 se pueden retraer opcionalmente parcial o completamente antes del tratamiento de modo que los electrodos 340 rodeen una mayor parte de la arteria renal. Adicionalmente, se puede proporcionar y/o accionar un único electrodo 340 para proporcionar una PEF monopolar.

30 Se puede infundir una infusión opcionalmente desde las agujas 330 en la fascia F para facilitar la colocación de los electrodos 340 mediante la creación de un espacio para la colocación de los electrodos. La infusión puede comprender, por ejemplo, fluidos, fluidos calentados o enfriados, aire, CO₂, suero salino, agentes de contraste, geles, fluidos conductores o cualquier otro material que ocupe espacio —sea gas, sólido o líquido—. También se puede inyectar suero salino heparinizado. El suero salino o el suero salino hipertónico pueden mejorar la conductividad entre los electrodos 340. Adicional o alternativamente, los fármacos y/o elementos de suministro de fármacos se pueden infundir o colocar dentro de la fascia a través de las agujas.

35 Después del tratamiento, los electrodos 340 se pueden retraer dentro las agujas 330 y las agujas 330 se pueden retraer dentro del catéter 322 por medio de los orificios de aguja 324. Las agujas 330 son preferentemente suficientemente pequeñas de modo que tenga lugar un sangrado mínimo y se alcance la hemostasia claramente con rapidez. El elemento de centrado de balón 326 puede permanecer opcionalmente inflado durante algún tiempo tras la retirada de las agujas 330 para bloquear el flujo de sangre y facilitar el proceso de coagulación. Alternativamente, se puede avanzar un catéter de balón dentro de la vena renal e inflar después de la retirada del aparato 320.

40 Con referencia a la Figura 24, se describen las variaciones de la invención que comprenden detectores u otros elementos para la medición o supervisión de la eficacia del tratamiento. Las variaciones de la invención se pueden configurar para la aplicación de campos eléctricos de estimulación, además de los PEF de denervación o modulación. Estos campos de estimulación se pueden utilizar para posicionar apropiadamente el aparato para el tratamiento y/o para supervisar la eficacia del tratamiento en la modulación de la actividad neural. Esto se puede conseguir mediante la supervisión de las respuestas a parámetros fisiológicos que se sabe que quedan afectados por la estimulación de los nervios renales. Tales parámetros comprenden, por ejemplo, los niveles de renina, niveles de sodio, flujo sanguíneo renal y presión sanguínea. La estimulación también se puede usar para cuestionar la denervación para la supervisión de la eficacia del tratamiento: tras la denervación de los nervios renales, las respuestas fisiológicas conocidas a la estimulación no deberían tener ya lugar en respuesta a tal estimulación.

45 Las formas de onda de estimulación del nervio eferente pueden, por ejemplo, comprender frecuencias de aproximadamente 1-10 Hz, mientras que las formas de onda de estimulación del nervio aferente pueden, por ejemplo, comprender frecuencias de hasta aproximadamente 50 Hz. Las amplitudes de las formas de onda pueden, por ejemplo, variar hasta aproximadamente 50 V, mientras que las duraciones del pulso pueden, por ejemplo, variar hasta aproximadamente 20 milisegundos. Cuando las formas de onda de estimulación del nervio se aplican de modo intravascular, como en varias realizaciones de la presente invención, se pueden modular los parámetros del campo tales como la frecuencia, amplitud y duración del pulso, para facilitar el paso de las formas de onda a través de la

pared de los vasos para su aplicación a los nervios objetivo. Adicionalmente, aunque se han descrito los parámetros de ejemplo para las formas de onda de estímulo, se debería comprender que se pueden utilizar cualesquiera parámetros alternativos según se desee.

5 Los electrodos usados para aplicar las PEF en cualquiera de las variaciones de la presente invención descritas previamente se pueden usar también para aplicar formas de onda de estimulación a la vasculatura renal. Alternativamente, las variaciones pueden comprender electrodos independientes configurados para la estimulación. Como otra alternativa, se puede proporcionar un aparato de estimulación separado.

10 Una forma de usar la estimulación para identificar los nervios renales es estimular los nervios de modo que el flujo sanguíneo renal quede afectado —o quedaría afectado si los nervios renales no se hubieran denervado o modulado—. La estimulación actúa para reducir el flujo sanguíneo renal y esta respuesta se puede atenuar o suprimir con la denervación. Por ello, la estimulación previa a la modulación neural se esperaría que reduzca el flujo sanguíneo, mientras que la estimulación después de la modulación neural se espera que reduzca el flujo sanguíneo en el mismo grado que cuando se utilizan unos parámetros y localizaciones de estimulación similares a la de la modulación neural previa. Este fenómeno se puede utilizar para cuantificar un grado de neuromodulación renal. Las variaciones de la presente invención pueden comprender elementos para supervisar el flujo sanguíneo renal o para supervisar cualquiera de los otros parámetros fisiológicos que se sabe quedan afectados por la estimulación renal.

15 En la Figura 24A, se describe una variación del aparato 280 de la Figura 16 que tiene un elemento para la supervisión del flujo sanguíneo renal. Se ha avanzado un alambre guía 350 que tiene un sensor ultrasónico Doppler 252 a través del lumen del catéter 282 para la supervisión del flujo sanguíneo dentro de la arteria renal RA. El sensor ultrasónico Doppler 352 se configura para medir la velocidad del flujo a través de la arteria. Se puede calcular un caudal de acuerdo con la fórmula:

$$Q = V A \quad (1)$$

25 en la que Q es igual al caudal, V es igual a la velocidad del flujo y A es igual al área de la sección transversal. Se puede determinar una línea base del flujo sanguíneo renal por medio de las mediciones del sensor 352 previamente a la aplicación de una forma de onda de estímulo, entonces se puede aplicar un estímulo entre los electrodos 286, preferentemente con el balón 284 desinflado. Se puede supervisar la alteración del flujo sanguíneo renal o la falta de la misma a partir de la línea base con el sensor 352 para identificar las localizaciones óptimas para una neuromodulación y/o denervación de los nervios renales.

30 La Figura 24B ilustra una variación del aparato de la Figura 24A, en la que el sensor ultrasónico Doppler 352 se acopla al eje del catéter 282. El sensor 352 se dispone de modo ilustrativo proximal al balón 284, pero se debería comprender que el sensor se puede disponer alternativamente distal al balón.

35 Además, o como una alternativa a la supervisión intravascular del flujo sanguíneo renal por medio de ultrasonidos Doppler, tal supervisión se puede realizar opcionalmente desde el exterior del paciente mediante la visualización del flujo sanguíneo renal a través de la piel (por ejemplo, usando un transductor ultrasónico). En otra variación, se pueden usar uno o más de los transductores de presión intravascular para detectar cambios locales en la presión que puedan ser indicativos del flujo sanguíneo renal. Como otra alternativa más, se puede determinar la velocidad de la sangre, por ejemplo, por medio de la termodilución por la medición del retardo de tiempo en que una variación en la temperatura intravascular viaja entre puntos con una distancia de separación conocida.

40 Por ejemplo, se puede incorporar un termopar dentro, o provisto en la proximidad de, cada electrodo 286 y se puede infundir fluido o suero salino enfriado (es decir, a temperatura más baja que la del cuerpo) proximalmente a los termopares. Se puede usar el retardo de tiempo en que se registra la disminución de la temperatura entre los termopares para cuantificar la o las características del flujo. Se puede determinar una estimación de línea base de la o las características del flujo de interés previamente a la estimulación de los nervios renales y se puede comparar con una segunda estimación de la o las características determinadas tras la estimulación.

45 Se pueden utilizar opcionalmente dispositivos disponibles comercialmente para supervisar el tratamiento. Tales dispositivos incluyen, por ejemplo, SmartWire™, FloWire™ y WaveWire™ dispositivos disponibles en Volcanos™ Therapeutics Inc., de Rancho Cordova, CA, así como el dispositivo PressureWire® disponible en RADI Medical Systems AB de Uppsala, Suecia. Serán evidentes los dispositivos adicionales disponibles comercialmente. Se puede supervisar directamente adicional o alternativamente un grado de electroporación usando la Tomografía de Impedancia Eléctrica ("EIT") u otras mediciones de la impedancia eléctrica tales como un índice de impedancia eléctrica.

50 Aunque se han descrito anteriormente las variaciones ilustrativas preferidas de la presente invención, será evidente para los expertos en la materia que se pueden realizar varios cambios y modificaciones a las mismas sin apartarse de la invención. Por ejemplo, aunque se han descrito principalmente las variaciones para su uso en combinación con campos eléctricos pulsantes, se debería comprender que se puede aplicar cualquier otro campo eléctrico que se desee. Se pretende en las reivindicaciones adjuntas cubrir todos los dichos cambios y modificaciones comprendidas dentro del alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Aparato para la neuromodulación renal, comprendiendo el aparato:
 - un generador de campo eléctrico (100); y
 - 5 un catéter (150) que comprende al menos un electrodo (212) conectado eléctricamente al generador de campo eléctrico;
 - en el que el catéter se configura para la colocación percutánea dentro de la vasculatura renal en un paciente para la aplicación de un campo eléctrico a los nervios renales mientras que el dispositivo se localiza proximal a la vasculatura renal
 - 10 en el que el catéter comprende además una sección helicoidal expandible configurada para posicionar el catéter en contacto con una superficie interior de una pared de un vaso de la vasculatura renal,
 - en el que el al menos un electrodo está en una sección helicoidal expandible y
 - en el que el paso de la hélice de la sección helicoidal expandible es variable para minimizar el solape circunferencial de las zonas de tratamiento adyacentes.
2. El aparato de la reivindicación 1, en el que
 - 15 al menos un electrodo se configura para aplicar un campo eléctrico al nervio renal mientras que el dispositivo está al menos parcialmente localizado dentro de la vasculatura renal.
3. El aparato de la reivindicación 1, en el que el al menos un electrodo se configura para aplicar un campo eléctrico a un nervio renal mientras que el dispositivo se localiza al menos parcialmente dentro de la vasculatura renal para reducir la señalización neural.
- 20 4. El aparato de la reivindicación 1, en el que el generador de campo eléctrico comprende un generador de campo eléctrico pulsante configurado para producir un campo eléctrico pulsante que induce electroporación irreversible en un nervio renal.
5. El aparato de la reivindicación 3, en el que el catéter se configura para quedar dispuesto en una configuración de aplicación reducida para el movimiento dentro de la vasculatura renal.
- 25 6. El aparato de la reivindicación 3, en el que el electrodo se configura para hacer contacto físicamente con una pared de la vasculatura renal.
7. El aparato de la reivindicación 6, en el que el al menos un electrodo se elige de entre el grupo que consiste en electrodos helicoidales expandibles, electrodos de anillo expandibles, electrodos de punta de contacto expandibles y combinaciones de los mismos.
- 30 8. El aparato de la reivindicación 3, en el que el catéter comprende además un elemento de centrado expandible configurado para hacer contacto físicamente con la pared de la vasculatura renal.
9. El aparato de la reivindicación 8, en el que el elemento de centrado expandible comprende un balón inflable.
10. El aparato de la reivindicación 8, en el que el al menos un electrodo se localiza en el elemento de centrado expandible y se configura para hacer contacto físicamente con la pared de la vasculatura renal.
- 35 11. El aparato de la reivindicación 8, en el que el catéter comprende además un eje y el electrodo se localiza a lo largo del eje del dispositivo.
12. El aparato de la reivindicación 11, en el que el catéter comprende además un eje alineado longitudinalmente con el elemento de centrado y el electrodo se localiza sobre el eje.
- 40 13. El aparato de la reivindicación 8, en el que el al menos un electrodo comprende un primer electrodo localizado proximal al elemento de centrado y un segundo electrodo localizado distal al elemento de centrado y en el que el primer y el segundo electrodos son un par de electrodos bipolares.
14. El aparato de la reivindicación 8, en el que el elemento de centrado se configura para aislar eléctricamente un segmento de la vasculatura renal y dirigir el campo eléctrico hacia el nervio renal.
- 45 15. El aparato de la reivindicación 3, en el que el catéter comprende un lumen de alambre guía y en el que el al menos un electrodo es un primer electrodo y un segundo electrodo configurados para el movimiento a través del lumen del alambre guía del catéter.
16. El aparato de la reivindicación 15, en el que el segundo electrodo se conecta eléctricamente al generador de

campo eléctrico y se configura para su uso en una forma bipolar con el primer electrodo.

17. El aparato de la reivindicación 1, en el que el al menos un electrodo comprende un primer electrodo y el catéter comprende además un segundo electrodo para definir un par de electrodos bipolares.
- 5 18. El aparato de la reivindicación 1, en el que el al menos un electrodo comprende un primer electrodo controlable dinámicamente y el catéter comprende además una pluralidad de electrodos adicionales controlables dinámicamente que se conectan eléctricamente al generador de campo eléctrico.
19. El aparato de la reivindicación 1, en el que el al menos un electrodo y el generador del campo eléctrico se configuran además para aplicar un campo eléctrico de estimulación.
- 10 20. El aparato de la reivindicación 1, en el que el catéter se configura para mover de modo controlable radialmente el electrodo con relación a una pared de la vasculatura renal.
21. El aparato de la reivindicación 1, en el que el generador de campo eléctrico se configura para producir un campo eléctrico pulsante que induce electrofusión en un nervio renal.
22. El aparato de la reivindicación 3, en el que el al menos un electrodo se configura para su paso parcial o completo a través de una pared de la vasculatura renal.
- 15 23. El aparato de la reivindicación 22, en el que el al menos un electrodo se configura para rodear al menos parcialmente una arteria renal del paciente a continuación de su paso a través de una pared de la vasculatura renal.
24. El aparato de la reivindicación 1 que comprende además un elemento de infusión configurado para infundir agentes a través de la pared de la musculatura renal.
25. El aparato de la reivindicación 24, en el que el elemento de infusión comprende un catéter de balón difusor.
- 20 26. El aparato de la reivindicación 1, en el que el al menos un electrodo comprende un electrodo activo y un electrodo de retorno que conjuntamente definen un par bipolar de electrodos, en el que al menos uno de entre el electrodo activo y el electrodo de retorno se configura para su movimiento dinámico y variar una distancia de separación longitudinal entre los electrodos activo y de retorno del par bipolar de electrodos.
27. El aparato de la reivindicación 1, en el que el catéter se configura para infusión o aspiración.
- 25 28. El aparato de la reivindicación 1, en el que el catéter comprende un elemento para la supervisión de la respuesta de al menos un parámetro fisiológico al tratamiento térmico de un nervio renal.
29. El aparato de la reivindicación 28, en el que el elemento se elige de entre el grupo que consiste en sensores ultrasónicos Doppler, termopares, sensores de presión y combinaciones de los mismos.
- 30 30. El aparato de la reivindicación 1, en el que el catéter se configura para orientar una parte longitudinal del campo eléctrico con una dimensión longitudinal de al menos uno de los nervios renales y de la vasculatura renal.
31. El aparato de la reivindicación 1, en el que el al menos un electrodo comprende un electrodo activo y un electrodo de puesta tierra configurado para la fijación exterior al paciente, de modo que el electrodo activo se configura para aplicar el campo eléctrico al nervio renal en una forma monopolar.
32. El aparato de la reivindicación 15, en el que en el que el segundo electrodo comprende un alambre guía.
- 35 33. El aparato de la reivindicación 1, en el que el generador de campo eléctrico se configura para generar un campo eléctrico térmico.
34. El aparato de la reivindicación 33, en el que el campo eléctrico térmico produce al menos una denervación renal parcial.
- 40 35. El aparato de la reivindicación 33, en el que el campo eléctrico térmico produce al menos una extirpación parcial de al menos un nervio renal.
36. El aparato de la reivindicación 1, en el que el generador de campo eléctrico se configura para generar un campo de RF térmico que produce al menos parcialmente la denervación renal.
37. El aparato de la reivindicación 1, en el que el generador de campo eléctrico se configura para generar un campo eléctrico que produce la ablación de al menos un nervio renal.
- 45 38. El aparato de la reivindicación 1 que comprende además un controlador para el mando del generador del campo eléctrico para aplicar la energía eléctrica al menos a un electrodo, en el que el controlador se programa con instrucciones para el mando del generador de campo eléctrico.

39. El aparato de la reivindicación 3, en el que el catéter comprende una sección proximal y una sección distal, en la que el generador de campo eléctrico se conecta eléctricamente a la sección proximal y al menos un electrodo se conecta a la sección distal.

5 40. El aparato de la reivindicación 39, en el que el catéter comprende además un termopar para la supervisión de la temperatura.

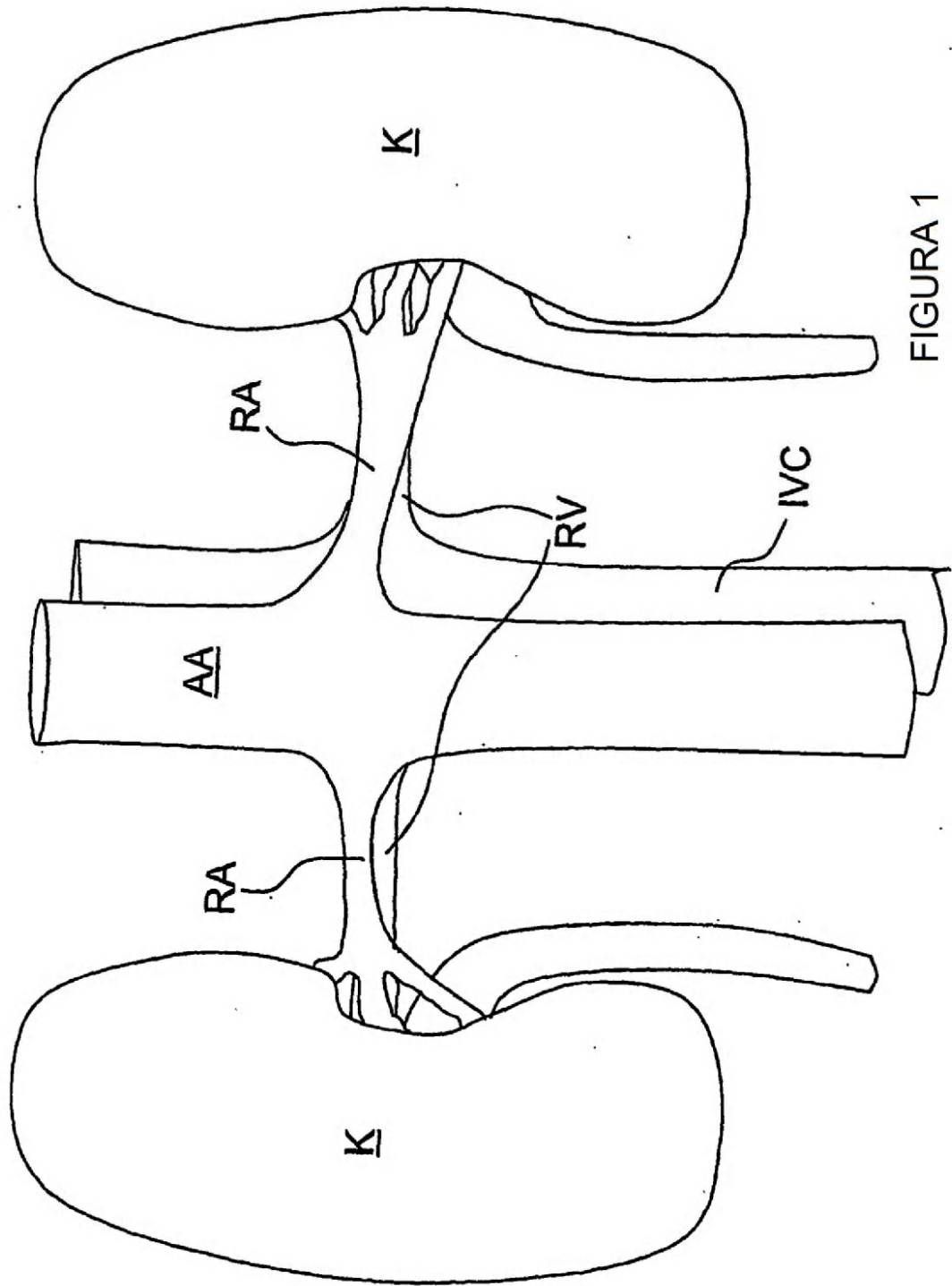
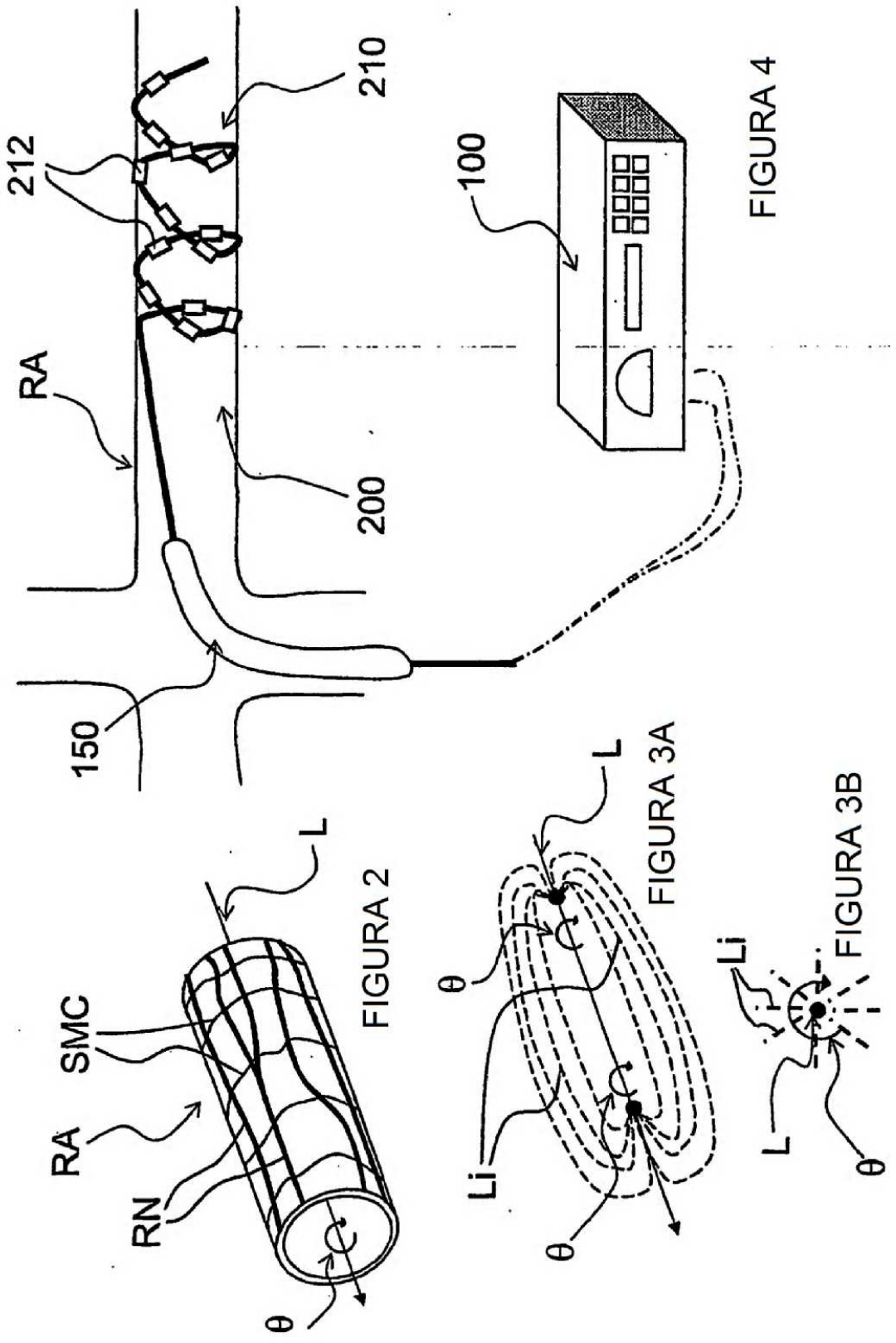
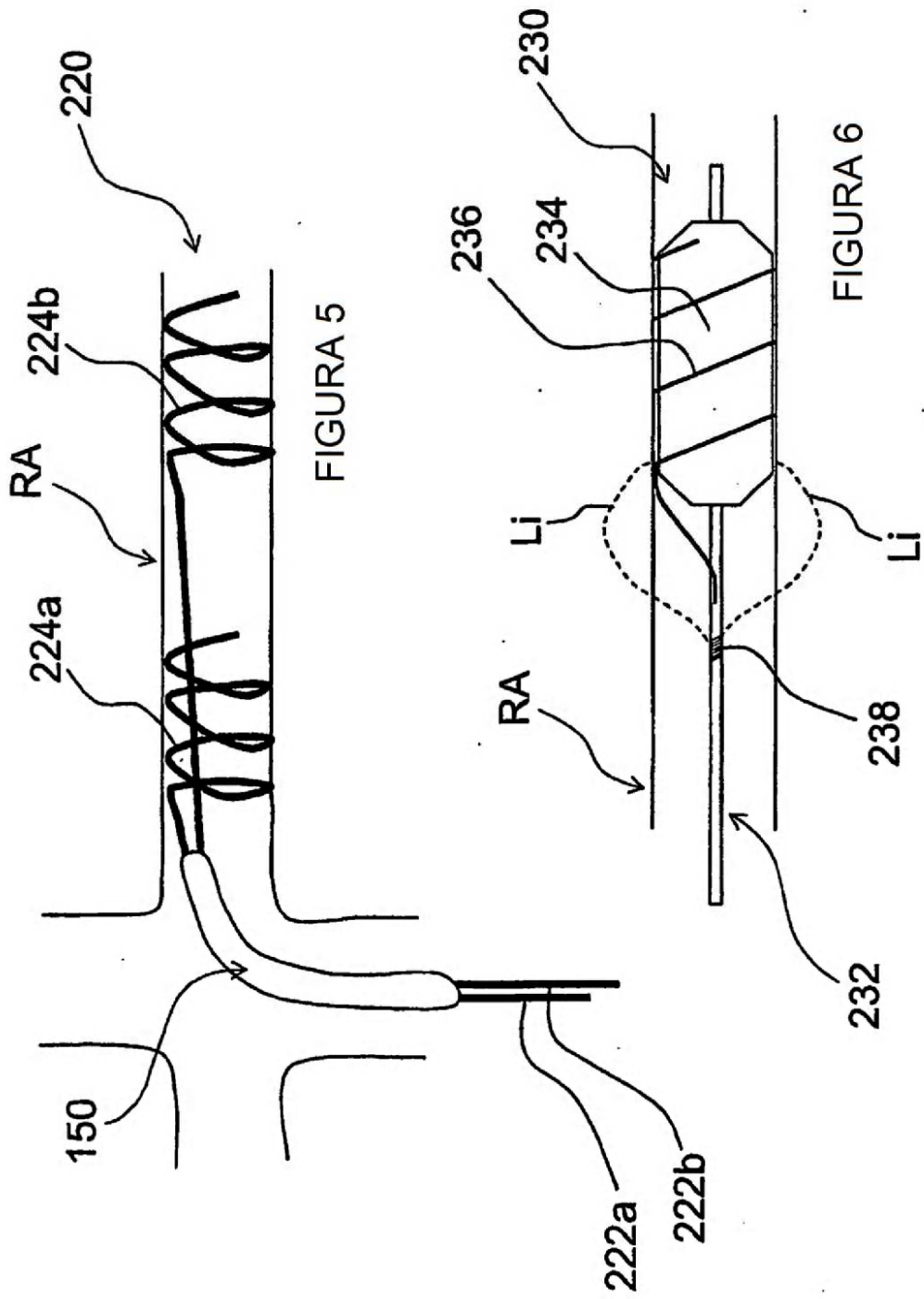
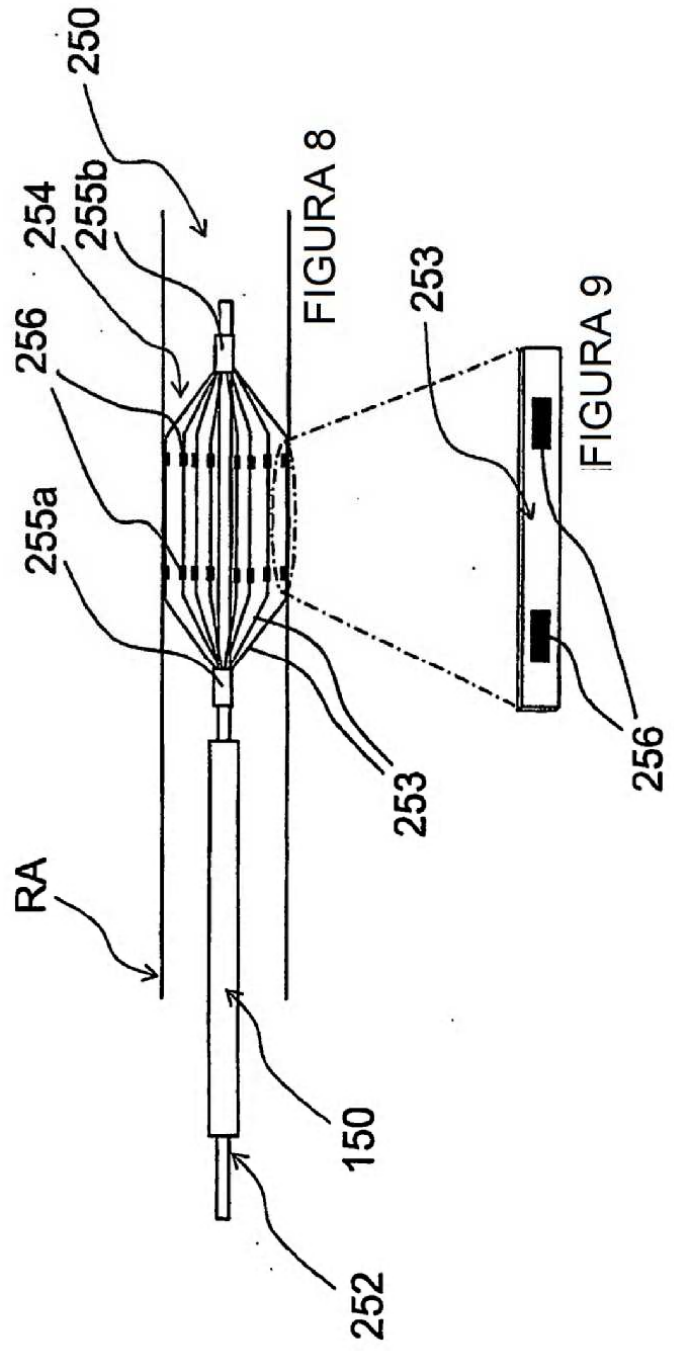
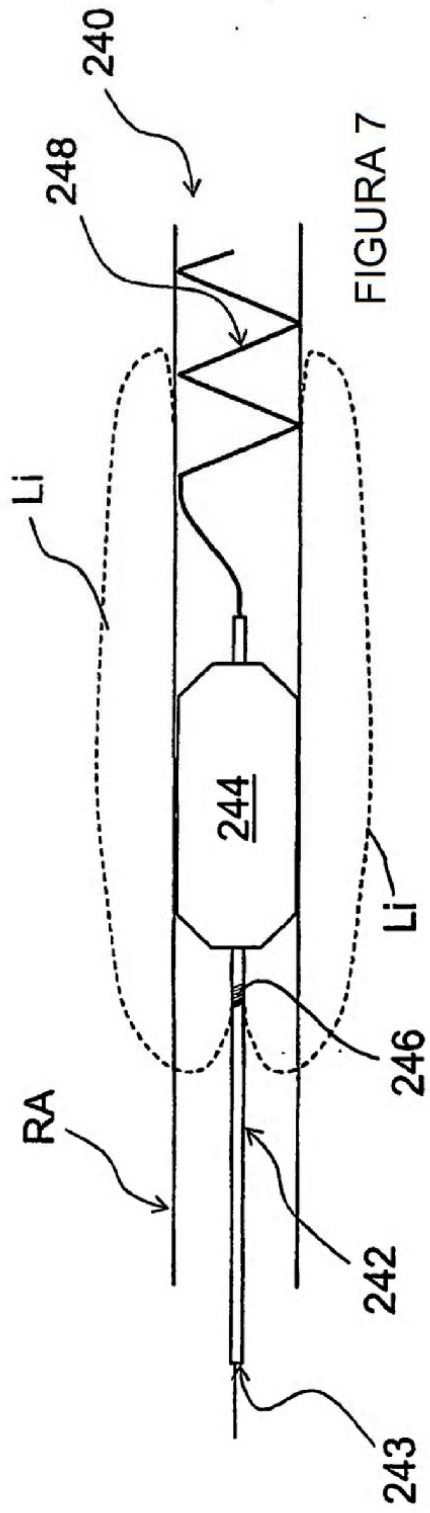
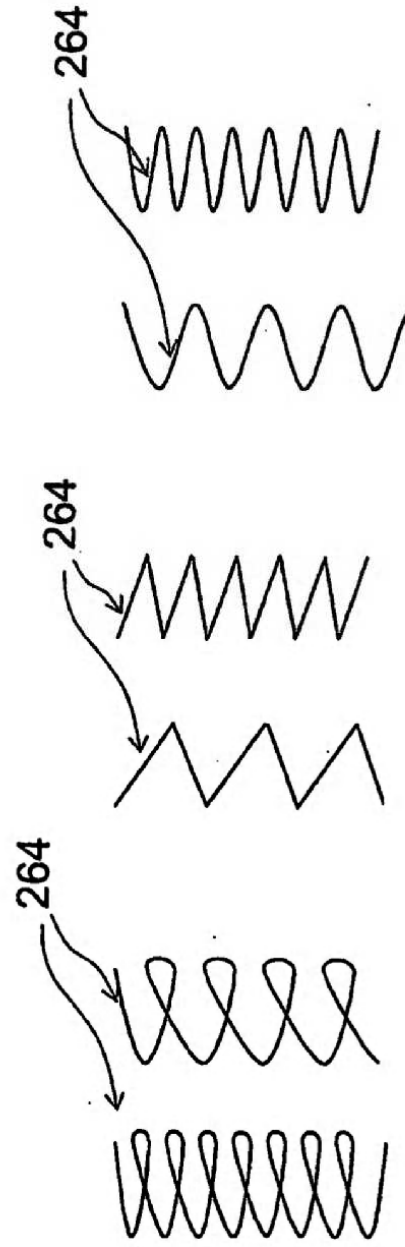
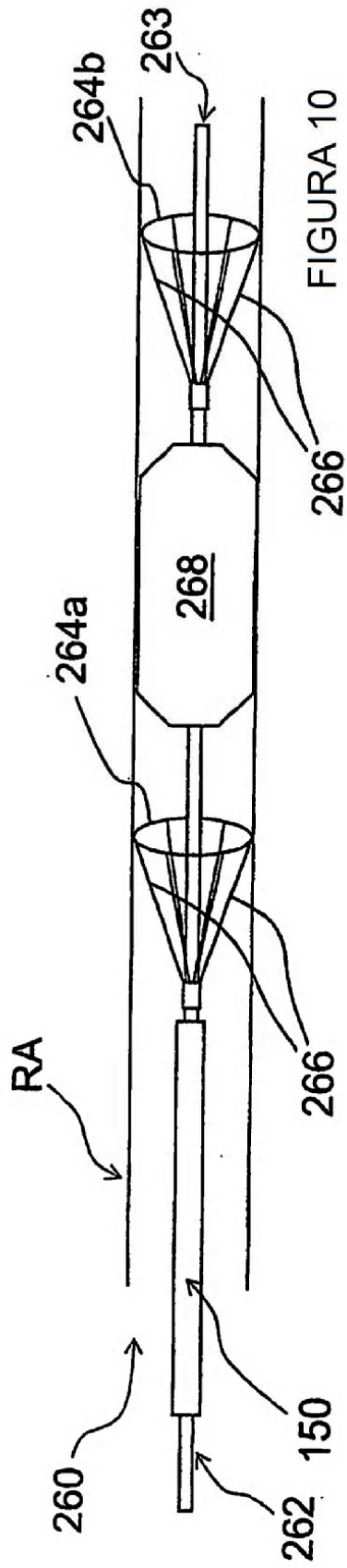


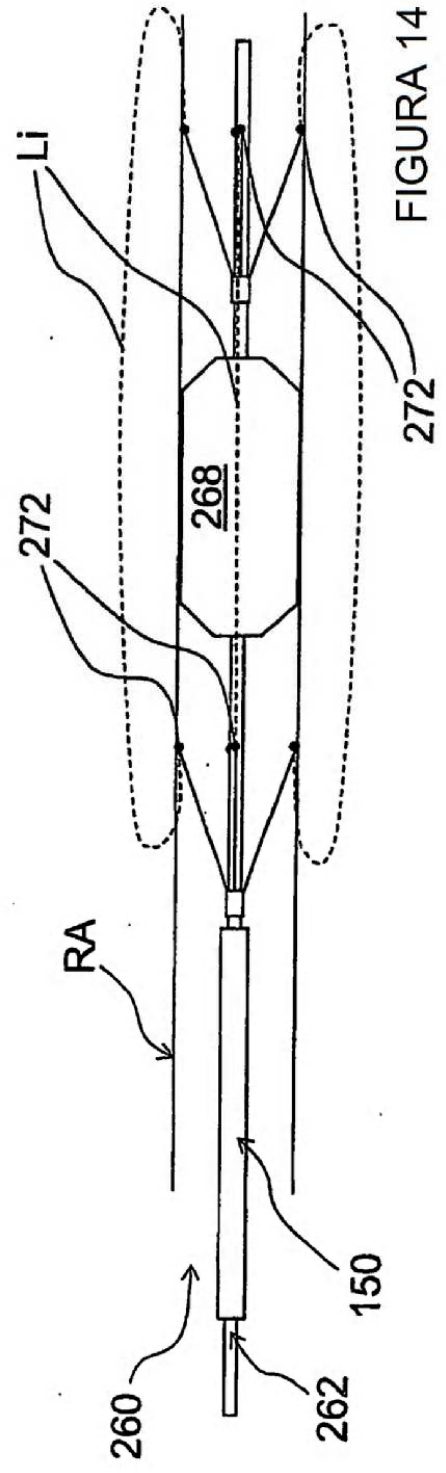
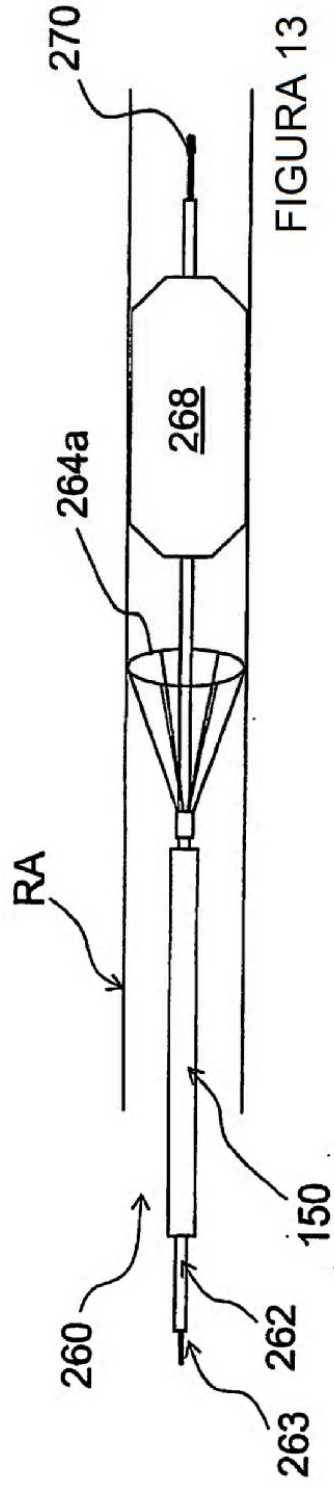
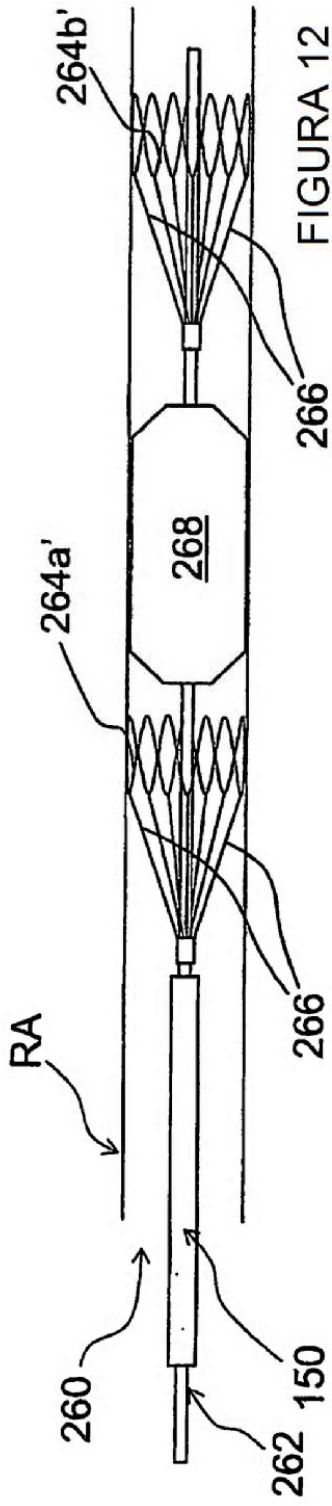
FIGURA 1

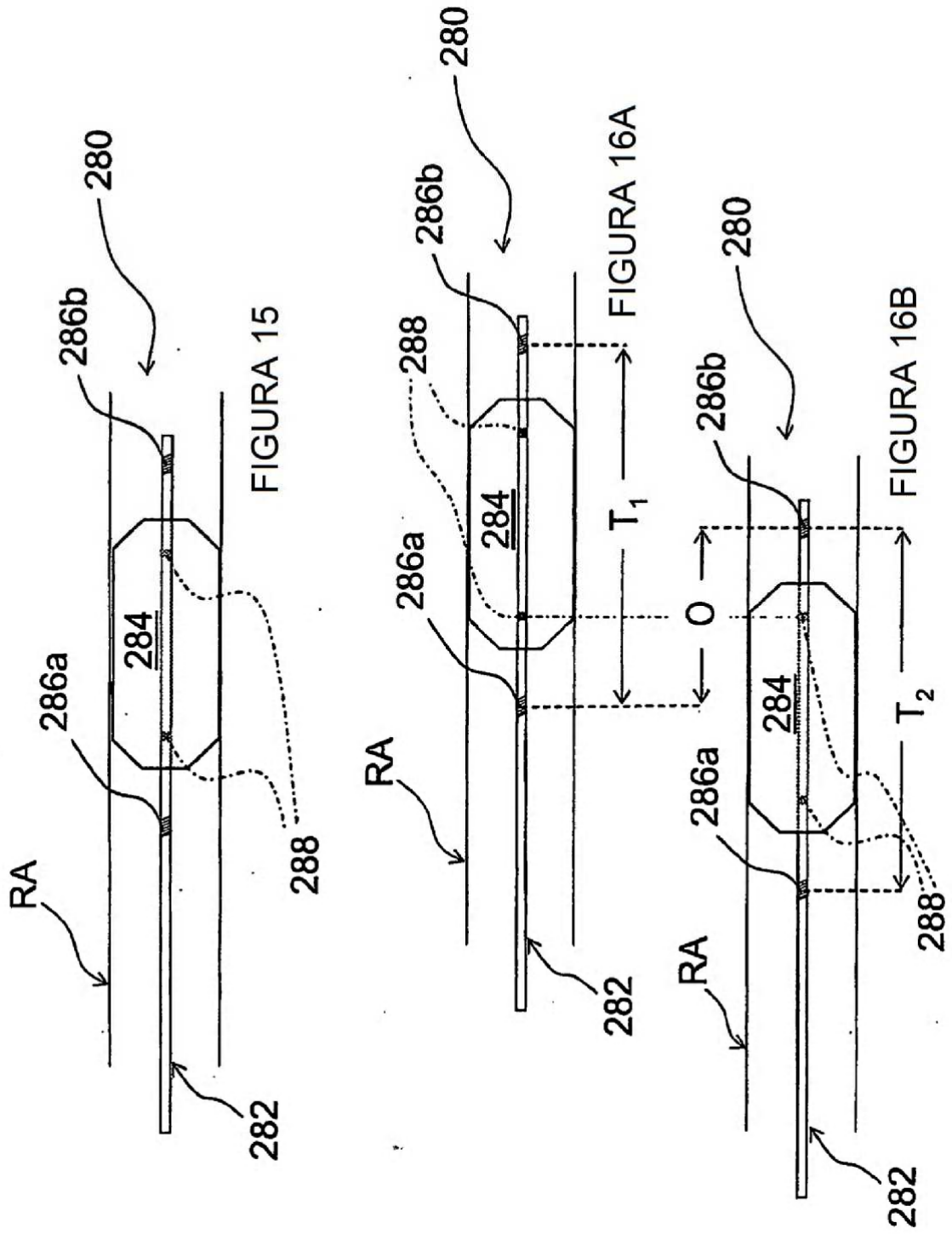


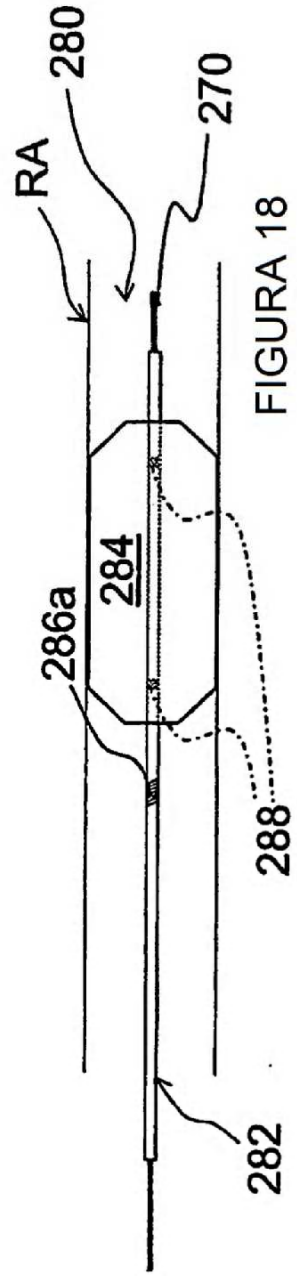
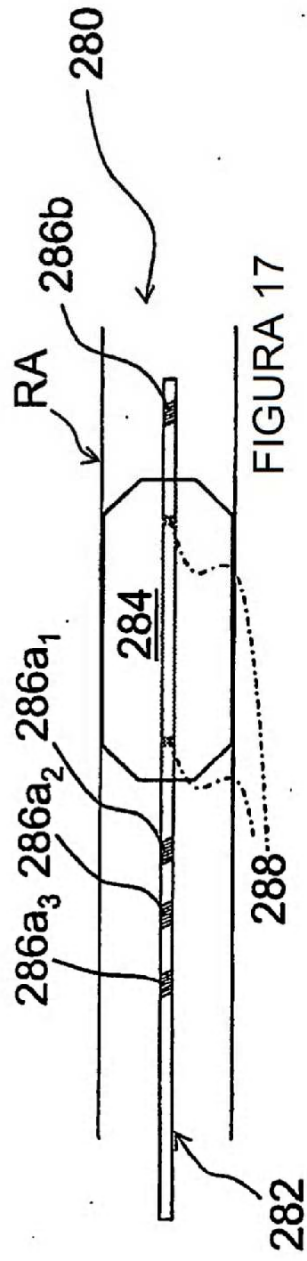


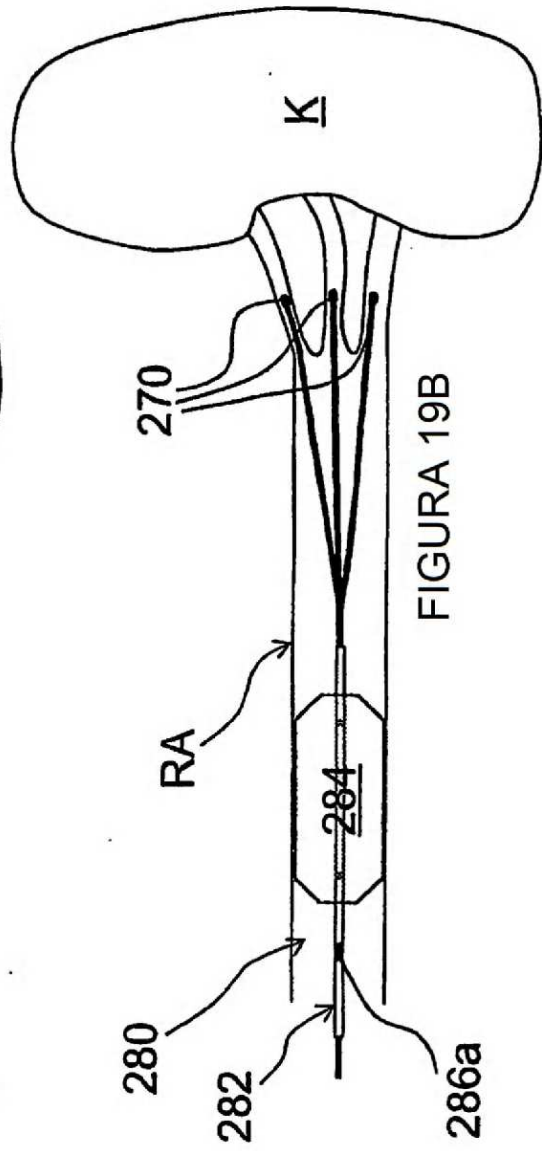
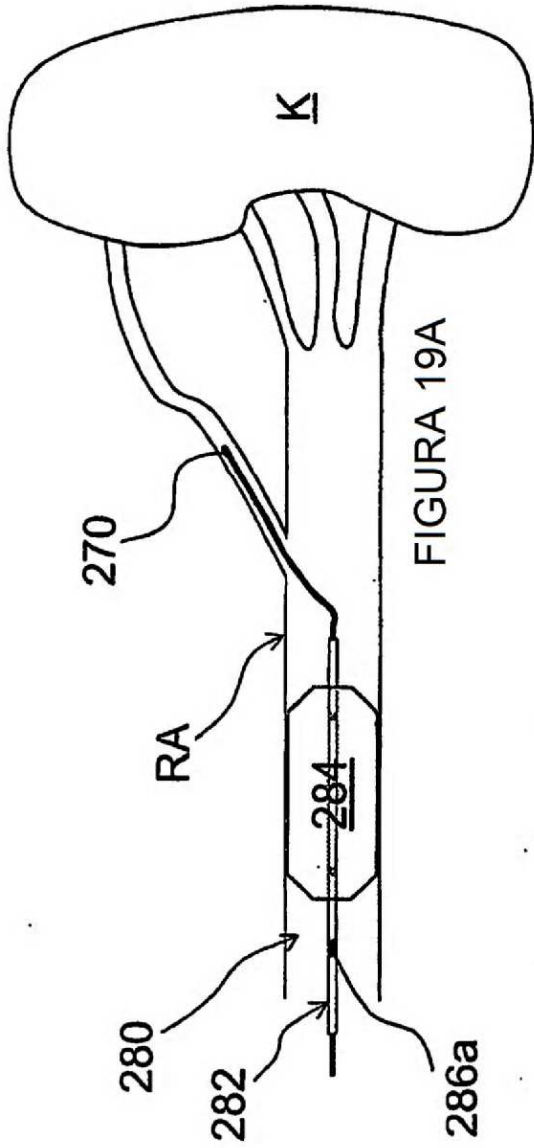












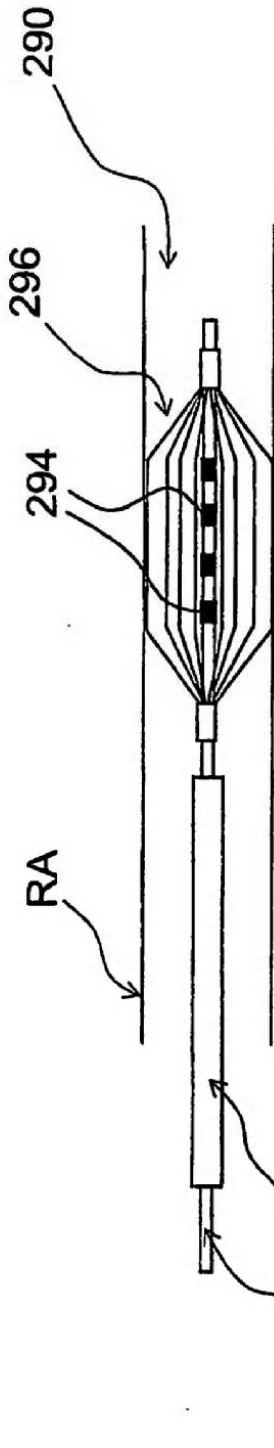


FIGURA 20

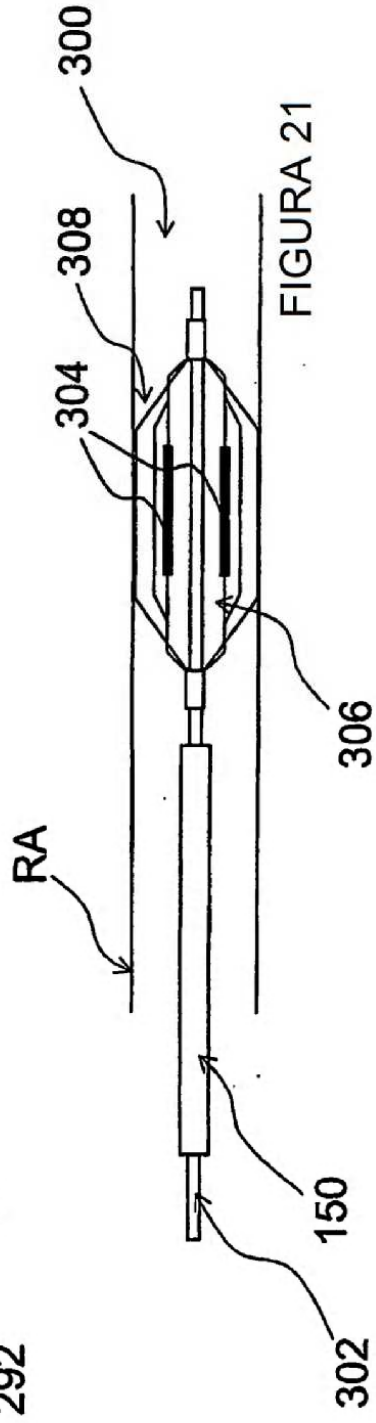


FIGURA 21

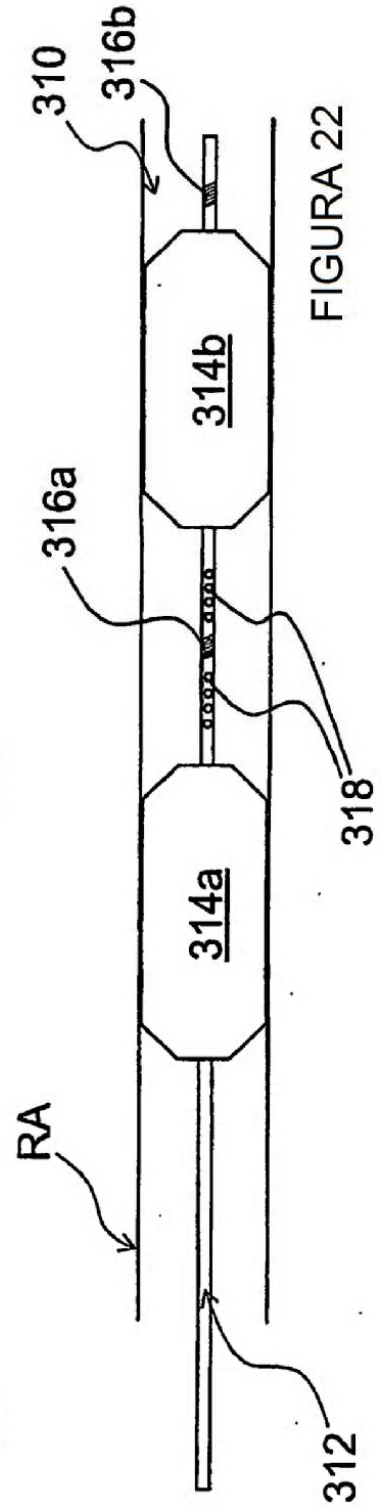


FIGURA 22

