

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 945**

51 Int. Cl.:
A61B 18/02 (2006.01)
A61B 17/00 (2006.01)
A61M 37/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06770671 .3**
96 Fecha de presentación: **18.05.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1890627**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.02.2008**

54 Título: **Remodelación criogénica subdérmica de músculos, nervios, tejido conectivo, y/o tejido adiposo (grasa)**

30 Prioridad:
20.05.2005 US 683393 P
05.12.2005 US 295204

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.11.2012

73 Titular/es:
MYOSCIENCE, INC. (100.0%)
525 CHESAPEAKE DRIVE
REDWOOD CITY, CA 94063, US

72 Inventor/es:
ELKINS, LISA y
WILLIAMS, RONALD

74 Agente/Representante:
PONTI SALES, Adelaida

ES 2 389 945 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

Remodelación criogénica subdérmica de músculos, nervios, tejido conectivo, y/o tejido adiposo (grasa).

5 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 **[0001]** La presente invención se dirige en general a dispositivos y sistemas médicos, particularmente para mejorar la apariencia de un paciente y a otras aplicaciones. Las realizaciones de la invención incluyen dispositivos y sistemas para aplicar energía criogénica a tejidos subcutáneos de tal manera que remodelen selectivamente uno o
10 más tejidos diana por debajo de una superficie expuesta de la piel inhibiendo los efectos indeseables y/o antiestéticos de la piel (tales como, arrugas, surcos, u hoyuelos de celulitis) o en otros tejidos circundantes. La remodelación del tejido diana puede conseguir un cambio deseado en su comportamiento o composición, y ayudará a menudo a aliviar las características cosméticamente indeseables.

15 **[0002]** Es común el deseo de restaurar diversos rasgos del cuerpo humano tanto para corregir una deformidad como para meramente potenciar la apariencia personal. Esto se evidencia por el crecimiento del volumen de los procedimientos de cirugía estética que se llevan a cabo anualmente, véanse el documento US2002/0120260 A1.

20 **[0003]** Muchos procedimientos están previstos para alterar la apariencia superficial de la piel reduciendo las arrugas y los surcos. Algunos de estos procedimientos implican inyectar rellenos o estimular la producción de colágeno. Más recientemente, son cada vez más populares las terapias basadas en fármacos para la corrección de los surcos y otras aplicaciones cosméticas.

25 **[0004]** La toxina botulínica de tipo A (BOTOX[®]) es un ejemplo de una terapia basada en fármacos usada en aplicaciones cosméticas. Se inyecta normalmente en los músculos faciales para bloquear la contracción del músculo, dando como resultado la inervación o parálisis temporal del músculo. Una vez que el músculo está discapacitado, el movimiento que contribuye a la formación del surco indeseable se elimina temporalmente. Otro ejemplo de tratamiento cosmético farmacéutico es la mesoterapia, en la que se inyecta un cóctel de medicación homeopática, vitaminas, y/o fármacos aprobados para otras indicaciones en la piel para administrar el tratamiento de sanación o correctivo a una zona específica del cuerpo. Diversos cócteles están previstos para llevar a cabo la escultura corporal y la reducción de la celulitis disolviendo el tejido adiposo, o rejuveneciendo la piel mediante la potenciación del colágeno. Continúa también el desarrollo de tratamientos cosméticos no basados en fármacos. Por ejemplo, la endermología es una terapia basada en la mecánica que utiliza la succión por vacío para estirar o aflojar los tejidos conectivos fibrosos que están implicados en la apariencia de hoyuelos de la celulitis.

35 **[0005]** Aunque el BOTOX[®] y/o las mesoterapias pueden reducir temporalmente las arrugas y los surcos, reducir la grasa, o proporcionar otros beneficios cosméticos, no están exentos de inconvenientes, particularmente los peligros asociados con la inyección de una sustancia tóxica conocida en un paciente, los peligros potenciales de inyectar cócteles no conocidos y/o no probados, y similares. Adicionalmente, aunque los efectos de la endermología no se consideran potencialmente peligrosos, son de duración breve y/o media.

40 **[0006]** A la luz de lo anterior, sería deseable proporcionar dispositivos, sistemas, y procedimientos médicos mejorados, particularmente para el tratamiento de surcos, grasa, celulitis, y otros defectos cosméticos. Sería particularmente deseable que estas nuevas técnicas proporcionaran un mecanismo alternativo de mejora de la apariencia visual que pudiera sustituir y/o complementar las terapias bioactivas y otras cosméticas conocidas, permitiendo idealmente a los pacientes disminuir o eliminar la inyección de toxinas y cócteles perjudiciales proporcionando a la vez resultados cosméticos similares o mejorados. Sería deseable también que dichas técnicas se llevaran a cabo percutáneamente usando solo anestesia local o ninguna anestesia sin cortes o con un corte mínimo de la piel, sin necesidad de realizar suturas u otros procedimientos de cierre, sin vendaje extenso y con aparición limitada de hematomas o sin aparición de hematomas u otros factores que contribuyen a una extensa recuperación del paciente o "tiempo de inactividad" de un paciente.

BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

55 **[0007]** La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. Se describen dispositivos, sistemas, y procedimientos médicos mejorados que no forman parte de la invención o el tratamiento de los defectos cosméticos y otras aplicaciones. En los ejemplos descritos, se aplica frío con al menos una sonda insertada a través de una superficie expuesta de la piel de un paciente. El enfriamiento puede remodelar uno o más tejidos diana de tal manera que efectúe un cambio deseado en una composición del tejido diana y/o un cambio en su comportamiento. Los tratamientos de enfriamiento a modo de ejemplo interferirán con la cadena de la función contráctil del nervio/músculo con el objetivo de mitigar los surcos de la piel, y se pueden usar terapéuticamente tratamientos relacionados para el tratamiento de espasmos musculares de la espalda y otros músculos, dolor crónico, y similares. Algunos pueden remodelar el tejido adiposo subcutáneo o el tejido conectivo fibroso de tal manera que alteren la forma o la apariencia de la superficie de la piel.

65 **[0008]** Opcionalmente, se pueden configurar los tiempos de enfriamiento, las temperaturas, las presiones, la

vaporización del fluido de enfriamiento o similares para proporcionar un tiempo de eficacia deseada o seleccionable variable. Los tratamientos a temperaturas moderadas (por ejemplo, a temperaturas que solo atrofan temporalmente los tejidos pero que no inducen una apoptosis o necrosis significativas) pueden tener únicamente efectos de inhibición de la contracción muscular a corto plazo. Otros tratamientos pueden ser más duraderos, siendo 5 opcionalmente permanentes. La eficacia basada en la respuesta fibroblástica puede, en algunos ejemplos, ser autolimitante. Los diseños de la sonda, el aplicador, y/o el controlador pueden permitir la aplicación del tratamiento por personas con experiencia y práctica limitadas, de tal manera que la eficacia no sea dependiente del operador. En algunos ejemplos, no se dejan atrás cuerpos y/o materiales extraños. Otros ejemplos pueden emplear materiales 10 tales como sustancias bioactivas, una solución salina entibiada, o similares para limitar la lesión y/o aumentar la eficacia de la remodelación, combinándose algunos tratamientos con compuestos farmacéuticos tales como BOTOX® o similares. De manera similar, no se necesitará extirpar tejido para conseguir el efecto deseado en muchas realizaciones. De manera ventajosa, se pueden incluir la sonda de enfriamiento, un cartucho de fluido de enfriamiento de un único uso, y el controlador se pueden incorporar a un sistema de tratamiento autocontenido 15 desechable (a menudo no esterilizable) que puede limitar la inversión de capital y facilitar los tratamientos en entornos del tercer mundo.

[0009] Se describe un procedimiento para mejorar la apariencia cosmética de un paciente. El paciente tiene una superficie de la piel, y el procedimiento comprende insertar una sonda a través de la superficie de la piel y enfriar un tejido diana por debajo de la superficie de la piel de tal manera que se remodela el tejido diana. La remodelación del 20 tejido diana altera una forma de la superficie de la piel.

[0010] En muchos casos, antes de la remodelación, la piel superficial presentará arrugas o surcos. La contracción de los músculos subdérmicos y el movimiento asociado de la piel pueden contribuir al desarrollo y la apariencia de estas arrugas o surcos, y la remodelación se puede llevar a cabo de tal manera que reduzca o elimine esta 25 contracción y/o el movimiento, suavizando eficazmente las arrugas o surcos. La superficie de la piel incluirá a menudo una región de la cara, comprendiendo los tejidos diana opcionalmente un músculo, un nervio, tejido conectivo, una unión de nervio/músculo, y/o similar asociada con este músculo. El enfriamiento puede inhibir la contracción del músculo de tal manera que mejore la apariencia del paciente.

[0011] En muchos ejemplos, se puede inhibir una lesión inducida por enfriamiento de la superficie de la piel de tal manera que el tejido diana se enfríe selectivamente. Por ejemplo, se puede aplicar energía térmica a lo largo de la superficie de la piel, calentando opcionalmente la superficie de la piel con un aplicador de la sonda, antes, durante, y/o después del enfriamiento del tejido diana. Se puede disponer también un material que inhiba la lesión por 30 enfriamiento a lo largo de la superficie de la piel durante el enfriamiento, tal como un fluido biocompatible calentado, un crioprotector biocompatible (que comprende opcionalmente dimetilsulfóxido ("DMSO"), propilenglicol, y/o glicerol). En algunas realizaciones, se puede inhibir la lesión en la superficie de la piel aplicando un material que potencia la lesión por enfriamiento en el tejido diana de tal manera que el enfriamiento y el daño global a la piel se pueden 35 limitar. Será a menudo deseable limitar la lesión a la superficie de la piel suficientemente para evitar alterar permanentemente el color de la superficie de la piel, y/o limitar o evitar la necrosis visible de los tejidos dérmicos a lo largo de la superficie de la piel. 40

[0012] En algunos ejemplos, la superficie de la piel puede tener una celulitis irregular u otra textura y/o forma inducida por tejido adiposo. La remodelación puede llevarse a cabo con el fin de suavizar dicha textura para mejorar la apariencia del paciente. Opcionalmente, el enfriamiento se puede llevar a cabo con el fin de inducir una reducción 45 en la masa de tejido tras la retirada de la sonda procedente del paciente. Se puede reducir la reducción en la masa de tejido como parte de una respuesta tisular al enfriamiento, opcionalmente como parte del proceso de cicatrización, y la reducción en la masa de tejido puede ayudar al menos a proporcionar un cambio deseado en la forma de la superficie de la piel. Por ejemplo, cuando el tejido comprende un tejido adiposo, la respuesta de cicatrización al enfriamiento puede disminuir la masa de tejido adiposo induciendo la restauración del tejido adiposo. 50 En otros ejemplos, el enfriamiento puede reducir la masa muscular, particularmente de los músculos de la cara que se asocian con las arrugas y los surcos.

[0013] En general, el tejido diana se puede enfriar a una temperatura de aproximadamente 10° C a aproximadamente -40° C, enfriándose opcionalmente el tejido diana a una temperatura en el intervalo de 55 aproximadamente 0° C a aproximadamente -15° C. Temperaturas de tratamiento más moderadas (por ejemplo, más calientes que aproximadamente -5° C) y tiempos de tratamiento más breves pueden proporcionar eficacia temporal, aunque temperaturas de tratamiento más frías (por ejemplo, a aproximadamente -5° C o más frías) y tiempos de tratamiento más largos pueden dar como resultado cambios permanentes en el tejido diana y en la forma de la superficie de la piel. Sorprendentemente, para algunos intervalos de temperatura del tratamiento, los tratamientos 60 más calientes pueden proporcionar una eficacia a largo plazo e incluso permanente, mientras que las temperaturas de tratamiento más frías pueden dar como resultado cambios temporales en el tejido diana y forma de la superficie de la piel. Por ejemplo, en algunos ejemplos se puede proporcionar eficacia a largo plazo o permanente mediante apoptosis (denominada algunas veces como muerte celular programada). Por el contrario, los efectos basados en la necrosis se pueden reducir o eliminar con la cicatrización. La apoptosis puede reducir la masa muscular o perturbar 65 la cadena de contractibilidad sin inducir la inflamación y estimulando las células satélites que pueden estar implicadas en el proceso de reparación del músculo esquelético. Pueden estar implicados también mecanismos

alternativos, que incluyen la pérdida temporal y/o permanente de elasticidad en los tejidos musculares debido a cambios en la morfología del colágeno y/o la elastina con formación de hielo, necrosis, una pérdida de elasticidad en el tejido conectivo fibroso, afectación de la transmisión de la señal a lo largo de las rutas neurales, bloqueando la producción de acetilcolina (u otras sustancias químicas pertinentes para la contractilidad) o perturbando la conductividad, la hipoxia (cortando opcionalmente el suministro de sangre a un músculo u otro tejido en la cadena contráctil mediante la apoptosis o algún otro mecanismo), o similares.

[0014] De manera ventajosa, se puede seleccionar un efecto permanente o temporal, seleccionándose incluso opcionalmente la duración del efecto por el paciente y/o el usuario del sistema, lo que permite (por ejemplo) un tratamiento inicialmente temporal que se va a llevar a cabo de tal forma que se verifique si los resultados son los deseados antes de implementar un tratamiento duradero o permanente. En algunos ejemplos, dosis o regiones más pequeñas de un efecto más permanente se pueden administrar secuencialmente en el tiempo con el fin de conseguir un efecto completo permanente deseado evitando a la vez una drástica sobredosificación, o resultados indeseables.

[0015] En muchos ejemplos, se puede insertar una pluralidad de sondas penetradoras del tejido a través de la superficie de la piel. Opcionalmente, se puede establecer una separación entre sondas adyacentes de tal manera que el efecto de enfriamiento remodele una porción deseada, la mayoría de, sustancialmente todo de, y/o todos los tejidos dispuestos entre las sondas. Cantidades diferenciadas de tejido y/o modelos de tejidos diana pueden proporcionar diferentes efectos deseados, opcionalmente tratándose los tejidos diana en secuencia usando una única sonda penetradora del tejido o similar.

[0016] Se describe un procedimiento para mejorar la apariencia cosmética de un paciente. El paciente tiene una superficie de la piel con un músculo por debajo. El músculo tiene una cadena contráctil nervio/músculo asociada. La cadena incluye normalmente, por ejemplo, el músculo, un nervio, un tejido conectivo (tal como un ligamento, tendón, cartílago, o similar), y/o una unión nervio/músculo, y puede también abarcar tejidos relacionados tales como los vasos sanguíneos que suministran sangre a los músculos o similares. El procedimiento comprende dirigir la energía o el enfriamiento procedente de una sonda a un componente de la cadena contráctil del nervio/músculo de tal manera que se remodele el componente y la remodelación inhiba la contracción del músculo con el fin de mejorar la apariencia cosmética de la superficie de la piel.

[0017] Se describe un procedimiento para mejorar la apariencia cosmética del paciente. El paciente tiene una superficie de la piel con un tejido por debajo. El tejido tiene una masa, y el procedimiento comprende dirigir una energía suficiente de remodelación del tejido o el enfriamiento de una sonda a través de la superficie de la piel para inducir una reducción en la masa del tejido de tal manera que se mejore la apariencia cosmética de la superficie de la piel.

[0018] Se describe un procedimiento para tratar un paciente. El paciente tiene una superficie de la piel y un músculo por debajo. El procedimiento comprende dirigir suficiente energía o enfriamiento de remodelación del tejido por debajo de la superficie de la piel de tal manera que se inhiba la contracción del músculo o se induzca una pérdida de elasticidad. Los procedimientos relacionados pueden comprender aplicar sustancias químicas, y/o unos medios de corte del suministro de sangre del tejido.

[0019] Conjuntamente a dirigir el enfriamiento hacia (por ejemplo) un componente de la cadena contráctil de un músculo, se puede confiar al menos en parte en alguna de una variedad de forma de transmisiones de energía a estos u otros tejidos con el fin de inhibir la contracción muscular, disminuir la masa del músculo (u otro tejido), y similares. Las formas de energía adecuadas que se pueden usar en lugar de o junto con el enfriamiento pueden incluir la energía de ultrasonidos, la energía electroquirúrgica de radiofrecuencia, la energía de microondas, la energía laser, la radiación electromagnética o de partículas, y similares. Opcionalmente, se puede combinar cualquiera de estas modalidades de tratamiento con el uso de sustancias bioactivas, sustancias químicas o un procedimiento de corte del suministro de sangre al tejido.

[0020] Se describe un sistema para restaurar cosméticamente una superficie de piel expuesta de un paciente. El sistema comprende un cuerpo de sonda que tiene al menos un parche de suministro de fluido de enfriamiento. Al menos una sonda penetradora del tejido se extiende distalmente a partir del cuerpo. La al menos una sonda tiene un extremo que perfora el tejido distal y que está en comunicación térmica con al menos un parche de suministro de fluido de enfriamiento. Una fuente de fluido de enfriamiento se acopla a al menos un parche de suministro de fluido de enfriamiento con el fin de enfriar la al menos una sonda distalmente del cuerpo. El enfriamiento puede remodelar el tejido adyacente cuando al menos una sonda se inserta a través de la superficie de la piel, y la remodelación puede restaurar la superficie de la piel.

[0021] En muchos ejemplos, se acoplará un controlador al parche de fluido de enfriamiento con el fin de controlar el tiempo de tratamiento y/o la temperatura de tratamiento. El controlador puede tener una entrada para identificar la duración deseada de la remodelación, y el controlador puede determinar una característica del enfriamiento en respuesta a la duración deseada.

[0022] En algunos ejemplos, una región de enfriamiento de la sonda o sondas insertadas a través de la superficie

de la piel puede tener una región de enfriamiento para enfriar selectivamente el tejido diana, separándose opcionalmente la región de enfriamiento del extremo proximal de la sonda insertable. Por ejemplo, se puede extender una región aislada entre la región de enfriamiento y la superficie de la sonda que se implanta en la piel o se puede proteger cualquiera de una variedad de otros tejidos colaterales. Los materiales y/o la energía se pueden dirigir a los tejidos a lo largo de la superficie de la piel, o se pueden proteger uno o una variedad de otros tejidos colaterales.

[0023] Se describe un sistema para mejorar la apariencia cosmética de un paciente. El paciente tiene una superficie de la piel con un tejido por debajo. El tejido tiene una masa, y el sistema comprende una sonda que tiene una superficie que se implanta en el tejido que dirige suficiente energía de remodelación del tejido o el enfriamiento procedente de la sonda a través de la superficie de la piel para inducir una reducción en la masa del tejido de tal manera que se mejora la apariencia cosmética de la superficie de la piel.

[0024] Se describe un sistema para tratar a un paciente. El paciente tiene una superficie de la piel, y un músculo por debajo. El sistema comprende una superficie de transmisión que dirige suficiente energía o enfriamiento de remodelación del tejido por debajo de la superficie de la piel de tal manera que se inhibe la contracción del músculo.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0025] La Fig. 1A es una vista en perspectiva de una sonda de remodelación criogénica subdérmica autocontenida y el sistema, de acuerdo con una realización de la invención.

[0026] La Fig. 1B es una vista en perspectiva parcialmente transparente de la sonda autocontenida de la Fig. 1A, mostrando los componentes internos del sistema de remodelación criogénica.

[0027] Las Figs. 2 y 2A-2L ilustran los tejidos diana para el tratamiento en algunas realizaciones de la presente invención, junto con las arrugas o surcos asociados y los modelos de tratamiento.

[0028] La Fig. 2M es un diagrama de bloques funcional que ilustra gráficamente los componentes del tejido incluidos en una cadena contráctil.

[0029] La Fig. 3 es un diagrama de bloques que ilustra esquemáticamente los componentes funcionales de la sonda autocontenida de la Fig. 1A.

[0030] La Fig. 3A es una vista en perspectiva que ilustra esquemáticamente otra realización de un sistema de remodelación criogénica subdérmica que tiene una pieza de mano de la sonda distal acoplada a un alojamiento proximal por un cuerpo flexible.

[0031] La Fig. 3B es una vista lateral que ilustra esquemáticamente una pieza de mano distal del sistema de la Fig. 3A, mostrando un cuerpo de sonda con una pluralidad de sondas penetradoras del tejido que se extienden desde la anterior.

[0032] La Fig. 3C es una vista de la sección transversal que muestra la estructura de las sondas penetradoras del tejido del cuerpo de la sonda de la Fig. 3B.

[0033] La Fig. 4A es una vista de la sección transversal de una sonda penetradora del tejido alternativa que tiene un aislamiento a lo largo de la porción proximal de la sonda con el fin de inhibir el enfriamiento adyacente en el cuerpo de la sonda.

[0034] La Fig. 4B es una vista de la sección transversal que muestra adicionalmente una sonda criogénica penetradora del tejido alternativa que tiene una apertura en el extremo distal, junto con el procedimiento para su uso.

[0035] Las Figs. 5A y 5B ilustran esquemáticamente vistas de la sección transversal de una pieza de mano de la sonda de tratamiento alternativa que tiene una pluralidad de sondas de enfriamiento penetradoras del tejido, y que tiene también un aplicador para aplicar energía y/o un material inyectable para inhibir la lesión por enfriamiento entre los tejidos diana y la superficie de la piel.

[0036] Las Figs. 6A y 6B ilustran gráficamente las distribuciones de la temperatura medidas a partir de una línea central de una sonda de enfriamiento criogénica penetradora del tejido.

[0037] Las Figs. 7A y 7B son vistas en perspectiva que ilustran esquemáticamente un alojamiento proximal y un asa distal de otro sistema de remodelación criogénica subdérmico, respectivamente.

[0038] Las Figs. 8A-8C ilustran una pluralidad de piezas de mano del tratamiento alternativo que tienen una variedad de diferentes matrices de la sonda de enfriamiento penetradora del tejido.

[0039] La Fig. 9 es un diagrama de flujo que ilustra esquemáticamente un procedimiento para tratar cosméticamente in tejido diana dispuesto por debajo de la superficie de la piel usando enfriamiento criogénico con el fin de restaurar la superficie de la piel.

5 **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

[0040] La presente invención proporciona dispositivos, un sistema y procedimientos médicos mejorados. Las realizaciones de la invención facilitarán la remodelación de los tejidos dispuestos por debajo de la piel, a menudo con el fin de alterar la forma de la superficie de la piel que está por encima, inhibiendo o evitando a la vez la lesión colateral de la piel y la formación de cicatrices de la piel asociadas, la decoloración, y similares.

[0041] Entre las aplicaciones más inmediatas del procedimiento pueden estar la mejora de las arrugas y los surcos, particularmente, inhibiendo las contracciones musculares que están asociadas con estos defectos cosméticos con el fin de mejorar la apariencia del paciente. Más bien que confiar totalmente en una toxina farmacológica o similar para deshabilitar músculos con el fin de inducir una parálisis temporal, muchas realizaciones de la invención emplearán frío al menos en parte para inmovilizar los músculos. De manera ventajosa, los nervios, músculos, y tejidos asociados se pueden inmovilizar temporalmente usando temperaturas moderadamente frías de 10° C a -5° C sin discapacitar permanentemente las estructuras del tejido. Usando una solución similar a la empleada para identificar las estructuras asociadas con la fibrilación atrial, se puede usar una sonda de aguja u otro dispositivo de tratamiento para identificar una estructura de tejido diana en un modo diagnóstico con estas temperaturas moderadas, y la misma sonda (o una sonda diferente) también se puede usar para proporcionar un tratamiento a largo plazo o permanente, extirpando opcionalmente la zona de tejido diana y/o induciendo la apoptosis a temperaturas de aproximadamente -5° C a aproximadamente -50° C. En algunas realizaciones, se puede inducir la apoptosis usando temperaturas de tratamiento de aproximadamente -1° C a aproximadamente -15° C, opcionalmente, con el fin de proporcionar un tratamiento permanente que limite o evite la inflamación y la movilización de la reparación de células satélite de la musculatura esquelética. De este modo, se puede seleccionar y controlar la duración de la eficacia del tratamiento de dichos tratamientos criogénicos subdérmicos, con temperaturas más frías, tiempos de tratamiento más largos, y/o volúmenes más grandes o modelos seleccionados de tejido diana que determinan la longevidad del tratamiento.

[0042] Además de los tratamientos cosméticos para arrugas, surcos, y similares, las realizaciones de la invención pueden encontrar también aplicaciones para el alivio del dolor, incluyendo las asociadas con espasmos musculares. Adicionalmente las realizaciones pueden depender de la aplicación de energía (con o sin enfriamiento) para la remodelación de tejidos diana y la producción de un efecto cosmético deseado, comprendiendo la energía opcionalmente energía de ultrasonidos focalizada o no focalizada, energía de radiofrecuencia, energía laser, energía de microondas, otra radiación electromagnética o de partículas, los procedimientos alternativos de aplicación de calor, sustancias químicas, embolización vascular, y similares. De este modo, se pueden proporcionar una variedad de realizaciones.

[0043] En referencia ahora a las Figs. 1A y 1B, un sistema para la remodelación criogénica subdérmica que no forma parte de la invención comprende una pieza de mano de la sonda autocontenida que tiene un extremo proximal 12 y un extremo distal 14. Un alojamiento de la pieza de mano 16 tiene un tamaño y una forma adecuados para sostenerse en la mano de un cirujano u otro operario del sistema. Como se puede ver con más claridad en la Fig. 1B, un suministro de fluido de enfriamiento criogénico 18 y una fuente de energía eléctrica 20 se encuentran en el interior del alojamiento 16 junto con un circuito 22 que tiene un procesador para controlar el enfriamiento aplicado mediante un sistema autocontenido 10 en respuesta a la actuación de una entrada 24.

[0044] Extendiéndose distalmente desde el extremo distal 14 del alojamiento 16 hay una sonda 26 de enfriamiento criogénico penetradora del tejido. La sonda 26 está térmicamente acoplada a un parche de fluido de enfriamiento procedente de una fuente de fluido de enfriamiento 18, comprendiendo la sonda ilustrativa un cuerpo tubular que recibe al menos una porción del fluido de enfriamiento procedente de la fuente de fluido de enfriamiento anterior. La sonda ilustrativa 26 comprende una aguja 30 g que tiene un extremo distal afilado que está sellado axialmente. La sonda 26 puede tener una longitud axial entre el extremo distal 14 del alojamiento 16 y el extremo distal de la aguja de entre aproximadamente 1/2 mm y 5 cm, teniendo preferiblemente una longitud de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 3 mm. Dichas agujas pueden comprender un tubo de acero inoxidable con un diámetro interno de aproximadamente 0,006 pulgadas (0,015 cm) y un diámetro externo de aproximadamente 0,012 pulgadas (0,030 cm), mientras que las ondas alternativas pueden comprender estructuras que tienen diámetros externos (u otras dimensiones laterales de la sección transversal) de aproximadamente 0,006 pulgadas (0,015 cm) a aproximadamente 0,100 pulgadas (0,254 cm).

[0045] Respecto alguno de los componentes en el interior del alojamiento 16, el suministro de fluido de enfriamiento a modo de ejemplo 18 comprende un cartucho que contiene un líquido a presión, teniendo el líquido preferiblemente una temperatura de ebullición de menos de 37° C. Cuando el fluido se acopla térmicamente a la sonda penetradora del tejido 26, y la sonda se sitúa en el interior del paciente de tal manera que la superficie externa de la sonda queda adyacente a un tejido diana, el calor procedente del tejido diana evapora al menos una porción del líquido y la entalpía de vaporización enfría el tejido diana. Una válvula (no se muestra) puede estar dispuesta a

los largo del parche de flujo de fluido de enfriamiento entre el cartucho 18 y la sonda 26, o a lo largo del parche del fluido de enfriamiento después de la sonda con el fin de limitar la temperatura, el tiempo la velocidad del cambio de temperatura, u otras características del enfriamiento. La válvula estará siempre alimentada eléctricamente mediante una fuente de alimentación 20, según la dirección del procesador 22. La fuente de alimentación a modo de ejemplo 20 comprende una batería recargable o de un único uso.

[0046] El suministro de fluido de enfriamiento a modo de ejemplo 18 comprende un cartucho de un único uso. De manera ventajosa, el cartucho y el fluido de enfriamiento del anterior se pueden almacenar y/o usar a temperatura ambiente (o incluso por encima). Los cartuchos pueden tener un sello frágil o puede ser recargables, conteniendo el cartucho a modo de ejemplo N₂O líquido. Se pueden usar también una variedad de fluidos de enfriamiento alternativos, los fluidos de enfriamiento a modo de ejemplo que incluyen refrigerantes de fluorocarbono y/o dióxido de carbono. La cantidad de fluido de enfriamiento contenida en el cartucho 18 será normalmente suficiente para tratar al menos una región significativa de un paciente, pero será a menudo menor de la suficiente para tratar dos o más pacientes. Un cartucho de N₂O líquido a modo de ejemplo puede contener, por ejemplo, una cantidad en un intervalo de aproximadamente 7 g a aproximadamente 30 g de líquido.

[0047] El procesador 22 comprenderá de forma típica un microprocesador electrónico programable que incorpora un equipo lector de códigos informáticos o de instrucciones de programación para implementar uno o más de los procedimientos de tratamiento descritos en la presente memoria descriptiva. El microprocesador incluirá de forma típica o se acoplará a una memoria (tal como una memoria no volátil, una memoria flash, una memoria de solo lectura ("ROM"), una memoria de acceso aleatorio ("RAM"), o similar) que almacena códigos y datos informáticos para usarse de este modo, y/o se pueden proporcionar medios de registro (incluyendo unos medios de registros magnéticos tales como un disco duro, un disquete, o similares); o bien medios de registro ópticos tales como un CD o DVD). Se pueden proporcionar también dispositivos de interfaz adecuados (tales como convertidores digital a analógico o analógico a digital, o similares) y dispositivos de entrada/salida (tales como puertos USB o I/O en serie, tarjetas de comunicación inalámbricas, tarjetas de pantalla gráfica, y similares). Se puede usar una amplia variedad de estructuras de procesador comercialmente disponibles o especializadas en las diferentes realizaciones, y los procesadores adecuados pueden hacer uso de una amplia variedad de combinaciones de hardware y/o combinaciones de hardware/software. Por ejemplo, el procesador 22 puede estar integrado en una única placa procesadora y puede funcionar con un único programa o puede utilizar una pluralidad de placas que funcionan con numerosos módulos de programas diferentes en una amplia variedad de procesamiento de datos o arquitecturas de códigos distribuidas de manera alternativa.

[0048] En referencia ahora a las Figs. 2 a 2M, la remodelación criogénica subdérmica de los tejidos como paliativo de las arrugas y los surcos encontrará aplicaciones concretas en las regiones de la superficie de la piel de la cara y el cuello, llevándose a cabo opcionalmente procedimientos con el fin de alterar la función contráctil de los músculos A- I en el tercio superior de la cara tal como se muestra en la Fig. 2. Se pueden llevar a cabo tratamientos para paliar de esta manera las arrugas del entrecejo, las arrugas o surcos entre los ojos, las patas de gallo, arrugas horizontales en la frente, el cuello, los surcos alrededor de la boca, el mentón, y similares. Muchos de estos defectos cosméticos se pueden tratar dirigiendo y/o inactivando tejidos tales como los músculos corrugador y/o procerus. Más específicamente, como se ve en las Figs. 2A y 2B, el movimiento de los músculos faciales puede hacer que la piel se arrugue, por ejemplo, mediante la contracción del músculo corrugador J y/o el músculo procerus K que conduce a las arrugas entre las cejas L, que se pueden denominar clínicamente como arrugas glabellares. Las localizaciones adicionales del tratamiento, los músculos M-Q cuya función contráctil se puede dirigir, las arrugas o surcos relacionados, y los modelos R de tratamiento se ilustran en las figs. 2C-2L.

[0049] Con respecto a los músculos específicos y a las estructuras tisulares identificadas en la Fig. 2, los tratamientos se pueden dirigir hacia uno o más de entre el músculo elevador del párpado superior A, el músculo orbicular del ojo B, el músculo frontal C, el músculo elevador de los labios D, el músculo corrugador E, el músculo zigomático menor F, el músculo zigomático mayor G, el músculo buccinador H, y el músculo temporal I. Los tratamientos que dirigen la contracción del músculo oticularis M de la Fig. 2C pueden ayudar a disminuir los surcos de las patas de gallo de la Fig. 2H, usando opcionalmente un modelo de tratamiento R. Los tratamientos que alteran la función del músculo frontal N de la Fig. 2D pueden aliviar los surcos de la Fig. 2L, alterando a la vez el funcionamiento del músculo orbicular O de la Fig. 2E pueden aliviar los surcos que se muestran en la Fig. 2J. Se pueden mitigar los surcos del mentón tal como se muestra en la Fig. 2K mediante el tratamiento del músculo borla del mentón P y se pueden mejorar los surcos del cuello tales como los de la Fig. 2L mediante los tratamientos del músculo platismo Q, tal como se ve en la Fig. 2G. Los modelos de tratamiento R para la mejora de estos y otros defectos cosméticos pueden corresponder a o derivarse de tratamientos conocidos (tales como los modelos para inyecciones de BOTOX® o similares) se pueden determinar mediante el análisis anatómico usando los efectos fisiológicos deseados, mediante estudios animales o clínicos, o similares.

[0050] Los músculos diana para la inhibición de la contracción con el fin de aliviar los surcos y similares pueden a menudo incluir el complejo glabellar y procerus incluyendo, pero sin limitarse a, los músculos corrugador y procerus, el músculo orbicular del ojo, el músculo depresor, el músculo superciliar, y el músculo frontal. Se pueden inhibir también otros grupos de músculos de la región facial por la contracción, tales como el músculo nasal, el músculo orbicular de de los labios, el músculo buccinador, el músculo triangular de los labios, el músculo elevador del labio

superior e inferior, el músculo zigomático, maxilares, el músculo platisma, el músculo borla del mentón. Se puede inhibir la contracción de estos y/u otros músculos dirigiendo los tejidos nerviosos asociados, tejidos conectivos, la interfase nervio/músculo, el suministro de sangre, y/o al menos una porción de tejidos de uno o más de estos propios músculos. Los tratamientos preferidos de alivio de los surcos pueden alterar el funcionamiento de los músculos incluyendo uno o más de, pero sin limitarse a la parte central del músculo frontal, la parte lateral del músculo frontal, el músculo corrugador superciliar, el músculo procerus, el músculo depresor superciliar, músculo elevador del párpado superior, la parte orbital el músculo orbicular del ojo, la parte del párpado del músculo orbicular del ojo, el músculo elevador del labio superior y del ala de la nariz, el músculo elevador del labio superior, el músculo zigomático menor, el músculo zigomático mayor, el músculo elevador triangular de los labios (a.k.a. caninus), el músculo depresor triangular de los labios (a.k.a. triangularis), el músculo depresor del labio inferior, el músculo borla del mentón, el músculo incisivo del labio superior, el músculo incisivo del labio inferior, el músculo risorio, el músculo platisma, el músculo orbicular de los labios, el músculo masetero, el músculo temporal, el músculo pterigoideo interno, el músculo digástrico, el músculo nasal, el músculo elevador del labio superior y del inferior.

[0051] En muchas realizaciones, la remodelación de un tejido incluido en una cadena de función contráctil 30 efectuará un cambio deseado en una composición del tejido tratado y/o un cambio en su comportamiento que sea suficiente para mitigar los surcos de la piel asociados con la contracción de un músculo 32, tal como se ilustra en la Fig. 2M. Aunque esto puede implicar un tratamiento de los tejidos del músculo 32 directamente, los tratamientos pueden también hacer diana en los tejidos nerviosos 34, los tejidos de la unión neuromuscular 36, los tejidos conectivos 38, y similares. Tejidos más adicionales pueden recibir directamente el tratamiento, por ejemplo, dirigiéndose los tratamientos a los tejidos de los vasos sanguíneos seleccionados con el fin de inducir la hipoxia en el músculo o similar. Con respecto al componente específico de la cadena contráctil 30 que se trata, el tratamiento inhibirá preferiblemente la contracción del músculo 32 que de otra manera formaría surcos o arrugas en la superficie de la piel expuesta que reviste este músculo.

[0052] Se pueden emplear una variedad de mecanismos de tratamientos de remodelación específicos del tejido que dirigen uno o más componentes de la cadena contráctil 30 con el fin de inhibir las arrugas o los surcos. Por ejemplo, la extirpación de las células/tejidos del músculo, o los nervios asociados (siendo opcionalmente un componente integral de los mismo de la función nerviosa tal como una vaina de mielina o similar), o las terminaciones nerviosas o la unión neuromuscular (que forma en general la interfase entre los nervios y los músculos) puede ser suficiente para inhibir la contracción muscular. Dicha extirpación puede dar como resultado una inactivación del músculo a corto plazo, a largo plazo o permanente. Otros tratamientos duraderos o permanentes pueden implicar la inducción de la apoptosis, normalmente a temperaturas que no son tan severas como las temperaturas de extirpación, pero que remodelan el comportamiento del tejido con cambios a largo plazo en la vida celular y/o en los ciclos de proliferación. Los mecanismos de remodelación específicos a fines de cambiar la función del músculo de una manera deseada o durante un tiempo deseado se pueden inducir mediante dosificaciones terapéuticas apropiadas de las modalidades de tratamiento descritas en la presente memoria descriptiva, por ejemplo, con el fin de inducir la muerte celular (apoptótica o necrótica), la embolización del suministro de sangre, o similares. Los mecanismos de remodelación alternativos que pueden ser más cortos en el efecto pueden incluir el aturdimiento de uno o más componentes de la cadena contráctil 30, la inactivación de uno o más componentes, o similares. Los tratamientos de remodelación que bloquean eficazmente la liberación de o la respuesta a sustancias químicas (tales como, pero sin limitarse a la acetilcolina) a lo largo de la cadena contráctil 30 pueden ser suficientes para inhibir la contracción muscular en respuesta a las señales transmitidas a lo largo de las rutas neurales, tanto temporal como permanentemente, y se pueden emplear también.

[0053] El movimiento muscular está controlado en general por la estimulación de un nervio. La unidad motora del sistema neuromuscular contiene tres componentes; neurona motora (vertebral), axón (vertebral a placa terminal motora), y fibras del músculo inervado (placa terminal a músculo): Se pueden emplear tratamientos dirigidos a uno o más de estos tejidos.

[0054] Cuando los tratamientos están previstos para inhibir la contracción muscular, se puede determinar el tratamiento al menos en parte mediante el tipo de músculo que se está tratando (esquelético (estriado) o liso (no estriado)). Por ejemplo, el músculo esquelético puede tener fibras musculares que están inervadas por las neuronas motoras, con una única unión neuromuscular que se encuentra a lo largo del punto medio de las fibras musculares, y una única fibra muscular dentro de una unidad motora servida por una única neurona motora y su axón. Cada músculo recibe uno o más nervios de servicio, y el nervio por lo general se introduce profundamente en la superficie del músculo próximo a su origen en donde el músculo está relativamente inmóvil. De forma típica, algunos vasos sanguíneos acompañan al nervio que se introduce en el músculo en el hilo neurovascular. Cada nervio contiene fibras motoras y sensoriales, placas terminales motoras, células vasculares del músculo liso, y diversas terminaciones sensoriales y terminaciones en fascia. Cuando el nervio se introduce en el músculo, se separa en un plexo que avanza en las diversas capas del músculo –epimisio, perimisio, endomisio- terminando cada una en diversas ramas que se unen a una fibra muscular en la placa terminal motora. La remodelación de uno o más de estos tejidos puede ser suficiente para inhibir temporal o permanentemente la contracción muscular.

[0055] Las realizaciones de la invención pueden interrumpir o discapacitar los impulsos nerviosos perturbando la conductividad eliminando o disminuyendo las diferencias de carga a través de las membranas plasmáticas, tanto

mecánica como químicamente; destruyendo las células de Schwann que aíslan los procesos axonales acelerando la conducción de los impulsos; y/o mediante ciclos repetidos programados de lesión/cicatrización de capacidad limitada para la regeneración neuronal.

5 **[0056]** Se puede activar también la inmovilización del músculo discapacitando una cualquiera de una combinación especificada de la matriz del tejido conectivo, tanto temporal como permanentemente. Los tratamientos dirigidos a los tejidos conectivos, tales como los fibroblastos, miofibroblastos (que pueden ser responsables de la contractibilidad del tejido de granulación en la cicatrización), el colágeno, la reticulina, o similar de unión aponeurótica o tendinosa de músculos al hueso, fascia, ligamentos, o similar puede ser también ventajosos, y se
10 puede seleccionar la forma de la remodelación y/o la dosificación del tratamiento en respuesta a la dolencia que se está tratando (por ejemplo, cuando se tratan principalmente los hoyuelos de la celulitis más bien que se tratan principalmente las arrugas o los surcos inducidos por la contracción) Se pueden emplear también tratamientos de la fascia superficial justo por debajo de la piel. Para conseguir una pérdida de elasticidad en el tejido conectivo fibroso durante el tratamiento de la celulitis, se puede variar la temperatura para conseguir cambios temporales o
15 permanentes en la morfología de la matriz de colágeno y elastina contenida en el interior de este tejido.

[0057] Junto con el tratamiento del tejido diana que utiliza la sonda 26, a menudo será deseable inhibir la lesión de los tejidos colaterales que revisten y son adyacentes a los tejidos diana, y particularmente de los tejidos a lo largo de la superficie de la piel por encima de los tejidos diana. Se puede inhibir la lesión en cualquier tejido deseado (vasos sanguíneos, nervios, etc), particularmente si se determina que este tejido no es el objetivo de una terapia particular. Tal como se ilustra en las Figs. 1A y 1B un aplicador distalmente orientado 28 adyacente en el extremo distal 14 del alojamiento 16 puede aplicar energía y/o material a lo largo de la sonda adyacente a la superficie de la piel 26 con el fin de proteger los tejidos superficiales de las temperaturas de tratamiento. El aplicador 28 puede, por ejemplo, orientarse para implantarse en tejidos a lo largo de la superficie de la piel cuando la sonda se inserta a su través, el
20 aplicador calienta la superficie de la piel para evitar la lesión procedente de la sonda de enfriamiento. Se puede proporcionar calentamiento mediante un calentador resistivo o similar, y se puede transmitir el calor al cuerpo de la sonda penetradora del tejido desde el aplicador 28 con el fin de inhibir la lesión procedente de la porción proximal de la sonda en los tejidos adyacentes de la piel. Otras realizaciones puede aplicar un material crioprotector calentado por encima o por debajo de la superficie de la piel.
25
30

[0058] Con el fin de proteger los tejidos adyacentes de la lesión, puede ser también ventajoso introducir el fluido de enfriamiento (tal como el N₂O líquido) en comunicación térmica con la sonda 26 con el fin de minimizar el flujo en exceso durante los tiempos de tratamiento. La cantidad de N₂O líquido o caudal másico que fluye en la sonda de aguja puede ser una función de la presión del fluido desde la fuente de fluido 18, el diámetro de entrada del tubo de fluido, una presión interna en el interior de la aguja, y la calidad del N₂O. La cantidad de N₂O líquido deseada para hacer funcionar una sonda de aguja puede ser una función de la diferencia de temperatura deseada entre la aguja y el tejido, que puede cambiar en el tiempo. La extroversión de las temperaturas del gas desde la sonda de aguja puede cambiar la calidad del N₂O entrante que fluye por la aguja. Por tanto, como resultado de los requerimientos del flujo dinámico, puede ser difícil introducir con precisión únicamente la cantidad de N₂O deseada.
35
40

[0059] En referencia ahora a la Fig. 3, un parche de fluido de enfriamiento 23 se extiende en general desde el suministro de fluido 18 a la sonda penetradora del tejido 26 y desde la sonda a un escape (a menudo mediante una válvula de escape 25). Una válvula de suministro 27 estará a menudo dispuesta a lo largo del parche del fluido 23 para ayudar a controlar cualquier condición de exceso de flujo del fluido de enfriamiento, comprendiendo normalmente la válvula de suministro un solenoide u otra válvula controlada mediante señales procedentes de un circuito controlador 22. El controlador 22 puede proporcionar también señales control para la válvula de escape 25 en respuesta a la temperatura o a señales de presión del fluido de enfriamiento, normalmente con el fin de controlar la temperatura de la sonda 26 y/o la presión del fluido de enfriamiento del anterior (o adyacente al mismo). De manera similar, el controlador 28 puede controlar también el funcionamiento del aplicador 28, de tal manera que variando la energía eléctrica suministrada por un calentador resistivo en respuesta a una temperatura de la superficie de la sonda medidora de la temperatura o una temperatura de la piel implicada o similar. El controlador 22 puede transmitir señales para otros aplicadores con el fin de controlar un flujo de fluido procedente del aplicador, por ejemplo, activando una bomba, haciendo actuar una válvula, o similar.
45
50

55 **[0060]** Para controlar cualquier flujo en exceso de fluido de enfriamiento en o mediante una sonda 26, la válvula de suministro 27 a lo largo del parche de fluido de enfriamiento 23 entre el suministro de fluido 18 y la sonda 26 puede funcionar en impulsos con el fin de permitir un flujo suficiente durante las diferentes partes del tratamiento.

Tabla 1

EJEMPLO DE UN TRATAMIENTO DE 20 SEGUNDOS		
<i>Tiempo</i>	<i>Válvula de posición</i>	<i>Duración</i>
0-5 segundos	Abierta	5 segundos
5-7	Cerrada	2
7-11	Abierta	4
11-13	Cerrada	2
13-16	Abierta	3
16-18	Cerrada	2
18-20	Abierta	2

5 La Tabla 1 muestra un tiempo de funcionamiento a modo de ejemplo para la válvula 27. Durante las partes del tratamiento cuando la válvula está cerrada, el refrigerante puede continuar fluyendo por la sonda 26, aunque a una presión reducida y a un caudal correspondientemente reducido. La presión puede decaer en una tasa determinada por el volumen de la válvula de acoplamiento del parche del fluido refrigerante 27 a la sonda 26 (y/o al tubo 58 en la Fig. 5B). Tal como se muestra en este ejemplo, se puede reducir la proporción de apertura de la válvula o tiempo de flujo en las últimas etapas del tratamiento (por ejemplo, después de más de aproximadamente 5 segundos de tratamiento) que corresponden a los flujos deseados más pequeños. Diferentes sondas o matrices de sondas que tienen diferentes números de sondas, diferentes longitudes, y similares se pueden codificar mecánica o electrónicamente para proporcionar señales al controlador 22 con el fin de que el controlador proporcione la programación de encendido/apagado adecuada (u otra modulación) de la válvula. Cada sonda individual puede caracterizarse experimentalmente para determinar la programación adecuada de la válvula con el fin de evitar condiciones de flujo en exceso del refrigerante.

10 [0061] En referencia ahora a la Fig. 3A, un sistema de remodelación criogénica subdérmica alternativo 40 incluye una pieza de mano de la sonda distal 42 acoplada a un alojamiento de controlador proximal 44 mediante un cuerpo flexible 46. El alojamiento 44 incluye un cartucho de fluido de enfriamiento sustituible 48, conteniendo de nuevo el cartucho a modo de ejemplo N₂O líquido y un conector para la energía eléctrica 50. El alojamiento 44 incluye o contiene también una interfaz de usuario para aceptar entradas procedentes del usuario del sistema en un procesador contenido en el interior del alojamiento, y para parámetros de salida relacionados con el estado del sistema, el progreso del tratamiento, parámetros tisulares y/o de tratamiento, y similares.

15 [0062] En referencia a las Figs. 3A y 3B, la pieza de mano de la sonda 42 se extiende en general distalmente desde el cuerpo de la sonda flexible 46 hasta una superficie distal que se implanta en el tejido 52. Una pluralidad de sondas de aguja penetradoras del tejido 54 se extiende distalmente desde la superficie que se implanta en el tejido 52, enfriándose las sondas de aguja mediante un fluido de enfriamiento criogénico que procede de la fuente de fluido 48. El cuerpo flexible 46 puede incluir una luz 56 a través de la cual el fluido de enfriamiento criogénico vaporizado retorna a partir del contacto térmico con las sondas 54 al alojamiento 44, con el alojamiento 44, la pieza de mano 42, o el cuerpo de la sonda flexible 46 que incluye una válvula para regular la presión de los gases de escape a fin de controlar la temperatura de tratamiento bajo la dirección del procesador en el interior del alojamiento. Puede estar también incluida una luz para el suministro del fluido de enfriamiento 58 dentro del cuerpo flexible 46 para transmitir el fluido de enfriamiento del líquido a las sondas 54. Se puede proporcionar energía eléctrica para la pieza de mano 42 desde el alojamiento 44 mediante los conductores eléctricos 60.

20 [0063] En la realización de la Fig. 3B, la pieza de mano 42 incluye un aplicador en la forma de una almohadilla calentada 62, la superficie distal de la almohadilla de calentamiento comprende la superficie que se implanta en el tejido 52. En general, la temperatura de la superficie de la sonda que se implanta en la piel puede estar entre aproximadamente 37° C y aproximadamente 90° C, teniendo las superficies de la sonda calentada que se implanta en el tejido una temperatura de aproximadamente 45° C a aproximadamente 90° C antes del contacto con la piel, dependiendo de las propiedades físicas de la superficie de la sonda, de tal manera que la piel tiene una temperatura de aproximadamente 37° C a aproximadamente 45° C durante el tratamiento. Las superficies de la sonda formadas sobre materiales térmicamente conductores (por ejemplo, metales tales como cobre, aluminio, o similares) se pueden calentar de tal manera que tengan temperaturas más cercanas a 45°C antes del contacto con la piel, mientras que los materiales no conductores al calor (que incluyen a menudo materiales poliméricos tales como silicona o un PTFE tal como Teflon™) se pueden calentar para tener temperaturas más cercanas a 90° C antes del contacto. Otros factores que pueden influenciar la temperatura de la superficie de la sonda que se implanta en la piel antes del contacto con la piel incluyen la masa de la estructura que reviste la sonda, la localización del calentador, y similares. Independientemente de la temperatura inicial de la sonda en el contacto, la temperatura máxima deseada que la piel alcanza puede ser de aproximadamente 45° C. Para proteger la piel y/o el tejido que la rodea, se pueden proporcionar las sondas descritas aquí con aplicadores que aplican energía térmica, materiales, o similares, para inhibir la lesión a lo largo de la superficie de la piel u otro tejido no dirigido mediante un tratamiento terapéutico particular.

[0064] La aplicación de energía puede calentar tejidos colaterales próximos a tejidos dirigidos para la aplicación de la remodelación basada en el enfriamiento, tales como para controlar las temperaturas en las superficies internas y/o externas de la piel, en los tejidos que la rodean, o similares. Esto se puede conseguir con fuentes de energía y/o aplicando fluido con la temperatura controlada. En la Fig. 3B, el aplicador a modo de ejemplo comprende por ejemplo, una almohadilla de calentamiento 62 de acero inoxidable o similar. Se puede proporcionar el calentamiento del aplicador mediante una estructura resistiva de calentador alimentada por conductores 60 bajo la dirección de la circuitería del procesador contenida en el interior del alojamiento del controlador 44.

[0065] Junto con la circuitería para controlar el calentador de la superficie de la sonda que se implanta en el tejido, la circuitería del procesador en el interior del alojamiento del controlador 44 proporcionará el encendido/apagado del control del flujo medio para el N₂O (así como una regulación de la presión), un temporizador para aplicar y o variar el calentamiento, el enfriamiento, la aplicación de crioprotectores u otros materiales, o similar. Se puede emplear una amplia variedad de regímenes de tratamiento inhibidores del preenfriamiento, durante el enfriamiento, y/o después del enfriamiento del tejido colateral con el fin de permitir que se enfríen los tejidos diana, que se van a enfriar a las temperaturas de tratamiento deseadas durante los tiempos de tratamiento deseados con las tasas apropiadas de cambio en la temperatura para proporcionar el efecto de remodelación deseado, a la vez que los tejidos colaterales a lo largo de la superficie de la piel o similares se mantienen a temperaturas de inhibición de la lesión.

[0066] En referencia ahora a la Fig. 3B y 3C, se pueden ver con más detalle el enfriamiento y la estructura de las sondas penetradoras del tejido 54. Cada sonda comprende de nuevo un tubo o aguja 30 g con un diámetro externo de 0,012 pulgadas (0,030 cm) que tiene un extremo distal afilado 64. La temperatura a lo largo de la superficie que se implanta en la piel 52 (y por tanto, adyacente al extremo proximal de la sonda penetradora del tejido 54) T₁ puede estar más caliente que la temperatura de la piel, siendo normalmente más caliente de 37° C, y siendo en una realización a modo de ejemplo aproximadamente de 50° C. La porción distal de la sonda penetradora del tejido 54 para implantar un tejido diana tendrá una temperatura T₄ que será en general menor de 10° C, siendo a menudo de 0° C o menos, y siendo en muchas realizaciones de -5° C o menos, siendo en algunas realizaciones de -15° C o menos, o incluso de -25° C o menos con el fin de proporcionar un volumen suficiente de tejido en el intervalo deseado de temperatura del tejido. La aguja de penetración 54 a modo de ejemplo que se muestra en la Fig. 3C puede tener una porción distal 68 con una longitud de por encima de aproximadamente 1 mm, siendo opcionalmente de aproximadamente 3 mm de longitud, y se puede enfriar para proporcionar una temperatura de tratamiento a la superficie externa de la sonda T₄ de aproximadamente -40° C.

[0067] Una parte del fluido de enfriamiento dirigida a la pieza de mano 42 se transmite a lo largo de una luz del fluido de enfriamiento 58 en el interior de la pieza de mano (desde un colector o similar, u opcionalmente con cada sonda penetradora del tejido que tenga una luz asociada que se extienda a través de un cuerpo flexible 46), con al menos una parte del fluido de enfriamiento que fluye como un líquido desde una entrada del fluido de enfriamiento en el interior de la sonda penetradora del tejido 54. El fluido de enfriamiento se vaporiza en el interior de la sonda 54, y los gases de escape se ventean proximalmente en un interior de la pieza de mano 42, y a continuación a través de la luz 56 del cuerpo flexible 46.

[0068] Aún en referencia a la Fig. 3C, la porción distal 68 de la sonda 54 contendrá por lo general una mezcla de fluido de enfriamiento en su forma líquida con fluido de enfriamiento en su forma gaseosa. Como la vaporización o la temperatura de ebullición de un fluido varía en general con la presión, si la presión en el interior de la porción distal 68 es relativamente constante, la temperatura de tratamiento de la superficie de la sonda T₄ a lo largo de la porción distal 68 será relativamente constante y se puede controlar variando la presión en el interior de la sonda 54 y/o la pieza de mano 42.

[0069] Las temperaturas de la superficie externa de la sonda T₂, T₃ entre la porción distal 68 y la superficie que se implanta en la piel 52 serán normalmente algo más calientes que la temperatura de tratamiento de la sonda del tejido diana T₄, particularmente cuando la superficie 52 que se implanta en la piel se calienta. Como la mezcla de fluido de enfriamiento líquido y gas fluye proximalmente en el interior de la sonda penetradora del tejido 54 y, el líquido puede de forma eventual vaporizarse completamente permitiendo al gas aumentar la temperatura. Por tanto, la superficie externa de la sonda puede calentarse gradualmente a medida que el operario la mueve desde la porción distal 68. Incluso si el líquido no se vaporiza completamente, se puede transmitir el calor desde la almohadilla calentada 62 distalmente a lo largo del cuerpo de la sonda. En la realización a modo de ejemplo, la temperatura intermedia T₂ puede ser de aproximadamente 0° C, siendo la temperatura T₃ de aproximadamente -20° C.

[0070] En referencia ahora a las Figs. 4A y 4B, se pueden proporcionar también mecanismos alternativos para inhibir la lesión a lo largo de la superficie de la piel, que incluyen el aislamiento térmico de al menos una porción de la sonda penetradora del tejido o de la superficie que se implanta en la piel de la pieza de mano de la sonda. La sonda penetradora del tejido 54 aquí comprende de nuevo un tubo 30 g de acero inoxidable que tiene un diámetro externo de aproximadamente 0,012 pulgadas (0,030 cm) y un diámetro interno de aproximadamente 0,006 pulgadas (0,015 cm), con un extremo distal cerrado 80. Se introduce de nuevo N₂O líquido a través de la luz del suministro del fluido de enfriamiento 58 escapándose los gases vaporizados del N₂O 84 proximalmente a través de la luz interna de la sonda penetradora del tejido 54. Opcionalmente, el extremo cerrado 80 puede limitar el avance del fluido de

enfriamiento en el interior de la sonda penetradora del tejido (54) con el fin de inhibir el enfriamiento de tejidos colaterales dispuestos distalmente de los tejidos diana, teniendo opcionalmente el extremo distal cerrado un calentador resistivo, un material aislante, un electrodo de calentamiento del tejido, un puerto de suministro crioprotector, o algún otro aplicador de la protección del tejido distal.

[0071] En la realización de la Fig. 4A, se proporciona el aislamiento 86 entre el fluido de enfriamiento que fluye en el interior de la pieza de mano de la sonda y la superficie que se implanta en la piel 52 para proteger la epidermis del acoplamiento térmico con cualquier N₂O líquido que fluya en exceso o similar. Adicionalmente, una capa de aislamiento o manguito 88 dispuesta entre una superficie externa de la sonda 54 y el fluido de enfriamiento en el interior de la sonda 54 limita el enfriamiento térmico mediante el fluido de enfriamiento proximalmente de la porción distal que se implanta en el tejido diana 68.

[0072] Opcionalmente, se puede proporcionar el enfriamiento directo del tejido diana a través del contacto entre el fluido de enfriamiento y el tejido, tal como se ilustra en la Fig. 4B. en esta realización, una sonda 90 tiene un extremo abierto 92. El N₂O líquido 94 (o algún otro fluido de enfriamiento criogénico) se dirige desde la luz del fluido de enfriamiento 58 hacia el extremo abierto 92, volviendo a retornar de nuevo los gases de escape vaporizados 84 proximalmente.

[0073] Cuando se inserta la sonda 90 a través de las capas de la epidermis 96 y de la dermis 98 de tal manera que la porción distal de la sonda esté dentro de un tejido diana 100, la superficie que se implanta en la piel 52 de la pieza de mano de la sonda se empuja firmemente contra la piel proporcionando por tanto presión a las capas dérmicas en el tejido diana. El tejido diana 100 se invagina parcialmente en la luz de la aguja de la sonda 90 bloqueando el extremo distal cerrado. La compresión combinada del tejido diana y de la invaginación contiene óxido nitroso N₂O (u otro fluido de enfriamiento) en el interior de la sonda de aguja 90.

[0074] En referencia ahora a las Figs. 5A y 5B la pieza de mano de la sonda alternativa 110 tiene un aplicador 112 que aplica calentamiento y un compuesto crioprotector a los tejidos dispuestos entre la superficie de la piel y los tejidos diana para inhibir el daño al tejido colateral.

[0075] La aplicación de uno o más compuestos crioprotectores (tales como dimetil sulfóxido, DMSO, y similares) a la superficie interna y/o externa de la piel, en el tejido colateral, o similar, con o sin el calentamiento de los compuestos, puede inhibir el daño al tejido colateral. Se puede usar también la pieza de mano de la sonda 110 para inyectar fluidos biocompatibles calentados tales como solución salina en las capas dérmicas por encima del tejido diana con el fin de inhibir el daño al tejido colateral. Se pueden aplicar DMSO u otros disolventes crioprotectores o biocompatibles a la epidermis y/o la dermis antes o durante el tratamiento. Se pueden usar una variedad de materiales, incluyendo cócteles de DMSO propilenglicol y similares.

[0076] Resolviendo la estructura que se muestra en las Fig. 5A y 5B, la pieza de mano 110 incluye un alojamiento externo 112 y una cámara interna definida por un alojamiento interno 114, el alojamiento interno comprende opcionalmente (por ejemplo) un tubo de acero inoxidable que tiene un diámetro externo de 0,14 pulgadas (0,36 cm) y un diámetro interno de 0,12 pulgadas (0,30 cm). El alojamiento externo 112 define en parte un aplicador para aplicar calor y un material crioprotector a los tejidos dérmicos, el alojamiento interno y el externo juntos definen un espacio entre ellos para el paso de un fluido de infusión desde un puerto de entrada 116 (tal como un accesorio Luer) para una pluralidad de agujas de infusión 118. En la realización a modo de ejemplo, el alojamiento externo 112 comprende una tubería de acero inoxidable que tiene un diámetro externo de 0,20 pulgadas (0,51 cm) y un diámetro interno de 0,18 pulgadas (0,46 cm). Un calentador 120 se acopla térmicamente al fluido de infusión entre los alojamientos internos y externos, calentado el fluido infundido por las agujas de infusión 118 y proporcionando la superficie que se implanta en la piel 52 con una temperatura de aproximadamente 45° C.

[0077] Las sondas de enfriamiento de la aguja penetradora del tejido 54 pueden comprender agujas 30 g con los extremos distales bloqueados y que tienen una longitud de aproximadamente 3 mm. Las agujas de infusión del fluido 118 pueden comprender agujas 30 g que tienen una longitud de aproximadamente 1,5 mm. En general, la separación entre las sondas de tratamiento por enfriamiento penetradoras del tejido 54 puede estar aproximadamente entre 1/4 mm y 2 mm, teniendo preferiblemente una separación aguja a aguja de entre aproximadamente 1/2 mm y 1 mm, siendo idealmente de aproximadamente 1/2 mm. Cuando se proporcionan agujas de infusión de fluido 118, pueden entremezclarse entre al menos algunas de las sondas de tratamiento por enfriamiento adyacentes 54 y/o alrededor de un perímetro de las sondas de tratamiento por enfriamiento para limitar la diseminación lateral del enfriamiento.

[0078] Tal como se ilustra en la Fig. 5B la porción distal de una pieza de mano de la sonda multiagujas con solución salina u otra infusión de fluido puede tener de nuevo sondas de aguja 54 que se extienden a través de la dermis 98 y la epidermis 96 hasta una zona de tratamiento, aquí en la hipodermis 130 Pueden definirse en general zonas de tratamiento mediante perfiles de temperatura 132 en los tejidos enfriados adyacentes a la porción distal de las sondas de aguja por enfriamiento criogénicas 54. La solución salina 134 infundida en la dermis 98 y/o la epidermis 96 por las agujas de infusión 118 puede limitar la lesión colateral de estos tejidos entre las zonas de tratamiento 132 y la superficie de la piel 136.

[0079] Como se puede entender con referencia a los perfiles de temperatura ilustrados en la Fig.5B, las zonas de tratamiento 132 pueden proporcionar las temperaturas deseadas en volúmenes o modelos seleccionados del tejido diana, con regiones adyacentes de tejido diana que se encuentran por debajo o por encima de las temperaturas de tratamiento diana. Como se puede entender con referencia a las Figs. 6A y 6B, la aplicación de enfriamiento a partir de una sonda criogénica de penetración del tejido en la que se aplica el enfriamiento principal o completamente a través de la porción distal de la sonda puede ayudar también a limitar la lesión de los tejidos adyacentes a la superficie de la piel. De manera ventajosa, los perfiles de temperatura pueden, en una extensión significativa, determinarse seleccionando la temperatura de la superficie de la sonda, un tiempo de tratamiento por enfriamiento, una separación aguja-aguja, una sonda y una geometría de aislamiento, y similares.

[0080] La Fig. 6A muestra las isotermas de los tejidos, tal como se midieron desde el centro de una sonda penetradora del tejido, después de 60 segundos de exposición al enfriamiento a -50°C de temperatura de la superficie de la sonda. Los tejidos a lo largo de la superficie de la piel alcanzan una temperatura mínima por debajo de 10°C y por encima de 0°C . Una representación gráfica similar de las isotermas de temperatura del tejido después de 10 segundos de exposición al enfriamiento, proporciona temperaturas de la superficie del tejido por encima de 20°C , tal como se ilustra en la Fig. 6B. La aplicación de energía o materiales adecuados a los tejidos colaterales se ajusta adicionalmente a la forma del efecto de remodelación del tejido. Alternativamente, el daño a los tejidos a lo largo de la superficie de la piel y similares puede limitarse efectuando el resultado cosmético deseado utilizando intervalos de temperatura y/o tiempos que inhiban el daño a los tejidos colaterales.

[0081] Tal como se ha indicado anteriormente, se pueden usar una variedad de procedimientos para proteger la piel en las capas epidérmica y/o endodérmica. Por ejemplo, se puede usar una sonda de suministro con múltiples zonas de temperatura, correspondiendo opcionalmente las zonas a los materiales de la sonda y/o al aislamiento. En algunas realizaciones el aislamiento (segmentado opcionalmente) se puede desarrollar en el dispositivo de suministro; se puede proporcionar la inyección de solución salina u otro fluido biocompatible calentado; se puede proporcionar la inyección de un crioprotector biocompatible; y/o se puede proporcionar la aplicación de energía para limitar el daño al tejido colateral.

[0082] Se pueden usar otros mecanismos alternativos para limitar el daño al tejido colateral, potenciando opcionalmente los efectos del enfriamiento u otra remodelación sobre los tejidos diana. En algunas realizaciones, puede ser ventajoso potenciar la formación de hielo subtérmico y/o la conducción de calor. La grasa tiene propiedades de aislamiento, y la solución salina puede ser 3x tan conductora como la grasa, de tal manera que añadir solución salina (u otros agentes conductores) puede ayudar a la congelación de algunos tejidos diana, incluyendo tejidos adiposos. Por tanto la inyección de solución salina o algún otro material puede potenciar la conductividad térmica y la eficacia de remodelación del enfriamiento y/o el control de la región diana. Puede ser particularmente deseable la inyección de dichos materiales para diseminar la eficacia de la remodelación a través de una región anatómica más amplia. El frente de enfriamiento puede viajar preferentemente a través de la solución salina. Por debajo de 0°C o mediante la solidificación de la solución salina, la solución salina puede ser aproximadamente tres veces tan conductora del calor como los tejidos grasos. La inyección u otra aplicación de compuestos puede potenciar también la remodelación deseada del tejido mediante otros mecanismos. Por ejemplo, la aplicación de disoluciones hipertónicas tales como la solución salina que tienen suficiente salinidad puede potenciar los efectos del frío o el calor sobre los tejidos diana alterando el tamaño de las células, deshidratando las células, y/o similares. En algunas realizaciones, la aplicación de dichas disoluciones hipertónicas puede efectuar la remodelación deseada de los tejidos diana sin la aplicación de frío o calor.

[0083] Se puede emplear la inhibición de la función muscular de manera permanente y/o temporal. Se puede usar un efecto temporal sobre una base de un ensayo clínico para evitar lesiones a largo plazo u otros resultados indeseables. Puede ser deseable un efecto permanente para minimizar el coste y para evitar tratamientos repetidos. Los intervalos de temperatura deseados para discapacitar temporal y/o permanentemente el músculo, así como para proteger la piel y los tejidos que la rodean, pueden estar indicados en la Tabla 2 tal como sigue:

Tabla 2

Temperatura	Piel	Músculo/Grasa
37° C	Valor inicial	Valor inicial
25° C	Sensación de frío	
18° C	Vasodilatación refleja de los vasos sanguíneos profundos	
15° C	Sensación fría dolorosa	
12° C	Reducción de la espasticidad	
10° C	Sensación muy fría	
	Reducción de edema crónico	
	Búsqueda de respuesta	
5° C	Sensación de dolor	
0° C	Punto de congelación	
-1° C		<i>Comienza la fase de transición</i>
-2° C		<i>apoptosis mínima</i>
-3° C		<i>Transición a la fase de pico</i>
-5° C		<i>apoptosis moderada</i>
-8° C		<i>Agotamiento de la transición de fase</i>
-10° C		<i>apoptosis considerable</i>
-15° C		<i>Necrosis leve-moderada con apoptosis extensa</i>
-40° C		<i>Necrosis extensa</i>

[0084] Para superar el potencial de un resultado indeseable, se pueden administrar los tratamientos de una manera controlada, un poco en un momento durante el curso de diversos procedimientos. Cuando el músculo está afectado, se puede observar una pérdida temporal de elasticidad a través de cambios en la morfología del colágeno y la elastina al inicio de la formación del hielo. El grado al cual existe una pérdida de movimiento es probable que aumente un porcentaje mayor de células que se vean afectadas. Se puede controlar esto variando los parámetros de tratamiento tal como los tiempos, las tasas, y las temperaturas. A la menor temperatura, el mayor porcentaje de células es el que experimenta el efecto de inhibición de la contracción.

[0085] A la luz de lo anterior, y con el fin de proporcionar la remodelación cosmética del tejido con una duración de la eficacia deseada o seleccionada, se pueden emplear temperaturas de tratamiento del tejido para la Tabla como sigue:

Tabla 3

Intervalo de temperaturas frías	Eficacia en el tiempo	Objetivo
≥ 0° C	El tratamiento dura solo mientras que la aguja está insertada en el tejido diana.	Se puede usar para identificar tejidos diana.
De 0° C a -5° C	Dura a menudo días o semanas, y el tejido diana se puede reparar por sí mismo. Las realizaciones pueden durar horas o días.	Tratamiento temporal. Se puede usar para evaluar la eficacia del tratamiento de remodelación sobre la forma superficial de la piel o similar.
De -5° C a -15° C	Dura a menudo meses a años; y puede ser permanente. Reparación limitada del músculo. Las realizaciones pueden durar semanas a meses.	Beneficios cosméticos permanentes potencialmente a largo plazo. Se pueden desplegar en dosis limitadas en el tiempo para conseguir un impacto estadificado, controlando el resultado y evitando el resultado negativo. Se puede emplear como tratamiento normalizado.
De -15° C a -25° C	Dura a menudo semanas o meses. El músculo puede repararse a sí mismo mediante la movilización de células satélite. Las realizaciones pueden durar años.	Puede dar como resultado beneficios cosméticos a medio plazo, y se puede usar cuando no se desean efectos permanentes o para evaluar los resultados de la dosificación potencialmente permanente las realizaciones pueden proporcionar tratamiento permanente.

[0086] Como se puede entender con referencia a las Figs. 5B, 6A, y 6B, se pueden exponer algunos tejidos a temperaturas por encima o por debajo del intervalo de temperatura deseado, y se puede producir la variación de

efectos sobre tejidos, incluyendo particularmente alguna necrosis cuando se usan temperaturas más bajas.

[0087] Existe también una ventana de temperaturas en la que se puede inducir la apoptosis. Un efecto apoptótico puede ser temporal, a largo plazo (dura al menos semanas, meses, o años) o incluso permanente. Aunque los efectos necróticos pueden ser a largo plazo o incluso permanentes, las apoptosis puede proporcionar realmente más beneficios cosméticos duraderos a largo plazo que la necrosis. La apoptosis puede presentar una muerte celular no inflamatoria. Sin inflamación, se pueden inhibir los procesos de cicatrización muscular normales. Después de muchas lesiones musculares (que incluyen muchas lesiones que implican necrosis), se pueden movilizar las células satélite del músculo esquelético mediante por la inflamación. Sin inflamación dicha movilización puede limitarse o evitarse. La muerte celular apoptótica puede reducir la masa muscular y/o puede interrumpir la cadena conectiva del colágeno y la elastina. Los intervalos de temperatura que generan una mezcla de estas apoptosis y necrosis pueden proporcionar también resultados duraderos a largo plazo o permanentes.

[0088] La apoptosis, alternativamente denominada “muerte celular programada”, es un mecanismo de autodestrucción dirigido a genes por el cual las células mueren sin afectar adversamente a los tejidos que las rodean. Se caracteriza por una secuencia bien ordenada de acontecimientos, que incluyen la condensación de la cromatina, la fragmentación nuclear, y formación de vesículas en la membrana. La apoptosis juega numerosos papeles en el desarrollo y la regulación del tejido sano. Como parte del desarrollo y la diferenciación del tejido normal, la apoptosis es parte de una estrategia para seleccionar algunas células para la supervivencia, esculpiendo por tanto una especificidad del tejido. En tejido maduro, la división celular equilibra la apoptosis para evitar el crecimiento en exceso del tejido.

[0089] Otro papel de la apoptosis es asegurar que las células lesionadas o mutadas no proliferan. Los estímulos ambientales o psicológicos con daño a la célula pueden inducir o activar el programa genérico de la apoptosis específicamente, los estímulos externos perjudiciales (tales como la exposición al frío) pueden activar los genes que impulsan la cascada apoptótica de acontecimientos. Se puede estimular la apoptosis mediante un estímulo fisiológico que no sea de por sí perjudicial y que produzca la muerte a solo una población específica de células y diversas formas y diversas formas de lesión celular, tanto inducida por células efectoras inmunes, procesos metabólicos anómalos, fármacos quimioterapéuticos o cambios de temperatura, que pueden dar como resultado cambios morfológicos comunes que incluyen la formación y el derramamiento de vesículas de membrana desde las superficies celulares lesionadas, y/o la apoptosis.

[0090] En otras palabras, se pueden programar genéticamente células normales con una rutina suicida, lo que conduce al término “muerte celular programada”. Esta programación se puede activar o estimular mediante exposición al frío no letal. Se puede usar también mecanismos alternativos para estimular la apoptosis incluyendo la exposición adecuada a agentes químicos o al calor así como el estrés inducido por hipoxia debido a la pérdida de perfusión vascular. Por tanto, se pueden describir de manera precisa criotratamientos y otros procedimientos como inductores o estimuladores de la apoptosis.

[0091] Para la reducción del tejido adiposo, puede ser ventajoso un efecto permanente. Se manera sorprendente, la apoptosis y la necrosis pueden producir resultados a largo plazo o incluso permanentes en tejidos adiposos, debido a que las células grasas se regeneran de manera diferente que las células musculares.

[0092] Los aspectos de la cicatrización que pueden ser útiles para estos tratamientos incluyen las cuatro fases de la cicatrización; inflamación (inmediata); sustrato (6 horas); reparación (5-6 días), y maduración. El retorno de al menos alguna resistencia muscular en la cicatrización normal se produce normalmente en 4-6 días después de la lesión y puede tardar 14-16 días. La formación de cicatrices en los tendones puede producir el alargamiento, inhibiendo por tanto las contracciones de un músculo asociado. Además, específicamente la lesión por separación puede dar como resultado el crecimiento de nuevo tejido para reconectar, dando como resultado un aumento de la longitud y una pérdida de la contractilidad (y por tanto un músculo flácido). Se puede producir la cicatrización a través de fibrosis y de la regeneración de miofibrillas. El tejido cicatrizado puede estrangular las miofibrillas, evitando la regeneración. Entre las terminaciones musculares, el tejido cicatrizado puede alargarse dando como resultado una mala contractilidad. De manera similar, cualquier rotura en la cadena del tejido conectivo puede inhibir las contracciones incluyendo en un ligamento o tendón. Los ligamentos pueden tener una capacidad para reformarse, aproximándose estrechamente a la estructura del pretratamiento original. Igualmente el tendón, si acaso los extremos (de lesiones graves) no pueden cicatrizar conjuntamente, se puede producir el alargamiento dejándoles débiles. Las lesiones que no son graves pueden efectivamente ser similares a la rotura suturada que no se alarga.

[0093] En referencia ahora a las Figs. 7A y 7B un sistema alternativo más adicional puede incluir un alojamiento de controlador proximal 140 y/o una pieza de mano del aplicador de la sonda 142 tal como se ilustra esquemáticamente. En esta realización, el alojamiento del controlador 144 incluye un receptáculo para un cartucho de fluido de enfriamiento 48 con el fluido de enfriamiento siendo el cartucho sustituible y teniendo suficiente fluido de enfriamiento durante al menos una porción significativa de un tratamiento de un único paciente. La interfaz de usuario del alojamiento del controlador 144 incluye un selector y/o indicador del tiempo de tratamiento 146 y un indicador 148 que puede indicar en general el tipo de tratamiento o características tales como la temperatura de tratamiento, la duración de la eficacia del tratamiento, o similares.

[0094] El cuerpo flexible 46 que se extiende entre el alojamiento del controlador 144 y la pieza de mano de la sonda 142 incluye una luz para el suministro del fluido de enfriamiento 58, junto con una retroalimentación del acoplamiento térmico 150 un conductor del interruptor de encendido/apagado del suministro eléctrico del calentador 152, y similares. La pieza de manos 142 incluye un botón de inicio 154, e incluye un alojamiento proximal 156 y un cuerpo distal sustituible 158. El cuerpo 158 incluye una matriz de agujas 60 tal como se ha descrito anteriormente, y se acopla de forma desmontable a un cuerpo proximal 156 y a una fuente de solución salina u otra infusión de fluido 162. La fuente de fluido 162 puede comprender una bomba, jeringuilla, sistema de goteo, o similar y puede proporcionar una solución salina, un crioprotector, otro fluido biocompatible, o similar. Se puede suministrar el fluido caliente a partir de la fuente de fluido 162 o se puede calentar en/o un cuerpo adyacente 158.

[0095] En referencia ahora a las Figs. 8A-8C, se puede proporcionar una pluralidad de cuerpos o cabezas de piezas de mano de la sonda de diferentes configuraciones. La cabeza de la sonda 170 incluye una matriz de sondas o agujas penetradoras del tejido 54 que se disponen para producir un volumen de tratamiento. Un sensor térmico 172 en la superficie que se implanta en la piel 52 controla la temperatura de la piel, y se puede usar para controlar un calentador de la piel de la sonda y/o el tratamiento de enfriamiento.

[0096] Una cabeza de sonda alternativa 174 que se muestra en la Fig. 8B incluye sondas largas penetradoras del tejido 54 dispuestas en una matriz lineal 176, y facilita los tratamientos a lo largo de un plano, tal como paralelo a un hueso. Una cabeza de sonda alternativa más adicional 178 incluye de forma similar una matriz de aguja 180 a intervalos para producir un tratamiento superficial en un plano o línea. Una base de cabeza de sonda 182 puede ser rígida (estando formada, por ejemplo, de acero inoxidable) o puede ser flexible para conformarse a la superficie de la piel o tejido que se implanta en la piel (es decir, silicio). Se pueden proporcionar elementos de calentamiento resistivos dentro de la base de la cabeza de la sonda, tanto si esta es rígida como si es flexible. Por ejemplo, un elemento de calentamiento resistivo en el interior de una base de cabeza de la sonda de silicio que tiene aproximadamente 2,5 vatios por pulgada cuadrada ($6,45 \text{ cm}^2$) de área superficial puede producir temperaturas superficiales de aproximadamente 45° C , adecuadas para el calentamiento de la superficie de la piel.

[0097] En referencia ahora a la Fig. 9, una realización de un procedimiento 200 para efectuar un tratamiento cosmético 200 incluye la identificación de un defecto cosmético 202 tal como arrugas, surcos, celulitis, grasa, o similares. Se determina una restauración deseada de la superficie de la piel 204 que puede incluir la eliminación de las arrugas o los surcos, suavizando los hoyuelos de la celulitis, reducción de la grasa, o similares. En muchas realizaciones, puede ser deseable evitar alterar permanentemente el color de la superficie de la piel al efectuar dichos tratamientos.

[0098] Se identifica un tejido diana apropiado 206, de tal manera que se identifica un nervio, músculo, una unión neuromuscular, tejido conectivo, una capa de tejido adiposo, o similar por debajo del defecto cosmético. Se puede seleccionar una duración del efecto de remodelación 208, y situarse la sonda de tratamiento 210. La situación de la sonda de tratamiento puede, por ejemplo, comprender insertar una o más agujas de la sonda penetradora del tejido en el tejido diana, que se implanta en la superficie de la piel con una superficie que se implanta en la piel de una pieza de mano, y/o similar. Se puede inhibir la lesión en la piel 212, de tal manera que se calienta la superficie de la piel, infundiendo un fluido biocompatible calentado tal como una solución salina, aplicando un crioprotector tal como DMSO, o similar.

[0099] Se aplica enfriamiento y/o energía (o embolización química o vascular) al tejido diana 214 con el fin de efectuar la remodelación deseada de este tejido. La respuesta y la cicatrización del tejido 216 puede seguir inmediatamente después que se aplica el enfriamiento y/o la energía (o la embolización química o vascular), o puede tener lugar en un tiempo considerable (tal como cuando se consigue la eficacia a través de la apoptosis o similar) Si se ha llevado a cabo una duración corta del tratamiento de ensayo para verificar el tejido diana y el efecto del tratamiento, se puede llevar a cabo un retratamiento 218.

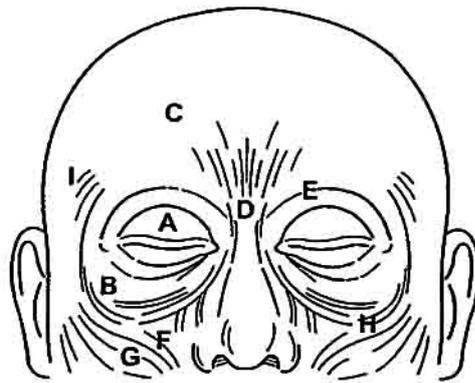
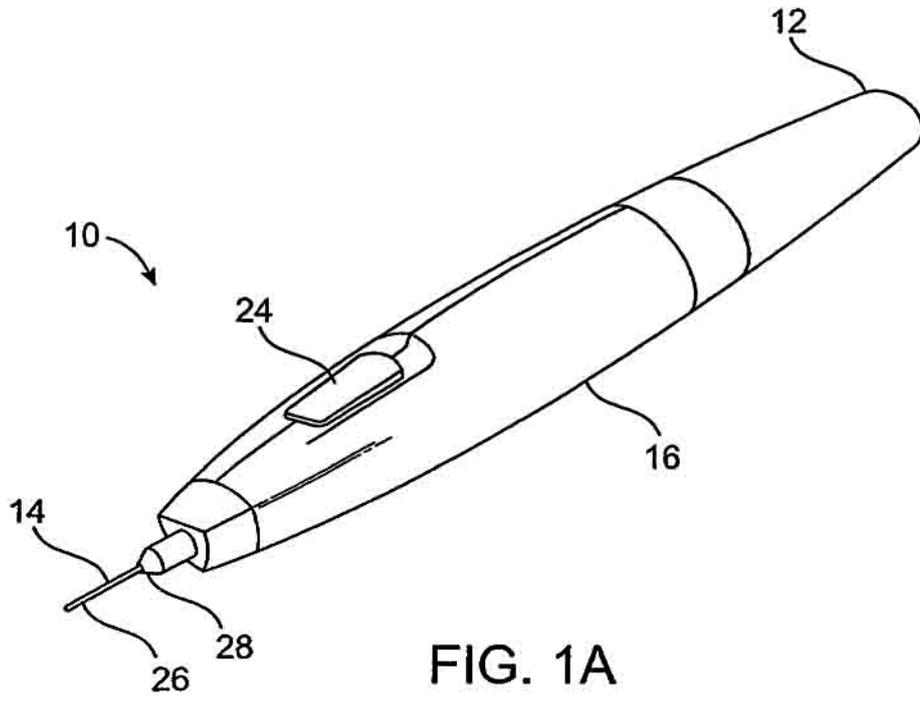
[0100] Aunque se han descrito realizaciones a modo de ejemplo con cierto detalle para mejorar la claridad y comprensión y por medio de ejemplos, se pueden implementar numerosas modificaciones, cambios, y adaptaciones y/o serán obvias para los expertos en la técnica. Por ejemplo, se pueden usar uno o más bucles de retroalimentación de la temperatura para controlar los tratamientos, tomándose opcionalmente la temperatura del tejido a niveles variables del tejido usando (por ejemplo) la pluralidad de acoplamientos térmicos avanzados a profundidades variables del tejido usando una aguja sensible a la temperatura. Por tanto, el alcance de la invención está limitado únicamente por las reivindicaciones independientes.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema para restaurar cosméticamente una superficie de la piel expuesta de un paciente, comprendiendo el sistema:
- 5 un cuerpo que tiene al menos un parche de suministro de fluido de enfriamiento (23), en el que el cuerpo comprende una pieza de mano (42);
- 10 una sonda (26) que está en comunicación térmica con dicho parche de suministro de fluido de enfriamiento y que se extiende distalmente desde el cuerpo, comprendiendo la sonda un cuerpo de sonda (158, 170, 174) que incluye una matriz de agujas penetradoras del tejido (54), extendiéndose cada aguja distalmente desde el cuerpo de la sonda y que comprende un extremo distal afilado, sellado o bloqueado insertable en un tejido diana de un paciente a través de la superficie de la piel; en el que la luz interior de la aguja respectiva está configurada para recibir un fluido de enfriamiento procedente de la salida (70) de una luz de fluido de enfriamiento (58) dispuesta en el interior de la pieza de mano (42);
- 15 una fuente de fluido de enfriamiento (48) acoplada a el al menos un parche de suministro de fluido de enfriamiento (23) del cuerpo para enfriar las agujas penetradoras del tejido (54) distalmente del cuerpo de la sonda con el fin de remodelar el tejido adyacente y de inhibir temporalmente la contracción de un músculo subdérmico y reducir la apariencia de arrugas y surcos en el lado asociado con la contracción del músculo; y,
- 20 proximalmente de los extremos distales de las agujas (54), un aplicador (62, 118) de la sonda para aplicar energía o un material con el fin de inhibir la lesión inducida por el enfriamiento a lo largo de la superficie de la piel.
- 25 2. El sistema de la reivindicación 1, que comprende además un controlador (22) acoplado al parche de fluido de enfriamiento (23) con el fin de controlar al menos uno de un tiempo de tratamiento o una temperatura de tratamiento.
- 30 3. El sistema de la reivindicación 2, en el que el controlador se configura para proporcionar una temperatura de tratamiento de entre aproximadamente 10° C y -50° C, opcionalmente una temperatura de tratamiento de entre aproximadamente 0° C y -15° C.
- 35 4. El sistema de la reivindicación 2, que comprende además una entrada para identificar una duración deseada de la remodelación, en el que el controlador (22) determina una característica de enfriamiento que comprende una de temperatura, tiempo, tasa de cambio de temperatura en respuesta a la duración deseada.
5. El sistema de la reivindicación 1, en el que el cuerpo de la sonda (158) tiene una superficie que se implanta en la piel (52) adyacente a un extremo proximal de las agujas (54)
- 40 6. El sistema de la reivindicación 5 en el que se dispone una separación entre las agujas (54) de la matriz para enfriar los tejidos dispuestos entre ellas.
- 45 7. El sistema de la reivindicación 5 o 6 en el que las agujas (54) tienen una región de enfriamiento distal de la superficie que se implanta en la piel (52), estando una pluralidad de parches de fluido de enfriamiento terminalmente acoplados a las regiones de enfriamiento para enfriar selectivamente un tejido diana adyacente al anterior, y en el que el aplicador es proximal respecto de las regiones de enfriamiento para aplicar la energía del material con el fin de inhibir la lesión inducida por el enfriamiento a lo largo de la superficie de la piel.
- 50 8. El sistema de la reivindicación 5 o 6 en el que el aplicador (62, 118) está configurado para dirigir el fluido biocompatible calentado o el crioprotector biocompatible adyacente a la superficie de la piel con el fin de inhibir la lesión de la superficie de la piel.
- 55 9. El sistema de la reivindicación 5 o 6 en el que las agujas (54) tienen una región de enfriamiento distal de la superficie que se implanta en la piel para enfriar selectivamente el tejido diana, y una región aislada (88) dispuesta entre la región de enfriamiento y la superficie que se implanta en la piel (52) con el fin de inhibir la lesión a lo largo de la superficie de la piel.
- 60 10. El sistema de la reivindicación 5 o 6 en el que las agujas (54) tienen una región de enfriamiento distal de la superficie que se implanta en la piel (52) para enfriar selectivamente el tejido diana, y en el que el aplicador está próximo a las regiones de enfriamiento para aplicar el material para potenciar el enfriamiento del tejido diana.
11. El sistema de la reivindicación 1, en el que la fuente de fluido de enfriamiento (18) comprende un cartucho de un único uso o un cartucho recargable (48) que tiene una cantidad del fluido de enfriamiento.
- 65 12. El sistema de la reivindicación 11, que comprende además un alojamiento del sistema (16) que comprende un controlador (22) en el que el cartucho de un único uso o recargable (48) y la sonda están soportados

por el alojamiento del sistema (16), conteniendo el alojamiento del sistema un parche de fluido de enfriamiento que acopla el cartucho (48) a la sonda, y el controlador (22) acoplado al parche de fluido de enfriamiento del alojamiento del sistema con el fin de controlar el fluido de enfriamiento, en el que el alojamiento del sistema es desechable.

- 5 13. El sistema de la reivindicación 1, en el que el aplicador (62, 118) comprende un calentador resistivo o una región aislada entre una región de codificación y una superficie que se implanta en la piel del cuerpo de la sonda.
- 10 14. El sistema de la reivindicación 1, que comprende además agujas de infusión (118), en el que la pieza de mano incluye un alojamiento externo (112) y una cámara interna definida por un alojamiento interno (114), definiendo conjuntamente el alojamiento interno y el externo un espacio entre ellos para el paso de un fluido de infusión desde un puerto de entrada (116) hasta una pluralidad de agujas de infusión (118).
- 15 15. El sistema de la reivindicación 14, en el que un calentador (120) está térmicamente acoplado con el fluido de infusión entre los alojamientos interno y externo (112, 114) para calentar el fluido infundido por las agujas de infusión (118) y para proporcionar una superficie que se implanta en la piel (52) con una temperatura de aproximadamente 45° C.
- 20 16. El sistema de la reivindicación 14 o 15, en el que las agujas de infusión (118) están entremezcladas entre al menos alguna de las agujas penetradoras del tejido adyacente (54) y/o alrededor de un perímetro de las agujas penetradoras del tejido (54) para limitar la diseminación lateral del enfriamiento.



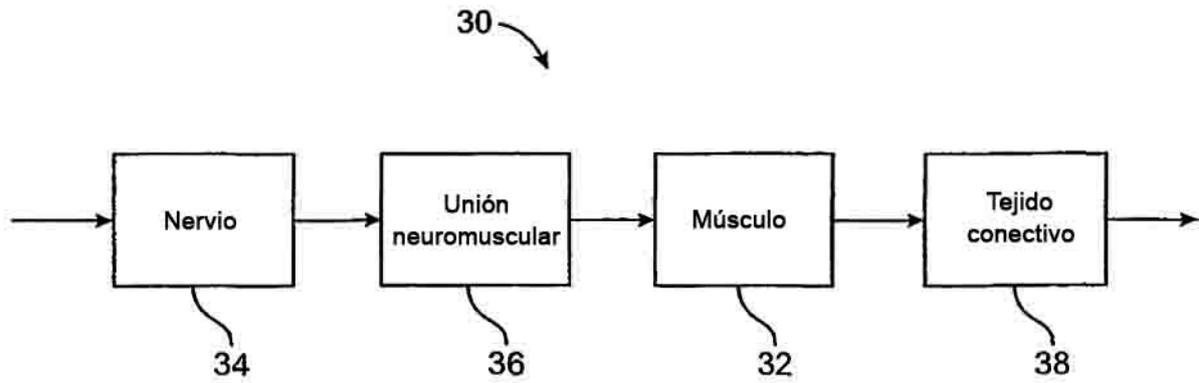
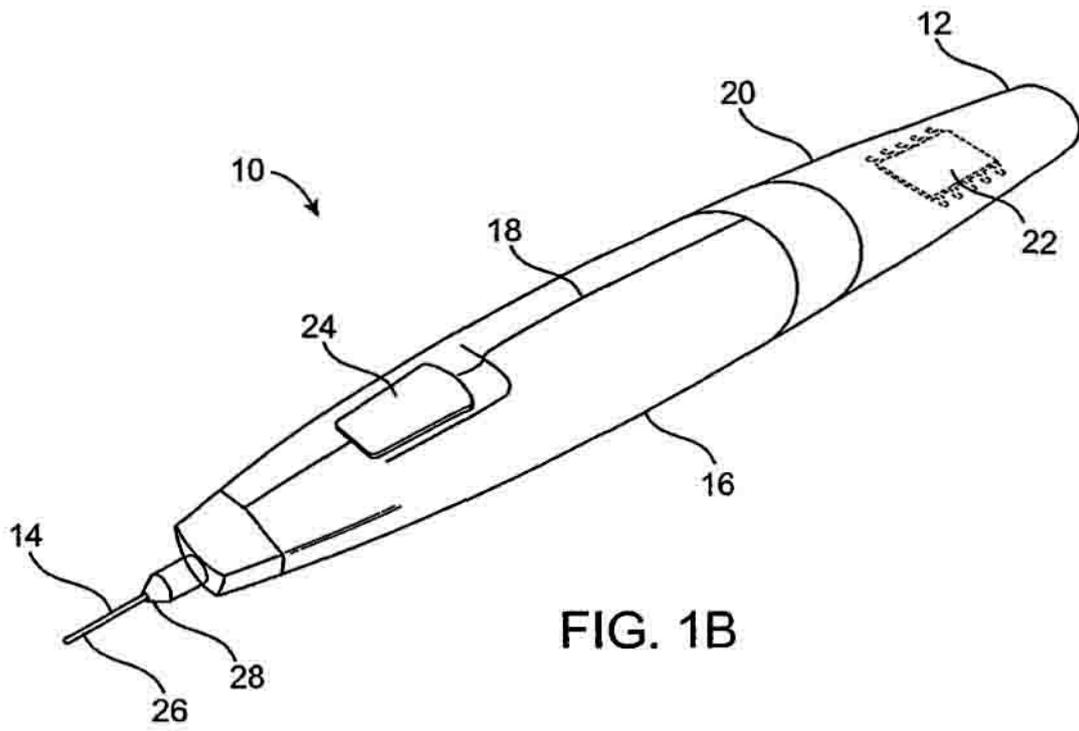


FIG. 2M

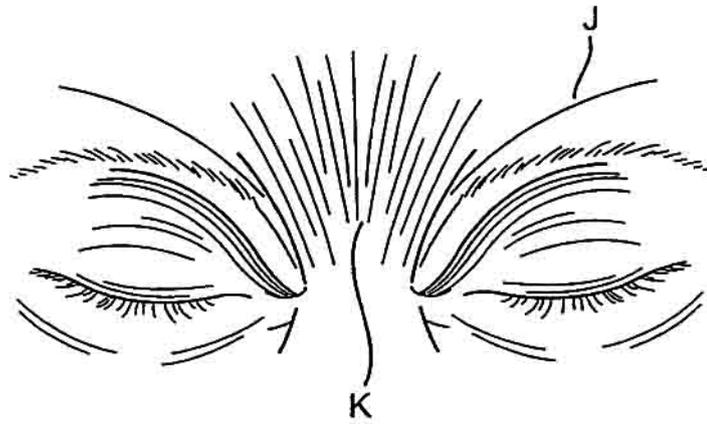


FIG. 2A



FIG. 2B

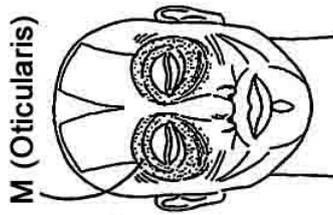


FIG. 2C

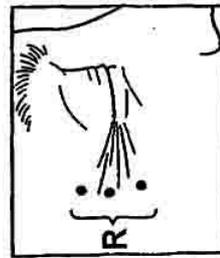


FIG. 2H

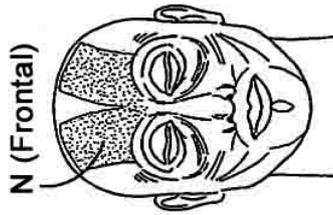


FIG. 2D

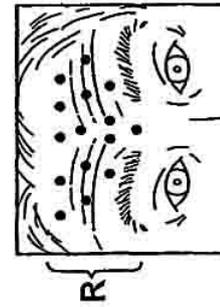


FIG. 2I

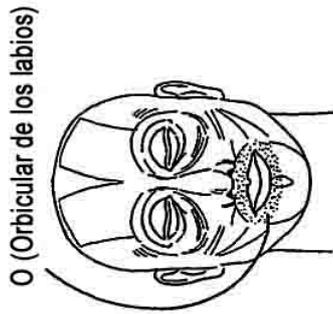


FIG. 2E

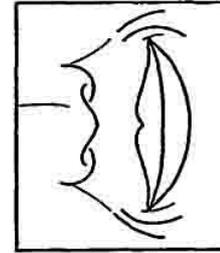


FIG. 2J

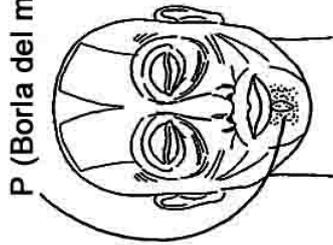


FIG. 2F



FIG. 2K

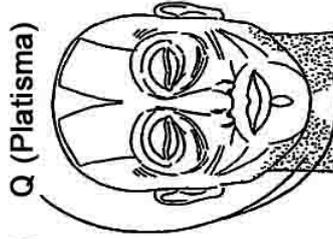


FIG. 2G



FIG. 2L

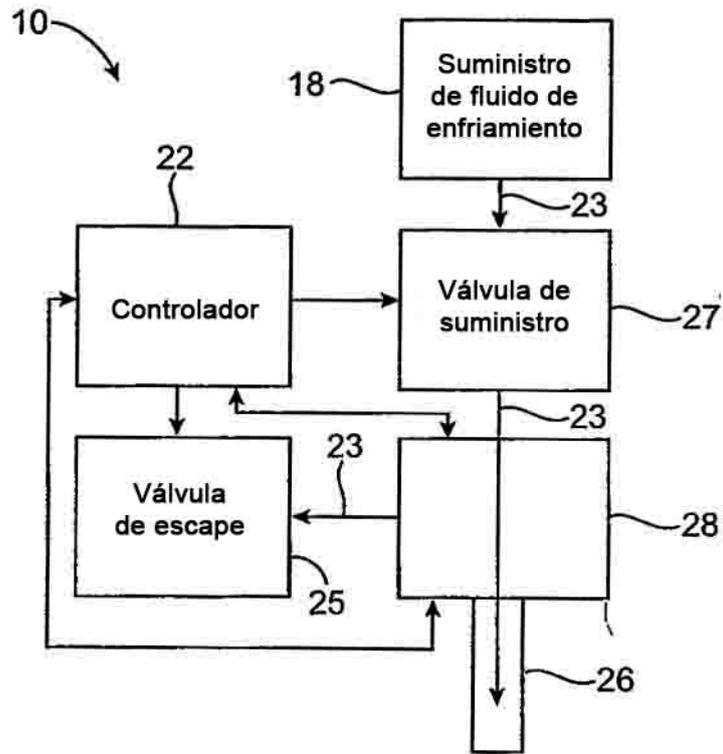
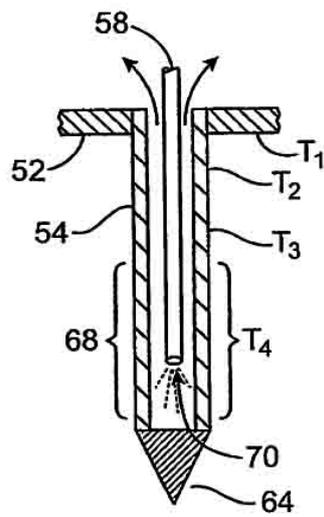
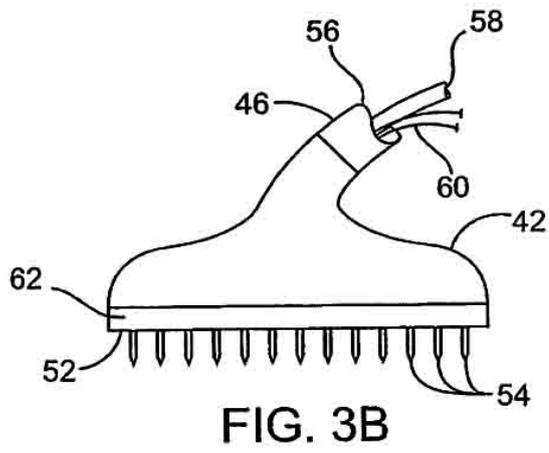
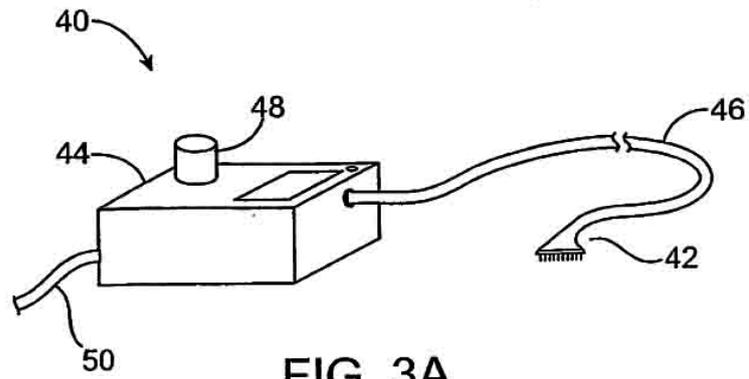


FIG. 3



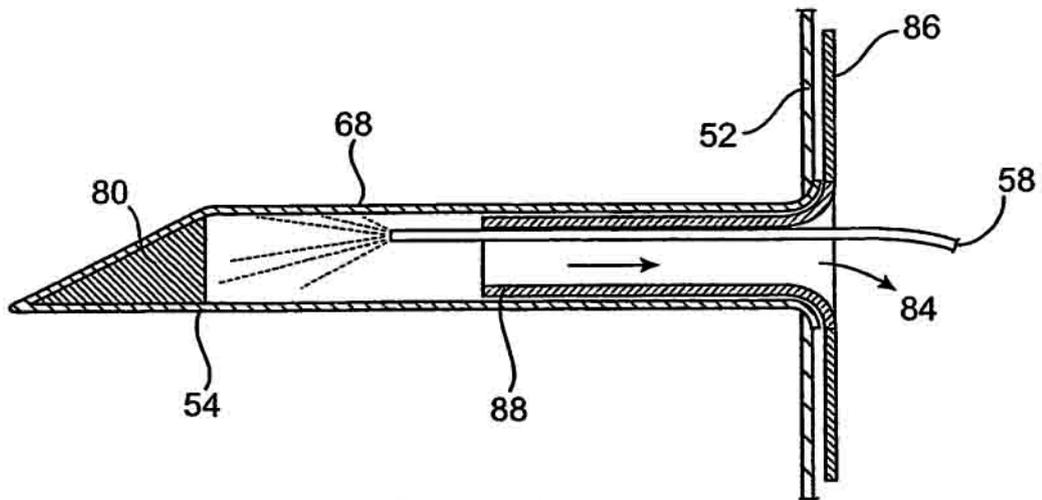


FIG. 4A

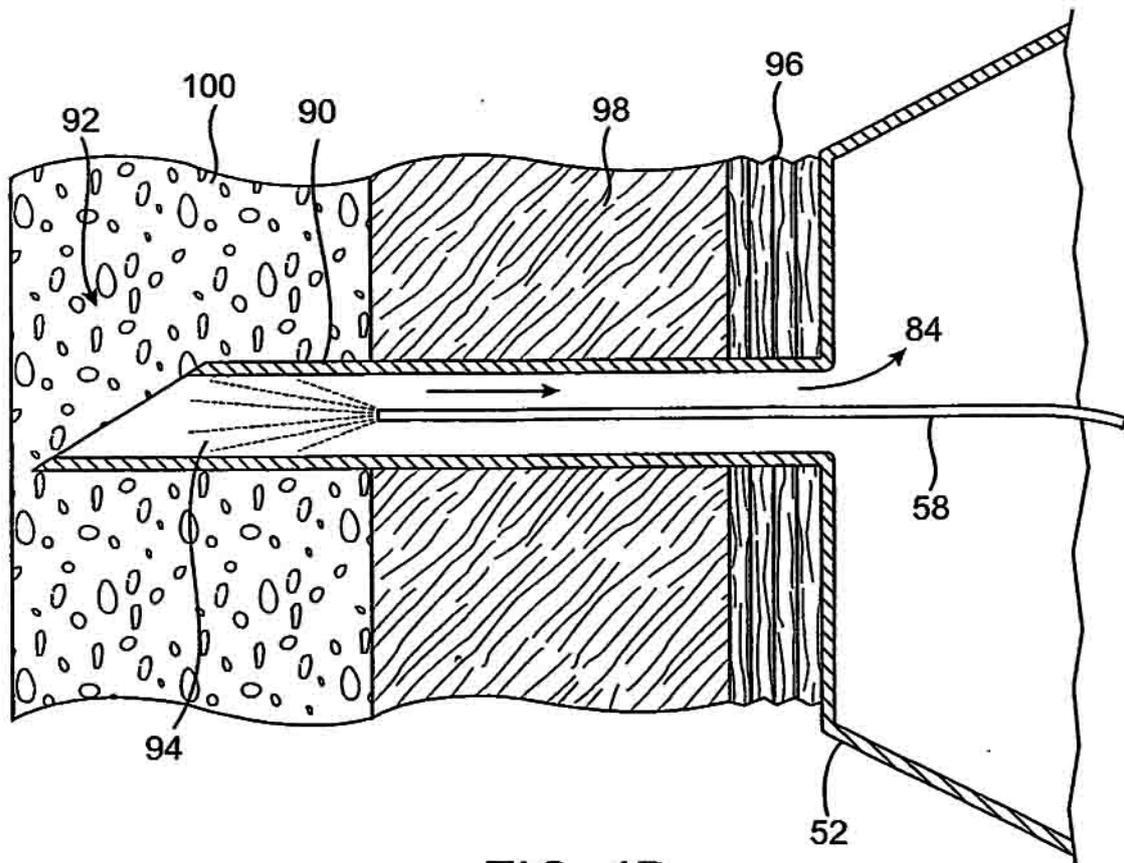


FIG. 4B

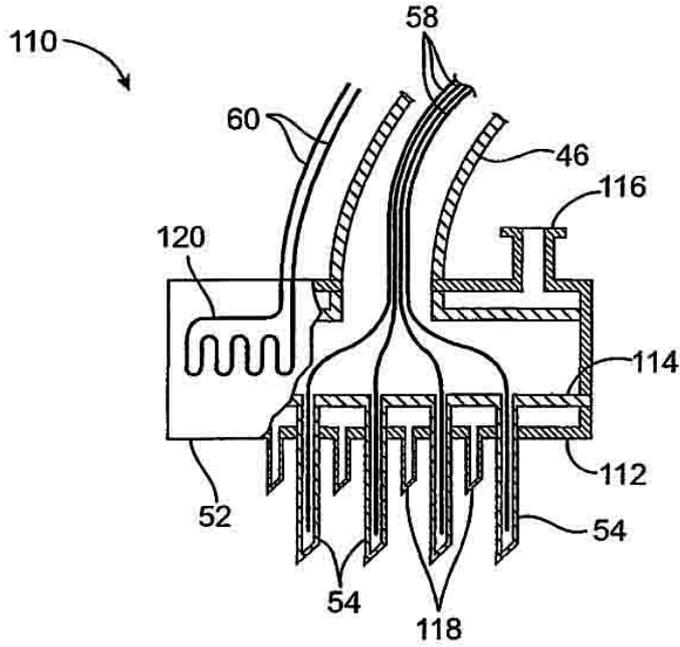


FIG. 5A



FIG. 6A



FIG. 6B

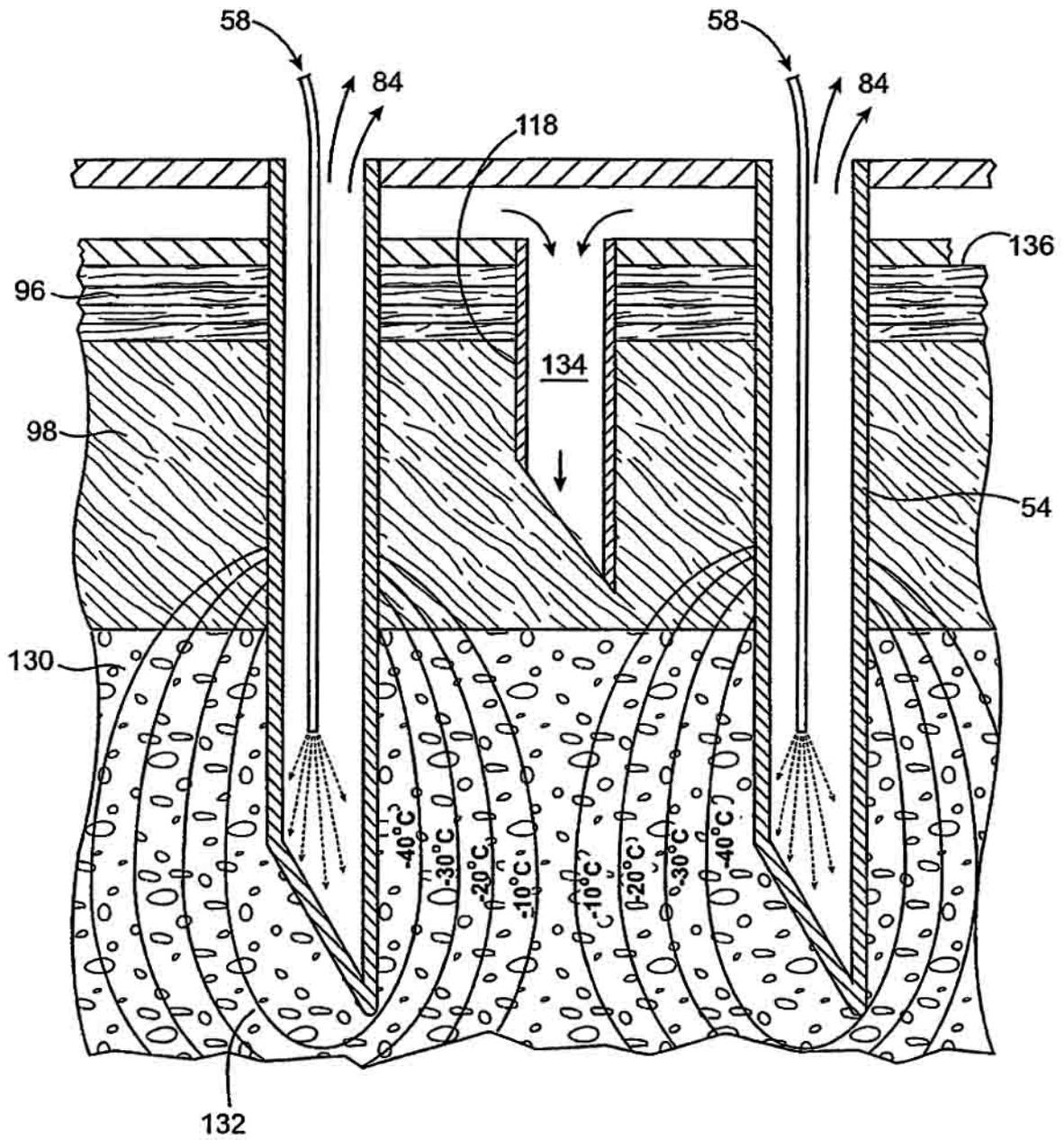


FIG. 5B

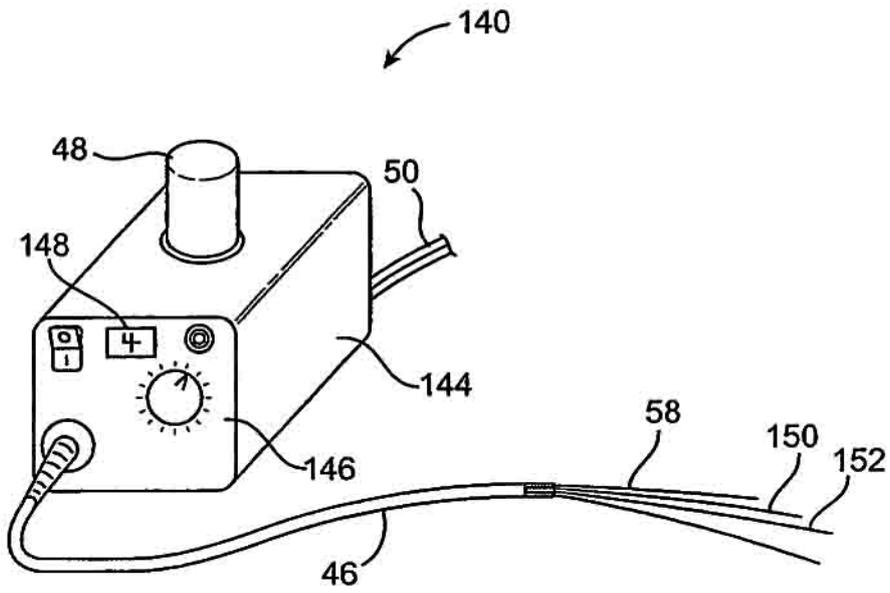


FIG. 7A

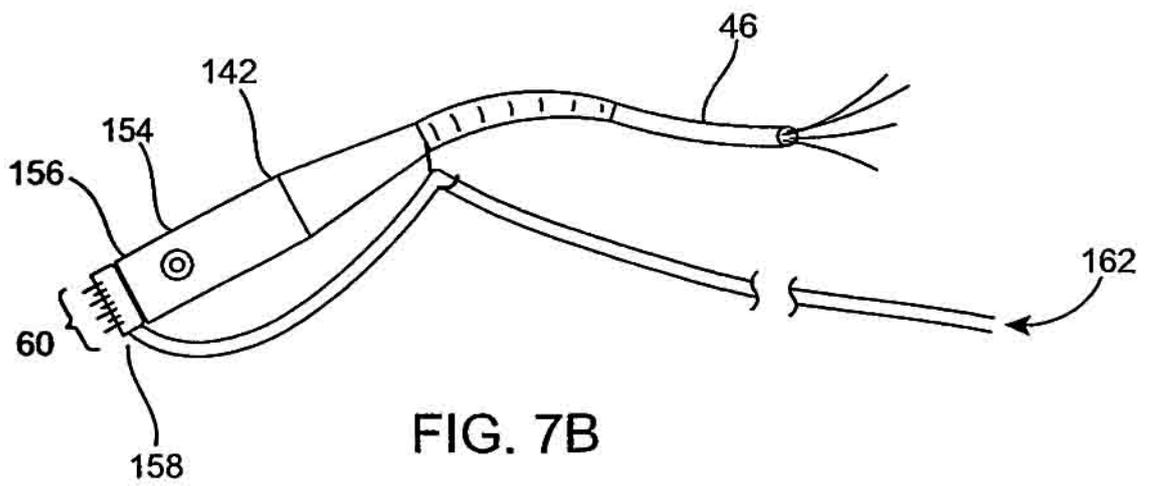
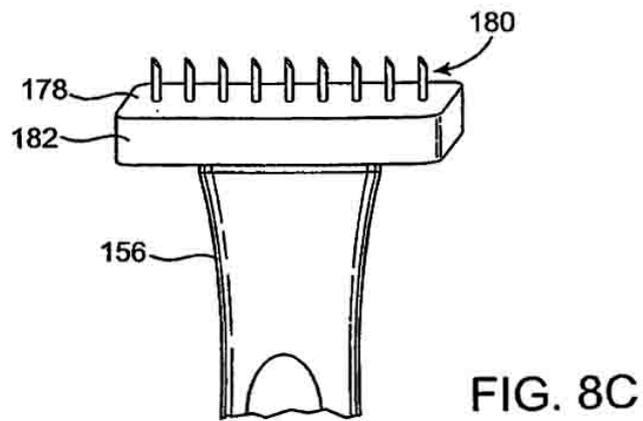
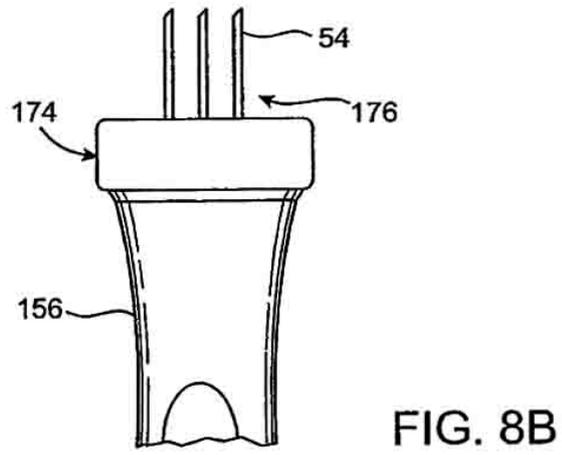
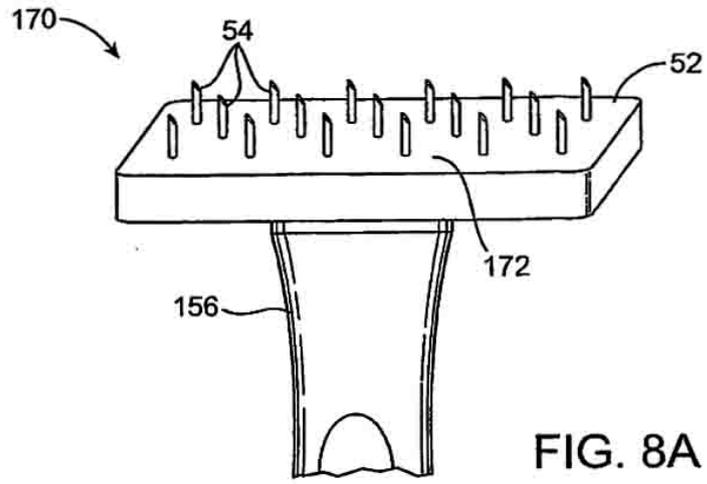


FIG. 7B



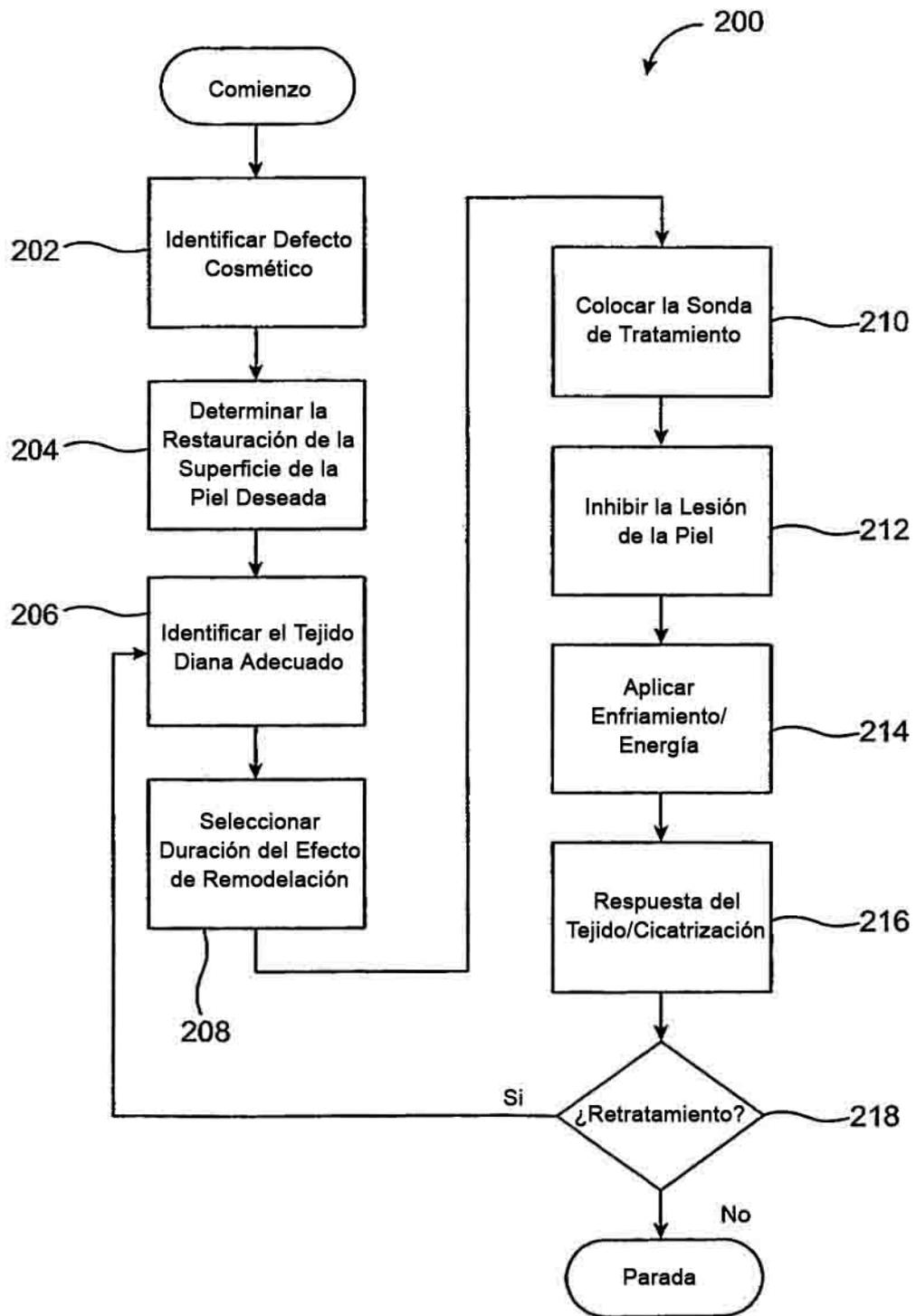


FIG. 9