

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 077**

51 Int. Cl.:

A61N 1/08 (2006.01)

A61N 1/05 (2006.01)

A61N 1/32 (2006.01)

A61B 18/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.10.2005 E 11192514 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.12.2014 EP 2457615**

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

30 Prioridad:

05.10.2004 US 616254 P

02.11.2004 US 624793 P

13.05.2005 US 129765

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

24.03.2015

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;

DEMARAIS, DENISE;

SUTTON, DOUGLAS;

THAI, ERIK;

GELFAND, MARK y

LEVIN, HOWARD R.

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 532 077 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 la neuromodulación renal

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

5 Esta solicitud reivindica el beneficio de la fecha de presentación de las solicitudes de patente provisionales estadounidenses con n.º de serie 60/616.254, presentada el 5 de octubre de 2004 y con n.º de serie 60/624.793, presentada el 2 de noviembre de 2004. Además, esta solicitud es una continuación en parte de la solicitud de patente estadounidense en tramitación junto con la presente con n.º de serie 10/408.665, presentada el 8 de abril de 2003, que fue publicada como publicación de patente estadounidense 2003/0216792 el 20 de noviembre de 2003, y
10 que reivindica el beneficio de las fechas de presentación de las solicitudes de patente provisionales estadounidenses con n.º de serie 60/370.190, presentada el 8 de abril de 2002, con n.º de serie 60/415.575, presentada el 3 de octubre de 2002 y con n.º de serie 60/442.970, presentada el 29 de enero de 2003.

Campo técnico

15 La presente invención se refiere a métodos y aparatos para la neuromodulación renal. Más particularmente, la presente invención se refiere a métodos y aparatos para conseguir la neuromodulación renal a través de un campo eléctrico pulsado y/o electroporación o electrofusión.

Antecedentes

20 La insuficiencia cardiaca congestiva ("CHF") es un estado que se produce cuando el corazón resulta dañado y reduce el flujo sanguíneo hacia los órganos del organismo. Si el flujo sanguíneo disminuye lo suficiente, la función renal se ve afectada y da como resultado retención de fluidos, secreciones hormonales anómalas y mayor constricción de los vasos sanguíneos. Estos resultados aumentan la carga de trabajo del corazón y disminuyen adicionalmente la capacidad del corazón de bombear sangre a través del riñón y el sistema circulatorio.

25 Esta menor capacidad reduce adicionalmente el flujo sanguíneo al riñón, lo que a su vez reduce adicionalmente la capacidad del corazón. Se cree que la disminución progresiva de perfusión del riñón es una causa no cardiaca principal que perpetúa la espiral descendente de CHF. Además, la hipervolemia y los síntomas clínicos asociados que resultan de estos cambios fisiológicos son causas predominantes de excesivos ingresos hospitalarios, una terrible calidad de vida y costes desmesurados para el sistema sanitario debidos a CHF.

30 Aunque muchas enfermedades diferentes pueden dañar inicialmente el corazón, una vez presente, la CHF se divide en dos tipos: CHF crónica y CHF aguda (o crónica descompensada). La insuficiencia cardiaca congestiva crónica es una enfermedad degenerativa, de larga duración, que progresa lentamente. A lo largo de los años, la insuficiencia cardiaca congestiva crónica conduce a insuficiencia cardiaca. La CHF crónica se clasifica clínicamente por la capacidad del paciente de realizar ejercicio o actividades normales de la vida diaria (tal como se definen en New York Heart Association Functional Class). Los pacientes con CHF crónica se tratan habitualmente como pacientes ambulatorios, normalmente con fármacos.

35 Los pacientes con CHF crónica pueden experimentar un grave deterioro repentino de la función cardiaca, denominado insuficiencia cardiaca congestiva aguda, que da como resultado la incapacidad del corazón de mantener un flujo sanguíneo y una tensión arterial suficientes para mantener órganos vitales del organismo vivos. Estos deterioros por CHF aguda pueden producirse cuando un estrés adicional (tal como una infección o una hipervolemia excesiva) aumenta significativamente la carga de trabajo del corazón en un paciente con CHF crónica estable. A diferencia de la progresión descendente gradual de la CHF crónica, un paciente que padece CHF aguda
40 puede deteriorarse incluso desde las fases más tempranas de CHF hasta un colapso hemodinámico grave. Además, la CHF aguda puede producirse en el plazo de horas o días tras un infarto de miocardio agudo ("AMI"), que es una lesión repentina, irreversible, del músculo cardiaco, comúnmente denominada ataque cardiaco.

45 Como se ha mencionado, los riñones desempeñan un papel significativo en la progresión de la CHF, así como en la insuficiencia renal crónica ("CRF"), en la nefropatía terminal ("ESRD"), hipertensión (tensión arterial patológicamente alta) y otras enfermedades cardio-renales. Las funciones del riñón pueden resumirse en tres grandes categorías: filtración de la sangre y excreción de productos residuales generados por el metabolismo del organismo; regulación de sal, agua, electrolito y equilibrio ácido-base; y secreción de hormonas para mantener el flujo sanguíneo a órganos vitales. Sin un buen funcionamiento de los riñones, un paciente padecerá retención de agua, un menor flujo urinario y una acumulación de toxinas residuales en la sangre y en el organismo. Se cree que estos estados que resultan de
50 una función renal reducida o de una insuficiencia renal (insuficiencia del riñón) aumentan la carga de trabajo del corazón. En un paciente con CHF, la insuficiencia renal hará que el corazón se deteriore adicionalmente a medida que se acumulan la concentración de agua y las toxinas de la sangre debido al mal funcionamiento de los riñones y, a su vez, provocará que el corazón se dañe adicionalmente.

55 La unidad funcional principal de los riñones implicada en la formación de la orina se denomina "nefrona". Cada riñón consiste en aproximadamente un millón de nefronas. La nefrona está constituida por un glomérulo y sus túbulos, que pueden separarse en varias secciones: el túbulo proximal, el asa medular (asa de Henle) y el túbulo distal. Cada

- 5 nefrona está rodeada por diferentes tipos de células que tienen la capacidad de secretar diversas sustancias y hormonas (tales como renina y eritropoyetina). La orina se forma como resultado de un complejo proceso que empieza con la filtración de agua plasmática de la sangre hacia el interior del glomérulo. Las paredes del glomérulo son libremente permeables al agua y pequeñas moléculas, pero casi impermeables a proteínas y grandes moléculas. Por tanto, en un riñón sano, el filtrado está prácticamente libre de proteína y no tiene elementos celulares. El fluido filtrado que finalmente se convierte en orina fluye por los túbulos. La composición química final de la orina se determina por la secreción a, y la reabsorción de sustancias de, la orina requeridas para mantener la homeostasis.
- 10 Recibiendo aproximadamente el 20% de gasto cardiaco, los dos riñones filtran aproximadamente 125 ml de agua plasmática por minuto. La filtración se produce debido a un gradiente de presión a través de la membrana glomerular. La presión en las arterias del riñón empuja el agua plasmática hacia el interior del glomérulo provocando la filtración. Para mantener la tasa de filtración glomerular ("GFR") relativamente constante, la presión en el glomérulo se mantiene constante mediante la constricción o dilatación de las arteriolas aferente y eferente, los vasos de pared muscular que conducen hacia y desde cada glomérulo.
- 15 En un paciente con CHF, el corazón fallará progresivamente, y el flujo sanguíneo y la tensión arterial disminuirán en el sistema circulatorio del paciente. Durante una insuficiencia cardiaca aguda, compensaciones a corto plazo sirven para mantener la perfusión hacia órganos críticos, concretamente el cerebro y el corazón que no pueden sobrevivir a una reducción prolongada del flujo sanguíneo. Sin embargo, estas mismas respuestas que inicialmente ayudan a la supervivencia durante una insuficiencia cardiaca aguda se vuelven nocivas durante la insuficiencia cardiaca crónica.
- 20 Una combinación de complejos mecanismos contribuye a la nociva hipervolemia en CHF. A medida que el corazón falla y la tensión arterial disminuye, los riñones no pueden funcionar y se deterioran debido a una tensión arterial insuficiente para la perfusión. Este deterioro de la función renal conduce en última instancia a la disminución de la diuresis. Sin diuresis suficiente, el organismo retiene fluidos, y la hipervolemia resultante provoca edema periférico (hinchazón de las piernas), disnea (debido a fluido en los pulmones) y retención de fluidos en el abdomen, entre otros estados indeseables en el paciente.
- 25 Además, la disminución del gasto cardiaco conduce a un menor flujo sanguíneo renal, mayor estímulo neurohormonal y liberación de la hormona renina del aparato yuxtglomerular del riñón. Esto da como resultado una fuerte retención de sodio y, por tanto, expansión de volumen. El aumento de renina da como resultado la formación de angiotensina, un potente vasoconstrictor. La insuficiencia cardiaca y la resultante reducción de la tensión arterial también reducen el flujo sanguíneo y la presión de perfusión a través de órganos en el organismo distintos de los riñones. Al padecer una tensión arterial reducida, estos órganos puede volverse hipóxicos, dando como resultado una acidosis metabólica que reduce la eficacia de la terapia farmacológica y aumenta el riesgo de muerte súbita.
- 30 Se cree que esta espiral de deterioro que observan los médicos en pacientes con insuficiencia cardiaca está mediada, al menos en parte, por la activación de una sutil interacción entre función cardiaca y función renal, conocida como el sistema renina-angiotensina. Alteraciones en la función de bombeo del corazón dan como resultado disminución del gasto cardiaco y un menor flujo sanguíneo. Los riñones responden al menor flujo sanguíneo como si hubiera disminuido el volumen sanguíneo total, cuando en realidad el volumen medido es normal o incluso mayor. Esto conduce a retención de fluidos por los riñones y a formación de edema, provocando así la hipervolemia y el mayor estrés sobre el corazón.
- 35 Sistemáticamente, la CHF se asocia con una resistencia vascular periférica anómalamente elevada y está dominada por alteraciones de la circulación que resultan de una alteración intensa de la función del sistema nervioso simpático. Una mayor actividad del sistema nervioso simpático fomenta un círculo vicioso descendente de mayor vasoconstricción arterial (mayor resistencia de los vasos al flujo sanguíneo) seguido por una reducción adicional del gasto cardiaco, provocando incluso mayor disminución del flujo sanguíneo hacia los órganos vitales.
- 40 En la CHF, por medio del mecanismo de vasoconstricción explicado anteriormente, el corazón y el sistema circulatorio reducen drásticamente el flujo sanguíneo hacia los riñones. Durante la CHF, los riñones reciben un orden procedente de los centros nerviosos superiores a través de vías neuronales y mensajeros hormonales de retener fluido y sodio en el organismo. En respuesta a estrés sobre el corazón, los centros nerviosos ordenan a los riñones que reduzcan sus funciones de filtración. Aunque a corto plazo estas órdenes pueden ser beneficiosas, si estas órdenes continúan durante horas y días pueden poner en peligro la vida la persona o hacer a la persona dependiente de un riñón artificial de por vida al hacer que los riñones dejen de funcionar.
- 45 Cuando los riñones no filtran del todo la sangre, se retiene una enorme cantidad de fluido en el organismo, lo que da como resultado hinchazón (retención de fluido en tejidos) y aumenta la carga de trabajo del corazón. El fluido puede penetrar en los pulmones y el paciente padece disnea. Este extraño fenómeno autodestructivo se explica con la mayor probabilidad por los efectos de los mecanismos compensatorios normales del organismo que perciben incorrectamente la baja tensión arterial crónica de la CHF como signo de alteración temporal, tal como una hemorragia.
- 50 En una situación aguda, el organismo trata de proteger sus órganos más vitales, el cerebro y el corazón, de los

5 peligros de la falta de oxígeno. Se envían órdenes a través de vías y mensajeros neuronales y hormonales. Estas órdenes tienen el objetivo de mantener la tensión arterial hacia el cerebro y el corazón, que el organismo considera los órganos más vitales. El cerebro y el corazón no pueden soportar una baja perfusión durante un periodo de tiempo sustancial. Se producirá como resultado un accidente cerebrovascular o una parada cardiaca si la tensión arterial hacia estos órganos se reduce hasta niveles inaceptables. Otros órganos, tales como los riñones, pueden resistir periodos de isquemia algo más largos sin sufrir daño a largo plazo. Por consiguiente, el organismo sacrifica el suministro de sangre a esos otros órganos en favor del cerebro y el corazón.

10 El deterioro hemodinámico que resulta de la CHF activa varios sistemas neurohormonales, tales como el sistema de renina-angiotensina-aldosterona, el sistema simpático-adrenal y la liberación de vasopresina. A medida que los riñones padecen una mayor vasoconstricción renal, la GFR disminuye y la carga de sodio en el sistema circulatorio aumenta. Simultáneamente, se libera más renina del aparato yuxtaglomerular del riñón. Los efectos combinados de un funcionamiento del riñón reducido incluyen una menor carga de sodio glomerular, un aumento mediado por aldosterona en la reabsorción tubular de sodio y una retención en el organismo de sodio y agua. Estos efectos conducen a diversos signos y síntomas del estado de CHF, entre los que se incluyen un corazón más grande, mayor estrés en la pared sistólica, una mayor demanda de oxígeno del miocardio y la formación de edema basándose en la retención de fluido y sodio en el riñón. Por consiguiente, una reducción sostenida en el flujo sanguíneo renal y la vasoconstricción es directamente responsable de causar la retención de fluidos asociada con la CHF.

20 La CHF es progresiva, y a día de hoy, incurable. Las limitaciones de la terapia farmacológica y su incapacidad para invertir o incluso detener el deterioro de pacientes con CHF son claras. Las terapias quirúrgicas son eficaces en algunos casos, pero limitadas a la población de pacientes en fase terminal debido al riesgo asociado y al coste. Además, el importante papel desempeñado por los riñones en el deterioro de pacientes con CHF no se afronta adecuadamente mediante las terapias quirúrgicas actuales.

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

30 La experiencia con trasplantes de riñón en humanos riñón proporcionó una evidencia inicial del papel del sistema nervioso en la función renal. Se observó que tras un trasplante, cuando todos los nervios del riñón estaban totalmente cortados, el riñón aumentaba la excreción de agua y sodio. Este fenómeno también se observó en animales cuando se cortaban o destruían químicamente los nervios renales. El fenómeno se denominó "diuresis por desnervación" ya que la desnervación actuaba sobre un riñón de manera similar a una medicación diurética. Más tarde se encontró que la "diuresis por desnervación" estaba asociada con la vasodilatación del sistema arterial renal que conducía a un mayor flujo sanguíneo a través del riñón. Esta observación se confirmó por la observación en animales de que al reducir la tensión arterial que se proporciona a los riñones se invertía la "diuresis por desnervación".

40 También se observó que tras varios meses después de la cirugía de trasplante en casos satisfactorios, la "diuresis por desnervación" en los receptores del trasplante cesaba y la función renal volvía a la normalidad. Originalmente, se pensó que la "diuresis renal" era un fenómeno transitorio y que los nervios que conducían señales desde el sistema nervioso central al riñón no eran esenciales para la función renal. Descubrimientos posteriores sugirieron que los nervios renales tenían una profunda capacidad para regenerarse y que la inversión de la "diuresis por desnervación" podía atribuirse al crecimiento de nuevas fibras nerviosas que proporcionaban a los riñones los estímulos necesarios.

50 Otro espectro de investigación se centró en el papel del control nervioso de la secreción de la hormona renina por el riñón. Tal como se comentó anteriormente, la renina es una hormona responsable del "círculo vicioso" de la vasoconstricción y la retención de agua y sodio en pacientes con insuficiencia cardiaca. Se demostró que un aumento o una disminución en la actividad de los nervios simpáticos renales producían aumentos y disminuciones paralelos en la tasa de secreción de renina por el riñón, respectivamente.

55 En resumen, se conoce a partir de la experiencia clínica y el amplio espectro de investigación en animales que un aumento en la actividad de los nervios simpáticos renales conduce a la vasoconstricción de vasos sanguíneos que riegan el riñón, un menor flujo sanguíneo renal, una menor eliminación de agua y sodio del organismo, y una mayor secreción de renina. También se conoce que la reducción de la actividad de los nervios simpáticos renales, por ejemplo, a través de desnervación, puede invertir estos procesos.

Se ha establecido en modelos animales que el estado de insuficiencia cardiaca da como resultado una estimulación simpática anómalamente alta del riñón. Este fenómeno se relacionó con los nervios sensoriales que conducen señales desde los barorreceptores hasta el sistema nervioso central. Los barorreceptores están presentes en las diferentes ubicaciones del sistema vascular. Existen potentes relaciones entre barorreceptores en las arterias

carótidas (que suministran sangre arterial al cerebro) y el estímulo nervioso simpático a los riñones. Cuando la tensión arterial se redujo repentinamente en animales de experimentación con insuficiencia cardiaca, el tono simpático aumentó. No obstante, probablemente el barorreflexo normal no es el único responsable de la actividad elevada de los nervios renales en pacientes con CHF crónica. Si se exponen a un nivel reducido de tensión arterial durante un periodo prolongado, los barorreceptores normalmente "se reinician", es decir, vuelven a un nivel inicial de actividad, hasta que se introduce una nueva alteración. Por tanto, se cree que en pacientes con CHF crónica, los componentes del sistema nervioso autónomo responsables del control de la tensión arterial y del control nervioso de la función renal se vuelven anómalos. Los mecanismos exactos que provocan esta anomalía no se entienden del todo, pero sus efectos sobre el estado global de los pacientes con CHF son profundamente negativos.

La nefropatía terminal es otro estado controlado al menos parcialmente por la actividad neural renal. Ha habido un drástico aumento de pacientes con ESRD debido a la nefropatía diabética, la glomerulonefritis crónica y la hipertensión no controlada. La insuficiencia renal crónica progresa lentamente hacia ESRD, la CRF representa un periodo crítico en la evolución de la ESRD. Los signos y síntomas de la CRF son inicialmente menores, pero en el transcurso de 2-5 años, se vuelven progresivos e irreversibles. Aunque se ha avanzado algo en la lucha contra la progresión hacia, y las complicaciones de, la ESRD, los beneficios clínicos de las intervenciones existentes siguen siendo limitados.

Se conoce desde hace varias décadas que las nefropatías de diversa etiología (hipotensión, infección, traumatismo, enfermedad autoinmunitaria, etc.) pueden conducir al síndrome de CRF caracterizado por hipertensión sistémica, proteinuria (exceso de proteínas que se filtran de la sangre a la orina) y un descenso progresivo de la GFR, dando como resultado en última instancia ESRD. Estas observaciones sugieren que la CRF progresa por medio de una vía común de mecanismos y que las intervenciones terapéuticas que inhiben esta vía común pueden ser satisfactorias para ralentizar la tasa de progresión de la CRF independientemente del motivo causante.

Para iniciar el círculo vicioso de la CRF, un ataque inicial al riñón provoca la pérdida de algunas nefronas. Para mantener la GFR normal, se produce una activación de mecanismos renales y sistémicos compensatorios dando como resultado un estado de hiperfiltración en las nefronas restantes. Sin embargo, finalmente el número cada vez mayor de nefronas "sobreeplotadas" y dañadas por la hiperfiltración se pierden. En algún punto, se pierde un número suficiente de nefronas de modo que ya no puede mantenerse la GFR normal. Estos cambios patológicos de la CRF producen un empeoramiento de la hipertensión sistémica, y por tanto una alta presión glomerular y una mayor hiperfiltración. Una mayor hiperfiltración glomerular y permeabilidad en la CRF fuerza una mayor cantidad de proteína desde la sangre, a través del glomérulo y hacia los túbulos renales. Esta proteína es directamente tóxica para los túbulos y conduce a una pérdida adicional de nefronas, lo que aumenta la tasa de progresión de la CRF. Este círculo vicioso de la CRF continúa a medida que la GFR disminuye con la pérdida de nefronas adicionales lo que conduce a más hiperfiltración y finalmente a ESRD con la necesidad de diálisis. Clínicamente, se ha mostrado que la hipertensión y el exceso de filtración de proteínas son dos factores determinantes principales en la tasa de progresión de la CRF a ESRD.

Aunque se conocía clínicamente con anterioridad, no fue hasta la década de 1980 cuando se identificó el vínculo fisiológico entre hipertensión, proteinuria, pérdida de nefronas y CRF. En la década de 1990 se dilucidó el papel de la actividad del sistema nervioso simpático. Señales aferentes que surgen de los riñones dañados debido a la activación de mecanorreceptores y quimiorreceptores estimulan zonas del cerebro responsables del control de la tensión arterial. En respuesta, el cerebro aumenta la estimulación simpática a nivel sistémico, dando como resultado una mayor tensión arterial principalmente mediante vasoconstricción de los vasos sanguíneos. Cuando la estimulación simpática elevada llega al riñón a través de las fibras nerviosas simpáticas eferentes, produce efectos perjudiciales importantes de dos formas. Los riñones se dañan por la toxicidad renal directa debida a la liberación de neurotransmisores simpáticos (tales como la norepinefrina) en los riñones de manera independiente de la hipertensión. Además, la secreción de renina que activa angiotensina II aumenta, lo que aumenta la vasoconstricción sistémica y agrava la hipertensión.

A lo largo del tiempo, el daño a los riñones conduce a un aumento adicional de señales simpáticas aferentes del riñón al cerebro. La angiotensina II elevada facilita adicionalmente la liberación renal interna de neurotransmisores. Por tanto se cierra el bucle de realimentación, lo que acelera el deterioro de los riñones.

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

Sumario

La presente invención proporciona métodos y aparatos para la neuromodulación renal (por ejemplo, desnervación) usando un campo eléctrico pulsado (PEF). Diversos aspectos de la invención aplican un campo eléctrico pulsado para efectuar electroporación y/o electrofusión en nervios renales, otras fibras nerviosas que contribuyen a la función neural renal, u otras características neurales. Diversas realizaciones de la invención son dispositivos intravasculares para inducir la neuromodulación renal. Los aparatos y métodos descritos en el presente documento pueden utilizar cualquier señal eléctrica o parámetros de campo adecuados que logren la neuromodulación, incluyendo la

desnervación, y/o que creen de otro modo un efecto electroporativo y/o de electrofusión. Por ejemplo, la señal eléctrica puede incorporar un campo eléctrico pulsado en nanosegundos (nsPEF) y/o un PEF para efectuar electroporación. Una realización específica comprende aplicar un primer ciclo de electroporación por PEF seguido por un segundo ciclo de electroporación por nsPEF para inducir apoptosis en cualquier célula que quede intacta tras el tratamiento con PEF, o viceversa. Una realización alternativa comprende fusionar células nerviosas aplicando un PEF de manera que se espera reducir o eliminar la capacidad de los nervios de conducir impulsos eléctricos. Cuando los métodos y aparatos se aplican a los nervios renales y/o a otras fibras nerviosas que contribuyen a funciones neurales renales, los presentes inventores creen que la diuresis aumentará y/o se controlará la tensión arterial de manera que se prevendrá o tratará la CHF, la hipertensión, las enfermedades del sistema renal y otras anomalías renales.

Diversos aspectos de realizaciones particulares pueden conseguir tales resultados seleccionando parámetros adecuados para los PEF y/o nsPEF. Los parámetros de campo eléctrico pulsado pueden incluir, aunque no se limitan a, intensidad de campo, ancho de pulso, la forma del pulso, el número de pulsos y/o el intervalo entre pulsos (por ejemplo, ciclo de trabajo). Las intensidades de campo adecuadas incluyen, por ejemplo, intensidades de hasta aproximadamente 10.000 V/cm. Los anchos de pulso adecuados incluyen, por ejemplo, anchos de hasta aproximadamente 1 segundo. Las formas adecuadas de la forma de onda del pulso incluyen, por ejemplo, formas de onda de CA, ondas sinusoidales, ondas de coseno, combinaciones de ondas de seno y coseno, formas de onda de CC, formas de onda de CA desplazadas a CC, formas de onda de RF, ondas cuadradas, ondas trapezoidales, ondas de decaimiento exponencial, combinaciones de las mismas, etc. Los números de pulsos adecuados incluyen, por ejemplo, al menos un pulso. Los intervalos de pulso adecuados incluyen, por ejemplo, intervalos de menos de aproximadamente 10 segundos. Puede usarse cualquier combinación de estos parámetros según se desee. Estos parámetros se proporcionan con fines de ilustración y en ningún caso deben considerarse limitativos. Resultarán evidentes parámetros de forma de onda adicionales y alternativos.

Diversas realizaciones se refieren a sistemas intravasculares percutáneos para proporcionar desnervación de larga duración para minimizar la expansión del infarto de miocardio agudo ("AMI") y para ayudar a prevenir la aparición de cambios morfológicos que se asocian con la insuficiencia cardiaca congestiva. Por ejemplo, una realización de la invención comprende tratar un paciente por un infarto, por ejemplo, mediante angioplastia coronaria y/o endoprótesis, y realización de un procedimiento de desnervación renal mediante campo eléctrico pulsado intraarterial bajo guiado fluoroscópico. Alternativamente, la terapia con PEF puede administrarse en una sesión independiente poco después de haber estabilizado el AMI. La neuromodulación renal también puede usarse como terapia complementaria a procedimientos quirúrgicos renales. En estas realizaciones, se espera que el aumento previsto de diuresis y/o control de la tensión arterial que proporciona la terapia con PEF renal reduzca la carga sobre el corazón para inhibir la expansión del infarto y prevenir la CHF.

Diversas realizaciones de sistemas de campo eléctrico pulsado intravasculares descritos en el presente documento pueden desnervar o reducir la actividad de inervación renal inmediatamente tras el infarto, o en cualquier momento con posterioridad, sin dejar un implante permanente en el paciente. Se espera que estas realizaciones aumenten la diuresis y/o el control de la tensión arterial durante un periodo de varios meses durante los cuales el corazón del paciente puede sanar. Si se determina que una neuromodulación repetida y/o crónica será beneficiosa tras este periodo de sanación, puede repetirse el tratamiento con PEF renal según sea necesario.

Además de tratar eficazmente el AMI, también se espera que diversas realizaciones de sistemas descritos en el presente documento traten la CHF, la hipertensión, la insuficiencia renal y otras nefropatías o enfermedades cardio-renales influidas o afectadas por una mayor actividad nerviosa simpática renal. Por ejemplo, los sistemas pueden usarse para tratar la CHF en cualquier momento haciendo avanzar el sistema de PEF hasta un sitio de tratamiento a través de una estructura vascular y después aplicando una terapia con PEF al sitio de tratamiento. Esto puede modificar, por ejemplo, un nivel de descarga de fluidos.

Realizaciones de sistemas de PEF intravasculares descritos en el presente documento pueden usarse de manera similar a catéteres para angioplastia o electrofisiología ampliamente conocidos en la técnica. Por ejemplo, puede conseguirse un acceso arterial mediante una técnica de Seldinger convencional, y opcionalmente puede colocarse una cubierta arterial para proporcionar un acceso de catéter. Puede hacerse avanzar un hilo guía a través de la vasculatura y hasta el interior de la arteria renal del paciente, y después puede hacerse avanzar un PEF intravascular sobre el hilo guía y/o a través de la cubierta hasta el interior de la arteria renal. La cubierta puede colocarse opcionalmente antes de insertar el catéter de PEF o hacerse avanzar junto con el catéter de PEF de manera que la cubierta cubre parcial o completamente el catéter. Alternativamente, el catéter de PEF puede hacerse avanzar directamente a través de la vasculatura sin usar un hilo guía y/o introducirse y hacerse avanzar por el interior de la vasculatura sin cubierta.

Además de la colocación arterial, el sistema de PEF puede colocarse dentro de una vena. Puede conseguirse un acceso venoso, por ejemplo, mediante un enfoque yugular. Los sistemas de PEF pueden utilizarse, por ejemplo, dentro de la arteria renal, dentro de la vena renal o dentro tanto de la arteria renal como de la vena renal para facilitar una desnervación más completa.

Una vez colocado el catéter de PEF dentro del vaso en una ubicación deseada con respecto a las neuronas diana,

se estabiliza dentro del vaso (por ejemplo se sujeta contra la pared del vaso) y se suministra energía al nervio o neuronas diana. En una variación, se suministra energía de RF pulsada a la diana para crear un bloqueo nervioso no térmico, reducir la señalización neural, o modular de otro modo la actividad neural. Alternativa o adicionalmente pueden emplearse enfriamiento, tratamiento criogénico, RF térmica, microondas térmicas o no térmicas, ultrasonidos enfocados o no enfocados, CC térmica o no térmica, así como cualquier combinación de los mismos para reducir o controlar de otro modo la señalización neuronal.

En aún otras realizaciones de la invención, pueden seleccionarse como diana otras estructuras nerviosas no renales desde el interior de los conductos arteriales o venosos además, o en lugar, las estructuras nerviosas renales. Por ejemplo, puede hacerse navegar un catéter de PEF por la aorta o la vena cava y llevarse hasta situarse junto a diversas estructuras nerviosas para tratar otros estados o aumentar el tratamiento de estados renal-cardíacos. Por ejemplo, de esta manera es posible acceder a ganglios nerviosos de la cadena simpática lumbar y modularlos, bloquearlos o extirparlos, etc.

Diversas realizaciones de los sistemas de PEF pueden bloquear por completo o desnervar las estructuras nerviosas diana, o los sistemas de PEF pueden modular de otro modo la actividad nerviosa renal. A diferencia de un bloqueo nervioso total tal como la desnervación, otra neuromodulación produce un cambio incompleto en el nivel de actividad nerviosa renal entre el/los riñón/riñones y el resto del organismo. Por consiguiente, variando los parámetros de campo eléctrico pulsado se producirán diferentes efectos sobre la actividad nerviosa.

En una realización de un sistema de campo eléctrico pulsado intravascular, el dispositivo incluye uno o más electrodos que están configurados para entrar físicamente en contacto con una región diana de una vasculatura renal para el suministro de un 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 puede colocarse en la vasculatura renal mientras se encuentra en una configuración de perfil bajo. La sección expansible puede expandirse entonces hasta entrar en contacto con la superficie interna de la pared del vaso. Alternativamente, el catéter puede tener uno o más electrodos helicoidales expansibles. Por ejemplo, pueden colocarse un primer y un segundo electrodo expansible dentro del vaso a una distancia deseada uno de otro para proporcionar un electrodo activo y un electrodo de retorno. Los electrodos expansibles pueden comprender materiales con memoria de forma, balones inflables, mallas expansibles, sistemas articulados y otros tipos de dispositivos que pueden expandirse de manera controlada. Los sistemas articulados expansibles adecuados incluyen cestas expansibles, que tienen una pluralidad de hilos con memoria de forma o hipotubos ranurados, y/o anillos expansibles. Además, los electrodos expansibles pueden ser electrodos de contacto de punta dispuestos a lo largo de una parte de balón de un catéter.

Otras realizaciones de sistemas de campo eléctrico pulsado incluyen electrodos que no entran físicamente en contacto con la pared del vaso. La energía de RF, tanto la energía térmica tradicional como la RF pulsada relativamente no térmica, son ejemplos de campos eléctricos pulsados que pueden conducirse al interior del tejido que va a tratarse a corta distancia del propio tejido. También pueden usarse otros tipos de campos eléctricos pulsados en situaciones en las que los electrodos no entran físicamente en contacto con la pared del vaso. Como tales, los campos eléctricos pulsados pueden aplicarse directamente al nervio mediante contacto físico entre los contactos de los electrodos y la pared del vaso u otro tejido, o los campos eléctricos pulsados pueden aplicarse indirectamente al nervio sin poner físicamente en contacto los contactos de los electrodos con la pared del vaso. Por consiguiente, el término "contacto con el nervio" incluye el contacto físico de un elemento del sistema con el nervio y/o tejido próximo al nervio, y también contacto eléctrico solo sin entrar físicamente en contacto con 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 otro modo los electrodos de la pared del vaso. El elemento de centrado puede comprender, por ejemplo, un balón o una cesta expansible. Pueden colocarse uno o más electrodos sobre un cuerpo central del elemento de centrado, ya sea alineados longitudinalmente con el elemento o colocados a cada lado del elemento. Al utilizar un catéter de balón, el balón inflado puede actuar como aislante de mayor impedancia para orientar o dirigir un campo eléctrico pulsado a lo largo de una trayectoria de flujo eléctrico deseada. Como resultará evidente, pueden utilizarse aislantes alternativos.

En otra realización 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 dentro del vaso pero separado de la pared del vaso. Por ejemplo, puede usarse un electrodo helicoidal expansible en combinación con un electrodo dispuesto de manera centrada para proporcionar un par de electrodos bipolares de este tipo.

En aún otra realización, una posición radial de uno o más electrodos con respecto a la pared de un vaso puede alterarse dinámicamente para enfocar el campo eléctrico pulsado suministrado por el/los electrodo(s). En aún otra variación, los electrodos pueden estar configurados para pasar parcial o completamente a través de la pared del vaso. Por ejemplo, el/los electrodo(s) puede(n) colocarse dentro de la vena renal, después hacerse pasar a través de la pared de la vena renal hasta el interior del espacio perivascular de manera que rodea(n) al menos parcialmente la arteria y/o la vena renal antes de suministrar un campo eléctrico pulsado.

Realizaciones bipolares de la presente invención pueden estar configuradas para un movimiento o funcionamiento dinámico con respecto a una separación entre los electrodos activo y de masa para lograr un tratamiento por una

5 distancia, volumen u otra dimensión deseada. Por ejemplo, pueden disponerse una pluralidad de electrodos de manera que un par bipolar de electrodos pueden moverse longitudinalmente uno con respecto a otro para ajustar la distancia de separación entre los electrodos y/o para alterar la ubicación de tratamiento. Una realización específica incluye un primer electrodo acoplado a un catéter y un segundo electrodo móvil que puede moverse por una luz del catéter. En realizaciones alternativas, un primer electrodo puede unirse a un catéter y un segundo electrodo puede unirse a un dispositivo suministrado de manera endoluminal de manera que el primer y el segundo electrodo pueden recolocarse un con respecto a otro para alterar una distancia de separación entre los electrodos. Tales realizaciones pueden facilitar el tratamiento de una variedad de anatomías de la vasculatura renal.

10 Cualquiera de las realizaciones de la presente invención descritas en el presente documento puede configurarse opcionalmente para infundir agentes a la zona de tratamiento antes, durante o después de la aplicación de energía. Los agentes infundidos pueden seleccionarse para mejorar o modificar el efecto neuromodulatorio de la aplicación de energía. Los agentes también pueden proteger o desplazar temporalmente células no diana y/o facilitar la visualización.

15 Diversas realizaciones de la presente invención pueden comprender detectores u otros elementos que facilitan la identificación de ubicaciones para el tratamiento y/o que miden o confirman el éxito del tratamiento. Por ejemplo, el sistema puede estar configurado para suministrar también formas de onda de estimulación y monitorizar parámetros fisiológicos que se sabe que responden a la estimulación de los nervios renales. Basándose en los resultados de los parámetros monitorizados, el sistema puede determinar la ubicación de nervios renales y/o si se ha producido desnervación. Los detectores para monitorizar tales respuestas fisiológicas incluyen, por ejemplo, elementos
20 Doppler, termopares, sensores de presión y modalidades de obtención de imágenes (por ejemplo, fluoroscopia, ecografía intravascular, etc.). Alternativamente, puede monitorizarse la electroporación usando directamente, por ejemplo, tomografía de impedancia eléctrica ("EIT") u otras mediciones de impedancia eléctrica. Resultarán videntes técnicas y elementos de monitorización adicionales. Tal(es) detector(es) puede(n) estar integrado(s) en los sistemas de PEF o puede(n) ser elementos independientes.

25 Aún otras realizaciones específicas 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 que superan en gran medida sus dimensiones laterales (por ejemplo, diámetro). Alineando un campo eléctrico de modo que la direccionalidad de propagación del campo afecte de manera preferencial al aspecto longitudinal de la célula en lugar de al aspecto lateral de la célula, se espera que puedan usarse menores
30 intensidades de campo para destruir o inutilizar células diana. Se espera que esto conserve la vida de la batería de dispositivos implantables, reduzca los efectos secundarios sobre estructuras adyacentes y mejore de otro modo la capacidad de modular la actividad neural de células diana.

Otras realizaciones de la invención se refieren a aplicaciones en las que las dimensiones longitudinales de células en tejidos superpuestos o subyacentes al nervio son transversales (por ejemplo, ortogonales o formando de otro modo un ángulo) con respecto a la dirección longitudinal de las células nerviosas. Otro aspecto de estas
35 realizaciones se alinear la direccionalidad del PEF de manera 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 del músculo liso arterial son normalmente células alargadas que rodean la circunferencia arterial en una orientación generalmente en espiral de modo que sus dimensiones más largas son circunferenciales en lugar de discurrir longitudinalmente a lo largo de la arteria. Los nervios del plexo renal, por otro lado, discurren a lo largo del exterior de la arteria generalmente en la dirección longitudinal de la arteria. Por tanto, se espera que aplicar un PEF que está generalmente alineado con la dirección longitudinal de la arteria provoque de manera preferencial electroporación en las células nerviosas diana sin afectar al menos a parte de las células del músculo liso arterial no diana en la misma medida. Esto puede permitir una desnervación preferencial de células nerviosas (células diana) en la región de la
40 adventicia o periarterial desde un dispositivo intravascular sin afectar a las células del músculo liso del vaso en una medida indeseable.

Breve descripción de los dibujos

Diversas realizaciones de la presente invención resultarán evidentes al considerar la siguiente descripción detallada, tomada junto con los dibujos adjuntos, en los que caracteres de referencia similares se refieren a partes similares en
50 todos ellos, y en los que:

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

La figura 2 es una vista de detalle esquemática que muestra la ubicación de los nervios renales con respecto a la arteria renal.

La figuras 3A y 3B son vistas esquemáticas lateral y de extremo, respectivamente, que ilustran el sentido de flujo de la corriente eléctrica para afectar selectivamente a los nervios renales.
55

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

- La figura 5 es una vista lateral esquemática, parcialmente en sección, de un dispositivo intravascular que tiene un par de electrodos helicoidales de expansión dispuestos a una distancia deseada uno de otro según otra realización de la invención.
- 5 La figura 6 es una vista lateral esquemática, parcialmente en sección, de un dispositivo intravascular que tiene un primer electrodo sobre un balón expansible y un segundo electrodo sobre un cuerpo de catéter según otra realización de la invención.
- La figura 7 es una vista lateral esquemática, parcialmente en sección, de un dispositivo intravascular que tiene un primer electrodo de expansión suministrado a través de la luz de un catéter y un segundo electrodo complementario llevado por el catéter según otra realización de la invención.
- 10 La figura 8 es una vista lateral esquemática, parcialmente en sección, de un dispositivo intravascular que tiene una cesta expansible y una pluralidad de electrodos en la cesta según otra realización de la invención.
- La figura 9 es una vista de detalle esquemática del aparato de la figura 8 que ilustra una realización de los electrodos según otra realización de la invención.
- 15 La figura 10 es una vista lateral esquemática, parcialmente en sección, de un dispositivo intravascular que tiene electrodos de anillo expansibles para entrar en contacto con la pared del vaso y un elemento aislante opcional según otra realización de la invención.
- La figuras 11A-11C son vistas de detalle esquemáticas de realizaciones de diferentes arrollamientos para los electrodos de anillo de la figura 10.
- 20 La figura 12 es una vista lateral esquemática, parcialmente en sección, de un dispositivo intravascular que tiene electrodos de anillo de la figura 10 con los arrollamientos mostrados en la figuras 11A-11C.
- La figura 13 es una vista lateral esquemática, parcialmente en sección, de un dispositivo intravascular que tiene un electrodo de anillo y un electrodo suministrado luminalmente según otra realización de la invención.
- La figura 14 es una vista lateral esquemática, parcialmente en sección, de un dispositivo intravascular que tiene un catéter de balón y electrodos de contacto de punta expansibles dispuestos de manera proximal y distal con respecto al balón según otra realización de la invención.
- 25 La figura 15 es una vista lateral esquemática de un dispositivo intravascular que tiene un catéter de balón y electrodos dispuestos de manera proximal y distal con respecto al balón según otra realización de la invención.
- Las figuras 16A y 16B son vistas laterales esquemáticas, parcialmente en sección, que ilustran las fases de un método de uso del aparato de la figura 15 según una realización de la invención.
- 30 La figura 17 es una vista lateral esquemática de un dispositivo intravascular que tiene un catéter de balón y una pluralidad de electrodos que pueden accionarse dinámicamente según otra realización de la invención.
- La figura 18 es una vista lateral esquemática de un dispositivo intravascular que tiene un electrodo distal desplegado a través de una luz del catéter de balón según otra realización de la invención.
- 35 La figuras 19A y 19B son vistas laterales, parcialmente en sección, que ilustran métodos de uso del dispositivo intravascular mostrado en la figura 18 para modular la actividad neural renal en pacientes con diversas vasculaturas renales.
- La figura 20 es una vista lateral, parcialmente en sección, que ilustra un dispositivo intravascular que tiene una pluralidad de electrodos dispuestos a lo largo del cuerpo de, y en línea con, un elemento de centrado según otra realización de la invención.
- 40 La figura 21 es una vista lateral, parcialmente en sección, que ilustra un dispositivo intravascular que tiene electrodos configurados para recolocar radialmente de manera dinámica para facilitar el enfocado de un campo eléctrico pulsado según otra realización de la invención.
- La figura 22 es una vista lateral, parcialmente en sección, de un dispositivo intravascular que tiene un catéter de infusión/aspiración según otra realización de la invención.
- 45 Las figuras 23A-23C son, respectivamente, una vista lateral, parcialmente en sección, y vistas en sección transversal a lo largo de la línea de corte A--A de la figura 23A, que ilustran un método de uso de un dispositivo intravascular según una realización de la invención configurado para hacer pasar electrodo(s) al menos parcialmente a través de la pared del vaso.
- 50 Las figuras 24A y 24B son vistas laterales, parcialmente en sección, que ilustran un dispositivo intravascular que tiene detectores para medir o monitorizar la eficacia del tratamiento según otra realización de la invención.

Descripción detallada

A. Visión general

La presente invención se refiere a métodos y aparatos para la neuromodulación renal y/u otra neuromodulación. Más particularmente, la presente invención se refiere a métodos y aparatos para la neuromodulación renal usando un campo eléctrico pulsado para efectuar electroporación o electrofusión. Tal como se usa en el presente documento, la electroporación y la electroporación son métodos de manipulación de la membrana celular o aparatos intracelulares. Por ejemplo, pulsos breves de alta energía hacen que se abran poros en las membranas celulares. La magnitud de la porosidad en la membrana celular (por ejemplo, tamaño y número de poros) y la duración de los poros (por ejemplo, temporal o permanente) dependen de la intensidad de campo, el ancho de pulso, el ciclo de trabajo, la orientación del campo, el tipo de célula y otros parámetros. En general, los poros generalmente se cerrarán de manera espontánea al interrumpir campos de intensidad menor o anchos de pulso más cortos (definido en el presente documento como "electroporación reversible"). Cada tipo de célula tiene un umbral crítico por encima del cual los poros no se cierran de manera que la formación de poros ya no es reversible; este resultado se define como "electroporación irreversible", "rotura irreversible" o "daño irreversible". En este punto, la membrana celular se rompe y/o se producen desequilibrios químicos irreversibles provocados por la alta porosidad. Esta alta porosidad puede ser el resultado de un único orificio grande y/o de una pluralidad de orificios más pequeños. Determinados tipos de parámetros de energía de electroporación apropiados también para su uso en neuromodulación renal son pulsos de alta tensión con una duración de orden inferior a los microsegundos (campos eléctricos pulsados en nanosegundos, o nsPEF) que pueden dejar la membrana celular intacta, pero alterar el aparato intracelular o la función de la célula de maneras que provocan la muerte o alteración celular. Se ha mostrado que determinadas aplicaciones de nsPEF provocan muerte celular al inducir apoptosis, o muerte celular programada, en lugar de muerte celular aguda. Asimismo, el término "que comprende" se usa a lo largo de todo el documento con el significado de que incluye al menos la característica mencionada de manera que no se descarta cualquier número mayor de la misma característica y/o características de tipos adicionales.

Diversas realizaciones de la presente invención proporcionan dispositivos intravasculares para inducir neuromodulación renal, tal como un cambio temporal en los nervios diana que se disipa con el tiempo, un control continuo sobre la función neural y/o desnervación. Los aparatos y métodos descritos en el presente documento pueden utilizar cualquier señal eléctrica o parámetros de campo adecuados, por ejemplo, cualquier campo eléctrico, que consiga la neuromodulación deseada (por ejemplo, efecto electroporativo). Para entender mejor las estructuras de los dispositivos intravasculares y los métodos de uso de estos dispositivos para la neuromodulación, es útil entender la anatomía renal en seres humanos.

B. Realizaciones seleccionadas de métodos para la neuromodulación

Haciendo referencia ahora a la figura 1, la anatomía renal humana incluye riñones K a los que se les suministra sangre oxigenada mediante las arterias renales RA, que están conectadas al corazón mediante la aorta abdominal AA. La sangre desoxigenada fluye desde los riñones hasta el corazón a través de las venas renales RV y la vena cava inferior IVC. La figura 2 ilustra una parte de la anatomía renal en mayor detalle. Más específicamente, la anatomía renal también incluye nervios renales RN que se extienden longitudinalmente a lo largo de la dimensión longitudinal L de la arteria renal RA generalmente dentro de la adventicia de la arteria. La arteria renal RA tiene células de músculo liso SMC que rodean la espiral de la circunferencia arterial alrededor del eje angular θ de la arteria, es decir, alrededor de la circunferencia de la arteria. Las células de músculo liso de la arteria renal tienen por consiguiente una dimensión longitudinal o más larga que se extiende de manera transversal (es decir, no paralela) a la dimensión longitudinal de la arteria renal. La desalineación de las dimensiones longitudinales de los nervios renales y las células de músculo liso se define como "desalineación celular".

Haciendo referencia a la figura 3, la desalineación celular de los nervios renales y las células de músculo liso puede aprovecharse para afectar selectivamente a las células nerviosas renales con un efecto reducido sobre las células de músculo liso. Más específicamente, dado que células más grandes requieren menos energía para superar el umbral de irreversibilidad de la electroporación, diversas realizaciones de electrodos de la presente invención están configuradas para alinear al menos una parte de un campo eléctrico generado por los electrodos con o próximo a las dimensiones más largas de las células que van a verse afectadas. En realizaciones específicas, el dispositivo intravascular tiene electrodos configurados para crear un campo eléctrico alineado con o próximo a la dimensión longitudinal de la arteria renal RA para afectar a los nervios renales RN. Mediante la alineación de un campo eléctrico de modo que el campo afecta de manera preferencial al aspecto longitudinal de la célula en lugar de al aspecto diametral o radial de la célula, pueden usarse intensidades de campo más bajas para necrosar las células. Tal como se mencionó anteriormente, se espera que esto reduzca el consumo de energía y mitigue los efectos sobre células no diana en el campo eléctrico.

De manera similar, las dimensiones longitudinales o más largas de tejidos superpuestos o subyacentes al nervio diana son ortogonales o de otro modo están fuera del eje (por ejemplo, son transversales) con respecto a las dimensiones más largas de las células nerviosas. Por tanto, además de alinear el PEF con las dimensiones longitudinales o más largas de las células diana, el PEF puede propagarse a lo largo de las dimensiones laterales o más cortas de las células no diana (es decir de manera que el PEF se propaga al menos parcialmente de manera no

alineada con células de músculo liso, SMC, no diana). Por tanto, tal como se observa en la figura 3, se espera que aplicar un PEF con líneas de propagación L_i generalmente alineadas con la dimensión longitudinal L de la arteria renal RA provoque de manera preferencial electroporación, electrofusión, desnervación u otra neuromodulación en células de los nervios renales RN diana sin afectar demasiado a las células de músculo liso, SMC, arteriales no diana. El campo eléctrico pulsado puede propagarse en un único plano a lo largo del eje longitudinal de la arteria renal, o puede propagarse en la dirección longitudinal a lo largo de cualquier segmento angular θ dentro de un intervalo de 0° - 360° .

Realizaciones del método mostrado en la figura 3 pueden tener aplicación particular con los métodos y aparatos intravasculares de la presente invención. Por ejemplo, un catéter de PEF situado dentro de la arteria renal puede propagar un campo eléctrico que tiene una parte longitudinal que está alineada para discurrir con la dimensión longitudinal de la arteria en la región de los nervios renales RN y las células de músculo liso SMC de la pared del vaso de modo que la pared de la arteria permanezca al menos sustancialmente intacta mientras se destruyen las células nerviosas externas.

C. Realizaciones de sistemas y métodos adicionales para la neuromodulación

La figura 4 muestra una realización de un aparato de campo eléctrico pulsado intravascular 200 según la presente invención que incluye uno o más electrodos configurados para entrar físicamente en contacto con una región diana dentro de la vasculatura renal y suministrar un campo eléctrico pulsado a través de una pared de la vasculatura. El aparato 200 se muestra dentro de la arteria renal RA de un paciente, aunque puede colocarse en otras ubicaciones intravasculares (por ejemplo, la vena renal). Esta realización del aparato 200 comprende un catéter intravascular 210 que tiene una sección proximal 211a, una sección distal 211b y una pluralidad de electrodos distales 212 en la sección distal 211b. La sección proximal 211a generalmente tiene un conector eléctrico para acoplar el catéter 210 a un generador de pulsos y la sección distal 211b en esta realización tiene una configuración helicoidal. El aparato 200 está eléctricamente acoplado a un generador de campo eléctrico pulsado 100 ubicado de manera proximal y externa con respecto al paciente; los electrodos 212 están eléctricamente acoplados al generador a través del catéter 210. El generador 100 puede utilizarse con cualquier realización de la presente invención descrita a continuación en el presente documento para suministrar un PEF con parámetros de campo deseados. Debe entenderse que los electrodos de las realizaciones descritas a continuación en el presente documento pueden conectarse al generador, incluso aunque el generador no se muestre ni describa explícitamente con cada variación.

La sección helicoidal distal 211b del catéter 210 está configurada para situarse junto a la pared del vaso y poner los electrodos 212 en proximidad estrecha con estructuras nerviosas extravasculares. El paso de la hélice puede variarse para proporcionar una zona de tratamiento más larga, o para minimizar el solapamiento circunferencial de zonas de tratamiento adyacentes con el fin de reducir el riesgo de formación de estenosis. Este cambio de paso puede conseguirse combinando una pluralidad de catéteres de diferentes pasos para formar el catéter 210, o ajustando el paso del catéter 210 mediante el uso de hilos de tracción internos, ajustando mandriles insertados en el catéter, conformando cubiertas situadas sobre el catéter, o mediante cualquier medio adecuado para cambiar el paso o bien *in situ* o bien antes de su introducción en el organismo.

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 bobina conductora formada en o situada sobre la parte helicoidal del catéter 210. Un electrodo común pero segmentado puede formarse, por ejemplo, proporcionando un tubo ranurado ajustado sobre o en el interior de la parte helicoidal del catéter, o conectando eléctricamente una serie de electrodos individuales.

Los electrodos individuales o grupos de electrodos 212 pueden estar configurados para proporcionar una señal bipolar, o todos o un subconjunto de los electrodos pueden usarse juntos en conexión con una masa independiente externa al paciente para uso monopolar (la almohadilla de masa puede situarse, por ejemplo, sobre la pierna del paciente). Los electrodos 212 pueden asignarse dinámicamente para facilitar el suministro de energía monopolar y/o bipolar entre cualquiera de los electrodos y/o entre cualquiera de los electrodos y una masa externa.

El catéter 210 puede suministrarse a la arteria renal RA en una configuración de suministro de perfil bajo dentro de la cubierta 150. Una vez colocado dentro de la arteria, el catéter puede autoexpandirse o puede expandirse activamente, por ejemplo, mediante un hilo de tracción o un balón, para entrar en contacto con una pared interior de la arteria. Entonces puede generarse un campo eléctrico pulsado por el generador de PEF 100, transferirse a través del catéter 210 hasta los electrodos 212 y suministrarse mediante los electrodos 212 a través de la pared de la arteria. En muchas aplicaciones, los electrodos se disponen de modo que el campo eléctrico pulsado está alineado con la dimensión longitudinal de la arteria para modular la actividad neural a lo largo de los nervios renales (por ejemplo, desnervación). Esto puede conseguirse, 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 otra realización de la invención. 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 una distancia deseada dentro de la vasculatura renal de un paciente. Los electrodos 224a-b pueden accionarse de

manera bipolar de manera que un electrodo es un electrodo activo y el otro es un electrodo de retorno. La distancia entre los electrodos puede alterarse según se desee para cambiar la intensidad de 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, tras pasar por la cubierta 150, o los electrodos pueden expandirse activamente hasta entrar en contacto con la pared del vaso, por ejemplo, mediante un balón inflable o mediante hilos de tracción, etc. Preferiblemente los catéteres 222a-b están eléctricamente aislados en zonas distintas de las hélices distales de los electrodos 224a-b.

La figura 6 ilustra un aparato 230 que comprende un catéter de balón 232 que tiene un balón expansible 234, un electrodo helicoidal 236 dispuesto alrededor del balón 234 y un electrodo de cuerpo 238 sobre el cuerpo del catéter 232. El electrodo de cuerpo 238 puede estar ubicado de manera proximal al balón expansible 234 tal como se muestra, o el electrodo de cuerpo 238 puede estar ubicado de manera distal al balón expansible 234.

Cuando el aparato 230 se suministra a un vaso diana, por ejemplo, dentro de la arteria renal RA, el balón expansible 234 y el electrodo helicoidal 236 se disponen en una configuración de suministro de perfil bajo. Tal como se observa en la figura 6, una vez que el aparato se ha colocado según se desea, el balón expansible 234 puede inflarse para poner el electrodo helicoidal 236 en contacto físico con la pared del vaso. En esta realización, el electrodo de cuerpo 238 no entra físicamente en contacto con la pared del vaso.

En la técnica tanto del suministro de energía de RF térmica tradicional como del suministro de energía de RF pulsada relativamente no térmica se conoce ampliamente que la energía puede conducirse hasta el tejido que va a tratarse a una corta distancia del propio tejido. Por tanto, puede apreciarse que "contacto con el nervio" comprende tanto contacto físico de un elemento del sistema con un nervio como contacto eléctrico solo sin contacto físico, o una combinación de ambos. Un elemento de centrado puede proporcionarse opcionalmente para situar los electrodos en una región central del vaso. El elemento de centrado puede comprender, por ejemplo, un balón expansible, tal como el balón 234 del aparato 230, o una cesta expansible tal como se describe continuación en el presente documento. Uno o más electrodos pueden colocarse sobre un cuerpo central del elemento de centrado, ya sea alineados longitudinalmente con el elemento o colocados a un o ambos lados del elemento, al igual que el electrodo de cuerpo 238 del aparato 230. Cuando se utiliza un catéter de balón tal como el catéter 232, el balón inflado puede actuar como aislante de mayor impedancia para dirigir un campo eléctrico pulsado a lo largo de una trayectoria de flujo eléctrico deseada. Como resultará evidente, pueden utilizarse aislantes alternativos.

Como se observa en la figura 6, cuando el electrodo helicoidal 236 entra físicamente en contacto con la pared de arteria renal RA, el generador 100 puede generar un PEF de manera que pasa corriente entre el electrodo helicoidal 236 y el electrodo de cuerpo 238 de manera bipolar. El PEF viaja entre los electrodos a lo largo de las líneas Li que generalmente se extienden a lo largo de la dimensión longitudinal de la arteria. El balón 234 aísla localmente y/o aumenta la impedancia dentro del vaso del paciente de manera que el PEF viaja por la pared del vaso entre los electrodos helicoidal y de cuerpo. Esto enfoca la energía para mejorar la deservación y/u otra neuromodulación de los nervios renales del paciente, por ejemplo, mediante electroporación irreversible.

La figura 7 ilustra un aparato 240 similar a los mostrados en las figuras 4-6 según otra realización de la invención. El aparato 240 comprende un catéter de balón 242 que tiene un balón expansible 244 y un electrodo de cuerpo 246 ubicado de manera proximal al balón expansible 244. El aparato 240 comprende además un electrodo helicoidal expansible 248 configurado para suministrarse a través de una luz 243 de hilo guía del catéter 242. El electrodo helicoidal 248 mostrado en la figura 7 es de autoexpansión.

Como se observa en la figura 7, tras la colocación del catéter 242 en un vaso diana (por ejemplo la arteria renal RA), el balón 244 se infla hasta entrar en contacto con la pared del vaso para mantener el electrodo de cuerpo 246 en una ubicación deseada dentro del vaso y para aislar o aumentar la impedancia del interior del vaso. El balón 244 está generalmente configurado para centrar también el electrodo de cuerpo 246 dentro del vaso o separar de otro modo el electrodo de cuerpo de la pared del vaso una distancia deseada. Tras inflar el balón 244, el electrodo helicoidal 248 se empuja por la luz 243 hasta que el electrodo helicoidal 248 se extiende más allá del cuerpo de catéter; el electrodo 248 se expande entonces o se mueve de otro modo hasta la configuración helicoidal para entrar físicamente en contacto con la pared del vaso. Un campo eléctrico pulsado bipolar puede suministrarse entonces entre el electrodo helicoidal 248 y el electrodo de cuerpo 246 a lo largo de las líneas Li. Por ejemplo, el electrodo helicoidal 248 puede comprender el electrodo activo y el electrodo de cuerpo 246 puede comprender el electrodo de retorno, o viceversa.

Haciendo referencia ahora a la figura 8 se describe un aparato que comprende una cesta expansible que tiene una pluralidad de electrodos que pueden expandirse hasta entrar en contacto con la pared del vaso. El aparato 250 comprende el catéter 252 que tiene la cesta distal expansible 254 formada a partir de una pluralidad de largueros o piezas circunferenciales. Una pluralidad de electrodos 256 están formados a lo largo de las piezas de la cesta 254. Cada pieza de la cesta comprende de manera ilustrativa un par de electrodos bipolares configurados para entrar en contacto con una pared de la arteria renal RA u otro vaso sanguíneo deseado.

La cesta 254 puede fabricarse, por ejemplo, a partir de una pluralidad de hilos o tiras con memoria de forma, tales como nitinol, acero para resortes o hilos o tiras de Elgiloy, que forman las piezas de la cesta 253. Cuando las piezas

de la cesta comprenden tiras, las tiras pueden moverse de manera que aumenta el área de superficie que entra en contacto con la pared del vaso. Las piezas de la cesta 253 se acoplan al catéter 252 en conexiones proximal y distal 255a y 255b, respectivamente. En tal configuración, la cesta puede plegarse para suministrarse dentro de la cubierta 150, y puede autoexpandirse hasta entrar en contacto con la pared de la arteria tras sacarse de la cubierta. La conexión proximal y/o distal 255 puede estar opcionalmente configurada para trasladarse a lo largo del cuerpo de catéter 252 una distancia especificada o no especificada con el fin de facilitar la expansión y el plegado de la cesta.

La cesta 254 puede formarse alternativamente a partir de un hipotubo ranurado y/o cortado por láser. En tal configuración, el catéter 252 puede comprender, por ejemplo, cuerpos interno y externo que son móviles uno con respecto a otro. La conexión distal 255b de la cesta 254 puede acoplarse al cuerpo interno y la conexión proximal 255a de la cesta puede acoplarse al cuerpo externo. La cesta 254 puede expandirse desde una configuración de suministro plegada hasta la configuración desplegada de la figura 8 aproximando los cuerpos interno y externo del catéter 252, aproximando así las conexiones proximal y distal 255 de la cesta y expandiendo la cesta. Del mismo modo, la cesta puede plegarse separando los cuerpos interno y externo del catéter.

Como se observa en la figura 9, pueden disponerse electrodos individuales a lo largo de una pieza o larguero de la cesta 253. En una realización, el larguero está formado de un material conductor recubierto con un material dieléctrico, y los electrodos 256 pueden formarse retirando regiones del recubrimiento dieléctrico. El aislamiento puede retirarse opcionalmente sólo a lo largo de una superficie radialmente externa de la pieza de manera que los electrodos 256 siguen estando aislados en sus superficies radialmente interiores; se espera que esto dirija el flujo de corriente hacia fuera hacia el interior de la pared del vaso.

Además de, o como alternativa a, la técnica de fabricación de la figura 9, los electrodos pueden fijarse a la superficie interna, a la superficie externa o incrustarse en los largueros o las piezas de la cesta 254. Los electrodos situados a lo largo de cada pieza o larguero pueden comprender electrodos individuales, un electrodo común pero segmentado, o un electrodo común y continuo. Electrodos individuales o grupos de electrodos pueden estar configurados para proporcionar una señal bipolar, o todos o un subconjunto de los electrodos pueden accionarse juntos en conexión con una masa externa al paciente para un uso monopolar.

Una ventaja de hacer que los electrodos 256 entren en contacto con la pared del vaso tal como se muestra en la realización de la figura 8 es que esto puede reducir la necesidad de un elemento aislante, tal como un balón expansible, para conseguir la desnervación renal u otra neuromodulación. Sin embargo, debe entenderse que tal elemento aislante puede proporcionarse y, por ejemplo, expandirse dentro de la cesta. Además, hacer que los electrodos entren en contacto con la pared puede proporcionar una geometría de campo mejorada, es decir, puede proporcionar un campo eléctrico más alineado con el eje longitudinal del vaso. Tales electrodos en 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 monitorizar la eficacia del tratamiento.

En una variación del aparato 250, los electrodos 256 pueden disponerse a lo largo del cuerpo central del catéter 252 y la cesta 254 puede simplemente centrar los electrodos dentro del vaso para facilitar un suministro más preciso de energía a través de la pared del vaso. Esta configuración puede ser muy adecuada para seleccionar como diana de manera precisa tejido vascular o extravascular, tal como los nervios renales que rodean la arteria renal. Un dimensionamiento correcto de la cesta u otro elemento de centrado con respecto a la arteria proporciona una distancia conocida entre los electrodos centrados y la pared arterial que puede utilizarse para dirigir y/o enfocar el campo eléctrico según se desee. Esta configuración puede utilizarse en aplicaciones de microondas o de ultrasonidos enfocados de alta intensidad, aunque también puede adaptarse para su uso con cualquier otra modalidad de energía según se desee.

Haciendo referencia ahora a la figura 10, se espera que los electrodos que forman un contacto circunferencial con la pared de la arteria renal puedan proporcionar una desnervación renal o neuromodulación renal más completas. En la figura 10 se describe una variación de la presente invención que comprende electrodos de anillo. El aparato 260 comprende el catéter 262 que tiene electrodos de anillo expansibles 264a y 264b configurados para entrar en contacto con la pared del vaso. Los electrodos pueden unirse al cuerpo del catéter 262 a través de largueros 266, y el catéter 262 puede estar configurado para suministrarse a la arteria renal RA a través de la cubierta 150 en una configuración de perfil bajo. Los largueros 266 pueden ser de autoexpansión o pueden expandirse activamente o de manera mecánica. El catéter 262 comprende una luz 263 de hilo guía para avanzar sobre un hilo guía. El catéter 262 también comprende un balón inflable 268 opcional que puede actuar como elemento aislante de mayor impedancia para dirigir de manera preferencial el flujo de corriente que viaja entre los electrodos 264 a través de la pared de la arteria.

La figuras 11A-11C ilustran diversas realizaciones de arrollamientos para electrodos de anillo 264. Como se muestra, los electrodos de anillo pueden arrollarse, por ejemplo, en una bobina (figura 11A), un zigzag (figura 11B) o un configuración de serpentín (figura 11C). La periodicidad del arrollamiento puede estar especificada, según se desee. Además, el tipo de arrollamiento, la periodicidad, etc., pueden variar a lo largo de la circunferencia de los electrodos.

Haciendo referencia a la figura 12 se describe una variación del aparato 260 que comprende electrodos de anillo

264' que tienen un arrollamiento sinusoidal en una realización del arrollamiento de serpentín mostrado en la figura 11C. Los largueros 266 están unidos de manera ilustrativa a los vértices de la senoide. El arrollamiento de los electrodos 264' puede proporcionar una zona de contacto más grande a lo largo de la pared del vaso que los electrodos 264, al tiempo que facilita todavía la cobertura del aparato 260 dentro de la cubierta 150 para su suministro y recuperación.

La figura 13 ilustra otra variación del aparato 260 que comprende un electrodo de anillo proximal 264a, y que comprende además un electrodo distal 270 suministrado a través de una luz de hilo guía 263 del catéter 262. El electrodo distal 270 no es de expansión y se centra dentro del vaso mediante el catéter 262. El electrodo distal 270 puede ser un hilo guía convencional que se conecta al generador de campo eléctrico pulsado y se usa como electrodo. Sin embargo, debe entenderse que el electrodo 270 puede estar configurado alternativamente para expandirse hasta entrar en contacto con la pared del vaso, por ejemplo, puede comprender un electrodo de anillo o helicoidal.

El suministro del electrodo distal a través de la luz del catéter 262 puede reducir un perfil de suministro del aparato 260 y/o puede mejorar la flexibilidad del dispositivo. Además, el suministro del electrodo distal a través de la luz de hilo guía puede servir como característica de seguridad que garantiza que el profesional médico retira cualquier hilo guía dispuesto dentro de la luz 263 antes de suministrar un PEF. También permite personalizar la longitud de tratamiento, así como el tratamiento en ramificaciones laterales, tal como se describirá a continuación en el presente documento.

Opcionalmente, los electrodos de anillo 264 y 264' pueden estar eléctricamente aislados a lo largo de sus superficies radialmente internas, mientras que sus superficies radialmente externas que entran en contacto con la pared del vaso quedan expuestas. Esto puede reducir un riesgo de formación de trombos y también puede mejorar o favorecer la direccionalidad del campo eléctrico a lo largo del eje longitudinal del vaso. Esto también puede facilitar una reducción de la tensión de campo necesaria para alterar las 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. Haciendo referencia a la figura 14 se describe otra variación del aparato 260, en la que los electrodos de anillo se han sustituido por electrodos de punta 272 dispuestos en los extremos de los largueros 266. Los electrodos de punta pueden plegarse con los largueros 266 para su suministro a través de la cubierta 150 y pueden autoexpandirse con los largueros hasta entrar en contacto con la pared del vaso. En la figura 14, el catéter 262 comprende de manera ilustrativa cuatro electrodos de punta 272 a cada lado del balón 268. Sin embargo, debe entenderse que puede proporcionarse cualquier número deseado de largueros y electrodos de punta alrededor de la circunferencia del catéter 262.

En la figura 14, el aparato 260 comprende de manera ilustrativa cuatro largueros 266 y cuatro electrodos de punta 272 a cada lado del balón 268. Utilizando todos los electrodos dispuestos de manera distal 272b como electrodos activos y todos los electrodos proximales 272a como electrodos de retorno, o viceversa, las líneas Li a lo largo de las que se propaga el campo eléctrico pueden alinearse con el eje longitudinal de un vaso. Puede especificarse un grado de solapamiento de línea Li a lo largo del eje rotacional del vaso especificando la colocación angular y la densidad de los electrodos de punta 272 alrededor de la circunferencia del catéter, así como especificando parámetros del PEF.

Haciendo referencia ahora a la figura 15 se describe otra variación de un catéter de PEF intravascular. El aparato 280 comprende el catéter 282 que tiene el balón inflable o elemento de centrado 284 opcional, electrodos de cuerpo 286a y 286b dispuestos a lo largo del cuerpo del catéter a cada lado del balón, así como marcadores radiopacos 288 opcionales dispuestos a lo largo del cuerpo del catéter, de manera ilustrativa en línea con el balón. El balón 284 sirve como elemento de centrado para electrodos 286 y como aislante eléctrico para dirigir el campo eléctrico, tal como se describió anteriormente.

El aparato 280 puede ser particularmente muy adecuado para conseguir seleccionar como diana de manera precisa el tejido arterial o extraarterial deseado, ya que al dimensionar apropiadamente el balón 284 con respecto a la arteria diana se establece una distancia conocida entre los electrodos centrados 286 y la pared arterial que puede utilizarse al especificar los parámetros del PEF. Los electrodos 286 pueden unirse alternativamente al balón 284 en lugar de al cuerpo central del catéter 282 de manera que entran en contacto con la pared de la arteria. En tal variación, los electrodos pueden fijarse a la superficie interna, a la superficie externa o incrustarse dentro de la pared del balón.

Los electrodos 286 dispuestos a lo largo de la longitud del catéter 282 pueden ser electrodos individuales, un electrodo común pero segmentado, o un electrodo común y continuo. Además, los electrodos 286 pueden estar configurados para proporcionar una señal bipolar, o los electrodos 286 pueden usarse juntos o individualmente en conexión con una masa impediendo del paciente para un uso monopolar.

Haciendo referencia ahora a la figura 16 se describe un método de uso del aparato 280 para conseguir desnervación renal. Como se observa en la figura 16A, el catéter 282 puede disponerse en una ubicación deseada dentro de la arteria renal RA, el balón o elemento de centrado 284 puede expandirse para centrar los electrodos 286 y proporcionar opcionalmente aislamiento eléctrico, y puede suministrarse un PEF, por ejemplo, en modo bipolar entre los electrodos proximal y distal 286. Se espera que el PEF logre 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 balón 284 puede desinflarse al menos parcialmente, y puede colocarse el catéter en una segunda zona de tratamiento deseada T_2 , como en la figura 16B. El profesional médico puede utilizar opcionalmente obtención de imágenes fluoroscópicas de marcadores radiopacos 288 para orientar el catéter 282 en ubicaciones deseadas para el tratamiento. Por ejemplo, el profesional médico puede usar los marcadores para garantizar una región de solapamiento O entre zonas de tratamiento T_1 y T_2 , como se muestra.

Haciendo referencia a la figura 17 se describe una variación del aparato 280 que comprende una pluralidad de electrodos controlables dinámicamente 286 dispuestos en el lado proximal del balón 284. En una variación, uno cualquiera de los electrodos proximales 286a puede alimentarse en modo bipolar con el electrodo distal 286b para proporcionar control dinámico de la distancia longitudinal entre los electrodos activos y de retorno. Esto altera el tamaño y la forma de la zona de tratamiento. En otra variación, cualquier subconjunto de electrodos proximales 286a pueden alimentarse juntos como los electrodos activos 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, debe entenderse que el aparato 280 puede tener cualquier número alternativo de electrodos proximales. Además, el aparato 280 puede tener una pluralidad de electrodos distales 286b además de, o como alternativa a, múltiples electrodos proximales. Además, un electrodo de un par puede acoplarse al catéter 282 y el otro electrodo puede suministrarse a través de una luz del catéter, por ejemplo, a través de una luz de hilo guía. El catéter y el electrodo suministrado endoluminalmente pueden recolocarse uno con respecto a otro para alterar una distancia de separación entre los electrodos. Tal variación también puede facilitar el tratamiento de una variedad de anatomías de la vasculatura renal.

En las variaciones del aparato 280 descritas hasta ahora, el electrodo distal 286b está acoplado al cuerpo del catéter 282 de manera distal al balón 284. El electrodo distal puede utilizar una luz en el interior del catéter 282, por ejemplo, para dirigir un hilo conductor que actúa como masa. Además, la parte del catéter 282 distal al balón 284 es lo suficientemente larga como para albergar el electrodo distal.

Los catéteres habitualmente se suministran sobre hilos guía metálicos y/o conductores. En muchas terapias de intervención que requieren catéteres, los hilos guía no se retiran durante el tratamiento. Como el aparato 280 está configurado para el suministro de un campo eléctrico pulsado, si el hilo guía no se retira puede haber riesgo de choque eléctrico para cualquier persona que esté en contacto con el hilo guía durante el suministro de energía. Este riesgo puede reducirse usando hilos guía recubiertos con polímero.

Haciendo referencia a la figura 18 se describe otra variación del aparato 280 en la que electrodo distal 286b de la figuras 16 y 17 se ha sustituido por un electrodo distal 270 configurado para moverse por una luz del catéter según se describió anteriormente con respecto a la figura 13. Como resultará evidente, el electrodo proximal 286a puede sustituirse alternativamente por el electrodo suministrado luminalmente, de manera que los electrodos 286b y 270 forman un par de electrodos bipolares. El electrodo 270 no utiliza una luz adicional dentro del catéter 282, lo que puede reducir el perfil. Además, la longitud del catéter distal al balón no tiene que tenerse en cuenta para la longitud del electrodo distal, lo que puede mejorar la flexibilidad. Además, el hilo guía debe intercambiarse por el electrodo 270 antes del tratamiento, lo que reduce el riesgo de choque eléctrico por descuido. En una variación puede usarse opcionalmente el electrodo 270 como hilo guía sobre el que se hace avanzar el catéter 282 hasta su posición antes del suministro del PEF, obviando así la necesidad de intercambiar el hilo guía por el electrodo. Alternativamente, puede usarse un hilo guía metálico convencional como electrodo 270 simplemente conectando el hilo guía convencional al generador de campo eléctrico pulsado. El electrodo distal 270 puede extenderse cualquier distancia deseada más allá del extremo distal del catéter 282. Esto puede proporcionar una alteración dinámica de la longitud de una zona de tratamiento. Además, esto puede facilitar el tratamiento dentro de vasculatura distal de diámetro reducido.

Haciendo referencia a la figura 19, puede ser deseable realizar tratamientos dentro de una o más ramificaciones vasculares que se extienden desde un vaso principal, por ejemplo, para realizar tratamientos en las ramificaciones de la arteria renal en las proximidades del hilio renal. Además, puede ser deseable realizar tratamientos en ramificaciones anómalas o menos comunes de la vasculatura renal, que se observan en una minoría de pacientes. Como se observa en la figura 19A, el electrodo distal 270 puede situarse en una ramificación de este tipo de la arteria renal RA, mientras el catéter 282 se coloca en la ramificación principal de la arteria. Como se observa en la figura 19B, pueden proporcionarse múltiples electrodos distales 270 y colocarse en diversas ramificaciones comunes o no comunes de la arteria renal, mientras el catéter permanece en la ramificación arterial principal.

Haciendo referencia a la figura 20 se describe aún otra variación de un catéter de PEF intravascular. El aparato 290 comprende un catéter 292 que tiene una pluralidad de electrodos de cuerpo 294 dispuestos en línea con un elemento de centrado 296. El elemento de centrado 296 comprende de manera ilustrativa una cesta expansible, tal como la cesta expansible 254 descrita anteriormente en la figura 8. Sin embargo, debe entenderse que el elemento de centrado puede comprender alternativamente un balón o cualquier otro elemento de centrado. Los electrodos 294 pueden utilizarse en modo bipolar o monopolar.

Haciendo referencia ahora a la figura 21 se describe otra variación de la invención que comprende electrodos

- 5 configurados para la recolocación radial dinámica de uno o más de los electrodos con respecto a la pared de un vaso, facilitando así en enfoque de un campo eléctrico pulsado suministrado por los electrodos. El aparato 300 comprende un catéter 302 que tiene electrodos 304 dispuestos en línea con elementos expansibles encajados. Los elementos expansibles encajados comprenden un elemento expansible interno 306 y un elemento de centrado expansible externo 308. Los electrodos 304 se disponen a lo largo del elemento expansible interno, mientras que el elemento de centrado expansible externo está configurado para centrar y estabilizar el catéter 302 dentro del vaso. El elemento interno 306 puede expandirse en diversos grados, según lo que quiera el profesional médico, para alterar dinámicamente las posiciones radiales de los electrodos 304. Esta recolocación radial dinámica puede utilizarse para enfocar la energía suministrada por los electrodos 304 de manera que se suministra al tejido diana.
- 10 Los elementos encajados 306 y 308 pueden comprender una disposición de balón en balón, una disposición de cesta en cesta, alguna combinación de balón y cesta, o cualquier otra estructura expansible encajada. En la figura 21, el elemento expansible interno 306 comprende de manera ilustrativa una cesta expansible, mientras que el elemento de centrado expansible externo 308 comprende de manera ilustrativa un balón expansible. Los electrodos 302 se colocan a lo largo de la superficie del balón interno 306.
- 15 Opcionalmente cualquiera de las variaciones de la presente invención descritas en el presente documento puede estar configurada para la infusión de agentes a la zona de tratamiento antes, durante o después de la aplicación de energía, por ejemplo, para mejorar o modificar el efecto neurodestrutivo o neuromodulatorio de la energía, para proteger o desplazar temporalmente células no diana y/o para facilitar la visualización. Resultarán evidentes aplicaciones adicionales de agentes infundidos. Si se desea, puede mejorarse la captación de agentes infundidos por las células mediante la iniciación de electroporación reversible en las células en presencia de los agentes infundidos. La infusión puede ser especialmente deseable cuando se utiliza un elemento de centrado de balón. El infundido puede comprender, por ejemplo, solución salina o solución salina heparinizada, agentes protectores, tales como Poloxamer-188, o agentes antiproliferativos. Variaciones de la presente invención pueden estar configuradas adicional o alternativamente para la aspiración. Por ejemplo, pueden proporcionarse orificios o salidas de infusión en un cuerpo de catéter adyacente a un dispositivo de centrado, el dispositivo de centrado puede ser poroso (por ejemplo, un balón "permeable"), o los largueros de la cesta pueden estar formados por hipotubos huecos y ranurados o perforados para permitir la infusión o la aspiración.
- 20 Haciendo referencia a la figura 22 se describe una variación de la presente invención que comprende un catéter de PEF de infusión/aspiración. El aparato 310 comprende un catéter 312 que tiene balones inflables proximal y distal 314a y 314b, respectivamente. Un electrodo de cuerpo proximal 316a está dispuesto entre los balones a lo largo del cuerpo del catéter 312, mientras que un electrodo distal 316b está dispuesto de manera distal a los balones a lo largo del cuerpo del catéter. Uno o más orificios de infusión o aspiración 318 están dispuestos a lo largo del cuerpo del catéter 312 entre los balones en las proximidades del electrodo proximal 316a.
- 25 El aparato 310 puede usarse de una diversidad de maneras. En un primer método de uso, el catéter 312 se dispone dentro del vaso diana, tal como la arteria renal RA, en una ubicación deseada. Se inflan uno o ambos balones 314, y se infunde un agente protector u otro infundido a través del/de los orificio(s) 318 entre los balones en las proximidades del electrodo 316a. Se suministra un PEF adecuado para la iniciación de la electroporación reversible a través de los electrodos 316 para facilitar la captación del infundido por células no diana en la pared del vaso. El suministro del agente protector puede mejorarse inflando en primer lugar el balón distal 314b, después infundiendo el agente protector, que desplaza la sangre, y después inflando el balón proximal 314a.
- 30 El infundido restante puede aspirarse opcionalmente de manera que no esté disponible durante una posterior aplicación del PEF cuando se inicia la electroporación irreversible de células nerviosas. La aspiración puede conseguirse desinflando al menos parcialmente un balón durante la aspiración. Alternativamente, la aspiración puede conseguirse con ambos balones inflados, por ejemplo, infundiendo solución salina junto con la aspiración para lavar el segmento de vaso entre los balones inflados. Tal lavado de sangre puede reducir el riesgo de formación de coágulos a lo largo del electrodo proximal 316a durante la aplicación del PEF. Además, el lavado durante la aplicación de energía puede enfriar el electrodo y/o las células de la pared de la arteria. Tal enfriamiento de las células de la pared puede proteger las células frente a un daño electroporativo irreversible, reduciendo posiblemente la necesidad de infusión de un agente protector.
- 35 Tras la infusión y la aspiración opcional, puede suministrarse un PEF adecuado para la iniciación de electroporación irreversible en células nerviosas diana a través de los electrodos 316 para desnervar o modular la actividad neural. En un método alternativo, la infusión de un agente protector puede realizarse durante o después de iniciarse la electroporación irreversible con el fin de proteger células no diana. El agente protector puede taponar o rellenar, por ejemplo, los poros formados en las células no diana por la electroporación irreversible.
- 40 En otro método alternativo, puede infundirse y aspirarse simultáneamente una disolución de solución salina heparinizada fría (es decir, a una temperatura inferior a la del organismo) entre los balones inflados para lavar la región entre los balones y disminuir la sensibilidad de las células de la pared del vaso células a la electroporación. Se espera que esto proteja adicionalmente las células durante la aplicación del PEF adecuado para la iniciación de la electroporación irreversible. Opcionalmente tal lavado puede ser continuo durante toda la aplicación del campo eléctrico pulsado. Puede colocarse opcionalmente un termopar u otro sensor de temperatura entre los balones de
- 45
- 50
- 55
- 60

manera que puede ajustarse la tasa de infusión de infundido frío para mantener una temperatura deseada. El infundido frío preferiblemente no enfría el tejido diana, por ejemplo, los nervios renales. Un agente protector, tal como el Poloxamer-188, puede infundirse opcionalmente tras el tratamiento como medida de seguridad adicional.

5 La infusión puede conseguirse alternativamente mediante un catéter de balón permeable. Todavía adicionalmente, puede utilizarse un catéter de balón criogénico que tiene al menos un electrodo. El balón criogénico puede inflarse dentro de un segmento de vaso para reducir localmente la temperatura del segmento de vaso, por ejemplo, para proteger el segmento y/o para inducir apoptosis térmica de la pared del vaso durante el suministro de un campo eléctrico. El campo eléctrico puede comprender, por ejemplo, un PEF o un campo eléctrico término no pulsado, tal como un campo RF térmico.

10 Haciendo referencia ahora a la figura 23 se describe una variación de un catéter de PEF configurado para el paso de un(os) electrodo(s) al menos parcialmente a través de la pared del vaso. Por ejemplo, el/los electrodo(s) puede(n) colocarse dentro de la vena renal y después hacerse pasar a través de la pared de la vena renal de manera que se dispongan 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) puede(n) colocarse en estrecha proximidad con las fibras del nervio renal diana antes del suministro de un campo eléctrico pulsado.

15 Como se observa en la figura 23A, el aparato 320 comprende un catéter 322 que tiene orificios de aguja 324 y un elemento de centrado 326, de manera ilustrativa un balón inflable. El catéter 322 también puede comprender opcionalmente marcadores radiopacos 328. Los orificios de aguja 324 están configurados para el paso de agujas 330 a través de los mismos, mientras que las agujas 330 están configuradas para el paso de electrodos 340.

20 La vena renal RV discurre en paralelo a la arteria renal RA. Puede usarse una modalidad de obtención de imágenes, tal como ecografía intravascular, para identificar la posición de la arteria renal con respecto a la vena renal. Por ejemplo, pueden integrarse opcionalmente elementos de ecografía intravascular en el catéter 322. El catéter 322 puede colocarse dentro de la vena renal RV usando técnicas percutáneas muy conocidas y el elemento de centrado 326 puede expandirse para estabilizar el catéter dentro de la vena. Entonces pueden hacerse pasar las agujas 330 a través del catéter 322 y salir por los orificios de aguja 324 de una manera según la cual las agujas penetran en la pared de la vena renal y entran en la fascia de Gerota o renal F. Pueden visualizarse los marcadores radiopacos 328 con fluoroscopia para orientar apropiadamente los orificios de aguja 324 antes de desplegar las agujas 330.

25 Los electrodos 340 se despliegan a través de las agujas 330 hasta rodear al menos parcialmente la arteria renal RA, como en las figuras 23A y 23B. Haciendo avanzar adicionalmente los electrodos, puede rodearse adicionalmente la arteria, como en la figura 23C. Con los electrodos desplegados, pueden aplicarse estimulación y/o formas de onda de electroporación por PEF para desnervar o modular los nervios renales. Opcionalmente las agujas 330 pueden retraerse parcial o completamente antes del tratamiento de manera que los electrodos 340 rodean una mayor parte de la arteria renal. Adicionalmente, puede proporcionarse y/o accionarse un único electrodo 340 para proporcionar un PEF monopolar.

35 El infundido puede infundirse opcionalmente desde las agujas 330 al interior de 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, fluidos, fluidos calientes o fríos, aire, CO₂, solución salina, agentes de contraste, geles, fluidos conductores o cualquier otro material que ocupe espacio, ya sea gas, sólido o líquido. También puede inyectarse solución salina heparinizada. La solución salina o la solución salina hipertónica pueden mejorar la conductividad entre electrodos 340. Además o alternativamente, pueden infundirse o colocarse fármacos y/o elementos de administración de fármacos al interior de la fascia a través de las agujas.

40 Tras el tratamiento, los electrodos 340 pueden retraerse dentro de las agujas 330, y las agujas 330 pueden retraerse dentro del catéter 322 a través de los orificios de aguja 324. Las agujas 330 preferiblemente son lo suficientemente pequeñas como para producir un sangrado mínimo y conseguir hemostasia bastante rápido. Opcionalmente el elemento de centrado de balón 326 puede permanecer inflado durante algún tiempo tras la retirada de las agujas 330 con el fin de bloquear el flujo sanguíneo y facilitar el proceso de coagulación. Alternativamente, puede hacerse avanzar un catéter de balón al interior de la vena renal e inflarse tras la retirada del aparato 320.

45 Haciendo referencia a la figura 24 se describen variaciones de la invención que comprenden detectores u otros elementos para medir o monitorizar la eficacia del tratamiento. Variaciones de la invención pueden estar configuradas para suministrar campos eléctricos de estimulación, además de los PEF de desnervación o modulación. Estos campos de estimulación pueden utilizarse para colocar apropiadamente el aparato para el tratamiento y/o para monitorizar la eficacia del tratamiento al modular la actividad neural. Esto puede conseguirse monitorizando las respuestas de parámetros fisiológicos que se sabe que se ven afectados por la estimulación de los nervios renales. Tales parámetros comprenden, por ejemplo, niveles de renina, niveles de sodio, flujo sanguíneo renal y tensión arterial. También puede usarse estimulación para comprobar la desnervación para monitorizar la eficacia del tratamiento: tras la desnervación de los nervios renales, las respuestas fisiológicas conocidas a la estimulación ya no deben producirse en respuesta a tal estimulación.

Las formas de onda de estimulación de los nervios eferentes pueden comprender, por ejemplo, frecuencias de

aproximadamente 1-10 Hz, mientras que las formas de onda de estimulación de los nervios aferentes pueden comprender, por ejemplo, frecuencias de hasta aproximadamente 50 Hz. Las amplitudes de forma de onda pueden oscilar, por ejemplo, hasta aproximadamente 50 V, mientras que las duraciones de pulso pueden oscilar, por ejemplo, hasta aproximadamente 20 milisegundos. Cuando las formas de onda de estimulación de los nervios se suministran por vía intravascular, como en varias realizaciones de la presente invención, parámetros de campo tales como frecuencia, amplitud y duración de pulso pueden modularse para facilitar el paso de las formas de onda por la pared del vaso para el suministro a los nervios diana. Además, aunque se han descrito parámetros a modo de ejemplo de formas de onda de estimulación, debe entenderse que puede utilizarse cualquier parámetro alternativo según se desee.

5 Los electrodos usados para suministrar PEF en cualquiera de las variaciones de la presente invención descritas anteriormente también pueden usarse para suministrar formas de onda de estimulación a la vasculatura renal. Alternativamente, las variaciones pueden comprender electrodos independientes configurados para la estimulación. Como otra alternativa, puede proporcionarse un aparato de estimulación independiente.

15 Una forma de usar la estimulación para identificar nervios renales es estimular los nervios de manera que el flujo sanguíneo renal se vea afectado, o se hubiese visto afecto si no se hubieran desnervado modulado los nervios renales. La estimulación actúa reduciendo el flujo sanguíneo renal, y esta respuesta puede atenuarse o anularse con la desnervación. Por tanto, se espera que la estimulación antes de la modulación neural reduzca el flujo sanguíneo, mientras que no se espera que la estimulación después de la modulación neural reduzca el flujo sanguíneo en la misma medida utilizando parámetros y ubicación/ubicaciones de estimulación similares a los de antes de la modulación neural. Este fenómeno puede utilizarse para cuantificar la magnitud de la neuromodulación renal. Variaciones de la presente invención pueden comprender elementos para monitorizar el flujo sanguíneo renal o para monitorizar cualquiera de los demás parámetros fisiológicos que se sabe que se ven afectados por la estimulación renal.

20 En la figura 24A se describe una variación del aparato 280 de la figura 16 que tiene un elemento para monitorizar el flujo sanguíneo renal. Se ha hecho avanzar un hilo guía 350 que tiene un sensor de ecografía Doppler 352 por la luz del catéter 282 para monitorizar el flujo sanguíneo dentro de la arteria renal RA. El sensor de ecografía Doppler 352 está configurado para medir la velocidad de flujo a través de la arteria. Entonces puede calcularse un caudal según la fórmula:

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

30 en la que Q es igual al caudal, V es igual a la velocidad de flujo y A es igual al área de sección transversal. Puede determinarse un valor de referencia del flujo sanguíneo renal mediante mediciones del sensor 352 antes de suministrar una forma de onda de estimulación, después puede suministrarse la estimulación entre electrodos 286, preferiblemente con el balón 284 desinflado. La alteración, o no, del flujo sanguíneo renal con respecto al valor de referencia puede monitorizarse con el sensor 352 para identificar ubicaciones óptimas para la neuromodulación y/o desnervación de los nervios renales.

35 La figura 24B ilustra una variación del aparato de la figura 24A, en la que el sensor de ecografía Doppler 352 está acoplado al cuerpo del catéter 282. El sensor 352 está dispuesto de manera ilustrativa de manera proximal al balón 284, pero debe entenderse que el sensor puede disponerse alternativamente de manera distal al balón.

40 Además o como alternativa a la monitorización intravascular del flujo sanguíneo renal mediante ecografía Doppler, tal monitorización puede realizarse opcionalmente desde fuera del paciente, según lo cual el flujo sanguíneo renal se visualiza a través de la piel (por ejemplo, usando un transductor de ecografía). En otra variación, pueden usarse uno o más transductores de presión intravascular para detectar cambios locales en la presión que pueden ser indicativos del flujo sanguíneo renal. Como aún otra alternativa, puede determinarse la velocidad de la sangre, por ejemplo, mediante termodilución midiendo el lapso de tiempo que tarda una entrada de temperatura intravascular en viajar entre puntos con una distancia de separación conocida.

45 Por ejemplo, puede incorporarse un termopar en, o preverse en las proximidades de, cada electrodo 286, y puede infundirse solución salina o fluido frío (es decir, a una temperatura inferior a la del organismo) de manera proximal al/a los termopar(es). Puede usarse el lapso de tiempo que tarda en registrarse el descenso de temperatura entre el/los termopar(es) para cuantificar característica(s) de flujo. Puede determinarse una estimación de valor de referencia de la(s) característica(s) de flujo de interés antes de la estimulación de los nervios renales y puede compararse con una segunda estimación de la(s) característica(s) determinada(s) tras la estimulación.

50 Pueden utilizarse opcionalmente dispositivos comercialmente disponibles para monitorizar 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 Uppsala, Suecia. Resultarán evidentes dispositivos comercialmente disponibles adicionales. Adicional o alternativamente puede monitorizarse la magnitud de la electroporación usando directamente tomografía de impedancia eléctrica ("EIT") u otras mediciones de impedancia eléctrica, tales como un índice de impedancia eléctrica.

Aunque se han descrito anteriormente variaciones ilustrativas preferidas de la presente invención, resultará evidente para los expertos en la técnica que pueden realizarse diversos cambios y modificaciones en las mismas sin apartarse de la invención. Por ejemplo, aunque las variaciones se han descrito principalmente para su uso en combinación con campos eléctricos pulsados, debe entenderse que puede suministrarse cualquier otro campo eléctrico según se desee.

5

REIVINDICACIONES

1. Aparato de neuromodulación renal (250), comprendiendo el aparato (250):
un catéter (252) configurado para su colocación intravascular dentro de una arteria renal, en el que el catéter (252) comprende una cesta expansible (254); y
- 5 una pluralidad de electrodos (256) adaptados para expandirse hasta entrar en contacto con una pared de la arteria renal,
en el que los electrodos (256) están configurados para suministrar un campo eléctrico para conseguir la neuromodulación renal, por ejemplo desnervación renal,
en el que el aparato comprende además un sensor de temperatura.
- 10 2. Aparato (250) según la reivindicación 1, en el que la cesta expansible (254) comprende una cesta distal expansible (254) formada a partir de una pluralidad de largueros o piezas; y la pluralidad de electrodos (256) se disponen a lo largo de los largueros o piezas de la cesta y están adaptados para colocarse en contacto con una pared de la arteria renal.
- 15 3. Aparato (250) según la reivindicación 2, en el que la cesta expansible (254) se fabrica a partir de una pluralidad de hilos o tiras con memoria de forma.
4. Aparato (250) según la reivindicación 3, en el que los largueros o piezas de la cesta (254) se acoplan al catéter (252) en una conexión proximal y en una conexión distal.
5. Aparato (250) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la cesta (254) se pliega para suministrarse a la arteria renal dentro de una cubierta, y además, en el que la cesta (254) está configurada para autoexpandirse hasta entrar en contacto con la pared de la arteria renal tras sacarse de la cubierta.
- 20 6. Aparato (250) según una cualquiera de las reivindicaciones 4 a 5, en el que la conexión proximal y/o la conexión distal está configurada para trasladarse a lo largo de un cuerpo del catéter una distancia especificada o no especificada para facilitar la expansión y el plegado de la cesta (254).
7. Aparato (250) según la reivindicación 1, en el que la cesta expansible (254) está formada a partir de un hipotubo ranurado y/o cortado por láser.
- 25 8. Aparato (250) según la reivindicación 7, en el que los largueros o piezas de la cesta (254) está acoplados al catéter (252) en una conexión proximal y en una conexión distal, y en el que el catéter (252) comprende además:
un cuerpo interno acoplado a la conexión distal y un cuerpo externo acoplado a la conexión proximal,
- 30 en el que la cesta (254) se expande de una configuración de suministro plegada a una configuración desplegada aproximando las conexiones distal y proximal, y en el que la cesta (254) se pliega separando los cuerpos interno y externo del catéter (252).
9. Aparato (250) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el campo eléctrico suministrado por los electrodos (256) comprende un campo eléctrico pulsado.
- 35 10. Aparato (250) de una de las reivindicaciones 1 a 9, en el que los electrodos (256) se fijan a una superficie interna, a una superficie externa, o se incrustan dentro de los largueros o piezas de la cesta (254).
11. Aparato (250) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que los electrodos (256) se sitúan a lo largo de cada larguero o pieza de la cesta expansible y comprenden electrodos individuales, un electrodo común pero segmentado o un electrodo común y continuo.
- 40 12. Aparato (250) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que los electrodos (256) pueden asignarse dinámicamente.
13. Aparato (250) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que los electrodos (256) están configurados para el suministro de energía bipolar o para el suministro de energía monopolar.
- 45 14. Aparato (250) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que los electrodos (256) están configurados además para facilitar la estimulación de los nervios renales antes, durante o después de la neuromodulación para facilitar la colocación del catéter (252) y/o monitorizar la eficacia del tratamiento.
15. Aparato (250) según una de las reivindicaciones 1 a 14, que comprende además un generador de campo externo al paciente.

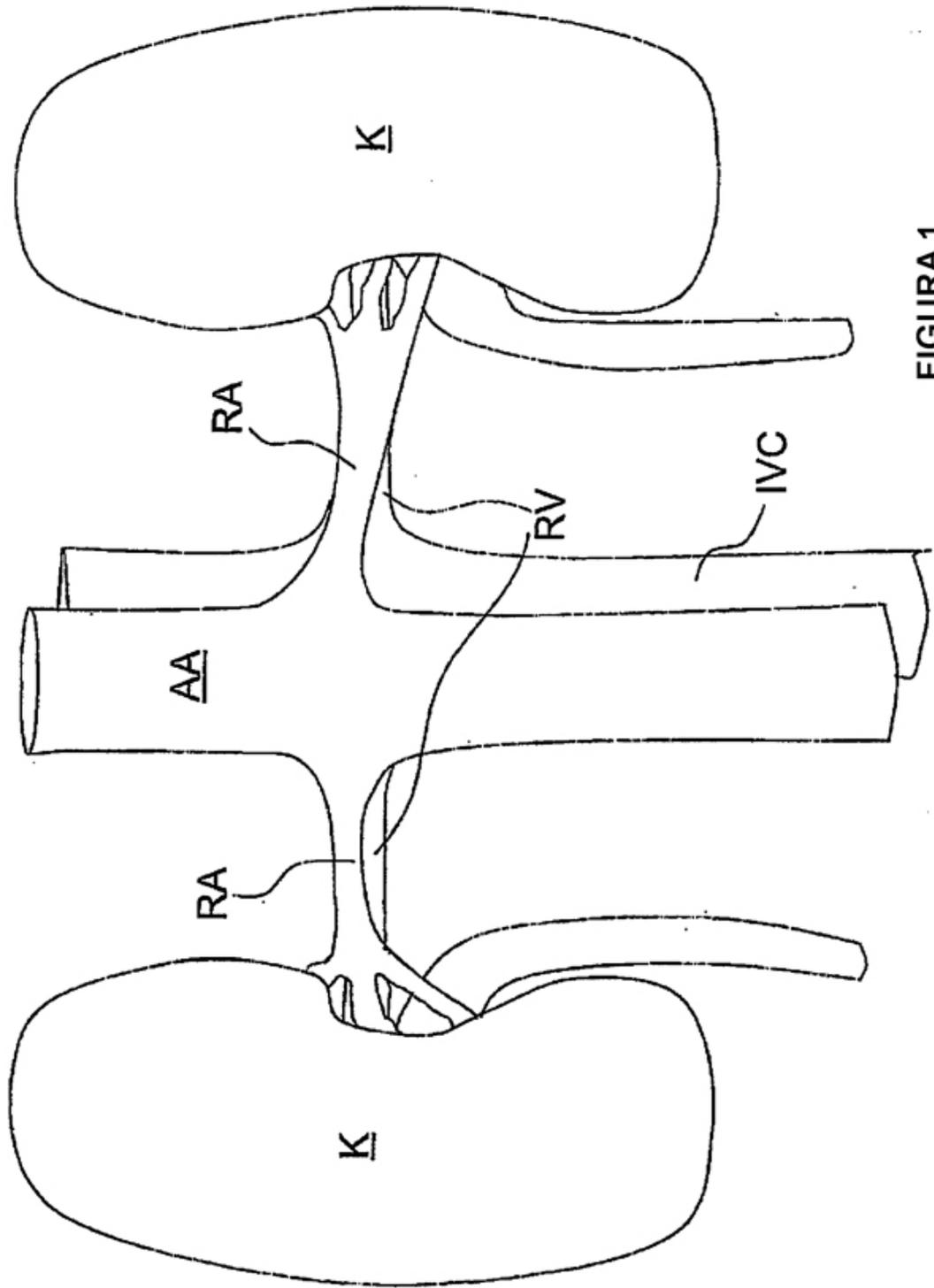


FIGURA 1

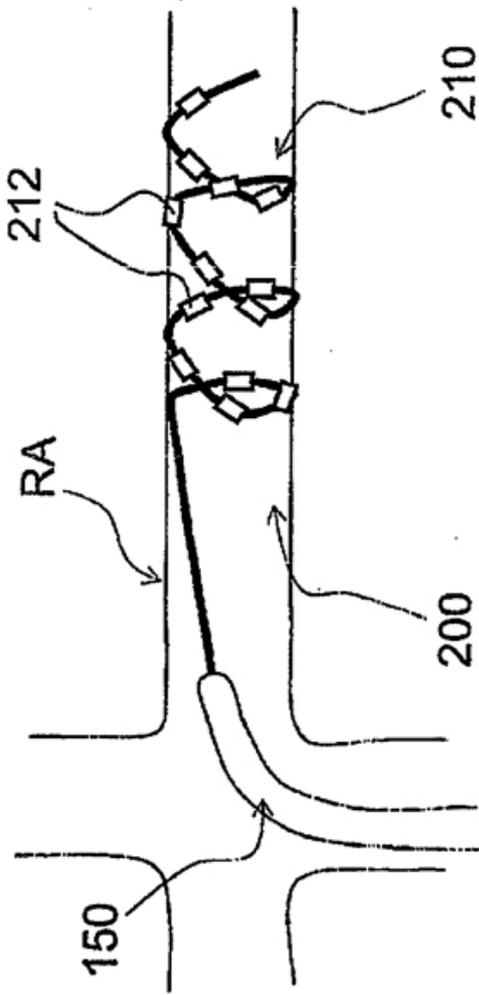


FIGURE 2

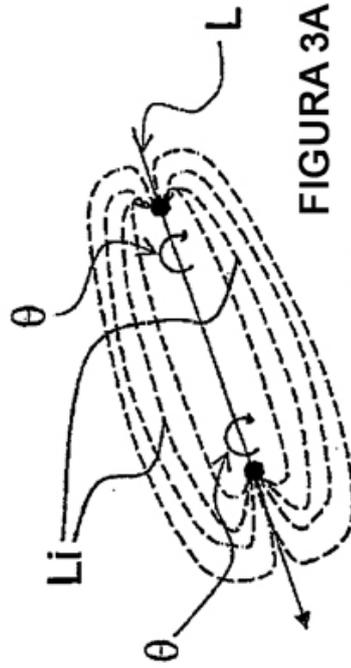


FIGURE 3A



FIGURE 3B

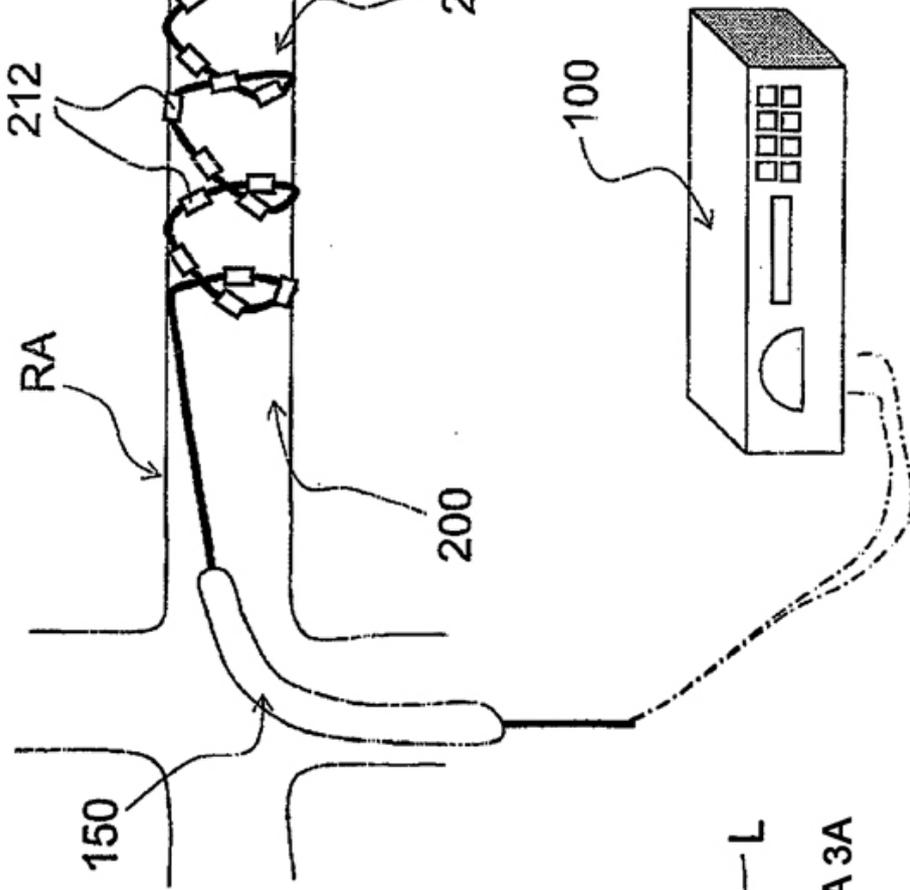
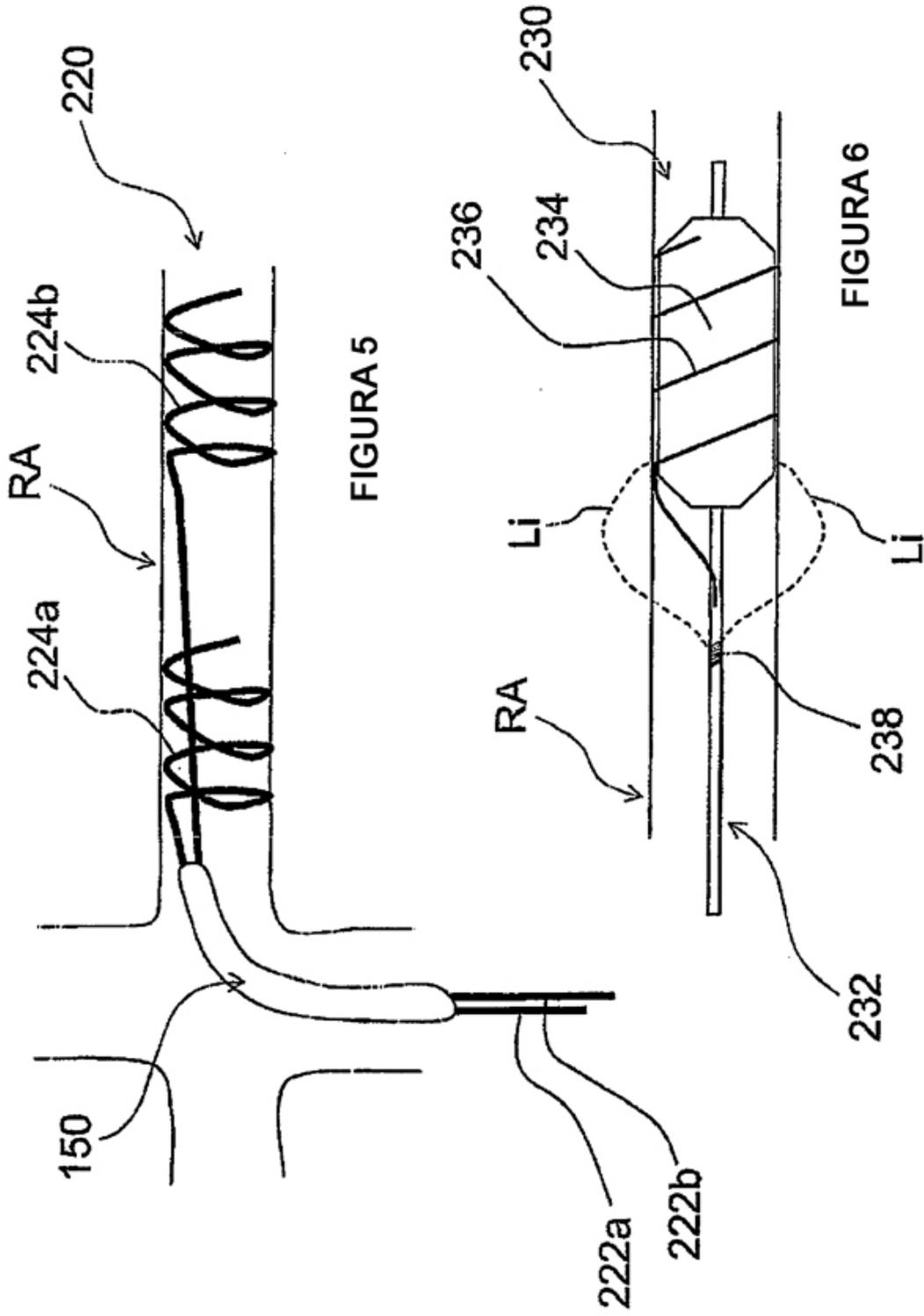
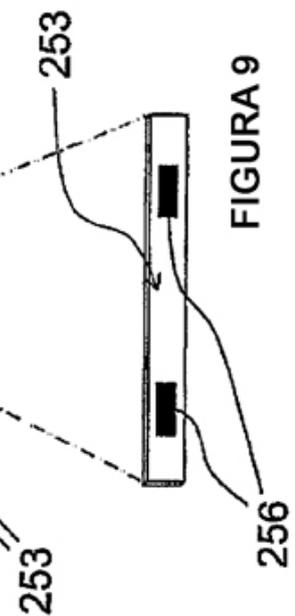
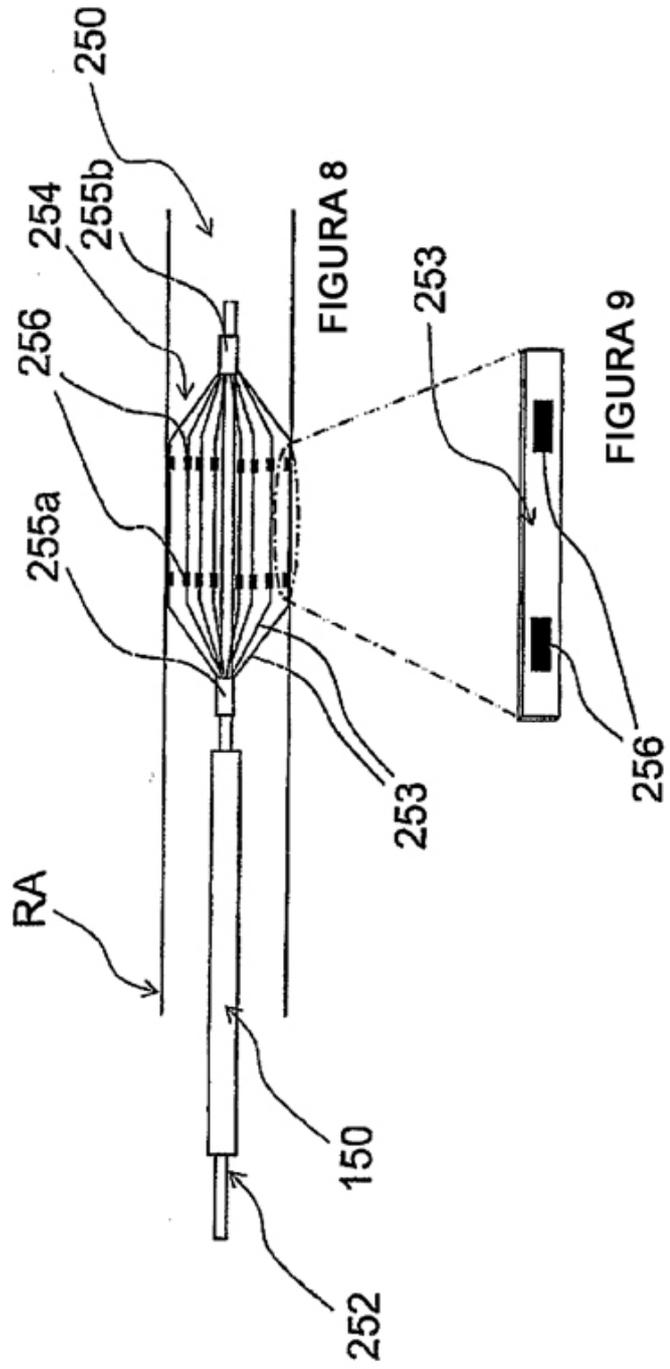
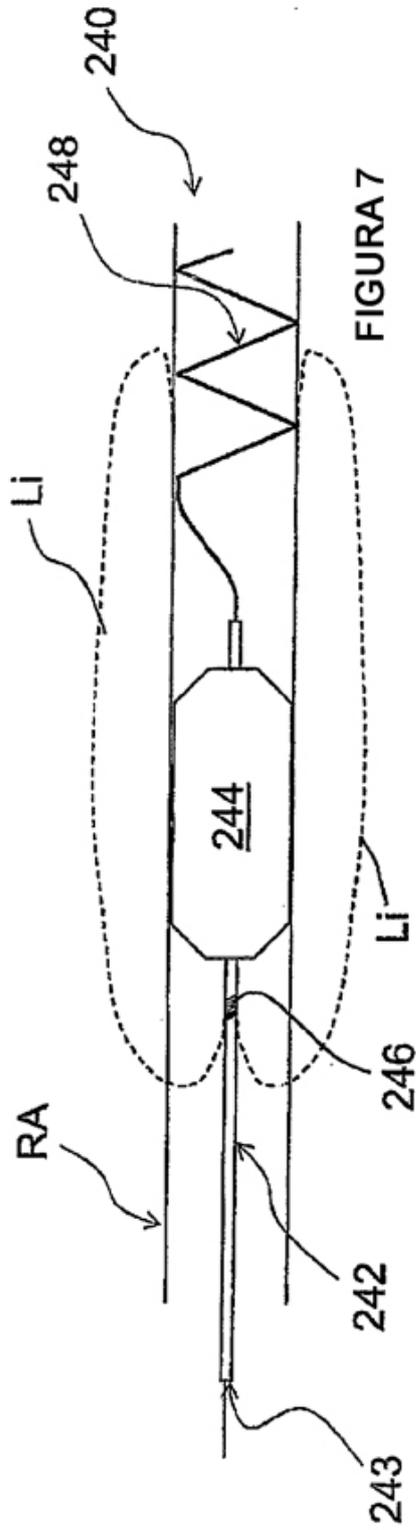
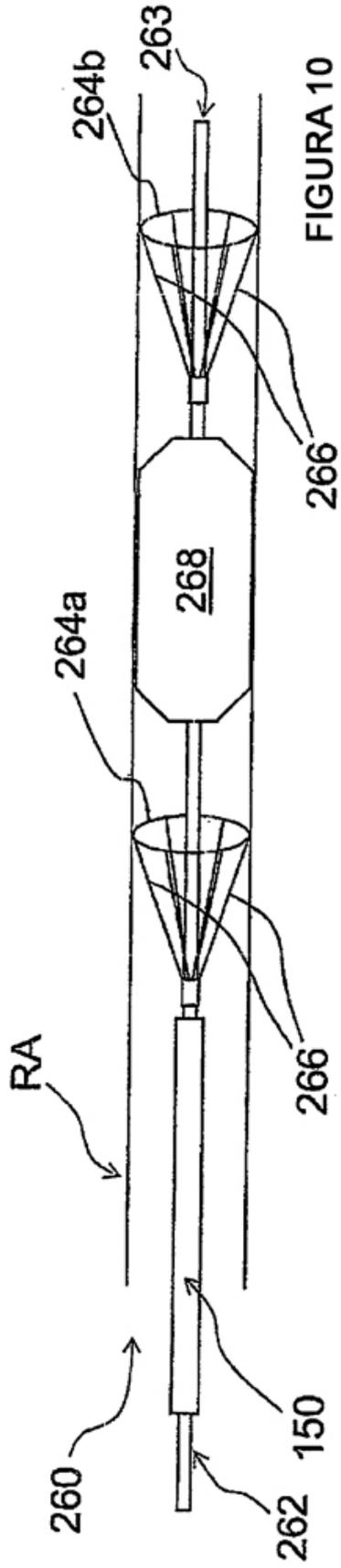
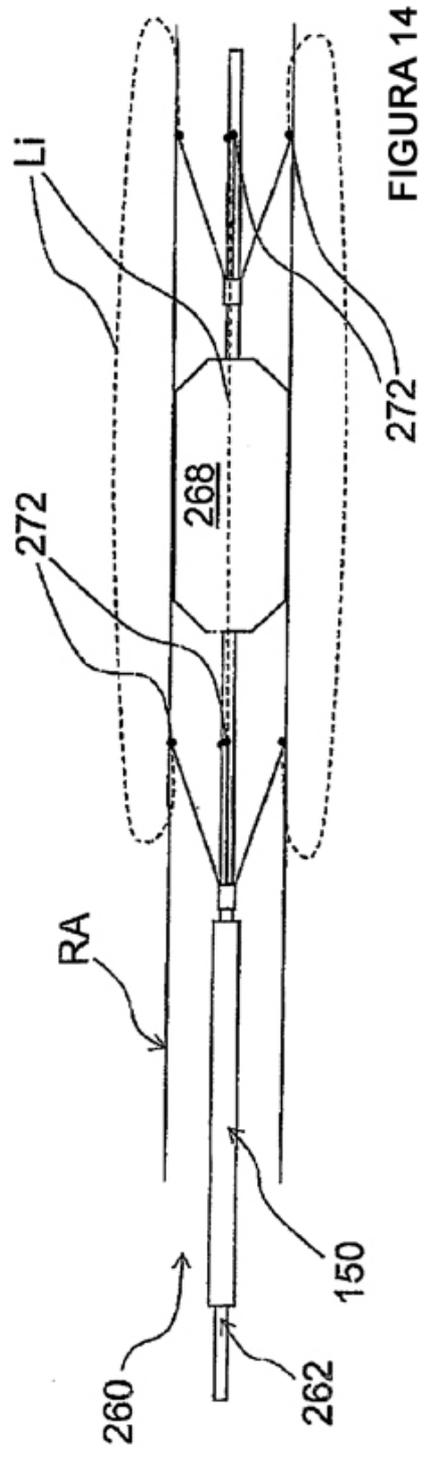
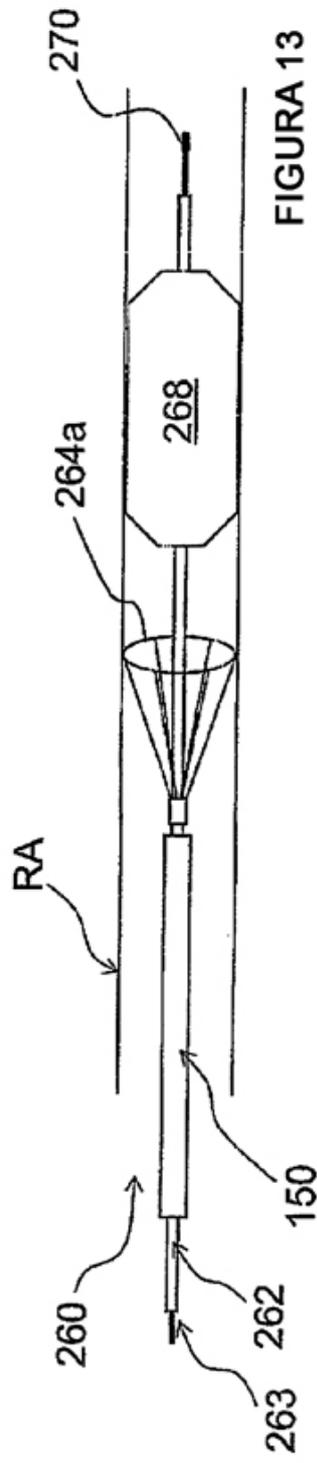
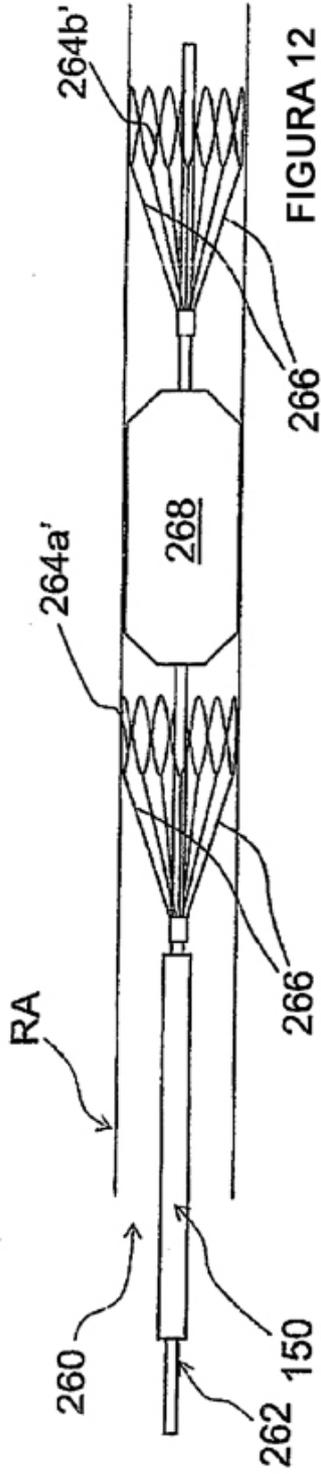


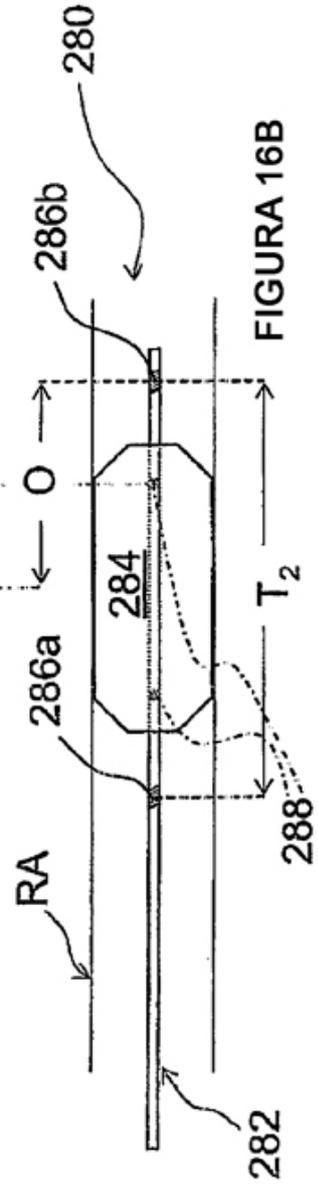
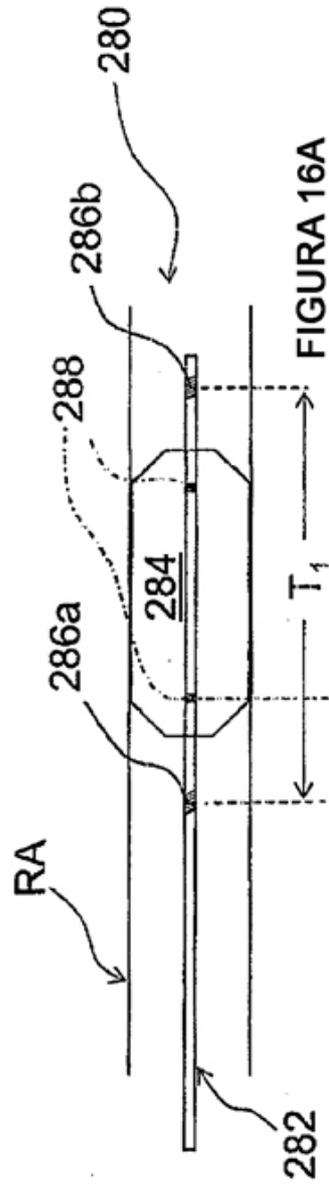
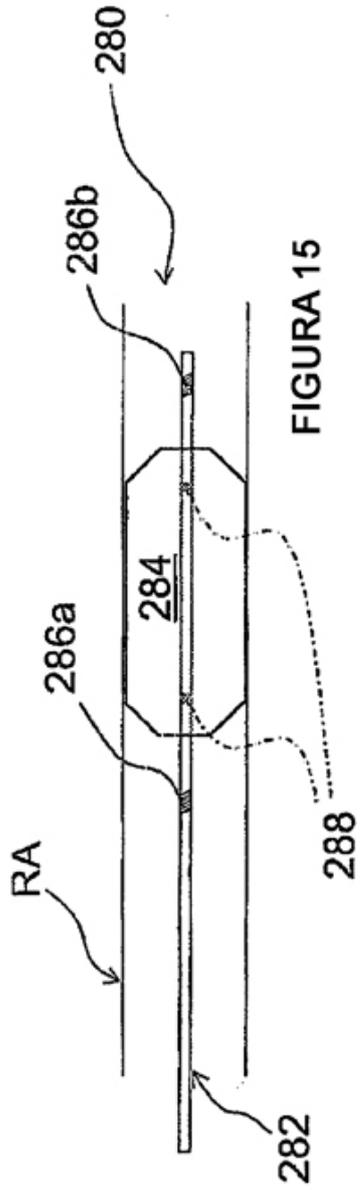
FIGURE 4

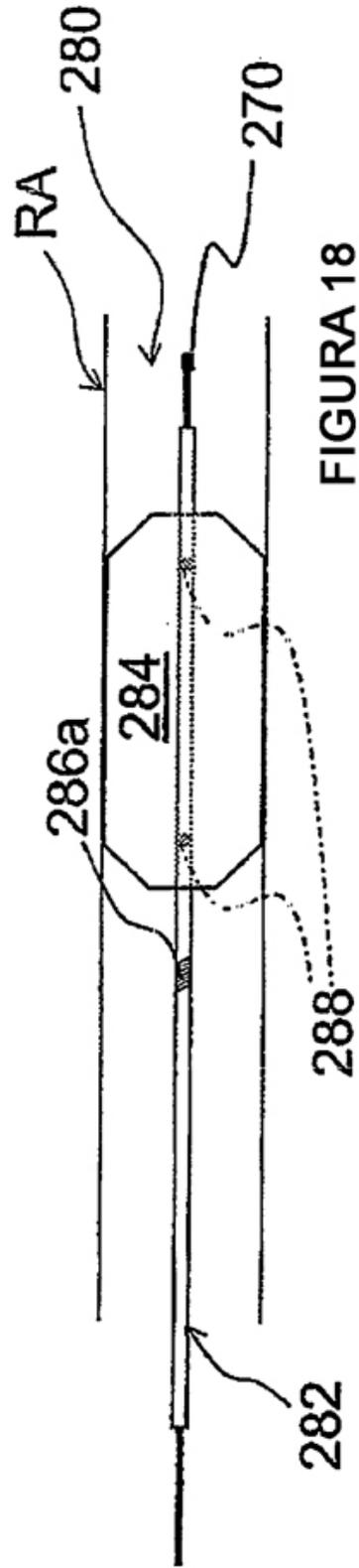
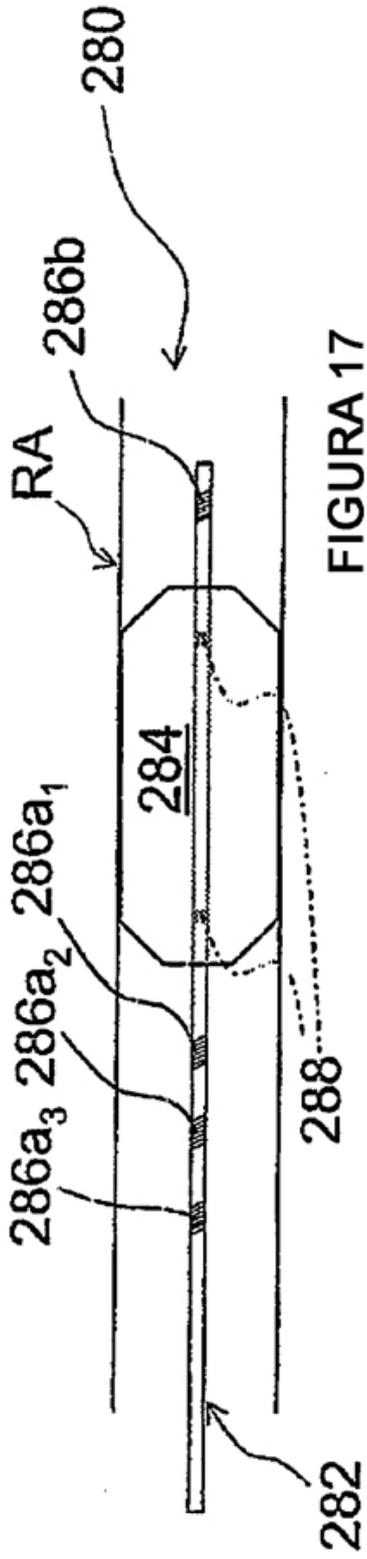


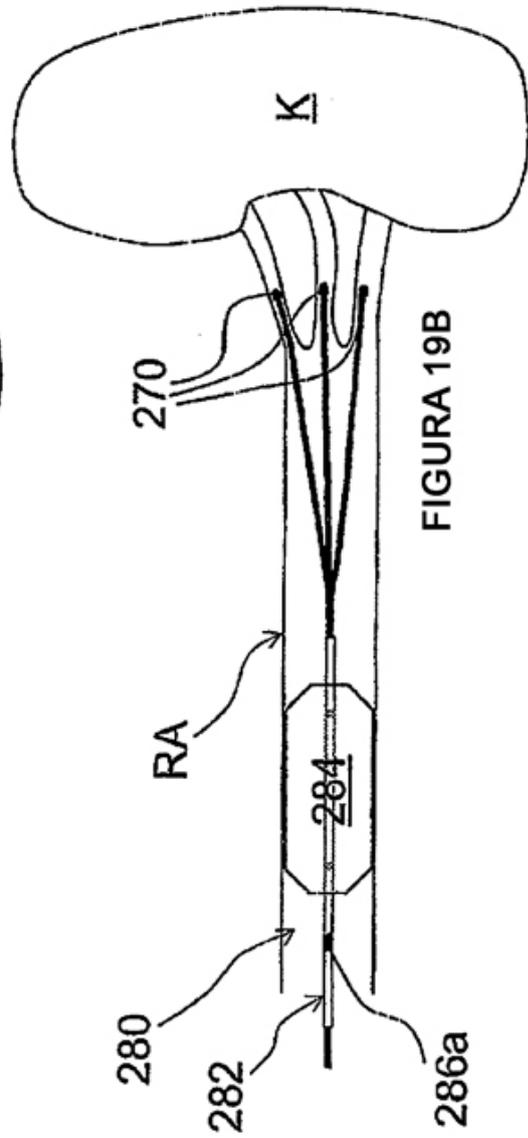
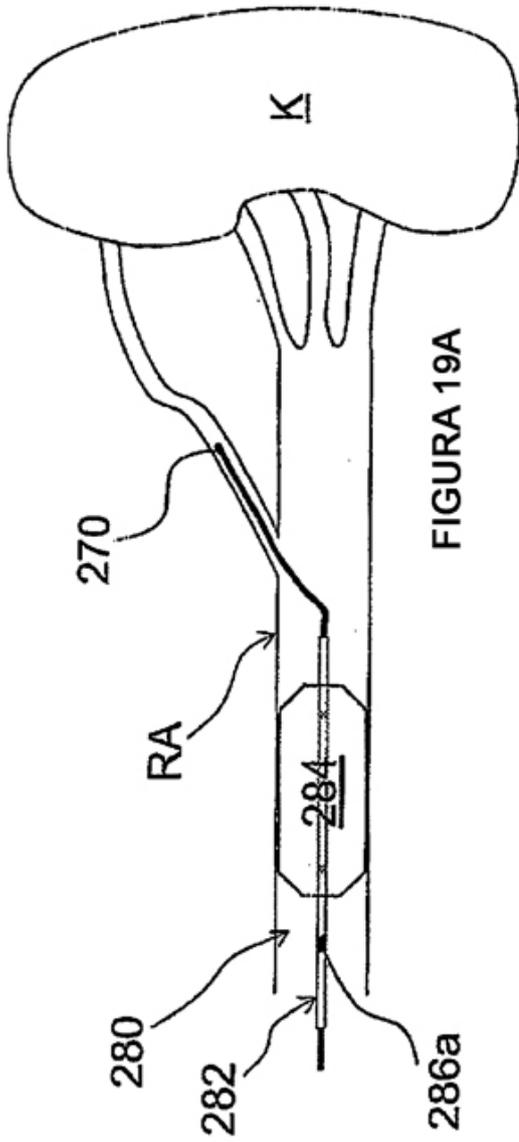












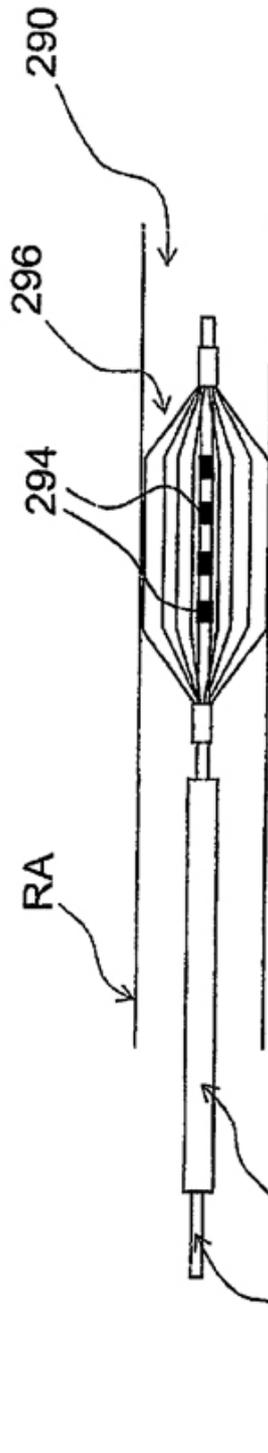


FIGURE 20

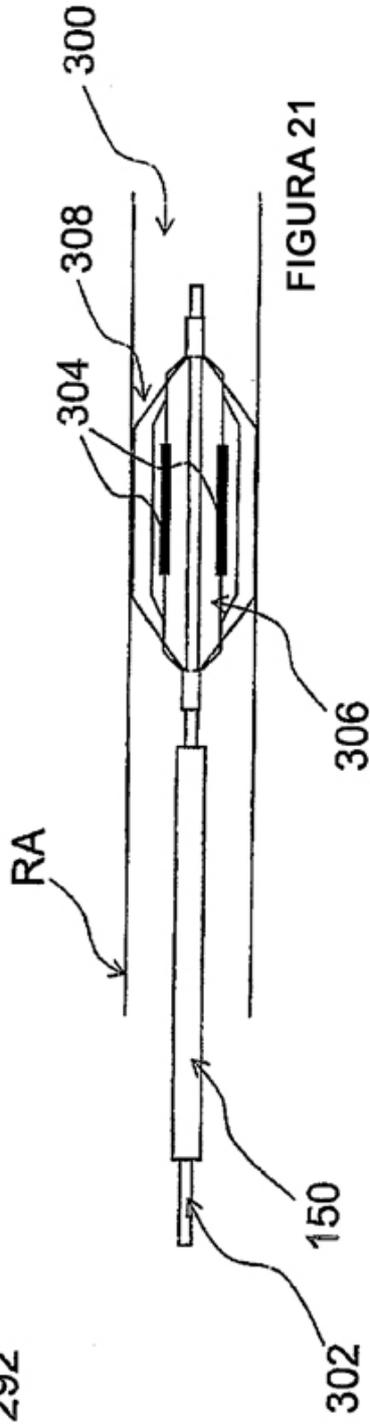


FIGURE 21

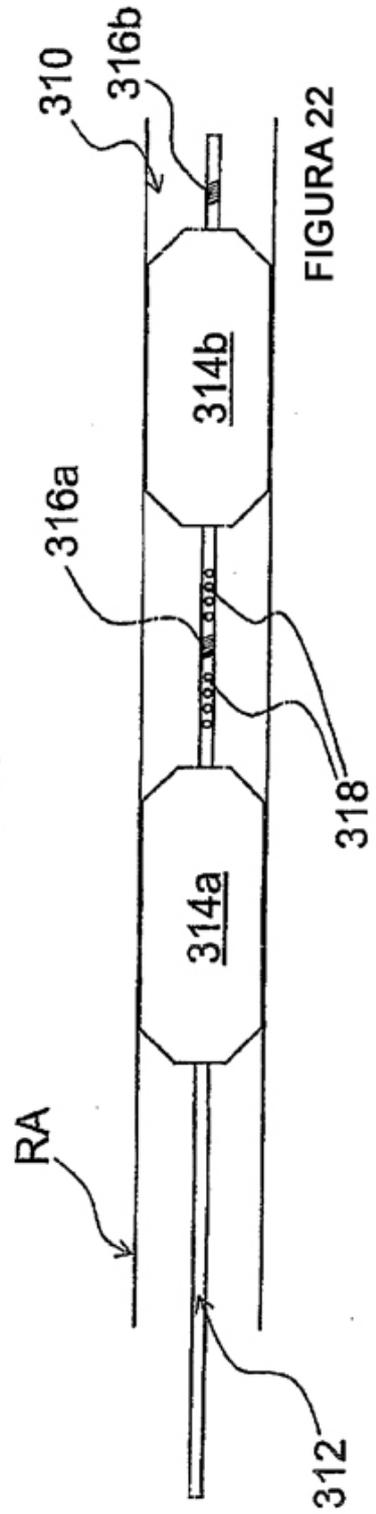


FIGURE 22

