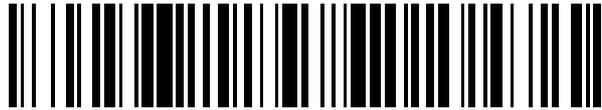


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 494 119**

51 Int. Cl.:

A61N 1/08 (2006.01)
A61N 1/05 (2006.01)
A61N 7/00 (2006.01)
A61N 1/36 (2006.01)
A61N 1/32 (2006.01)
A61B 18/00 (2006.01)
A61N 1/04 (2006.01)
A61B 18/14 (2006.01)
A61B 18/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.10.2005 E 12180431 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.06.2014 EP 2561905**

54 Título: **Aparato para neuromodulación renal**

30 Prioridad:

13.05.2005 US 129765
05.10.2004 US 616254 P
02.11.2004 US 624793 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.09.2014

73 Titular/es:

MEDTRONIC ARDIAN LUXEMBOURG S.À.R.L.
(100.0%)
102 rue des Maraîchers
2124 Luxembourg, LU

72 Inventor/es:

DEEM, MARK;
GIFFORD, HANSON;
ZARINS, DENISE;
SUTTON, DOUGLAS;
THAI, ERIK;
GELFAND, MARK y
LEVIN, HOWARD R.

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 494 119 T3

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

DESCRIPCIÓN

Aparato para neuromodulación renal

5 **Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

Esta solicitud reivindica el beneficio de la fecha de presentación de las solicitudes de patente provisionales en los Estados Unidos con número de serie 60/616.254, presentada el 5 de octubre, 2004; y número de serie 60/624.793, presentada el 2 de noviembre, 2004. Además, esta solicitud es una continuación en parte de la solicitud de patente en los Estados en tramitación junto a esta con número de serie 10/408.665, presentada el 8 de abril, 2003 que se publicó como publicación de patente en Estados Unidos 2003/0216792 el 20 de noviembre, 2003, y que reivindica el beneficio de las fechas de presentación de las solicitudes de patente provisionales en los Estados Unidos con número de serie 60/370.190, presentada el 8 abril, 2002; número de serie 60/415.575, presentada el 3 de octubre, 2002; y número de serie 60/442.970, presentada el 29 de enero, 2003.

15 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a un aparato para la neuromodulación renal. Más particularmente, la presente invención se refiere a un aparato configurado para emplear ultrasonido focalizado o no focalizado como se define en la reivindicación 1, y a un sistema que comprende el aparato como se define en la reivindicación 10. La presente divulgación incluye métodos y aparato para alcanzar la neuromodulación renal a través de un campo eléctrico pulsado y/o electroporación o electrofusión.

25 **Antecedentes**

La insuficiencia cardiaca congestiva ("ICC") es una afección que se produce cuando el corazón se daña y reduce el flujo sanguíneo a los órganos del cuerpo. Si el flujo sanguíneo disminuye lo suficiente, la función del riñón se altera y produce retención de líquidos, secreciones anormales de hormonas y constricción aumentada de los vasos sanguíneos. Estos resultados aumentan la carga de trabajo del corazón y disminuyen más la capacidad del corazón de bombear sangre a través del riñón y el sistema circulatorio.

Esta capacidad reducida reduce además el flujo sanguíneo al riñón, que a su vez reduce más la capacidad del corazón. Se cree que disminuir progresivamente la perfusión del riñón es una causa no cardiaca principal que perpetúa la espiral descendente de la ICC. Además, la sobrecarga de líquido y los síntomas clínicos asociados resultantes de estos cambios fisiológicos son causas predominantes para ingresos hospitalarios excesivos, calidad de vida terrible y costes abrumadores para el sistema sanitario debido a ICC.

Mientras que muchas enfermedades diferentes pueden dañar inicialmente al corazón, una vez presente, la ICC se divide en dos tipos: ICC crónica e ICC aguda (o descompensada-crónica). La insuficiencia cardiaca congestiva crónica es una enfermedad degenerativa a más largo plazo, lentamente progresiva. A lo largo de los años, la insuficiencia cardiaca congestiva crónica conduce a insuficiencia cardiaca. La ICC crónica está clínicamente categorizada por la capacidad del paciente para ejercitarse o realizar actividades normales de la vida diaria (tales como las definidas por la New York Heart Association Functional Class). Los pacientes de ICC crónica habitualmente se tratan en base ambulatoria, típicamente con fármacos.

Los pacientes de ICC crónica pueden experimentar un deterioro grave, abrupto en la función cardíaca, denominada insuficiencia cardiaca congestiva aguda, que produce la incapacidad del corazón de mantener suficiente flujo y presión sanguíneos para mantener los órganos vitales del cuerpo vivos. Estos deterioros de la ICC aguda se pueden producir cuando la tensión extra (tal como una infección o sobrecarga excesiva de líquido) aumenta significativamente la carga de trabajo en el corazón en un paciente de ICC crónica estable. En contraste con la evolución descendente por pasos de la ICC crónica, un paciente que padece ICC aguda se puede deteriorar desde incluso las fases más tempranas de ICC a colapso hemodinámico grave. Además, la ICC aguda se puede producir en horas o días después de un infarto de miocardio agudo ("IMA"), que es una lesión repentina, irreversible al músculo cardíaco, comúnmente denominada como ataque al corazón.

Como se ha mencionado, los riñones desempeñan un papel significativo en la evolución de la ICC, así como en la insuficiencia renal crónica ("IRC"), enfermedad renal terminal ("ERT"), hipertensión (presión sanguínea patológicamente alta) y otras enfermedades cardiorenales. Las funciones del riñón se pueden resumir en tres amplias categorías: filtrar la sangre y excretar productos de desecho generados por el metabolismo del cuerpo; regular el equilibrio de sales, agua, electrolitos y ácido-base; y secretar hormonas para mantener el flujo sanguíneo de órganos vitales. Sin riñones que funcionen adecuadamente, un paciente padecerá retención de agua, flujo de orina reducido y acumulación de toxinas de desecho en la sangre y el cuerpo. Se cree que estas afecciones resultantes de la función renal reducida o insuficiencia renal (insuficiencia de los riñones) aumentan la carga de trabajo del corazón. En un paciente de ICC, la insuficiencia renal producirá que el corazón se deteriore más según el agua aumenta y las toxinas sanguíneas se acumulan debido a los riñones que funcionan mal y, a su vez, producen daño adicional al corazón.

La unidad funcional primaria de los riñones que está implicada en la formación de orina se llama “nefrona”. Cada riñón consiste en aproximadamente un millón de nefronas. La nefrona está hecha de un glomérulo y sus túbulos, que se pueden separar en un número de secciones: el túbulo proximal, el bucle medular (asa de Henle) y el túbulo distal. Cada nefrona está rodeada por diferentes tipos de células que tienen la capacidad de secretar varias sustancias y hormonas (tales como renina y eritropoyetina). La orina se forma como resultado de un proceso complejo que empieza con la filtración de agua del plasma de la sangre en el glomérulo. Las paredes del glomérulo son francamente permeables al agua y pequeñas moléculas pero casi impermeables a proteínas y moléculas grandes. Por tanto, en un riñón sano, el filtrado virtualmente está libre de proteínas y no tiene elementos celulares. El líquido filtrado que con el tiempo se convierte en orina fluye a través de los túbulos. La composición química final de la orina está determinada por la secreción en, y la reabsorción de sustancias desde, la orina requerida para mantener la homeostasis.

Recibiendo aproximadamente el 20% de gasto cardiaco, los dos riñones filtran aproximadamente 125 ml de agua del plasma por minuto. La filtración se produce debido a un gradiente de presión a través de la membrana glomerular. La presión en las arterias de los riñones empuja al agua del plasma en el glomérulo lo que produce la filtración. Para mantener la velocidad de filtración glomerular (“VFG”) relativamente constante, la presión en el glomérulo se mantiene constante por la constricción o dilatación de las arteriolas aferentes y eferentes, los vasos con pared muscular que conducen a y desde cada glomérulo.

En un paciente de ICC, el corazón fallará progresivamente, y el flujo sanguíneo y la presión caerán en el sistema circulatorio del paciente. Durante la insuficiencia cardiaca aguda, las compensaciones a corto plazo sirven para mantener la perfusión a órganos críticos, notablemente el cerebro y el corazón no pueden sobrevivir la reducción prolongada en flujo sanguíneo. Sin embargo, estas mismas respuestas que inicialmente ayudan a la supervivencia durante la insuficiencia cardiaca aguda se vuelven nocivas durante la insuficiencia cardiaca crónica.

Una combinación de mecanismos complejos contribuye a la sobrecarga dañina de líquido en ICC. Según falla el corazón y la presión sanguínea cae, los riñones no pueden funcionar y se deterioran debido a la insuficiente presión sanguínea para la perfusión. Este deterioro en la función renal finalmente produce el descenso en la secreción de orina. Sin suficiente secreción de orina, el cuerpo retiene líquidos, y la sobrecarga de líquidos resultante causa edema periférico (hinchazón de las piernas), falta de aliento (debido al líquido en los pulmones), y retención de líquidos en el abdomen, entre otras afecciones indeseables en el paciente.

Además, la disminución en el gasto cardiaco produce flujo sanguíneo renal reducido, estímulo neurohormonal aumentado, y liberación de la hormona renina del aparato yuxttaglomerular del riñón. Esto produce la retención ávida de sodio y, por tanto, expansión de volumen. La renina aumentada produce la formación de angiotensina, un potente vasoconstrictor. La insuficiencia cardiaca y la reducción resultante en la presión sanguínea también reducen el flujo sanguíneo y la presión de perfusión a través de órganos en el cuerpo diferentes de los riñones. Según padecen presión sanguínea reducida, estos órganos se pueden volver hipóxicos, produciendo una acidosis metabólica que reduce la eficacia de la terapia farmacológica y aumenta el riesgo de muerte súbita.

Se cree que esta espiral de deterioro que los médicos observan en los pacientes con insuficiencia cardiaca está medida, al menos en parte, por la activación de una interacción sutil entre la función del corazón y la función de los riñones, conocida como el sistema de renina-angiotensina. Las alteraciones en la función de bombeo del corazón producen gasto cardiaco reducido y flujo sanguíneo disminuido. Los riñones responden al flujo sanguíneo disminuido como si el volumen total de sangre disminuyera, cuando de hecho el volumen medido es normal o incluso aumenta. Esto produce la retención de líquido por los riñones y la formación de edema, causando mediante ello la sobrecarga de líquido y tensión aumentada en el corazón.

Sistémicamente, la ICC se asocia con una resistencia vascular periférica anormalmente alta y está dominada por alteraciones de la circulación resultantes de un trastorno intenso de la función del sistema nervioso simpático. La actividad aumentada del sistema nervioso simpático fomenta un círculo vicioso descendente de vasoconstricción arterial aumentada (resistencia aumentada de los vasos al flujo sanguíneo) seguida por una reducción adicional del gasto cardiaco, lo que produce flujo sanguíneo incluso más disminuido a los órganos vitales.

En ICC a través del mecanismo de vasoconstricción previamente explicado, el corazón y el sistema circulatorio reducen drásticamente el flujo sanguíneo a los riñones. Durante la ICC, los riñones reciben una orden de centros neurales superiores a través de rutas neurales y mensajeros hormonales para retener líquido y sodio en el cuerpo. En respuesta a la tensión en el corazón, los centros neurales mandan a los riñones reducir sus funciones de filtración. Mientras que en el corto plazo, estas órdenes pueden ser beneficiosas, si estas órdenes siguen durante horas y días pueden comprometer la vida de la persona o hacer a la persona dependiente de riñones artificiales de por vida al producir que los riñones dejen de funcionar.

Cuando los riñones no filtran completamente la sangre, se retiene una gran cantidad de líquido en el cuerpo, lo que produce meteorismo (retención de líquidos en tejidos) y aumenta la carga de trabajo del corazón. El líquido puede penetrar en los pulmones, y el paciente tiene dificultad para respirar. Este fenómeno extraño y autodestructivo se

explica más probablemente por los efectos de los mecanismos compensatorios normales del cuerpo que perciben incorrectamente la presión sanguínea crónicamente baja de ICC como un signo de alteración temporal, tal como hemorragia.

5 En una situación aguda, el cuerpo intenta proteger sus órganos más vitales, el cerebro y el corazón, de los daños de la privación de oxígeno. Se dan órdenes a través de rutas y mensajeros neurales y hormonales. Estas órdenes se dirigen hacia el fin de mantener la presión sanguínea al cerebro y el corazón, que son tratados por el cuerpo como los órganos más vitales. El cerebro y el corazón no pueden sostener baja perfusión durante cualquier periodo sustancial de tiempo. Se producirán un ictus o un paro cardíaco si la presión sanguínea a estos órganos se reduce a niveles inaceptables. Otros órganos, tales como los riñones, pueden soportar de alguna manera periodos más largos de isquemia son padecer daño a largo plazo. Según esto, el cuerpo sacrifica el suministro de sangre a estos otros órganos a favor del cerebro y el corazón.

15 El deterioro hemodinámico resultante de ICC activa varios sistemas neurohormonales, tal como el sistema de renina-angiotensina y aldosterona, el sistema simpato-suprarrenal y la liberación de vasopresina. Según los riñones padecen vasoconstricción renal aumentada, la VFG cae, y la carga de sodio en el sistema circulatorio aumenta. Simultáneamente, se libera más renina del yuxtaglomerular del riñón. Los efectos combinados de funcionamiento reducido del riñón incluyen carga de sodio glomerular reducida, un aumento mediado por aldosterona en la reabsorción tubular de sodio y retención en el cuerpo de sodio y agua. Estos efectos producen signos y síntomas graves de la afección por ICC, incluyendo un corazón agrandado, tensión sistólica en la pared aumentada, una necesidad de oxígeno miocárdico aumentada y la formación de edema en base a la retención de líquido y sodio en el riñón. Según esto, la reducción sostenida en el flujo sanguíneo renal y la vasoconstricción es directamente responsable de producir la retención de líquido asociada con ICC.

25 ICC es progresiva, y por ahora, no curable. Las limitaciones de terapia de fármacos y su incapacidad para revertir o incluso parar el deterioro de los pacientes de ICC son claras. Las terapias quirúrgicas son eficaces en algunos casos, pero limitadas a la población de pacientes terminales debido al riesgo asociado y al coste. Además, el papel drástico desempeñado por los riñones en el deterioro de pacientes de ICC no se aborda adecuadamente por las terapias quirúrgicas actuales.

30 El sistema nervioso autónomo es reconocido como una ruta importante para señales de control que son responsables para la regulación de las funciones corporales críticas para mantener el equilibrio líquido vascular y la presión sanguínea. El sistema nervioso autónomo conduce información en forma de señales desde los sensores biológicos del cuerpo tal como los barorreceptores (que responden a la presión y volumen de la sangre) y quimiorreceptores (que responden a la composición química de la sangre) al sistema nervioso central a través de sus fibras sensitivas. También conduce señales de órdenes desde el sistema nervioso central que controla los varios componentes inervados del sistema vascular a través de sus fibras motoras.

40 La experiencia con el trasplante de riñones humanos proporcionó evidencia temprana del papel del sistema nervioso en la función renal. Se advirtió que después del trasplante, cuando todos los nervios del riñón estaban completamente seccionados, el riñón aumentaba la excreción de agua y sodio. Este fenómeno también se observó en animales cuando los nervios renales se cortaron o destruyeron químicamente. El fenómeno se llamó "diuresis por desnervación" ya que la desnervación actuaba en el riñón similar a una medicación diurética. Posteriormente se encontró que la "diuresis por desnervación" estaba asociada con vasodilatación del sistema arterial renal que producía flujo sanguíneo aumentado a través del riñón. Esta observación se confirmó mediante la observación en animales que reducir la presión sanguínea que suministra a los riñones invertía la "diuresis por desnervación".

50 También se observó que después de pasar varios meses después de la cirugía de trasplante en casos con éxito, la "diuresis por desnervación" en receptores de trasplante paraba y la función del riñón volvía a normal. Originalmente, se creyó que la "diuresis renal" era un fenómeno transitorio y que los nervios que conducen las señales desde el sistema nervioso central al riñón no eran esenciales para la función renal. Descubrimientos posteriores sugerían que los nervios renales tenían una capacidad profunda para regenerarse y que la inversión de la "diuresis por desnervación" se podría atribuir al crecimiento de nuevas fibras nerviosas que suministran a los riñones estímulos necesarios.

55 Otro cuerpo de investigación se enfocó en el papel del control neural de la secreción de la hormona renina por el riñón. Como se ha comentado previamente, la renina es una hormona responsable del "círculo vicioso" de vasoconstricción y retención de agua y sodio en pacientes de insuficiencia cardíaca. Se demostró que un aumento o descenso en la actividad nerviosa simpática renal producía aumentos y descensos paralelos en la tasa de secreción de renina por el riñón, respectivamente.

60 En resumen, se sabe de la experiencia clínica y el gran cuerpo de investigación animal que un aumento en la actividad nerviosa simpática renal produce vasoconstricción de los vasos sanguíneos que suministran al riñón, flujo sanguíneo renal disminuido, eliminación disminuida de agua y sodio del cuerpo, y secreción aumentada de renina. También se sabe que la reducción de la actividad nerviosa renal simpática, por ejemplo, mediante desnervación, puede invertir estos procesos.

Se ha establecido en modelos animales que la afección de insuficiencia cardiaca produce estimulación simpática anormalmente alta del riñón. Este fenómeno se siguió hasta los nervios sensitivos que conducen señales desde los barorreceptores hasta el sistema nervioso central. Los barorreceptores están presentes en las diferentes localizaciones del sistema vascular. Existen relaciones poderosas entre los barorreceptores en las arterias carótidas (que suministran al cerebro con sangre arterial) y el estímulo nervioso simpático a los riñones. Cuando la presión sanguínea arterial se redujo de repente en animales experimentales con insuficiencia cardiaca, el tono simpático aumentó. Sin embargo, el barorreflejo normal probablemente no es solamente responsable de la actividad nerviosa renal aumentada en pacientes de ICC crónica. Si se exponen a un nivel reducido de presión arterial durante un tiempo prolongado, los barorreceptores normalmente "se reajustan", es decir, vuelven a un nivel basal de actividad, hasta que se introduce una nueva alteración. Por tanto, se cree que en pacientes de ICC crónica, los componentes del sistema nervioso autónomo responsables para el control de la presión sanguínea y el control neural de la función renal se vuelven anormales. Los mecanismos exactos que producen esta anomalía no se entienden por completo, pero sus efectos sobre el estado global de los pacientes de ICC son profundamente negativos.

La enfermedad renal terminal es otra afección al menos parcialmente controlada por la actividad neural renal. Ha habido un aumento drástico en pacientes con ERT debido a la nefropatía diabética, glomerulonefritis crónica e hipertensión incontrolada. La insuficiencia renal crónica lentamente evoluciona a ERT. La IRC representa un periodo crítico en la evolución de ERT. Los signos y síntomas de IRC son inicialmente menores, pero durante el curso de 2-5 años, se hace progresiva e irreversible. Mientras que se ha hecho algún progreso en combatir la evolución a, y las complicaciones de, ERT, los beneficios clínicos de las intervenciones existentes permanecen limitados.

Se ha sabido durante varias décadas que las enfermedades renales de diversa etiología (hipotensión, infección, traumatismo, enfermedad autoinmunitaria, etc.) pueden producir el síndrome de IRC, caracterizado por hipertensión sistémica, proteinuria (exceso de proteína filtrada de la sangre en la orina) y una disminución progresiva de la VFG que finalmente produce ERT. Estas observaciones sugieren que la IRC evoluciona a través de una ruta común de mecanismos y que las intervenciones terapéuticas que inhiben esta ruta común pueden tener éxito en disminuir la tasa de progresión de IRC independientemente de la causa inicial.

Para iniciar el círculo vicioso de IRC, una lesión inicial al riñón produce pérdida de algunas nefronas. Para mantener la VFG normal, hay una activación de mecanismos renales y sistémicos compensatorios que producen un estado de hiperfiltración en las nefronas restantes. Con el tiempo, sin embargo, los números crecientes de nefronas "con exceso de trabajo" y dañadas por la hiperfiltración se pierden. En algún punto, un número suficiente de nefronas se pierde de modo que la VFG normal no se puede mantener más. Estos cambios patológicos de IRC producen hipertensión sistémica que empeora, por tanto presión glomerular más alta e hiperfiltración aumentada. La hiperfiltración glomerular aumentada y la permeabilidad en IRC empuja una cantidad aumentada de proteína desde la sangre, a través del glomérulo y en los túbulos renales. Esta proteína es directamente tóxica a los túbulos y produce pérdida adicional de nefronas, aumentando la velocidad de evolución de IRC. Este círculo vicioso de IRC continúa según cae la VFG con pérdida de nefronas adicionales lo que produce más hiperfiltración y finalmente ERT que requiere diálisis. Clínicamente, se ha mostrado que la hipertensión y el exceso de filtración de proteína son dos factores determinantes principales en la velocidad de evolución de IRC a ERT.

Aunque clínicamente conocido anteriormente, no fue hasta la década de 1980 que se identificó el enlace fisiológico entre hipertensión, proteinuria, pérdida de nefronas e IRC. En la década de 1990 se aclaró el papel de la actividad del sistema nervioso simpático. Las señales aferentes que surgen de los riñones dañados debido a la activación de mecanorreceptores y quimiorreceptores estimulan áreas del cerebro responsables para el control de la presión sanguínea. En respuesta, el cerebro aumenta la estimulación simpática a nivel sistémico, lo que produce presión sanguínea aumentada principalmente mediante vasoconstricción de los vasos sanguíneos. Cuando la estimulación simpática elevada alcanza el riñón a través de las fibras nerviosas simpáticas eferentes, produce efectos dañinos principales en dos formas. Los riñones se dañan por toxicidad renal directa de la liberación de neurotransmisores simpáticos (tal como norepinefrina) en los riñones independiente de la hipertensión. Además, la secreción de renina que activa la angiotensina II aumenta, lo que aumenta la vasoconstricción sistémica y exacerba la hipertensión.

A lo largo del tiempo, el daño en los riñones produce un aumento adicional de las señales simpáticas aferentes desde el riñón al cerebro. La angiotensina II elevada facilita además la liberación renal interna de neurotransmisores. El bucle de retroalimentación por tanto se cierra, lo que acelera el deterioro de los riñones.

El documento US 2003/0216792 A1 se refiere a un método de estimulación del nervio renal y un aparato para el tratamiento de pacientes.

El documento US 2003/0074039 A1 se refiere a dispositivos y métodos para la estimulación del nervio vago.

En vista de lo anterior, sería deseable proporcionar métodos y aparatos para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad renal, hipertensión y/o otras enfermedades cardiorrenales a través de la neuromodulación y/o desnervación.

Compendio

La presente divulgación proporciona métodos y aparato para la neuromodulación renal (por ejemplo, deservación) usando un campo eléctrico pulsado (CEP). Varios aspectos de la divulgación aplican un campo eléctrico pulsado para efectuar electroporación y/o electrofusión en nervios renales, otras fibras neurales que contribuyen a la función neural renal, u otras características neurales. Varias formas de realización de la invención son dispositivos intravasculares para inducir la neuromodulación renal. El aparato y los métodos descritos en el presente documento pueden utilizar cualquier señal eléctrica o parámetros de campo adecuados que alcancen neuromodulación, incluyendo deservación y/o crear de otra manera un efecto electroporativo y/o de electrofusión. Por ejemplo, la señal eléctrica puede incorporar un campo eléctrico pulsado de nanosegundo (CEPNs) y/o un CEP para efectuar electroporación. Un ejemplo específico comprende aplicar un primer ciclo de electroporación por CEP seguido por un segundo ciclo de electroporación por CEPNs para inducir apoptosis en cualquier célula que quede intacta después del tratamiento de CEP, o viceversa. Un ejemplo alternativo comprende fusionar células nerviosas aplicando un CEP de una manera que se espera que reduzca o elimine la capacidad de los nervios para conducir impulsos eléctricos. Cuando los métodos y aparato se aplican a los nervios renales y/o otras fibras neurales que contribuyen a la funciones neurales renales, los presentes inventores creen que la secreción de orina aumentará y/o la presión sanguínea estará controlada de una manera que prevenga o trate IRC, hipertensión, enfermedades del sistema renal, y otras anomalías renales.

Varios aspectos de ejemplos particulares pueden alcanzar tales resultados seleccionando parámetros adecuados para los CEP y/o CEPNs. Los parámetros del campo eléctrico pulsado pueden incluir, pero no están limitados a, fuerza del campo, amplitud del pulso, la forma de pulso, el número de pulsos y/o el intervalo entre pulsos (por ejemplo, ciclo de trabajo). Las fuerzas de campo adecuadas incluyen, por ejemplo, fuerzas de hasta aproximadamente 10.000 V/cm. Las amplitudes de pulso adecuadas incluyen, por ejemplo, amplitudes de hasta aproximadamente 1 segundo. Las formas adecuadas de la forma de onda del pulso incluyen, por ejemplo, forma de onda AC, ondas sinusoidales, ondas coseno, combinaciones de ondas seno y coseno, formas de onda DC, formas de onda AC desplazadas a DC, formas de onda de RF, ondas cuadradas, ondas trapezoidales, ondas que decaen exponencialmente, combinaciones de las mismas, etc. Los números adecuados de pulsos incluyen, por ejemplo, al menos un pulso. Los intervalos de pulso adecuados incluyen, por ejemplo, intervalos de menos de aproximadamente 10 segundos. Cualquier combinación de estos parámetros se puede utilizar como se desee. Se proporcionan estos parámetros para ilustrar y no se deben considerar en modo alguno limitantes. Parámetros de forma de onda adicionales y alternativos serán aparentes.

Varias formas de realización se dirigen a sistemas intravasculares percutáneos para proporcionar deservación de larga duración para minimizar la expansión del infarto de miocardio agudo ("IMA") y para ayudar a prevenir el inicio de los cambios morfológicos que están afiliados con la insuficiencia cardiaca congestiva. Por ejemplo, una forma de realización de la invención comprende tratar a un paciente para un infarto, por ejemplo, mediante angioplastia coronaria y/o endoprótesis vasculares, y realizar un procedimiento de deservación renal de campo eléctrico pulsado intra-arterial con guías fluoroscópicas. Alternativamente, la terapia de CEP se podría administrar en una sesión separada poco después de que el IMA se haya estabilizado. También se puede usar la neuromodulación renal como una terapia auxiliar a procedimientos quirúrgicos renales. En estas formas de realización, se espera que el aumento anticipado en la secreción de orina y/o el control de la presión sanguínea proporcionado por la terapia de CEP renal reduzca la carga en el corazón para inhibir la expansión del infarto y prevenir la ICC.

Varios ejemplos de sistemas de campo eléctrico pulsado intravascular descritos en el presente documento pueden deservar o reducir la actividad del suministro nervioso renal inmediatamente tras el infarto, o en cualquier momento después de ello, sin dejar detrás un implante permanente en el paciente. Se espera que estos ejemplos aumenten la secreción de orina y/o el control de la presión sanguínea durante un período de varios meses durante el cual el corazón del paciente puede sanar. Si se determina que la neuromodulación repetida y/o crónica sería beneficiosa después de este período de curación, el tratamiento de CEP renal se puede repetir según sea necesario.

Además de tratar el IMA eficazmente, también se espera que varias formas de realización de sistemas descritos en el presente documento traten ICC, hipertensión, insuficiencia renal, y otras enfermedades renales o cardiorrenales influidas o afectadas por actividad nerviosa simpática renal aumentada. Por ejemplo, los sistemas se pueden usar para tratar ICC en cualquier momento avanzando el sistema de CEP a un sitio de tratamiento a través de una estructura vascular y después administrando una terapia de CEP al sitio de tratamiento. Por ejemplo, esto puede modificar el nivel de descarga de líquido.

Los ejemplos de sistemas de CEP intravasculares descritos el presente documento se pueden usar similarmente a catéteres de angioplastia o electrofisiología que se conocen bien en la técnica. Por ejemplo, se puede ganar acceso arterial mediante una técnica de Seldinger estándar, y opcionalmente se puede colocar una cubierta arterial para proporcionar acceso al catéter. Se puede avanzar un cable guía a través de la vasculatura y en la arteria renal del paciente, y después se puede avanzar un CEP intravascular sobre el cable guía y/o a través de la cubierta en la arteria renal. La cubierta opcionalmente se puede colocar antes de insertar el catéter de CEP o avanzar junto con el catéter de CEP de modo que la cubierta cubra parcial o totalmente el catéter. Alternativamente, el catéter de CEP se

puede avanzar directamente a través de la vasculatura sin el uso de un cable guía y/o introducir y avanzar en la vasculatura sin una cubierta.

5 Además de la colocación arterial, el sistema de CEP se puede colocar en una vena. El acceso venoso, por ejemplo, se puede alcanzar a través de un enfoque yugular. Los sistemas de CEP se pueden utilizar, por ejemplo, en la arteria renal, en la vena renal o tanto en la arteria renal como la vena renal para facilitar la deservación más completa.

10 Después de que el catéter de CEP se coloque en el vaso en una localización deseada con respecto a las neuronas diana, se estabiliza en el vaso (por ejemplo, asegurado contra la pared del vaso) y se administra energía al nervio o neuronas diana. En una variación, se administra energía de RF pulsada a la diana para crear un bloque de nervio no térmico, reducir la señalización neural o modular de otra forma la actividad neural. Según la presente invención, se emplea ultrasonido focalizado o no focalizado para reducir o controlar de otra manera la señalización neural.

15 En aún otras formas de realización de la invención, se puede atacar otras estructuras neurales no renales desde conductos arteriales o venosos además de a o en lugar de estructuras neurales renales. Por ejemplo, se puede conducir un catéter de CEP a través de la aorta o la vena cava y llevar en yuxtaposición con varias estructuras neurales para tratar otras afecciones o aumentar el tratamiento de afecciones renal-cardíacas. Por ejemplo, se puede acceder a los cuerpos nerviosos de la cadena simpática lumbar y modular, bloquear o cortar etc., de esta
20 manera.

Varios ejemplos de los sistemas de CEP pueden bloquear o deservar por completo las estructuras neurales diana, o los sistemas de CEP pueden modular de otra manera la actividad nerviosa renal. En oposición a un bloqueo neural completo tal como deservación, otra neuromodulación produce un cambio menos que completo en el nivel de
25 actividad nerviosa renal entre el/los riñón(es) y el resto del cuerpo. Según esto, variar los parámetros del campo eléctrico pulsado producirá diferentes efectos en la actividad nerviosa.

En un ejemplo de un sistema de campo eléctrico pulsado intravascular, el dispositivo incluye uno o más electrodos que se configuran para contactar físicamente una región diana de una vasculatura renal para la administración de un
30 campo eléctrico pulsado. Por ejemplo, el dispositivo puede comprender un catéter que tiene una sección helicoidal expansible y uno o más electrodos en la sección helicoidal. El catéter se puede colocar en la vasculatura renal mientras está en una configuración de perfil bajo. La sección expansible se puede expandir después para ponerla en contacto con la superficie interna de la pared del vaso. Alternativamente, el catéter puede tener uno o más electrodos helicoidales expansibles. Por ejemplo, los electrodos expansibles primero y segundo se pueden colocar
35 en el vaso a una distancia deseada entre sí para proporcionar un electrodo activo y un electrodo de retorno. Los electrodos expansibles pueden comprender materiales con memoria de forma, globos inflables, mallas expansibles, sistemas articulados y otros tipos de dispositivos que se pueden expandir de una manera controlada. Los sistemas articulados expansibles adecuados incluyen cestos expansibles, que tienen una pluralidad de alambres con memoria de forma o hipotubos perforados y/o anillos expansibles. Además, los electrodos expansibles pueden ser electrodos de contacto en punta organizados a lo largo de una parte en globo de un catéter.
40

Otros ejemplos de sistemas de campo eléctrico pulsado incluyen electrodos que no están físicamente en contacto con la pared del vaso. La energía de RF, tanto la energía térmica tradicional como RF pulsada relativamente no térmica, son ejemplos de campos eléctricos pulsados que se pueden conducir en un tejido para ser tratado desde
45 una corta distancia del tejido mismo. Otros tipos de campos eléctricos pulsados también se pueden usar en situaciones en las que los electrodos no están físicamente en contacto con la pared del vaso. Como tal, los campos eléctricos pulsados se pueden aplicar directamente al nervio mediante contacto físico entre los contactos del electrodo y la pared del vaso u otro tejido, o los campos eléctricos pulsados se pueden aplicar indirectamente al nervio sin poner en contacto físicamente los contactos electrodo con la pared del vaso. El término "contacto nervioso" según esto incluye el contacto físico de un elemento del sistema con el nervio y/o tejido próximo al nervio, y también contacto eléctrico solo sin poner en contacto físicamente el nervio o el tejido. Para aplicar indirectamente el campo eléctrico pulsado, el dispositivo tiene un elemento de centrado configurado para colocar los electrodos en una región central del vaso o separar de otra manera los electrodos de la pared del vaso. El elemento de centrado puede comprender, por ejemplo, un globo o un cesto expansible. Se pueden colocar uno o más electrodos en un eje
50 central del elemento de centrado -bien longitudinalmente alineados con el elemento o colocados en cada lado del elemento. Cuando se utiliza un catéter con globo, el globo inflado puede actuar como un aislante de la impedancia aumentada para orientar o dirigir un campo eléctrico pulsado a lo largo de una vía de flujo eléctrico deseada. Como será aparente, se pueden utilizar aislantes alternativos.
55

60 En otro ejemplo del sistema, un aparato de combinación incluye un catéter intravascular que tiene un primer electrodo configurado para entrar físicamente en contacto con la pared del vaso y un segundo electrodo configurado para colocarse en el vaso pero separado de la pared del vaso. Por ejemplo, se puede usar un electrodo helicoidal expansible en combinación con un electrodo centralmente colocado para proporcionar tal par de electrodos bipolar.
65

En aún otro ejemplo, una posición radial de uno o más electrodos relativa a la pared del vaso se puede alterar dinámicamente para focalizar el campo eléctrico pulsado administrados por el/los electrodo(s). En aún otra variación,

los electrodos se pueden configurar para el paso parcial o completo a través de la pared del vaso. Por ejemplo, el/los electrodo(s) se pueden colocar en la vena renal, después pasar a través de la pared de la vena renal en el espacio perivasculoso de modo que al menos parcialmente rodean la arteria y/o vena renal antes de la administración de un campo eléctrico pulsado.

5 Los ejemplos bipolares se pueden configurar para el movimiento u operación dinámicos relativo a un espacio entre los electrodos activo y de tierra para alcanzar el tratamiento a una distancia, volumen u otra dimensión deseada. Por ejemplo, se pueden organizar una pluralidad de electrodos de modo que un par de electrodos bipolares se pueda mover longitudinalmente relativo el uno al otro para ajustar la distancia de separación entre los electrodos y/o para
10 alterar la localización del tratamiento. Un ejemplo específico incluye un primer electrodo acoplado a un catéter y un segundo electrodo movable que se puede mover a través de la luz del catéter. En ejemplos alternativos, un primer electrodo se puede unir a un catéter y un segundo electrodo se puede unir a un dispositivo endoluminalmente administrado de modo que el primer y segundo electrodos se pueden recolocar el uno respecto al otro para alterar la
15 distancia de separación entre los electrodos. Tales ejemplos pueden facilitar el tratamiento de una variedad de anatomías de vasculatura renal.

Cualquiera de las formas de realización de la presente invención descritas en el presente documento opcionalmente se puede configurar para infundir agentes en el área de tratamiento antes, durante o después de la aplicación de energía. Los agentes infundidos se pueden seleccionar para aumentar o modificar el efecto neuromodulador de la
20 aplicación de energía. Los agentes también pueden proteger o desplazar temporalmente células no diana, y/o facilitar la visualización.

Varias formas de realización de la presente invención pueden comprender detectores u otros elementos que facilitan la identificación de localizaciones para el tratamiento y/o que miden o confirman el éxito del tratamiento. Por ejemplo,
25 el sistema se puede configurar para también administrar formas de onda de estimulación y seguir parámetros fisiológicos que se sabe que responden a la estimulación de los nervios renales. Basándose en los resultados de los parámetros seguidos, el sistema puede determinar la localización de los nervios renales y/o si se ha producido la desnervación. Los detectores para el seguimiento de tales respuestas fisiológicas incluyen, por ejemplo, elementos Doppler, termopares, sensores de presión y modalidades de imagenología (por ejemplo, fluoroscopia, ecografía intravasculosa, etc.). Alternativamente, se puede seguir la electroporación directamente usando, por ejemplo,
30 tomografía de impedancia eléctrica ("TIE") u otras medidas de impedancia eléctrica. Las técnicas y elementos de seguimiento adicionales serán aparentes. Tal(es) detector(es) se puede(n) integrar en los sistemas de CEP o pueden ser elementos separados.

35 Aún otros ejemplos específicos incluyen electrodos configurados para alinear el campo eléctrico con la dimensión más larga de las células diana. Por ejemplo, las células nerviosas tienden a ser estructuras alargadas con longitudes de superan en mucho sus dimensiones laterales (por ejemplo, diámetro). Al alinear un campo eléctrico de modo que la direccionalidad de la propagación del campo afecte preferentemente al aspecto longitudinal de la célula más que al aspecto lateral de la célula, se espera que se puedan usar fuerzas de campo menores para aniquilar o incapacitar
40 células diana. Se espera que esto conserve la vida de la batería de los dispositivos implantables, reduzca los efectos colaterales en estructuras adyacentes, y aumente de otra manera la capacidad de modular la actividad neural de las células diana.

Otros ejemplos se dirigen a aplicaciones en las que las dimensiones longitudinales de las células en tejidos por encima o por debajo del nervio son transversales (por ejemplo, ortogonales o de otra manera en un ángulo) con respecto a la dirección longitudinal de las células nerviosas. Otro aspecto de estos ejemplos es alinear la direccionalidad del CEP de modo que el campo se alinee con las dimensiones más largas de las células diana y las dimensiones más cortas de las células no diana. Más específicamente, las células de musculo liso arterial son típicamente células alargadas que rodean la circunferencia arterial en una orientación generalmente en espiral de modo que sus dimensiones más largas son circunferenciales más que correr longitudinalmente a lo largo de la
50 arteria. Los nervios del plexo renal, por otra parte, corren a lo largo del exterior de la arteria generalmente en la dirección longitudinal de la arteria. Por tanto, se espera que aplicar un CEP que generalmente se alinea con la dirección longitudinal de la arteria cause preferentemente la electroporación en las células nerviosas diana sin afectar al menos algunas de las células de musculo liso arteriales no diana al mismo grado. Esto puede permitir la desnervación preferente de células nerviosas (células diana) en la adventicia o región periarterial de un dispositivo intravasculoso sin afectar a las células de musculo liso del vaso a un nivel indeseable.

Breve descripción de las figuras

60 Varias formas de realización de la presente invención serán aparentes tras considerar la siguiente descripción detallada, tomada junto con las figuras acompañantes, en la que los caracteres de referencia se refieren a partes similares en todas partes, y en las que:

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

65

- La figura 2 es una vista detallada esquemática que muestra la localización de los nervios renales relativos a la arteria renal.
- 5 La figuras 3A y 3B son vistas esquemáticas lateral y posterior, respectivamente, que ilustran una dirección de un flujo de corriente eléctrica para afectar selectivamente a los nervios renales.
- La figura 4 es una vista lateral esquemática, parcialmente en sección, de un catéter intravascular que tiene una pluralidad de electrodos.
- 10 La figura 5 es una vista lateral esquemática, parcialmente en sección, de un dispositivo intravascular que tiene un par de electrodos helicoidales expansivos organizados a una distancia deseada uno del otro.
- La figura 6 es una vista lateral esquemática, parcialmente en sección, de un dispositivo intravascular que tiene un primer electrodo en un globo expansible, y un segundo electrodo en un eje del catéter.
- 15 La figura 7 es una vista lateral esquemática, parcialmente en sección, de un dispositivo intravascular que tiene un primer electrodo expansivo administrado a través de la luz de un catéter y un segundo electrodo complementario llevado por el catéter.
- 20 La figura 8 es una vista lateral esquemática, parcialmente en sección, de un dispositivo intravascular que tiene un cesto expansible y una pluralidad de electrodos en el cesto.
- La figura 9 es una vista en detalle esquemática del aparato de la figura 8 que ilustra un ejemplo de los electrodos según otro ejemplo de la divulgación.
- 25 La figura 10 es una vista lateral esquemática, parcialmente en sección, de un dispositivo intravascular que tiene electrodos de anillo expansibles para ponerse en contacto con la pared del vaso y un elemento aislante opcional.
- 30 Las figuras 11A-11C son vistas en detalle esquemáticas de ejemplos de diferentes bobinas para los electrodos de anillo de la figura 10.
- La figura 12 es una vista lateral esquemática, parcialmente en sección, de un dispositivo intravascular que tiene electrodos de anillo de la figura 10 con las bobinas mostradas en las figuras 11A-C.
- 35 La figura 13 es una vista lateral esquemática, parcialmente en sección, de un dispositivo intravascular que tiene un electrodo de anillo y un electrodo luminalmente administrado.
- La figura 14 es una vista lateral esquemática, parcialmente en sección, de un dispositivo intravascular que tiene un catéter con globo y electrodos de contacto en punta expansibles organizados proximal y distalmente del globo.
- 40 La figura 15 es una vista lateral esquemática de un dispositivo intravascular que tiene un catéter con globo y electrodos organizados proximal y distalmente del globo.
- 45 Las figuras 16A y 16B son vistas laterales esquemáticas, parcialmente en sección, que ilustran fases de un método de usar el aparato de la figura 15.
- La figura 17 es una vista lateral esquemática de un dispositivo intravascular que tiene un catéter con globo y una pluralidad de electrodos dinámicamente operables.
- 50 La figura 18 es una vista lateral esquemática de un dispositivo intravascular que tiene un electrodo desplegado a través de la luz del catéter con globo.
- 55 Las figuras 19A y 19B son laterales vistas, parcialmente en sección, que ilustran métodos de usar el dispositivo intravascular mostrado en la figura 18 para modular la actividad neural renal en pacientes con varias vasculaturas renales.
- La figura 20 es una vista lateral, parcialmente en sección, que ilustra un dispositivo intravascular que tiene una pluralidad de electrodos organizados a lo largo del eje de, y en línea con, un elemento de centrado.
- 60 La figura 21 es una vista lateral, parcialmente en sección, que ilustra un dispositivo intravascular que tiene electrodos configurados para la recolocación radial dinámica para facilitar la focalización de un campo eléctrico pulsado.
- 65 La figura 22 es una vista lateral, parcialmente en sección, que ilustra un dispositivo intravascular que tiene un catéter de infusión/aspiración.

Las figuras 23A-23C son, respectivamente, una vista lateral, parcialmente en sección, y vistas transversales a lo largo de la línea de corte A-A de la figura 23A, que ilustran un método de usar un dispositivo intravascular según un ejemplo configurado para el paso de electrodo(s) al menos parcialmente a través de la pared del vaso.

- 5 Las figuras 24A y 24B son laterales vistas, parcialmente en sección, que ilustran un dispositivo intravascular que tiene detectores para medir o seguir la eficacia del tratamiento.

Descripción detallada

10 A. Visión de conjunto

La presente invención se refiere a un aparato para la neuromodulación renal y/o otra neuromodulación. Más particularmente, la presente divulgación, incluye métodos y aparato para la neuromodulación renal usando un campo eléctrico pulsado para efectuar electroporación o electrofusión. Como se usa en el presente documento, electroporación y electroporación son métodos de manipular la membrana celular o el aparato intracelular. Por ejemplo, los pulsos cortos de alta energía producen que se abran poros en la membrana celular. El nivel de porosidad en la membrana celular (por ejemplo, tamaño y número de poros) y la duración de los poros (por ejemplo, temporal o permanente) son una función de la fuerza del campo, amplitud del pulso, ciclo de trabajo, orientación del campo, tipo de célula y otros parámetros. En general, los poros generalmente se cerrarán espontáneamente tras la terminación de campos de menor fuerza o amplitudes de pulso más cortas (en el presente documento definido como “electroporación reversible”). Cada tipo de célula tiene un umbral crítico por encima del cual los poros no se cierran de modo que la formación de poros ya no es reversible; este resultado se define como “electroporación irreversible”, “rotura irreversible” o “daño irreversible”. En este punto, se producen rupturas de la membrana celular y/o desequilibrios químicos irreversibles causados por la alta porosidad. Tal alta porosidad puede ser el resultado de un único agujero grande y/o una pluralidad de agujeros menores. Ciertos tipos de parámetros de energía de electroporación también apropiados para su uso en la neuromodulación renal son pulsos de alto voltaje con una duración en el intervalo de submicrosegundo (campos eléctricos pulsados de nanosegundos o CEPNs) que pueden dejar la membrana celular intacta, pero alteran el aparato intracelular o función de la célula en maneras que producen muerte o desorganización celular. Se ha mostrado que ciertas aplicaciones de CEPNs producen muerte celular induciendo apoptosis, o muerte celular programada, más que muerte celular aguda. Además, el término “comprender” se usa en todo para significar que incluye al menos la característica enumerada de modo que cualquier número mayor de la misma característica y/o características de tipo adicional no se excluyen.

35 Varias formas de realización de la presente invención proporcionan dispositivos intravasculares para inducir la neuromodulación renal, tal como un cambio temporal en nervios diana que se disipa a lo largo del tiempo, control continuo sobre las funciones neurales y/o deservación. El aparato y los métodos descritos en el presente documento pueden utilizar cualquier señal o parámetros de campo eléctrico adecuados, por ejemplo, cualquier campo eléctrico, que alcanzará la neuromodulación deseada (por ejemplo, efecto electroporativo). Para entender mejor las estructuras de los dispositivos intravasculares y los métodos de usar estos dispositivos para la neuromodulación, es útil entender la anatomía renal en seres humanos.

40 B. Formas de realización seleccionadas de métodos para neuromodulación

45 Con referencia a la figura 1, la anatomía renal humana incluye los riñones **R**, a los que suministran sangre oxigenada las arterias renales **AR**, que están conectadas al corazón por la aorta abdominal **AA**. La sangre desoxigenada fluye de los riñones al corazón a través de las venas renales **VR** y la vena cava inferior **VCI**. La figura 2 ilustra una parte de la anatomía renal en mayor detalle. Más específicamente, la anatomía renal también incluye los nervios renales **NR** que se extienden longitudinalmente a lo largo de la dimensión longitudinal **L** de la arteria renal **AR** generalmente en la adventicia de la arteria. La arteria renal **AR** tiene células de músculo liso **CML** que rodean la circunferencia arterial en espiral de alrededor del eje angular θ de la arteria, es decir, alrededor de la circunferencia de la arteria. Las células de músculo liso de la arteria renal según esto tienen una dimensión longitudinal o más larga que se extiende transversalmente (es decir, no paralela) a la dimensión longitudinal de la arteria renal. El mal alineamiento de las dimensiones longitudinales de los nervios renales y las células de músculo liso se define como “mal alineamiento celular”.

55 Respecto a la figura 3, el mal alineamiento celular de los nervios renales y las células de músculo liso se puede explotar para afectar selectivamente a las células nerviosas renales con efecto reducido sobre las células de músculo liso. Más específicamente, puesto que las células más grandes requieren menos energía para superar el umbral de irreversibilidad de electroporación, varios ejemplos de electrodos se configuran para alinear al menos una parte de un campo eléctrico generado por los electrodos con o cerca de las dimensiones más largas de las células que se van a afectar. En ejemplos específicos, el dispositivo intravascular tiene electrodos configurados para crear un campo eléctrico alineado con o cerca de la dimensión longitudinal de la arteria renal **AR** para afectar a los nervios renales **NR**. Al alinear un campo eléctrico de modo que el campo afecte preferentemente al aspecto longitudinal de la célula más que al aspecto diamétrico o radial de la célula, se pueden usar menores fuerzas de campo para necrosar las células. Como se ha mencionado anteriormente, se espera que esto reduzca el consumo de energía y mitigue los efectos sobre células no diana en el campo eléctrico.

Similarmente, Las dimensiones longitudinales o más largas de los tejidos que por encima o por debajo del nervio diana son ortogonales o de otra manera fuera de eje (por ejemplo, transversales) con respecto a las dimensiones más largas de las células nerviosas. Por tanto, además de alinear el CEP con las dimensiones longitudinales o más largas de las células diana, el CEP se puede propagar a lo largo de las dimensiones laterales o más cortas de las células no diana (es decir, de modo que el CEP se propague al menos parcialmente fuera de alineamiento con células de músculo liso no diana **CML**). Por tanto, como se ve en la figura 3, aplicar un CEP con líneas de propagación **Li** generalmente alineadas con la dimensión longitudinal **L** de la arteria renal **AR** se espera que preferentemente produzca electroporación, electrofusión, desnervación u otra neuromodulación en células de los nervios renales **NR** diana sin afectar excesivamente las células de músculo liso **CML** arteriales no diana. El campo eléctrico pulsado se puede propagar en un único plano a lo largo del eje longitudinal de la arteria renal, o se puede propagar en la dirección longitudinal a lo largo de cualquier segmento angular θ a través de un intervalo de 0°-360°.

Los ejemplos del método mostrado en la figura 3 pueden tener aplicación particular con los métodos y aparato intravasculares descritos en el presente documento. Por ejemplo, un catéter de CEP colocado en la arteria renal puede propagar un campo eléctrico que tiene una parte longitudinal que se alinea para correr con la dimensión longitudinal de la arteria en la región de los nervios renales **NR** y las células de músculo liso **CML** de la pared del vaso de modo que la pared de la arteria permanece al menos sustancialmente intacta mientras que las células del nervio externo se destruyen.

C. Formas de realización de sistemas y métodos adicionales para neuromodulación

La figura 4 muestra un ejemplo de un aparato de campo eléctrico pulsado intravascular 200 que incluye uno o más electrodos configurados para contactar físicamente una región diana en la vasculatura renal y administrar un campo eléctrico pulsado a través de una pared de la vasculatura. El aparato 200 se muestra en la arteria renal **AR** de un paciente, pero se puede colocar en otras localizaciones intravasculares (por ejemplo, la vena renal). Este ejemplo del aparato 200 comprende un catéter intravascular 210 que tiene una sección proximal 211a, y una sección distal 211b, y una pluralidad de electrodos distales 212 en la sección distal 211b. La sección proximal 211a generalmente tiene un conector eléctrico para acoplar el catéter 210 a un generador de pulsos, y la sección distal 211b en esta forma de realización tiene una configuración helicoidal. El aparato 200 está eléctricamente acoplado al generador de campo eléctrico pulsado 100 localizado proximal y externo al paciente; los electrodos 212 están eléctricamente acoplados al generador a través del catéter 210. El generador 100 se puede utilizar con cualquier ejemplo descrito posteriormente en el presente documento para administrar un CEP con los parámetros de campo deseados. Se debe entender que los electrodos de los ejemplos descritos en el presente documento posteriormente se pueden conectar al generador, incluso si no se muestra o describe explícitamente con cada variación.

La sección distal helicoidal 211b del catéter 210 se configura para yuxtaponer la pared del vaso y poner los electrodos 212 muy cerca de estructuras neurales extravasculares. El paso de la hélice se puede variar para proporcionar una zona de tratamiento más larga, o para minimizar el solapamiento circunferencial de zonas de tratamiento adyacentes para reducir el riesgo de la formación de estenosis. Este cambio del paso se puede alcanzar combinando una pluralidad de catéteres de diferentes pasos para formar el catéter 210, o ajustando el paso del catéter 210 mediante el uso de alambres tiradores internos, ajustando mandriles insertados en el catéter, dando forma a cubiertas colocadas sobre el catéter, o por cualquier otro medio adecuado para cambiar el paso sea in situ o antes de la introducción en el cuerpo.

Los electrodos 212 a lo largo de la longitud del paso pueden ser electrodos individuales, un electrodo común pero segmentado, o un electrodo común y continuo. Un electrodo común y continuo puede comprender, por ejemplo, una espiral conductora formada en o colocada sobre la porción helicoidal del catéter 210. Un electrodo común pero segmentado se puede, por ejemplo, formar proporcionando un tubo perforado ajustado sobre o en la parte helicoidal del catéter, o conectando eléctricamente una serie de electrodos individuales.

Los electrodos individuales o grupos de electrodos 212 se pueden configurar para proporcionar una señal bipolar, o todos o un subconjunto de los electrodos se pueden usar juntos junto con una toma a tierra del paciente externa separada para uso monopolar (la almohadilla de tierra, por ejemplo, se puede colocar en la pierna del paciente). Los electrodos 212 pueden ser dinámicamente asignables para facilitar la administración de energía monopolar y/o bipolar entre cualquiera de los electrodos y/o entre cualquiera de los electrodos y una toma a tierra externo.

El catéter 210 se puede administrar a la arteria renal **AR** en una configuración de administración de perfil bajo en la cubierta 150. Una vez colocado en la arteria, el catéter se puede autoexpandir o se puede expandir activamente, por ejemplo, a través de un alambre tirador o un globo, en contacto con la pared interior de la arteria. A continuación se puede generar un campo eléctrico pulsado mediante el generador de CEP 100, transferirlo a través del catéter 210 a los electrodos 212, y administrarlo mediante los electrodos 212 a través de la pared de la arteria. En muchas aplicaciones, los electrodos están organizados de modo que el campo eléctrico pulsado se alinea con la dimensión longitudinal de la arteria para modular la actividad neural a lo largo de los nervios renales (por ejemplo, desnervación). Esto se puede alcanzar, por ejemplo, mediante electroporación irreversible, electrofusión y/o inducción de apoptosis en las células nerviosas.

La figura 5 ilustra un aparato 220 para la modulación neural según otro ejemplo. El aparato 220 incluye un par de catéteres 222a y 222b que tienen secciones distales expansibles 223a y 223b con electrodos helicoidales 224a y 224b, respectivamente. Los electrodos helicoidales 224a y 224b están separados entre sí en una distancia deseada en la vasculatura renal de un paciente. Los electrodos 224a-b se pueden accionar de una manera bipolar de modo que un electrodo es un electrodo activo y el otro es un electrodo de retorno. La distancia entre los electrodos se puede alterar según se desee para cambiar la fuerza del campo y/o la longitud del segmento de nervio modulado por los electrodos. Los electrodos helicoidales expansibles pueden comprender propiedades de memoria de forma que facilitan la autoexpansión, por ejemplo, después de pasar a través de la cubierta 150, o los electrodos se pueden expandir activamente en contacto con la pared del vaso, por ejemplo, a través de un globo inflable o a través de alambres tiradores, etc. Los catéteres 222a-b preferiblemente están eléctricamente aislados en áreas diferentes de las hélices distales de los electrodos 224a-b.

La figura 6 ilustra un aparato 230 que comprende un catéter con globo 232 que tiene un globo expansible 234, un electrodo helicoidal 236 organizado alrededor del globo 234, y un electrodo de eje 238 en el eje del catéter 232. El electrodo de eje 238 se puede localizar proximal al globo expansible 234 como se muestra, o el electrodo de eje 238 se puede localizar distal del globo expansible 234.

Cuando el aparato 230 se administra al vaso diana, por ejemplo, en la arteria renal **AR**, el globo expansible 234 y el electrodo helicoidal 236 se organizan en una configuración de administración de perfil bajo. Como se ve en la figura 6, una vez que el aparato se ha colocado como se desea, el globo expansible 234 se puede inflar para dirigir el electrodo helicoidal 236 en contacto físico con la pared del vaso. En este ejemplo, el electrodo de eje 238 no está físicamente en contacto con la pared del vaso.

Se sabe bien en la técnica tanto de administración de energía de RF térmica tradicional como de administración de energía de RF pulsada relativamente no térmica que la energía se puede conducir al tejido que se va a tratar desde una distancia corta del tejido mismo. Por tanto, se puede apreciar que "contacto con el nervio" comprende tanto el contacto físico del elemento del sistema con un nervio, así como un contacto eléctrico solo sin contacto físico, o una combinación de los dos. Opcionalmente se puede proporcionar un elemento de centrado para colocar los electrodos en una región central del vaso. El elemento de centrado puede comprender, por ejemplo, un globo expansible, tal como el globo 234 del aparato 230, o un cesto expansible como se describe en el presente documento posteriormente. Se pueden colocar uno o más electrodos en un eje central del elemento de centrado -sea longitudinalmente alineado con el elemento o colocada en uno o ambos lados del elemento- como es el electrodo de eje 238 del aparato 230. Cuando se utiliza un catéter con globo tal como el catéter 232, el globo inflado puede actuar como un aislante de impedancia aumentada para dirigir un campo eléctrico pulsado a lo largo de la ruta del flujo eléctrico deseado. Como será aparente, se pueden usar aislantes alternativos.

Como se ve en la figura 6, cuando el electrodo helicoidal 236 se pone físicamente en contacto con la pared de la arteria renal **AR**, el generador 100 puede generar un CEP de modo que la corriente pasa entre el electrodo helicoidal 236 y el electrodo de eje 238 de una manera bipolar. El CEP viaja entre los electrodos a lo largo de las líneas **Li** que generalmente se extienden a lo largo de la dimensión longitudinal de la arteria. El globo 234 localmente aísla y/o aumenta la impedancia en el vaso del paciente de modo que el CEP viaja a través de la pared del vaso entre los electrodos helicoidal y de eje. Esto focaliza la energía para aumentar la desnervación y/o otra neuromodulación de los nervios renales del paciente, por ejemplos, mediante electroporación irreversible.

La figura 7 ilustra un aparato 240 similar a los mostrados en las figuras 4-6. El aparato 240 comprende un catéter con globo 242 que tiene un globo expansible 244 y un electrodo de eje 246 localizado proximal al globo expansible 244. El aparato 240 comprende además un electrodo helicoidal expansible 248 configurado para la administración a través de la luz 243 con un cable guía del catéter 242. El electrodo helicoidal 248 mostrado en la figura 7 es autoexpansible.

Como se ve en la figura 7, después de colocar el catéter 242 en un vaso diana (por ejemplo, arteria renal **AR**), el globo 244 se infla hasta que se pone en contacto con la pared del vaso para mantener el electrodo de eje 246 en la localización deseada en el vaso y para aislar o aumentar la impedancia del interior del vaso. El globo 244 generalmente se configura también para centrar el electrodo de eje 246 en el vaso o separar de otra manera el electrodo de eje de la pared del vaso en una distancia deseada. Después de inflar el globo 244, el electrodo helicoidal 248 se empuja a través de la luz 243 hasta que el electrodo helicoidal 248 se extiende más allá del eje del catéter; el electrodo 248 se expande después o se mueve de otra manera en la configuración helicoidal para contactar físicamente con la pared del vaso. A continuación se puede administrar un campo eléctrico pulsado bipolar entre el electrodo helicoidal 248 y el electrodo de eje 246 a lo largo de las líneas **Li**. Por ejemplo, el electrodo helicoidal 248 puede comprender el electrodo activo y el electrodo de eje 246 puede comprender el electrodo de retorno, o viceversa.

Con referencia ahora a la figura 8, se describe un aparato que comprende un cesto expansible que tiene una pluralidad de electrodos que se pueden expandir en contacto con la pared del vaso. El aparato 250 comprende un catéter 252 que tiene un cesto distal expansible 254 formado de una pluralidad de puntales o miembros

circunferenciales. Se forman una pluralidad de electrodos 256 a lo largo de los miembros del cesto 254. Cada miembro del cesto comprende ilustrativamente un par de electrodos bipolares configurado para estar en contacto con una pared de la arteria renal **AR** u otro vaso sanguíneo deseado.

5 El cesto 254 puede estar fabricado, por ejemplo, de una pluralidad de cables o cintas con memoria de forma, tal como nitinol, acero elástico o cables o cintas de elgiloy, que forman los miembros del cesto 253. Cuando los miembros del cesto comprenden cintas, las cintas se pueden mover de modo que se aumenta el área de superficie que está en contacto con la pared del vaso. Los miembros del cesto 253 se acoplan al catéter 252 en conexiones proximal y distal 255a y 255b, respectivamente. En tal configuración, el cesto se puede colapsar para la administración en una cubierta 150, y se puede autoexpandir en contacto con la pared de la arteria tras la retirada de la cubierta. La conexión proximal y/o distal 255 opcionalmente se puede configurar para trasladarse a lo largo del eje del catéter 252 para una distancia especificada o no especificada para facilitar la expansión y colapso del cesto.

15 El cesto 254 alternativamente puede estar formado de un hipotubo perforado y/o cortado por laser. En tal configuración, el catéter 252 puede, por ejemplo, comprender ejes interno y externo que son movibles relativo el uno al otro. La conexión distal 255b del cesto 254 se puede acoplar al eje interno y la conexión proximal 255a del cesto se puede acoplar al eje externo. El cesto 254 se puede expandir de una configuración de administración colapsada a la configuración desplegada de la figura 8 aproximando los ejes interno y externo del catéter 252, aproximando de esta manera las conexiones proximal y distal 255 del cesto y expandiendo el cesto. Asimismo, el cesto se puede colapsar separando los ejes interno y externo del catéter.

25 Como se ve en la figura 9, se pueden organizar electrodos individuales a lo largo de un puntal o miembro del cesto 253. En un ejemplo, el puntal está formado de un material conductor recubierto con un material dieléctrico, y los electrodos 256 se pueden formar eliminando regiones del recubrimiento dieléctrico. El aislamiento opcionalmente se puede eliminar solo a lo largo de una superficie radialmente externa del miembro de modo que los electrodos 256 permanecen aislados en sus superficies radialmente internas; se espera que esto dirigirá el flujo de corriente hacia fuera en la pared del vaso.

30 Además, o como una alternativa, a la técnica de fabricación de la figura 9, los electrodos se pueden fijar a la superficie interna, superficie externa o incluir en los pilares o miembros del cesto 254. Los electrodos colocados a lo largo de cada pilar o miembro pueden comprender electrodos individuales, un electrodo común pero segmentado, o un electrodo común y continuo. Los electrodos individuales o grupos de electrodos se pueden configurar para proporcionar una señal bipolar, o todos o un subconjunto de los electrodos se pueden accionar juntos con una toma a tierra del paciente externa para uso monopolar.

35 Una ventaja de tener electrodos 256 en contacto con la pared del vaso como se muestra en el ejemplo de la figura 8 es que puede reducir la necesidad para un elemento aislante, tal como un globo expansible, para alcanzar la desnervación renal u otra neuromodulación. Sin embargo, se debe entender que tal elemento aislante se puede proporcionar y, por ejemplo, expandir en el cesto. Además, tener los electrodos en contacto con la pared puede proporcionar geometría de campo mejorada, es decir, puede proporcionar un campo eléctrico más alineado con el eje longitudinal del vaso. Tales electrodos de contacto también pueden facilitar la estimulación de los nervios renales antes, durante o después de la neuromodulación para colocar mejor el catéter 252 antes del tratamiento o para seguir la eficacia del tratamiento.

45 En una variación del aparato 250, los electrodos 256 pueden estar dispuestos a lo largo del eje central del catéter 252, y el cesto 254 puede simplemente centrar los electrodos en el vaso para facilitar la administración más precisa de energía a través de la pared del vaso. Esta configuración puede ser adecuada para el direccionamiento preciso del tejido vascular o extravascular, tal como los nervios renales que rodean la arteria renal. Ajustar correctamente el tamaño del cesto u otro elemento de centrado a la arteria proporciona una distancia conocida entre los electrodos centrados y la pared arterial que se puede utilizar para dirigir y/o focalizar el campo eléctrico según se desee. Esta configuración se puede utilizar en aplicaciones de ultrasonido focalizado de alta intensidad según formas de realización de la presente invención.

55 Respecto a la figura 10 ahora, se espera que los electrodos que forman un contacto circunferencial con la pared de la arteria renal puedan proporcionar desnervación renal o neuromodulación renal más completa. En la figura 10, se describe una variación de la presente invención que comprende electrodos de anillo. El aparato 260 comprende un catéter 262 que tiene electrodos de anillo expansibles 264a y 264b configurados para entrar en contacto con la pared del vaso. Los electrodos pueden estar unidos al eje del catéter 262 a través de pilares 266, y el catéter 262 se puede configurar para administración a la arteria renal **AR** a través de una cubierta 150 en una configuración de perfil bajo. Los pilares 266 pueden ser autoexpansibles o se pueden expandir activa o mecánicamente. El catéter 262 comprende la luz 263 con cable guía para el avance sobre un cable guía. El catéter 262 también comprende un globo inflable opcional 268 que puede actuar como un elemento aislante de impedancia aumentada para dirigir preferentemente el flujo de corriente que viaja entre los electrodos 264 a través de la pared de la arteria.

65 Las figuras 11A-11C ilustran varios ejemplos de bobinas para electrodos de anillo 264. Como se muestra, los electrodos de anillo, se pueden, por ejemplo, enrollar en una espiral (figura 11A), un zigzag (figura 11B) o una

configuración de serpentina (figura 11C). La periodicidad de la bobina se puede especificar, según se desee. Además, el tipo de bobina, la periodicidad, etc., pueden variar a lo largo de la circunferencia de los electrodos.

5 Con referencia a la figura 12, se describe una variación del aparato 260 que comprende electrodos de anillo 264' que tienen una bobina sinusoidal en un ejemplo de la bobina en serpentina mostrada en la figura 11C. Los pilares 266 ilustrativamente están unidos a vértices de la senoide. La bobina de los electrodos 264' puede proporcionar mayor área de contacto a lo largo de la pared del vaso que la de los electrodos 264, mientras que aún facilitan el recubrimiento del aparato 260 con una cubierta 150 para la administración y recuperación.

10 La figura 13 ilustra otra variación del aparato 260 que comprende un electrodo de anillo proximal 264a, y además comprende un electrodo distal 270 administrado a través de la luz 263 con cable guía del catéter. El electrodo distal 270 es no expansible y está centrado en el vaso mediante el catéter 262. El electrodo distal 270 puede ser un cable guía estándar que se conecta al generador de campo eléctrico pulsado y se usa como un electrodo. Sin embargo, se debe entender que el electrodo 270 alternativamente puede estar configurado para la expansión en contacto con la
15 pared del vaso, por ejemplo, puede comprender un electrodo de anillo o helicoidal.

La administración del electrodo distal a través de la luz del catéter 262 puede reducir el perfil de administración del aparato 260 y/o puede mejorar la flexibilidad del dispositivo. Además, la administración del electrodo distal a través de la luz con cable guía puede servir como una característica de seguridad que asegura que el médico elimina cualquier cable guía dispuesto en la luz 263 antes de la administración de CEP. También permite la personalización de la duración del tratamiento, así como el tratamiento en ramas laterales, como se describe posteriormente en el presente documento.

25 Los electrodos de anillo 264 y 264' opcionalmente pueden estar eléctricamente aislados a lo largo de sus superficies radialmente internas, mientras que sus superficies radialmente externas que están en contacto con la pared del vaso están expuestas. Esto puede reducir el riesgo de formación de un trombo y también puede mejorar o aumentar la direccionalidad del campo eléctrico a lo largo del eje longitudinal del vaso. Esto también puede facilitar una reducción del voltaje del campo necesario destruir fibras nerviosas. Los materiales utilizados para aislar al menos parcialmente los electrodos de anillo pueden comprender, por ejemplo, PTFE, ePTFE, FEP, cronopreno, silicona, uretano, Pebax, etc. Con referencia a la figura 14, se describe otra variación del aparato 260, en donde los
30 electrodos de anillo se han sustituido con electrodos en punta 272 dispuestos en los extremos de pilares 266. Los electrodos en punta se pueden colapsar con los pilares 266 para la administración a través de la cubierta 150 y se pueden autoexpandir con los pilares en contacto con la pared del vaso. En la figura 14, el catéter 262 ilustrativamente comprende cuatro electrodos en punta 272 en cada lado del globo 268. Sin embargo, se debe entender que se puede proporcionar cualquier número deseado de pilares y electrodos en punta alrededor de la
35 circunferencia del catéter 262.

En la figura 14, el aparato 260 ilustrativamente comprende cuatro pilares 266 y cuatro electrodos en punta 272 en cada lado del globo 268. Utilizando todos los electrodos distalmente dispuestos 272b como electrodos activos y todos los electrodos proximales 272a como electrodos de retorno, o viceversa, las líneas **Li** a lo largo de las que se propaga campo eléctrico se pueden alinear con el eje longitudinal de un vaso. Se puede especificar un grado de solapamiento de líneas **Li** a lo largo del eje rotacional del vaso especificando la colocación angular y la densidad de electrodos en punta 272 alrededor de la circunferencia del catéter, así como especificando los parámetros del CEP.

45 Con referencia ahora a la figura 15, se describe otra variación de un catéter de CEP intravascular. El aparato 280 comprende un catéter 282 que tiene un globo inflable o elemento de centrado opcional 284, electrodos de eje 286a y 286b dispuestos a lo largo del eje del catéter en cada lado del globo, así como marcadores radiopacos 288 opcionales dispuestos a lo largo del eje del catéter, ilustrativamente en línea con el globo. El globo 284 sirve tanto como elemento de centrado para los electrodos 286 y como aislante eléctrico para dirigir el campo eléctrico, como se ha descrito previamente.

El aparato 280 puede ser particularmente adecuado para alcanzar direccionamiento preciso de tejido arterial o extra-arterial deseado, ya que ajustando adecuadamente el tamaño del globo 284 a la arteria diana fija una distancia conocida entre los electrodos centrados 286 y la pared arterial que se puede utilizar cuando parámetros que especifican el CEP. Los electrodos 286 alternativamente se pueden unir al globo 284 más que al eje central del catéter 282 de modo que están en contacto con la pared de la arteria. En tal variación, los electrodos se pueden fijar a la superficie interna, la superficie externa o incluir en la pared del globo.

60 Los electrodos 286 organizados a lo largo de la longitud del catéter 282 pueden ser electrodos individuales, un electrodo común pero segmentado o un electrodo común y continuo. Además, los electrodos 286 se pueden configurar para proporcionar una señal bipolar, o los electrodos 286 se pueden usar juntos o individualmente junto con una toma de tierra del paciente separada para uso monopolar.

Respecto a la figura 16 ahora, se describe un método de usar un aparato 280 para alcanzar la desnervación renal. Como se ve en la figura 16A, el catéter 282 se puede disponer en una localización deseada en la arteria renal **AR**, un globo o elemento de centrado 284 se puede expandir para centrar los electrodos 286 y para opcionalmente

proporcionar aislamiento eléctrico, y se puede administrar un CEP, por ejemplo, de una manera bipolar entre los electrodos proximal y distal 286. Se espera que el CEP alcance la desnervación y/o neuromodulación renal a lo largo de la zona de tratamiento uno T_1 . Si se desea modular la actividad neural en otras partes de la arteria renal, el globo 284 se puede desinflar al menos parcialmente, y el catéter se puede colocar en una segunda zona de tratamiento deseada T_2 , como en la figura 16B. El médico opcionalmente puede utilizar imagenología fluoroscópica de marcadores radiopacos 288 para orientar el catéter 282 en las localizaciones deseadas para el tratamiento. Por ejemplo, el médico puede usar los marcadores para asegurar una región de solapamiento O entre las zonas de tratamiento T_1 y T_2 , como se muestra.

Con referencia a la figura 17, se describe una variación del aparato 280 que comprende una pluralidad de electrodos dinámicamente controlables 286 dispuestos en el lado proximal del globo 284. En una variación, cualquiera de los electrodos proximales 286a se puede activar de una manera bipolar con el electrodo distal 286b para proporcionar control dinámico de la distancia longitudinal entre los electrodos activo y de retorno. Esto altera el tamaño y la forma de la zona de tratamiento. En otra variación, cualquier subconjunto de electrodos proximales 286a se puede activar juntos como los electrodos activo o de retorno de un campo eléctrico bipolar establecido entre los electrodos proximales y el electrodo distal 286b.

Aunque el aparato 280 mostrado en la figura 17 tiene tres electrodos proximales 286a, se debe entender que el aparato 280 puede tener cualquier número alternativo de electrodos proximales. Además, el aparato 280 puede tener una pluralidad de electrodos distales 286b adicionalmente, o como una alternativa, a múltiples electrodos proximales. Además, un electrodo de un par se puede acoplar al catéter 282, y el otro electrodo se puede administrar a través de la luz del catéter, por ejemplo, a través una luz con cable guía. El catéter y el electrodo endoluminalmente administrado se pueden recolocar el uno en relación al otro para alterar la distancia de separación entre los electrodos. Tal variación también puede facilitar el tratamiento de una variedad de anatomías de vasculatura renal.

En las variaciones del aparato 280 descritas hasta ahora, el electrodo distal 286b está acoplado al eje del catéter 282 distal del globo. El electrodo distal puede utilizar la luz en el catéter 282, por ejemplo, para encaminar un hilo de conexión que actúa como toma de tierra. Además, la parte del catéter 282 distal del globo 284 es lo suficientemente larga para acomodar el electrodo distal.

Los catéteres comúnmente se administran sobre cables guía metálicos y/o conductores. En muchas terapias intervencionales que implican catéteres, los cables guía no se eliminan durante el tratamiento. Como el aparato 280 está configurado para la administración de un campo eléctrico pulsado, si el cable guía no se elimina, puede haber un riesgo de choque eléctrico a cualquiera en contacto con el cable guía durante la administración de la energía. Este riesgo se puede reducir usando cables guía recubiertos de polímero.

Con referencia a la figura 18, se describe otra variación del aparato 280 en donde el electrodo distal 286b de las figuras 16 y 17 se ha sustituido por un electrodo distal 270 configurado para moverse a través de una luz del catéter como se ha descrito previamente con respecto a la figura 13. Como será aparente, el electrodo proximal 286a alternativamente se puede sustituir con el electrodo luminalmente administrado, de modo que los electrodos 286b y 270 forman un par de electrodos bipolar. El electrodo 270 no utiliza una luz adicional en el catéter 282, que puede reducir el perfil. Además, la longitud del catéter distal del globo no necesita representar la longitud del electrodo distal, lo que puede aumentar la flexibilidad. Además, el cable guía se puede intercambiar por el electrodo 270 antes del tratamiento, lo que reduce el riesgo de choque eléctrico accidental. En una variación, el electrodo 270 opcionalmente se puede usar como el cable guía sobre el que el catéter 282 avanza en posición antes de la administración del CEP, obviando de esta manera la necesidad de intercambiar el cable guía por el electrodo. Alternativamente, se puede usar un cable guía metálico estándar como el electrodo 270 simplemente conectando el cable guía estándar al generador de campo eléctrico pulsado. El electrodo distal 270 se puede extender cualquier distancia deseada más allá del extremo distal del catéter 282. Esto puede proporcionar alteración dinámica de la longitud de la zona de tratamiento. Además, esto podría facilitar el tratamiento en la vasculatura distal de diámetro reducido.

Con referencia a la figura 19, podría ser deseable realizar tratamientos en una o más ramas vasculares que se extienden desde un vaso principal, por ejemplo, realizar tratamientos en las ramas de la arteria renal en la vecindad del hilio renal. Además, podría ser deseable realizar tratamientos en ramificaciones anormales o menos comunes de la vasculatura renal, que se observan en una minoría de pacientes. Como se ve en la figura 19A, el electrodo distal 270 se puede colocar en tal ramificación de la arteria renal AR , mientras que el catéter 282 se coloca en la rama principal de la arteria. Como se ve en la figura 19B, múltiples electrodos distales 270 se podrían proporcionar y colocar en varias ramas comunes o poco comunes de la arteria renal, mientras que el catéter permanece en la rama arterial principal.

Respecto a la figura 20, se describe aún otra variación de un catéter de CEP intravascular. El aparato 290 comprende un catéter 292 que tiene una pluralidad de electrodos de eje 294 dispuestos en línea con un elemento de centrado 296. El elemento de centrado 296 ilustrativamente comprende un cesto expansible, tal como el cesto expansible 254 de la figura 8 previamente descrito. Sin embargo, se debe entender que el elemento de centrado

alternativamente puede comprender un globo o cualquier otro elemento de centrado. Los electrodos 294 se pueden utilizar de una manera bipolar o monopolar.

Ahora con respecto a la figura 21, se describe otra variación que comprende electrodos configurados para la recolocación radial dinámica de uno o más de los electrodos en relación a la pared del vaso, facilitando de esta manera la focalización de un campo eléctrico pulsado administrado por los electrodos. El aparato 300 comprende un catéter 302 que tiene electrodos 304 dispuestos en línea con elementos expansibles anidados. Los elementos expansibles anidados comprenden un elemento expansible interior 306 y un elemento de centrado expansible exterior 308. Los electrodos 304 están dispuestos a lo largo del elemento expansible interior, mientras que el elemento de centrado expansible exterior está configurado para centrar y estabilizar el catéter 302 en el vaso. El elemento interno 306 se puede expandir a grados variables, según desee el médico, para alterar dinámicamente las posiciones radiales de los electrodos 304. Esta recolocación radial dinámica se puede utilizar para focalizar la energía administrada por los electrodos 304 de modo que se administre al tejido diana.

Los elementos anidados 306 y 308 pueden comprender una organización de globo en globo, una organización de cesto en cesto, alguna combinación de un globo y un cesto, o cualquier otra estructura anidada expansible. En la figura 21, el elemento expansible interno 306 ilustrativamente comprende un cesto expansible, mientras que el elemento de centrado expansible externo 308 ilustrativamente comprende un globo expansible. Los electrodos 302 se colocan a lo largo de la superficie del globo interno 306.

Cualquiera de las variaciones de la presente invención descrita en el presente documento opcionalmente se puede configurar para la infusión de agentes en el área de tratamiento antes, durante, o después de la aplicación de la energía, por ejemplo, para aumentar o modificar el efecto neurodestructor o neuromodulador de la energía, para proteger o desplazar temporalmente células no diana, y/o para facilitar la visualización. Las aplicaciones adicionales para agentes infundidos serán aparentes. Si se desea, la absorción de agentes infundidos por las células se puede aumentar a través del inicio de la electroporación reversible en las células en presencia de los agentes infundidos. La infusión puede ser especialmente deseable cuando se utiliza un elemento de centrado con globo. El infundido puede comprender, por ejemplo, solución salina o solución salina heparinizada, agentes protectores, tales como poloxámero-188 o agentes antiproliferativos. Las variaciones de la presente invención además o alternativamente se pueden configurar para aspiración. Por ejemplo, se pueden proporcionar puertos o salidas de infusión en un eje de catéter adyacente al dispositivo de centrado, el dispositivo de centrado puede ser poroso (por ejemplo, un globo "lloroso"), o se pueden hacer pilares de cestos de hipotubos huecos y agujereados o perforados para permitir la infusión o aspiración.

Con referencia a la figura 22, se describe una variación que comprende un catéter de CEP de infusión/aspiración. El aparato 310 comprende un catéter 312 que tiene globos inflables proximal y distal 314a y 314b, respectivamente. El electrodo de eje proximal 316a está dispuesto entre los globos a lo largo del eje del catéter 312, mientras que el electrodo distal 316b está dispuesto distal de los globos a lo largo del eje del catéter. Se disponen uno o más agujeros de infusión o aspiración 318 a lo largo del eje del catéter 312 entre los globos en proximidad al electrodo proximal 316a.

El aparato 310 se puede usar en una variedad de maneras. En un primer método de uso, el catéter 312 se dispone en el vaso diana, tal como la arteria renal **AR**, en una localización deseada. Uno o ambos globos 314 están inflados, y se infunden un agente protector u otro infundido a través del/de los agujero(s) 318 entre los globos en proximidad al electrodo 316a. Se administra un CEP adecuado para el inicio de la electroporación reversible a través de los electrodos 316 para facilitar la absorción del infundido por células no diana en la pared del vaso. La administración del agente protector se puede aumentar inflando primero el globo distal 314b, después infundiendo el agente protector, que desplaza la sangre, después inflando el globo proximal 314a.

El infundido restante opcionalmente se puede aspirar de modo que esté indisponible durante la posterior aplicación del CEP cuando la electroporación irreversible de las células nerviosa se inicia. La aspiración se puede alcanzar desinflando al menos parcialmente un globo durante la aspiración. Alternativamente, la aspiración se puede alcanzar con ambos globos inflados, por ejemplo, infundiendo solución salina junto con la aspiración para irrigar el segmento de vaso entre los globos inflados. Tal irrigación de la sangre puede reducir el riesgo de formación de coágulo a lo largo del electrodo proximal 316a durante la aplicación del CEP. Además, la irrigación durante la aplicación de la energía puede enfriar el electrodo y/o las células de la pared de la arteria. Tal refrigeración de las células de la pared podría proteger las células del daño electroporador irreversible, posiblemente reduciendo la necesidad para la infusión de un agente protector.

Después de la infusión y aspiración opcional, se puede administrar un CEP adecuado para el inicio de la electroporación irreversible en células nerviosas diana a través de los electrodos 316 para desnervar o para modular la actividad neural. En un método alternativo, la infusión de un agente protector se puede realizar durante o después del inicio de la electroporación irreversible para proteger células no diana. El agente protector puede, por ejemplo, taponar o rellenar poros formados en las células no diana mediante la electroporación irreversible.

En otro método alternativo, una solución salina heparinizada fría (es decir, menor que la temperatura corporal) se puede infundir y aspirar simultáneamente entre los globos inflados para irrigar la región entre los globos y disminuir la sensibilidad de las células de la pared del vaso a la electroporación. Se espera que esto proteja además a las células durante la aplicación del CEP adecuado para el inicio de la electroporación irreversible. Tal irrigación opcionalmente puede ser continua a lo largo de toda la aplicación del campo eléctrico pulsado. Se puede colocar opcionalmente un termopar u otro sensor de temperatura entre los globos de modo que la velocidad de infusión del infundido frío se puede ajustar para mantener una temperatura deseada. El infundido frío preferiblemente no enfría el tejido diana, por ejemplo, nervios renales. Un agente protector, tal como poloxámero-188, opcionalmente se puede infundir después del tratamiento como una medida de seguridad añadida.

La infusión alternativamente se puede alcanzar a través de un catéter con globo lloroso. Aún más, se puede utilizar un catéter con crioglobo que tiene al menos un electrodo. El crioglobo se puede inflar en un segmento del vaso para reducir localmente la temperatura del segmento del vaso, por ejemplo, para proteger el segmento y/o para inducir apoptosis térmica de la pared del vaso durante la administración de un campo eléctrico. El campo eléctrico puede, por ejemplo, comprender un CEP o un campo eléctrico no pulsado térmico, tal como un campo de RF térmico.

Ahora con respecto a la figura 23, se describe una variación de un catéter de CEP configurado para el paso de electrodo(s) al menos parcialmente a través de la pared del vaso. Por ejemplo, el/los electrodo(s) se puede(n) colocar en la vena renal y después pasar a través de la pared de la vena renal de modo que estén dispuestos en la fascia de Gerota o renal y cerca o al menos parcialmente alrededor de la arteria renal. De esta manera, el/los electrodo(s) se puede(n) colocar muy cerca de las fibras nerviosas renales diana antes de la administración de un campo eléctrico pulsado.

Como se ve en la figura 23A, un aparato 320 comprende un catéter 322 que tiene puertos de aguja 324 y elemento de centrado 236, ilustrativamente un globo inflable. El catéter 322 también puede comprender opcionalmente marcadores radiopacos 328. Los puertos de aguja 324 se configuran para el paso de agujas 330 a través de los mismos, mientras que las agujas 330 se configuran para el paso de los electrodos 340.

La vena renal **VR** corre paralela a la arteria renal **AR**. Se puede usar una modalidad de imagenología, tal como ecografía intravascular, para identificar la posición de la arteria renal relativa a la vena renal. Por ejemplo, los elementos de ecografía intravascular opcionalmente se pueden integrar en el catéter 322. El catéter 322 se puede colocar en la vena renal **VR** usando técnicas percutáneas bien conocidas, y el elemento de centrado 326 se puede expandir para estabilizar el catéter en la vena. Las agujas 330 se pueden pasar después a través del catéter 322 y fuera a través de los puertos de aguja 324 de una manera mediante la cual las agujas penetran la pared de la vena renal y entran en la fascia de Gerota o renal **F**. Los marcadores radiopacos 328 se pueden visualizar con fluoroscopia para orientar adecuadamente los puertos de agujas 324 antes del despliegue de las agujas 330.

Los electrodos 340 se despliegan a través de agujas 330 para al menos parcialmente rodear la arteria renal **AR**, como en las figuras 23A y 23B. El avance continuo de los electrodos puede rodear adicionalmente la arteria, como en la figura 23C. Con los electrodos desplegados, se pueden aplicar formas de ondas de estimulación y/o electroporación de CEP para desnervar o modular los nervios renales. Las agujas 330 opcionalmente se pueden retirar parcial o completamente antes del tratamiento de modo que los electrodos 340 rodeen un parte mayor de la arteria renal. Además, se puede proporcionar y/o accionar un único electrodo 340 para proporcionar un CEP monopolar.

El infundido opcionalmente se pueden infundir desde las agujas 330 en la fascia **F** para facilitar la colocación de los electrodos 340 creando un espacio para la colocación de los electrodos. El infundido puede comprender, por ejemplo, líquidos, líquidos calentados o enfriados, aire, CO₂, solución salina, agentes de contraste, geles, líquidos conductores o cualquier otro material que ocupe espacio -sea gaseoso, sólido o líquido. También se puede inyectar solución salina heparinizada. La solución salina o solución salina hipertónica pueden aumentar la conductividad entre los electrodos 340. Además o alternativamente, se pueden infundir o colocar fármacos y/o elementos de administración de fármacos en la fascia a través de las agujas.

Después del tratamiento, los electrodos 340 se pueden retirar en las agujas 330, y las agujas se pueden retirar en el catéter 322 a través de los puertos de aguja 324. Las agujas 330 preferiblemente son lo suficientemente pequeñas para que se produzca la hemorragia mínima y la hemostasia se alcanza bastante rápido. El elemento de centrado con globo 326 opcionalmente puede permanecer inflado durante algún tiempo después de la retirada de las agujas 330 para bloquear el flujo de sangre y facilitar el proceso de coagulación. Alternativamente, se puede avanzar un catéter con globo en la vena renal e inflar después de la eliminación del aparato 320.

Con respecto a la figura 24, Se describen variaciones que comprenden detectores u otros elementos para medir o seguir la eficacia del tratamiento. Se pueden configurar variaciones para administrar campos eléctricos de estimulación, además de CEP desnervantes o moduladores. Estos campos de estimulación se pueden utilizar para colocar apropiadamente el aparato para el tratamiento y/o para seguir la eficacia del tratamiento en la modulación de actividad neural. Esto se puede alcanzar siguiendo las respuestas de parámetros fisiológicos que se sabe están afectados por la estimulación de los nervios renales. Tales parámetros comprenden, por ejemplo, niveles de renina,

niveles de sodio, flujo de sangre renal y presión sanguínea. La estimulación también se puede usar para provocar la desnervación para seguir la eficacia del tratamiento: tras la desnervación de los nervios renales, las respuestas fisiológicas conocidas a la estimulación no se deben producir más en respuesta a tal estimulación.

5 Las formas de onda de estimulación del nervio eferente pueden, por ejemplo, comprender frecuencias de aproximadamente 1-10 Hz, mientras que las formas de onda de estimulación del nervio aferente pueden, por ejemplo, comprender frecuencia de hasta aproximadamente 50 Hz. Las amplitudes de la ondas pueden, por ejemplo, variar hasta aproximadamente 50 V, mientras que las duraciones de pulso pueden, por ejemplo variar hasta aproximadamente 20 milisegundos. Cuando las formas de ondas de estimulación de los nervios se administran por
10 vía intravascular, como en varios ejemplos, los parámetros del campo, tales como frecuencia, amplitud y duración del pulso se pueden modular para facilitar el paso de las formas de ondas a través de la pared del vaso para la administración a los nervios diana. Además, aunque se han descrito parámetros ejemplares para las formas de ondas de estimulación, se debe entender que cualquier parámetro alternativo se puede utilizar según se desee.

15 Los electrodos usados para administrar los CEP en cualquiera de las variaciones previamente descritas también se pueden usar para administrar formas de ondas de estimulación a la vasculatura renal. Alternativamente, las variaciones pueden comprender electrodos independientes configurados para la estimulación. Como otra alternativa, se puede proporcionar un aparato de estimulación separado.

20 Un modo de usar estimulación para identificar nervios renales es estimular los nervios de modo que el flujo sanguíneo renal se vea afectado -o estaría afectado si los nervios renales no se hubieran desnervado o modulado. La estimulación actúa para reducir el flujo sanguíneo renal, y esta respuesta puede estar atenuada o eliminada con la desnervación. Por tanto, se esperaría que la estimulación antes de la modulación neural redujera el flujo sanguíneo, mientras que no se esperaría que la estimulación después de la modulación neural redujera el flujo
25 sanguíneo al mismo grado que cuando se utilizan parámetros y localización(es) de estimulación similares a como antes de la neuromodulación renal. Este fenómeno se puede utilizar para cuantificar el grado de neuromodulación renal. Las variaciones de la presente invención pueden comprender elementos para seguir el flujo sanguíneo renal o para seguir cualquiera de los otros parámetros fisiológicos que se sabe están afectados por la estimulación renal.

30 En la figura 24A, se describe una variación del aparato 280 de la figura 16 que tiene un elemento para seguir el flujo sanguíneo renal. El cable guía 350 que tiene un sensor de ecografía Doppler 352 se ha avanzado a través de la luz del catéter 282 para seguir el flujo sanguíneo renal en la arteria renal **AR**. El sensor de ecografía Doppler 352 se configura para medir la velocidad de flujo a través de la arteria. A continuación se puede calcular un flujo según la fórmula:

$$35 \quad Q = VA \quad (1)$$

donde Q equivale al flujo, V equivale a la velocidad de flujo y A equivale a área de la sección transversal. Se puede determinar una línea basal para el flujo sanguíneo renal mediante medidas desde el sensor 352 antes de la
40 administración de una forma de onda de estimulación, después la estimulación se puede administrar entre los electrodos 286, preferiblemente con el globo 284 desinflado. La alteración del flujo sanguíneo renal desde el nivel basal, o la falta de la misma, se puede seguir con un sensor 352 para identificar localizaciones óptimas para la neuromodulación y/o desnervación de los nervios renales.

45 La figura 24B ilustra una variación del aparato de la figura 24A, en donde el sensor de ecografía Doppler 352 está acoplado al eje del catéter 282. El sensor 352 ilustrativamente está dispuesto proximal del globo 284, pero se debe entender que el sensor alternativamente se puede disponer distal del globo.

Además o como una alternativa al seguimiento intravascular del flujo sanguíneo renal a través de ecografía Doppler, tal seguimiento opcionalmente se puede realizar desde el exterior del paciente por lo cual el flujo sanguíneo renal se visualiza a través de la piel (por ejemplo, usando un transductor de ultrasonido). En otra variación, se pueden usar uno o más transductores de presión intravascular para sentir cambios locales en la presión que pueden ser
50 indicativos del flujo sanguíneo renal. Como aún otra alternativa, la velocidad de la sangre se puede determinar, por ejemplo, a través de termodilución midiendo el desfase para que una entrada de temperatura intravascular viaje entre puntos de distancia de separación conocida.

Por ejemplo, se puede incorporar un termopar en, o proporcionar en proximidad a, cada electrodo 286, y se puede infundir un líquido o solución salina fríos (es decir, menor que la temperatura corporal) proximalmente al/a los termopar(es). Se puede usar un desfase para que el descenso de temperatura se registre entre el/los termopar(es)
60 para cuantificar la(s) característica(s) de flujo. Se puede determinar una estimación basal de la(s) característica(s) de flujo de interés antes de la estimulación de los nervios renales y se puede comparar con una segunda estimación de la(s) característica(s) determinadas después de la estimulación.

Se pueden utilizar opcionalmente dispositivos comercialmente disponibles para seguir el tratamiento. Tales dispositivos incluyen, por ejemplo, los dispositivos SmartWire™, FloWire™ y WaveWire™ disponibles de Volcano™ Therapeutics Inc., de Rancho Cordova, CA, así como el dispositivo PressureWire® disponible de RADI Medical

Systems AB de Upsala, Suecia. Dispositivos comercialmente disponibles adicionales serán aparentes. Se puede seguir además o alternativamente un grado de electroporación directamente usando tomografía de impedancia eléctrica ("TIE") u otras medidas de impedancia eléctrica, tal como un índice de impedancia eléctrica.

- 5 Aunque las variaciones ilustrativas preferidas de la presente invención se describen anteriormente, será aparente para los expertos en la materia que se pueden hacer varios cambios y modificaciones a las mismas sin separarse de la invención. Por ejemplo, aunque las variaciones se han descrito principalmente para su uso en combinación con campos eléctricos pulsados, se debe entender que se puede administrar cualquier otro campo eléctrico según se desee.

10

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un aparato (220, 230, 240, 250, 260, 280, 290, 310, 320) configurado para la neuromodulación renal, por ejemplo, deservación renal, en donde el aparato se configura para emplear ultrasonido focalizado o no focalizado para reducir o controlar la señalización neural, el aparato comprende:
 un catéter (210, 222, 232, 242, 252, 262, 282, 292, 312, 322) configurado para ser colocado en una arteria renal (AR) y para administrar ultrasonido al nervio diana o las neuronas diana (NR), para reducir o controlar la señalización neural.
- 10 2. El aparato (220, 230, 240, 250, 260, 280, 290, 310, 320) según la reivindicación 1, en donde el catéter (210, 222, 232, 242, 252, 262, 282, 292, 312, 322) está configurado además para ser colocado en una arteria renal (AR) en una localización deseada con respecto a un nervio o neurona diana (NR) y/o en donde el catéter (210, 222, 232, 242, 252, 262, 282, 292, 312, 322) está configurado además para estabilizarse dentro del vaso.
- 15 3. El aparato (220, 230, 240, 250, 260, 280, 290, 310, 320) según la reivindicación 1 o 2, en donde el catéter (210, 222, 232, 242, 252, 262, 282, 292, 312, 322) está configurado para administrar ultrasonido focalizado al nervio o las neuronas renales (NR) diana.
- 20 4. El aparato (220, 230, 240, 250, 260, 280, 290, 310, 320) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende un cesto expansible (254) configurado para expandirse en contacto con la pared de la arteria renal (AR).
- 25 5. El aparato (220, 230, 240, 250, 260, 280, 290, 310, 320) según la reivindicación 4, en donde el catéter (210, 222, 232, 242, 252, 262, 282, 292, 312, 322) comprende un eje central y elementos que administran ultrasonido dispuestos a lo largo de dicho eje central.
- 30 6. El aparato (220, 230, 240, 250, 260, 280, 290, 310, 320) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el aparato está configurado además para infundir un agente en un área de tratamiento antes, durante o después de la administración del ultrasonido, en donde el agente está adaptado para aumentar o modificar el efecto neuromodulador de la administración de ultrasonido.
- 35 7. El aparato (220, 230, 240, 250, 260, 280, 290, 310, 320) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el aparato comprende además un sensor de temperatura, preferiblemente un termopar.
8. El aparato (220, 230, 240, 250, 260, 280, 290, 310, 320) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el aparato comprende además una modalidad de imagenología.
- 40 9. El aparato (220, 230, 240, 250, 260, 280, 290, 310, 320) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el catéter (210, 222, 232, 242, 252, 262, 282, 292, 312, 322) está configurado para avanzar sobre un cable guía en la arteria renal (AR) de un paciente, o en donde el catéter (210, 222, 232, 242, 252, 262, 282, 292, 312, 322) está configurado para avanzar directamente en la arteria renal (AR) de un paciente sin el uso de un cable guía y sin una cubierta (150).
- 45 10. Un sistema que comprende el aparato (220, 230, 240, 250, 260, 280, 290, 310, 320) según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el aparato (220, 230, 240, 250, 260, 280, 290, 310, 320) está acoplado a un generador (100).
- 50 11. El sistema según la reivindicación 10, en donde el generador (100) es un generador de señal de ultrasonido.

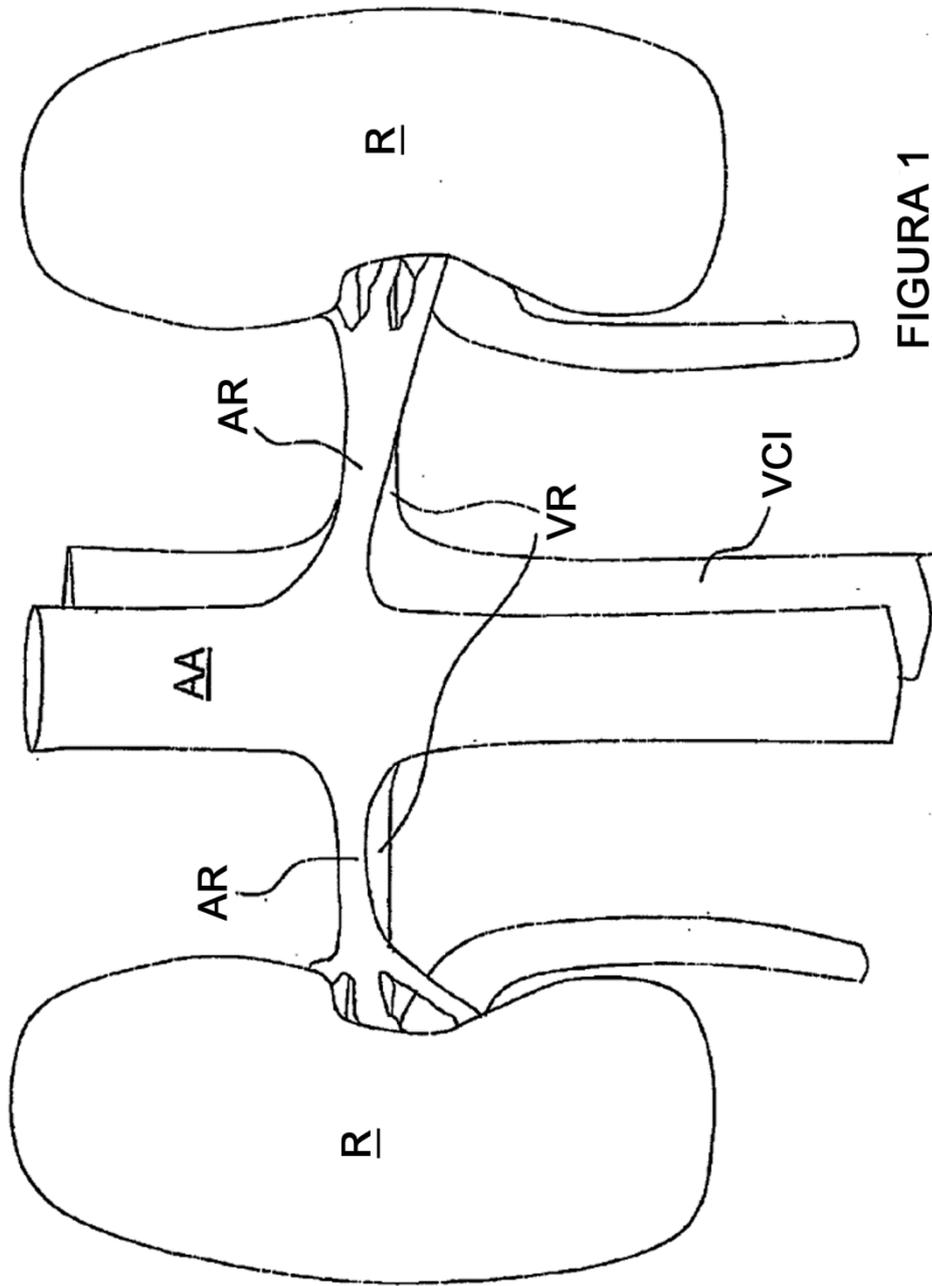


FIGURA 1

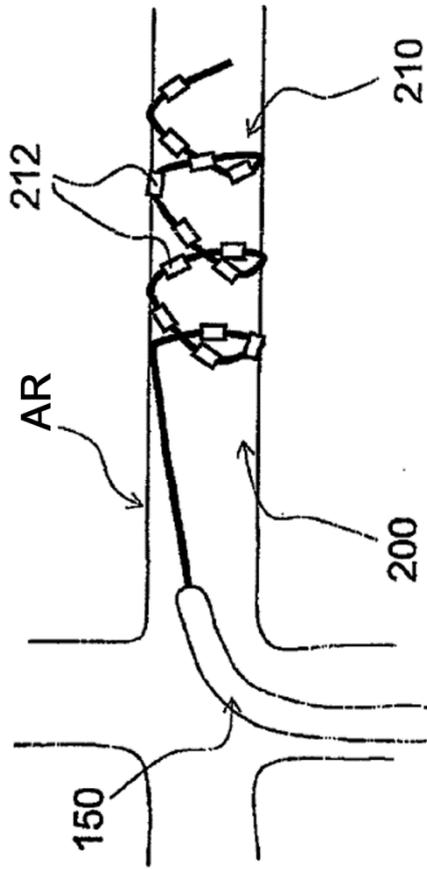


FIGURE 2

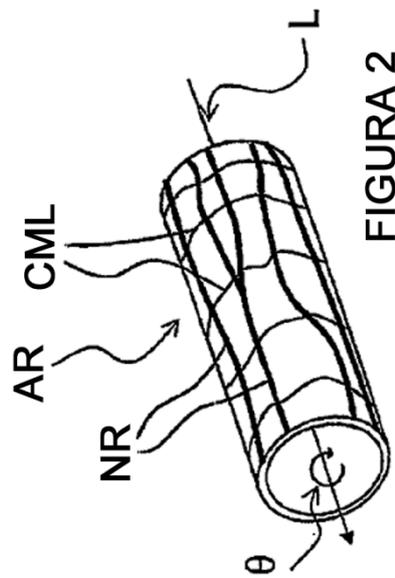


FIGURE 3A

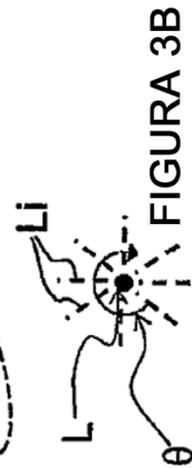


FIGURE 3B

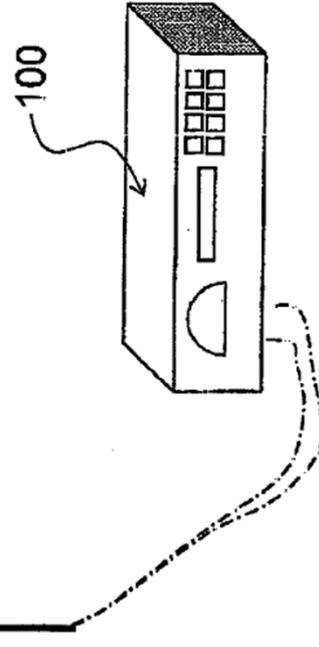


FIGURE 4

