

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 560 006**

51 Int. Cl.:

**A61B 18/14**

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.10.2007 E 12154120 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.11.2015 EP 2455035**

54 Título: **Inducción de efectos de temperatura deseables sobre tejido corporal**

30 Prioridad:

**18.10.2006 US 852787 P**

**04.04.2007 US 921973 P**

**01.10.2007 US 976752 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**17.02.2016**

73 Titular/es:

**VESSIX VASCULAR, INC. (100.0%)**

**26052 Merit Circle, Suite 106**

**Laguna Hills, CA 92653, US**

72 Inventor/es:

**STONE, CORBETT W.;**

**HOEY, MICHAEL F.;**

**GUSTUS, ROLFE TYSON;**

**PERRY, MIKE;**

**BLANCK, ARTHUR G. y**

**KUNSTMANAS, LINAS R.**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 560 006 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**

Inducción de efectos de temperatura deseables sobre tejido corporal

**Antecedentes de la invención****1. Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere, en general, a dispositivos, a sistemas y a procedimientos médicos. En realizaciones ejemplares, la invención proporciona tratamiento basado en catéter para enfermedades lumbinales, particularmente para placa aterosclerótica, placa vulnerable o "caliente", y similares. Las estructuras de la invención permiten remodelar tejido arterial usando calor.

10 Los médicos usan catéteres para acceder a, y reparar, tejidos internos corporales, particularmente en los lúmenes corporales, tales como vasos sanguíneos. Por ejemplo, la angioplastia con balón y otros catéteres, a menudo se usan para abrir arterias que se han estrechado debido a enfermedad aterosclerótica.

15 La angioplastia con balón es a menudo eficaz para abrir un vaso sanguíneo ocluido, pero el traumatismo asociado con la dilatación del balón puede imponer una lesión significativa, de modo que los beneficios de la dilatación del balón pueden ser limitados con el tiempo. Habitualmente se usan estents para extender la apertura beneficiosa del vaso sanguíneo.

20 La implantación de estents, junto con la dilatación del balón, es a menudo el tratamiento preferido para la aterosclerosis. En la implantación de estents, se monta un marco metálico replegado sobre un catéter con balón que se introduce en el cuerpo. El estent se manipula en interior del punto de oclusión y se expande en su lugar mediante la dilatación del balón subyacente. La implantación de estents ha ganado una aceptación muy extendida, y produce resultados generalmente aceptables en muchos casos. Junto con el tratamiento de vasos sanguíneos (particularmente arterias coronarias), los estents también pueden usarse en el tratamiento de muchas otras obstrucciones tubulares dentro del organismo, tales como para el tratamiento de obstrucciones del aparato reproductor, gastrointestinal y pulmonar.

25 En un número significativo de casos, después de la implantación de estents se ha producido reestenosis o estrechamiento posterior del lumen corporal. Más recientemente, estents revestidos con fármacos (tales como el estent Cypher™ de Johnson and Johnson, que comprende el fármaco Sirolimus™ asociado) han demostrado una tasa de reestenosis notablemente reducida, y otros están desarrollando y comercializando estents que liberan fármacos alternativos. Además, también se han iniciado trabajos con administración sistémica de fármacos (intravenosa u oral) lo que también puede mejorar las tasas de éxito procedimental de angioplastia.

30 Aunque los estents que liberan fármacos parecen ser significativamente prometedores para el tratamiento de la aterosclerosis en muchos pacientes, sigue habiendo muchos casos en los que los estents no se pueden usar o presentan desventajas significativas. Generalmente, la implantación de estents deja un implante en el cuerpo. Dichos implantes pueden presentar riesgos, incluyendo fatiga mecánica, corrosión y similares, particularmente cuando la retirada del implante es difícil e implica cirugía invasiva. La implantación de estents puede tener desventajas adicionales para tratar arteriopatía difusa, para tratar bifurcaciones, para tratar áreas del cuerpo susceptibles a aplastamiento, y para tratar arterias sujetas a torsión, alargamiento y acortamiento.

35 También se han propuesto diversos tratamientos de reestenosis modificada o modalidades de tratamiento que inhiben la reestenosis, incluyendo radiación intravascular, tratamientos criogénicos, energía de ultrasonidos y similares, a menudo en combinación con angioplastia con balón y/o implantación de estents. Aunque estos y diferentes enfoques se muestran prometedores en grados variables para disminuir la posterior degradación del flujo sanguíneo después de angioplastia e implantación de estents, el traumatismo impuesto inicialmente sobre los tejidos mediante angioplastia sigue siendo problemático.

40 El documento WO 2005/041748 A2 desvela dispositivos, sistemas y procedimientos médicos para diagnóstico y/o tratamiento basado en catéteres para enfermedades lumbinales, particularmente para placa aterosclerótica.

45 También se han propuesto diversas alternativas a la implantación de estents y angioplastia con balón, para abrir arterias estenosadas. Por ejemplo, se han desvelado e intentado aplicar una gran diversidad de dispositivos y técnicas de aterectomía. A pesar de las desventajas y de las limitaciones de la angioplastia y de la implantación de estents, la aterectomía no ha obtenido el uso extendido y las tasas de éxito de los enfoques basados en dilatación. Más recientemente, han salido a la luz incluso más desventajas de la dilatación. Éstas incluyen la existencia de placa vulnerable, que puede romperse y liberar materiales que pueden causar infarto de miocardio o ataque cardíaco.

50 Sería ventajoso proporcionar al lumen de lo anterior, procedimientos y sistemas para inducir vasodilatación sobre tejido arterial y remodelación de los lúmenes corporales. Sería deseable, además, evitar costes o una complejidad significativos al mismo tiempo que se proporcionan estructuras que podrían remodelar los lúmenes corporales sin tener que recurrir al traumatismo de dilatación extrema, y permitir la apertura de vasos sanguíneos y otros lúmenes

corporales que no son adecuados para la implantación de estents.

**Breve resumen de la invención**

La presente invención se define mediante las reivindicaciones adjuntas.

**Breve descripción de los dibujos**

- 5 La figura 1 muestra curvas de temperatura frente al tiempo de diversos ajustes de energía del electrodo para conseguir temperaturas superficiales entre 50 °C y 65 °C.
- La figura 2 muestra curvas de tiempo frente a temperatura de una simulación de modelización por ordenador de FEA (análisis de elementos finitos) comparadas con las curvas de la figura 1.
- Las figuras 3 y 4 muestran composición de modelos de elementos finitos.
- 10 La figura 5 muestra resultados del modelo de elementos finitos de potencia de tratamiento de 0,5 vatios durante 30 segundos en tejido sano (máximo = 51 °C).
- La figura 6 muestra resultados del modelo de elementos finitos de potencia de tratamiento de 0,5 vatios durante 30 segundos en placa vulnerable (máximo = 61 °C).
- 15 La figura 7A ilustra enfermedad aterosclerótica difusa en la que una longitud sustancial de múltiples vasos sanguíneos tiene diámetros eficaces limitados.
- La figura 7B ilustra placa vulnerable dentro de un vaso sanguíneo.
- La figura 7C ilustra las dobleces abruptas o la tortuosidad de algunos vasos sanguíneos.
- La figura 7D ilustra enfermedad aterosclerótica en una bifurcación.
- La figura 7E ilustra una disección dentro de un vaso sanguíneo.
- 20 La figura 7F ilustra una pared arterial alrededor de una arteria sana.
- La figura 7G ilustra una arteria reestenosada.
- La figura 8 ilustra esquemáticamente un sistema de catéter con balón de acuerdo con la presente invención.
- La figura 9 ilustra esquemáticamente la colocación de pares de electrodos para su uso en tratamiento con energía bipolar.
- 25 La figura 10 ilustra esquemáticamente la colocación de electrodos para su uso para tratamiento con energía unipolar.
- Las figuras 11A-11C ilustran un procedimiento de uso de un sistema de catéter con balón que trata tejido arterial.
- La figura 12 ilustra la focalización por frecuencia de tejidos.
- La figura 13 muestra resultados histológicos para la aplicación de 1 vatio durante 8 segundos a los siete días.
- 30 La figura 14 muestra resultados histológicos para la aplicación de 2 vatios durante 2 segundos a los ocho días.
- Las figuras 15A y 15B muestran resultados histológicos para la aplicación de 4 vatios durante 1 segundo a los siete días.
- La figura 15C muestra resultados histológicos para la aplicación de 4 vatios durante 1 segundo a los treinta días.
- 35 La figura 16A y 16B muestran resultados histológicos para la aplicación de 2 vatios durante 4 segundos a los siete días.
- La figura 16C muestra resultados histológicos para la aplicación de 2 vatios durante 4 segundos a los treinta días.
- La figura 17A muestra resultados histológicos para la aplicación de 3 vatios durante 2 segundos a los siete días.
- 40 La figura 17B muestra resultados histológicos para la aplicación de 3 vatios durante 2 segundos a los treinta días.
- Las figuras 18A-18G muestran resultados de ensayos en laboratorio.

La figura 19 ilustra gráficamente intervalos de potencia y tiempo de tratamiento ventajosos para diferentes geometrías de electrodo, para su uso en realizaciones de la invención.

**Descripción detallada de la invención**

5 La presente divulgación proporciona sistemas y procedimientos para afectar a la placa de un vaso con una cantidad controlada de energía térmica para reducir la carga de placa, incrementar el flujo sanguíneo por el lumen, y disminuir la vulnerabilidad embólica de la placa. En enfermedad excéntrica con placa no focalizada, puede usarse una temperatura inferior para tratar de forma concomitante tanto placa ("tejido enfermo") como tejido arterial no enfermo ("tejido sano"). En este escenario, debe aplicarse una terapia térmica que reduzca o elimine la retracción a partir de expansión del balón o futura contracción del vaso. Sin embargo, también debe otorgar suficiente perturbación 10 térmica para promover la remodelación tisular, la resección parcial y la estabilización sin contracción de colágeno y estenosis inmediatas. Se puede hacer a la contracción del músculo liso ineficaz sin destruirlo o extirparlo realmente, calentándolo a 47-48 °C. Las proteínas actina y miosina se vuelven desnaturalizadas pero las enzimas metabólicas oxidativas vitales permanecen intactas. Esto puede promover la dilatación luminal o, como mínimo, prevenir la constricción (es decir, retracción del vaso o vasoespasmos por expansión del balón de angioplastia, a menudo relacionados como contribuyente a ataques agudos de angina). Además, la energía térmica debe ser 15 suficientemente baja para prevenir la "fijación térmica". En este caso, el tejido es "fijado" análogo a la fijación con formalina que impide una resección parcial de tejido activada por el sistema inmunitario deseada. Como guía general para efectos de temperatura sobre el tejido, a continuación se proporciona una lista de correlaciones que están dentro del intervalo de duración de 2-10 segundos:

- 20 42 °C = desnaturalización de proteínas
- 41-44 °C = susceptibilidad del ADN
- 43 °C = despolarizaciones espontáneas
- 45 °C = descomposición mitocondrial
- 47.5 °C = descomposición de proteínas contráctiles
- 25 48 °C = incapaz de despolarización
- 50 °C = las células sanguíneas se vuelven amorfas
- 50 °C = toxicidad intracelular
- 50 °C = muerte celular irreversible
- >50 °C = oncosis

30 En el caso de terapia para enfermedad excéntrica no focalizada, puede deducirse que la mayoría de los efectos de temperatura sobre el tejido anteriores por debajo de 50 °C serían ventajosos. Aunque inducir una temperatura terapéutica con energía de radiofrecuencia (RF) durante incluso un segundo puede dar como resultado temperaturas tisulares con una mayor duración de temperaturas elevadas debido al calor "sensible" acumulado que sigue difundiéndose térmicamente en el tejido circundante. Anteriormente se han sugerido temperaturas de muerte celular 35 irreversible pero en realidad comprenden un amplio intervalo de temperaturas capaces de dicho efecto. Estas temperaturas pueden describirse matemáticamente mediante un algoritmo "de ajuste de línea" de  $(y = 0,011x + 55,01)$ , mientras que el eje y es la temperatura en (°C) y el eje x es el tiempo en (s). Esto demuestra muerte celular irreversible como una relación de temperatura frente al tiempo con la pendiente descrita anteriormente comenzando desde 55 °C a 1 segundo hasta 45 °C a 1000 segundos. A temperaturas superiores a 55 °C, el tiempo para la 40 muerte celular es demasiado corto para ser medido eficazmente, y por debajo de 45 °C el tiempo requerido es demasiado largo para ser útil.

Existen otros efectos de la temperatura sobre el tejido que se producen a temperaturas más elevadas, pero deben aplicarse solamente a placa enferma conocida y focalizada sin aplicación al tejido sano circundante. Las 45 temperaturas tisulares por encima de 60 °C se vuelven capaces de resección parcial tisular inmediata de la placa pero podrían hacer que un vaso sano se estenosara, se carbonizara, se perforara o se vaporizara. Son ejemplos de estos efectos de la temperatura sobre el tejido:

- 72-86 °C = descomposición del colágeno de tipo 1
- 85 °C = coagulación/aglutinación sanguínea
- 82-96 °C = descomposición del colágeno de tipo 3
- 50 100 °C = cambio de fase de fluido intracelular/intersticial - "popping"
- >100 °C = desecación tisular
- 100°-200 °C = la glucosa tisular se pega al electrodo
- >200 °C = vaporización rápida/explosiones celulares (corte), carbonización

Algunas grasas comienzan a fundirse a una temperatura de tan solo 51 °C mientras que otras grasas requieren 55 temperaturas de hasta 90 °C. Por lo tanto, parte de la grasa puede fundirse y remodelarse en la terapia a baja temperatura, mientras que toda la grasa puede fundirse a la temperatura elevada.

La placa que tiene una fina capa fibrosa que rodea a un núcleo lipídico más grande (placa vulnerable) debe responder a una temperatura de aproximadamente 50-55 °C y el tejido debe quedar irreversiblemente dañado sin extirparlo. La consecuente respuesta del sistema inmunitario debe ser resección parcial de tejido fagocítico y

génesis de tejido cicatricial. Teóricamente esto podría proteger a la placa vulnerable de futura ruptura y los acontecimientos sucesivos resultantes que causan un trombo o infarto agudo de miocardio. Este tratamiento también tiene la posibilidad de abrir el lumen en un grado moderado mediante los procesos de resección parcial y remodelación.

- 5 Las proteínas de choque térmico pueden desempeñar un papel en resección parcial tisular después de terapia térmica mediante activación de las proteínas de choque térmico (HSP). En primer lugar, las HSP son proteínas que existen en la mayoría de las células vivas es decir mamíferos, plantas y levaduras. A menudo actúan como “acompañantes” para garantizar que las proteínas funcionales normales de una célula están en el lugar adecuado en el momento justo. Sus concentraciones pueden aumentar en respuesta al estrés, tal como calor, frío o falta de oxígeno. Su presencia incrementada puede ser una señal al sistema inmunitario de células enfermas o necróticas que requieren extirpación, y por lo tanto desempeñan un papel en la resección parcial tisular después de un tratamiento térmico.

15 La presente divulgación será particularmente útil para remodelar materiales a lo largo de un lumen o arteria del cuerpo parcialmente ocluidos para abrir el lumen e incrementar el flujo sanguíneo. Los dispositivos, sistemas y procedimientos desvelados en el presente documento pueden usarse en cualquier lumen corporal, por ejemplo, lúmenes arteriales tales como las arterias femoral, poplítea, coronaria y/o carótida. Aunque la divulgación se centra en el uso de la tecnología en la vasculatura, la tecnología también sería útil para cualquier obstrucción luminal. Otras estructuras anatómicas en las que la presente invención puede usarse son el esófago, la cavidad bucal, la cavidad nasofaríngea, la trompa de Eustaquio y la cavidad timpánica, el seno del cerebro, el sistema arterial, el sistema venoso, el corazón, la laringe, la tráquea, los bronquios, el estómago, el duodeno, el íleon, el colon, el recto, la vejiga, el uréter, el conducto eyaculador, los conductos deferentes, la uretra, la cavidad uterina, el canal vaginal y el canal cervical.

25 Algunas realizaciones descritas en el presente documento pueden usarse para tratar enfermedad aterosclerótica mediante calentamiento suave en combinación con dilatación suave o estándar. (Calentamiento y dilatación suaves se definirán a continuación.) Por ejemplo, una estructura de catéter con balón para angioplastia que tiene electrodos dispuestos sobre ella podría aplicar potenciales eléctricos a la pared del vaso antes, durante y/o después de la dilatación, opcionalmente en combinación con presiones de dilatación que pueden permitir presiones de dilatación de angioplastia sin calentar significativamente más bajas que la estándar. Cuando presiones de hinchado del balón de 10-16 atmósferas pueden ser, por ejemplo, apropiadas para dilatación de angioplastia estándar de una lesión particular, pueden efectuarse tratamientos de dilatación modificados combinados con potenciales eléctricos apropiados con presiones de 6 atmósferas o menos, y posiblemente de tan solo 1 a 2 atmósferas. Un ejemplo de un dispositivo de catéter con balón adecuado se desvela en la solicitud provisional de estados Unidos N.º 60/976.733, presentada el 1 de octubre de 2007, titulada “System for Inducing Desirable Temperature Effects on Body Tissue”, cuyas divulgaciones completas se incorporan en el presente documento por referencia.

35 En muchas realizaciones, calentamiento suave, la energía añadida antes, durante y/o después de la dilatación de un vaso sanguíneo puede incrementar la eficacia de dilatación mientras reduce las complicaciones. En algunas realizaciones, dicho calentamiento controlado con un globo puede mostrar una reducción de la retracción, proporcionando al menos algunos de los beneficios de una expansión similar a la de los estents sin las desventajas de un implante. Los beneficios de calentar la arteria pueden mejorarse (y/o las complicaciones inhibirse) limitando el calentamiento de la capa adventicia por debajo de un umbral de respuesta perjudicial. Dicho calentamiento de la íntima y/o la media puede proporcionarse usando tiempos de calentamiento de menos de aproximadamente 10 segundos, que son a menudo de menos de 3 (o incluso 2) segundos.

45 La remodelación del tejido en la presente divulgación se realiza remodelando zonas con la aplicación de energía de remodelación tisular, típicamente en forma de energía de RF, microondas y/o ultrasonidos a tejido entre pares de electrodos. Esta energía estará controlada para limitar una temperatura superficial o másica de tejidos diana y/o colaterales, por ejemplo, limitar el calentamiento de una capa fibrosa de una placa vulnerable o la capa íntima de la estructura de una arteria a una temperatura máxima en un intervalo en algún punto entre 47 °C y 99 °C; descrito más específicamente de la siguiente manera. Este intervalo de temperatura puede dividirse en dos intervalos de dosis de tratamiento, intervalos de tratamiento a baja o a “suave” temperatura superficial entre 50 °C y 65 °C, y tratamiento a elevada temperatura superficial entre 65 °C y 99 °C. El propósito del tratamiento a baja temperatura es crear una temperatura superficial entre 50 °C y 65 °C, de modo que la temperatura másica del tejido permanezca en su mayoría por debajo de 50 °C - 55 °C, lo que no dañará gravemente el tejido sano que se encuentra en enfermedad excéntrica. El resultado esperado es reducir la retracción debida a la expansión del balón. Esta dosis de tratamiento a baja temperatura es segura para todos los tejidos sin el uso de selectividad. El propósito de tratamiento a elevada temperatura superficial entre 65 °C y 99 °C es contraer, fundir y reseccionar parcialmente el tejido enfermo. El resultado pretendido es reducir y fundir la carga de placa. Esta dosis de tratamiento a temperatura elevada solamente está destinada a usarse cuando está disponible la selectividad del lugar de tratamiento.

60 Limitar suficientemente el calentamiento de un volumen rico en lípidos de una placa vulnerable para inducir la fusión del volumen de lípidos, mientras se inhibe el calentamiento de otros tejidos (tales como una capa íntima o capa fibrosa) a una temperatura superficial, en un intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 65 °C puede minimizar o inhibir una respuesta inmunitaria que, de lo contrario, podría causar reestenosis, o similar, y puede ser

suficiente para desnaturalizar y romper enlaces de proteínas durante el tratamiento, inmediatamente después del tratamiento, y/o más de una hora, más de un día, más de una semana o incluso más de un mes después del tratamiento a través de una respuesta de cicatrización del tejido al tratamiento para proporcionar un lumen de vaso más grande y un flujo sanguíneo mejorado.

- 5 Para mantener las temperaturas superficiales del tejido en un intervalo de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 65 °C, se aplica potencia a zonas de remodelación (tejido entre pares de electrodos) usando combinaciones de potencia y tiempo que están calibradas para permanecer en esta zona. La figura 1 muestra algunos resultados de ensayos realizados sobre la aorta de un cadáver que muestran diversos ajustes de energía del electrodo y temperaturas superficiales conseguidas frente al tiempo. Haciendo variar la potencia promedio entre 1 y 5 vatios durante entre 0,5 y 10 segundos, la temperatura superficial alcanzada estaba entre 50 °C y 65 °C. Las dosis de muestra se muestran a continuación en la tabla 1.

Tabla 1

Potencia promedio	Tiempo	Temperatura superficial aproximada
1 vatio	8 s	50 °C
2 vatios	2 s	50 °C
3 vatios	1.3 s	50 °C
4 vatios	1 s	50 °C
5 vatios	.5 s	50 °C
2 vatios	4 s	60 °C
3 vatios	2 s	60 °C
4 vatios	1.5 s	60 °C
5 vatios	1 s	60 °C
3 vatios	3 s	65 °C
4 vatios	2 s	65 °C

- 15 La figura 2 muestra curvas de tiempo frente a temperatura de una simulación por ordenador del sistema que muestra una fuerte correlación entre los datos de laboratorio (mostrados en la figura 1) y un modelo informático de FEA. Los ajustes de potencia más elevada muestran una correlación más fuerte que los ajustes de potencia más baja. Se cree que esto es atribuido a la ausencia de transferencia de calor longitudinal en el modelo en 2D y el efecto de biorrefrigeración que tampoco está incluido la simulación por ordenador de la figura 2. Ambos modos tendrían un mayor efecto de refrigeración en los ajustes de potencia más baja. No obstante, la correlación entre los modelos de FEA y los experimentos en laboratorio es muy buena.

- 20 Los procedimientos y sistemas descritos en el presente documento se consiguen con o sin conocer el tipo de tejido y pueden usarse para el tratamiento de aterosclerosis tanto concéntrica como excéntrica. Este tratamiento no selectivo es una ventaja particular, dado que la aterosclerosis puede ser excéntrica con respecto a un eje del vaso sanguíneo durante más del 50% del tiempo, posiblemente hasta (o incluso más de) el 75% de los casos. La presente divulgación puede sacar ventaja adicionalmente de las diferencias de propiedades del tejido. Si un tejido tiene una mejor conductividad térmica (k) que otro tipo de tejido, disipará el calor más rápidamente. Si un tejido tiene una capacidad térmica específica ( $c_p$ ) menor que otro tipo de tejido, su temperatura se incrementará más, dada la misma cantidad de energía aplicada a la misma masa (y volumen, suponiendo una densidad tisular relativamente similar). Si un tipo de tejido tiene una vasculatura más densa, o está de forma fiable más próximo a áreas bien perfundidas, disipará el calor más rápidamente.

- 25 La presente divulgación permite calentar de forma preferencial un tipo de tejido que tiene una o más de las siguientes características: conducción térmica relativamente mala (inferior), capacidad térmica específica inferior, menor perfusión sanguínea innata, y/o distancia relativamente mayor lejos de áreas bien perfundidas. De forma muy importante, la divulgación permite que se consiga calentamiento preferencial sin conocer la ubicación de los diferentes tejidos.

35 En el caso de arteriopatía, se aplican todas las características anteriores. La enfermedad está generalmente constituida por tejido enfermo similar a grasa lipídica y/o tejido similar a colágeno fibroso. Ambos tienen una capacidad térmica específica inferior y conductividad térmica inferior al tejido vascular sano. El tejido vascular sano

tiene también más microvasculatura, y está más próximo a tejido bien perfundido, por lo tanto el tejido sano puede disipar el calor más eficazmente.

Una ventaja del tratamiento no selectivo es que la energía preferente/selectivamente se acumula en un tipo deseado de tejido debido a diferencias innatas entre el tejido enfermo y el sano, por ejemplo, "inercia térmica" y perfusión.

5 La "inercia térmica" es un concepto usado principalmente en geología para describir cómo la temperatura de las rocas cambia a lo largo del tiempo. La materia con una elevada inercia térmica tarda más en calentarse y enfriarse, y viceversa. La cantidad también se conoce como la "efusividad térmica" y se define como  $(k \rho c_p)^{1/2}$ , donde  $k$  es la conductividad térmica específica,  $c_p$  es la capacidad térmica específica, y  $\rho$  es la densidad de masa.

10 Este mismo concepto puede aplicarse al tejido. El tejido arterial enfermo tiene  $k$ ,  $c_p$  y  $\rho$  inferiores, en comparación con tejido arterial sano. Por lo tanto, con las tres cantidades siendo inferiores, la inercia térmica es significativamente inferior para el tejido enfermo, particularmente placa vulnerable grasa. (Véase la tabla 2.)

Tabla 2: Propiedades térmicas de tejido y componentes relacionados

Material	Conductividad térmica específica (W/m/K)	Calor específico (J/kg/K)	Densidad (kg/m <sup>3</sup> )	Inercia térmica (J/m <sup>2</sup> /K/s <sup>1/2</sup> )
Intima	0,44 (1)	3587 (1)	1064 (1)	1288
Media (músculo)	0,59 (2)	3900 (1)	1060 (1)	1555
Adventicia (colágeno)	0,49 (1)	3146 (1)	1162 (1)	1341
Adiposo (grasa)	0,23 (3,6)	2300 (6)	900 (6,8)	682
Placa vulnerable (grasa)	0,23 (3,6)	2300 (6)	900 (6,8)	682
Capa fibrosa (colágeno)	0,49 (1)	3146 (1)	1162 (1)	1341
Sangre	0,51 (4)	3925 (1)	1018 (1)	1420
Solución salina/PBS	0,63 (5)	4178 (7)	998 (7)	1618

15 La diferencia en la inercia térmica entre tejido arterial sano (por ejemplo media y adventicia) y tejido enfermo (por ejemplo placa vulnerable), es significativa, aproximadamente inferior en un factor de 2.

También puede considerarse este concepto de "inercia" térmica can como una "constante de tiempo térmica". La expresión "constante de tiempo térmica" se deriva de una contante de tiempo de circuito RC equivalente. Un circuito RC, uno con una resistencia y un condensador en serie, es uno con una carga de energía almacenada y un modo de disipación (la resistencia que transforma la corriente eléctrica en calor). El ejemplo con tejido es un caso análogo.

20 Si hubiera que calcular una resistencia térmica usando la resistividad térmica específica del material, junto con dimensiones aproximadas a través de las cuales está ocurriendo la conducción, se puede calcular un valor R aproximado. La capacitancia es la energía almacenada, y también puede calcularse usando la capacidad térmica específica y un volumen o masa aproximada. Esto da un valor en segundos que es directamente proporcional a la conductividad térmica, la capacidad térmica específica y la densidad del material. Y, este valor puede compararse  
25 relativamente entre dos conjuntos de propiedades sin preocuparse sobre qué dimensiones exactas se supusieron, dado que las dimensiones pueden mantenerse constantes mientras se modifican las propiedades del tejido.

30 La fórmula de inercia térmica es similar, excepto que no supone dimensiones físicas. Es, por lo tanto, una inercia térmica "específica" - una que no varía con la geometría. Para obtener la "constante de tiempo térmica" a partir de la inercia térmica, se necesitaría elevar al cuadrado el término de inercia térmica y multiplicarlo en un volumen y dimensiones especificadas para una trayectoria de conducción térmica. Estas aproximaciones iniciales han sugerido que el tejido sano y el tejido arterial enfermo tienen constantes de tiempo térmicas de 7 y 14 segundos, respectivamente.

35 Además de ventajas en las propias propiedades térmicas de los diferentes tejidos, el tejido vascular sano tiene también más microvasculatura, y está en proximidad más cercana a tejido bien perfundido, por lo tanto el tejido sano puede disipar el calor más rápidamente. La diferencia de perfusión vascular entre tejido arterial sano y enfermo se muestra en la tabla 3, y su efecto se cuantifica mediante la ecuación de transporte térmico biológico de Penne,

mostrado en las ecuaciones 1 y 2.

Tabla 3: Propiedades de perfusión

Órgano	Flujo sanguíneo (ml/min/g)
Ventrículo izquierdo (cerdo)	1,45 (9)
Grasa (cerdo)	0,21 (9)

$$\rho c \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla(k \nabla T) + q_s + q_p + q_m$$

5 Ecuación 1: Ecuación del Bio-Calor de Penne

$$q_p = -\omega_b \rho_b c_b \rho (T - T_a)$$

Ecuación 2: Término de perfusión sanguínea

10 La omega de perfusión sanguínea es aproximadamente 7 veces mayor en tejido sano. Y, cuando el tejido alcanza temperaturas ligeramente elevadas tales como 43 °C, se dilatarán y mejorarán más el flujo sanguíneo. Éste es un beneficio añadido que hace al tejido sano más capaz de disipar el calor más rápido.

15 Se crearon varios modos para evaluar las posibles ventajas de esta tecnología. Puede realizarse trabajo adicional para optimizar los parámetros de calentamiento (potencia frente al tiempo, posible inclusión de PWM, etc.). Y, ninguno de los modelos incluye refrigeración desde perfusión sanguínea. A tiempo medio, estos modelos muestran una ventaja distinta sin optimización. La modulación de la anchura del pulso (PWM) donde la potencia se activa y se desactiva a un ritmo denominado ciclo de trabajo, o la relación de tiempo de encendido respecto al tiempo de apagado. Esto podría reducir la probabilidad de sobrecalentamiento, y permitir una velocidad de dosificación más controlada.

20 La composición del modelo FEA se muestra en las figuras 3 y 4. La figura 5 muestra una potencia de tratamiento de 0,5 vatios durante 30 segundos en tejido sano (máximo = 51 °C). La figura 6 muestra una potencia de tratamiento de 0,5 vatios durante 30 segundos en la placa vulnerable (máximo = 61 °C). Se puede ver el diferencial de temperatura entre tejido sano y placa vulnerable. La diferencia de la temperatura máxima es de 10 °C. Esto muestra que un volumen de tejido calentado con la misma energía alcanza temperaturas mucho más elevadas en el tejido enfermo que en el tejido sano.

25 Nótese que estos modelos no sacan ventaja adecuadamente de las diferencias de refrigeración o perfusión, solamente en calentamiento. En un modelo en 3D, el efecto de conductividad térmica más elevada en el tejido sano debe amplificarse debido a pérdidas incrementadas hacia abajo en la dirección longitudinal de la arteria.

30 Otro aspecto importante de esta tecnología es la relación entre tiempo y temperatura y cómo afectan a la muerte celular. La relación tiempo-temperatura descubierta es una exponencial, de modo que, como norma general, por cada 1 °C de aumento de temperatura, la cantidad de tiempo requerida para causar muerte celular es la mitad de prolongada. Por ejemplo, a 45 °C se requerirían aproximadamente 1000 segundos para causar muerte celular. A 55 °C, solamente se tarda 1 segundo. Por lo tanto, un diferencial de 10 °C más caliente es en realidad 1000 veces más eficaz.

Diferenciación respecto a la técnica anterior

35 Hay que hacer una importante diferenciación entre la presente divulgación e intentos previos de usar balones térmicos. La presente divulgación se administra en dosis separadas de manera localizada y la energía se crea dentro del tejido en lugar de simplemente aplicada a la superficie, tal como con un balón térmico. Tal como se describe en el presente documento, la presente divulgación usa las propiedades aislantes de arteriopatía (grasa) como una ventaja en lugar de una desventaja. Los intentos previos con angioplastia con balón térmico fracasaron porque intentaban empujar al calor preferentemente al interior de un aislante (la grasa que tiene mala conductividad). En lugar de conducir térmicamente en la enfermedad, el calor administrado por los balones térmicos  
40 previos era conducido indiscriminada o preferentemente al interior del tejido sano.

Aunque la presente divulgación puede usarse en combinación con la implantación de estents y/o para tratar la reestenosis en estents, es particularmente muy adecuada para incrementar el diámetro abierto de vasos sanguíneos

en los que la implantación de estents no una opción viable. Las posibles aplicaciones incluyen el tratamiento de enfermedad difusa, en la que la aterosclerosis está extendida a lo largo de una longitud significativa de una arteria en lugar de estar localizada en un área. La divulgación también puede usarse de forma ventajosa para el tratamiento de vasos sinuosos, con curvas cerradas, dado que no es necesario hacer avanzar o expandir ningún estent dentro de las pronunciadas dobleces de muchos vasos sanguíneos. Otras aplicaciones ventajosas adicionales incluyen el tratamiento a lo largo de bifurcaciones (donde el bloqueo de una ramificación lateral puede ser un problema) y en las extremidades periféricas tales como las piernas, los pies, los brazos, el cuello, el abdomen (donde el aplastamiento y/o el fallo por fractura del estent puede ser problemático).

En las figuras 7A y 7B, se ilustra, respectivamente, enfermedad difusa y placa vulnerable. La figura 7C ilustra la tortuosidad vascular. La figura 7D ilustra material aterosclerótico en una bifurcación.

La disección arterial y la reestenosis pueden entenderse con referencia a las figuras 7E a 7G. La arteria comprende tres capas, una capa endotelial, una capa media y una capa adventicia. Durante la angioplastia tradicional, la capa interna puede delaminarse o desprenderse parcialmente de la pared para formar una dirección tal como se ilustra en la figura 7E. Dichas disecciones se desvían y pueden obstruir el flujo sanguíneo. Tal como puede entenderse comparando las figuras 7F y 7G, la angioplastia tradicional es un procedimiento relativamente agresivo que puede dañar el tejido del vaso sanguíneo. En respuesta a esta lesión, en respuesta a la presencia de sustancias extrañas, tales como un estent, y/o en la progresión continua de la enfermedad aterosclerótica original, la arteria abierta puede reestenosarse o disminuir posteriormente de diámetro, tal como se ilustra en la figura 7G. Aunque los estents que liberan fármaco han demostrado reducir la reestenosis, la eficacia de estas nuevas estructuras varios años después de la implantación no se ha estudiado por completo, y dichos estents que liberan fármaco no son aplicables en muchos vasos sanguíneos.

Para evitar algunos de los problemas asociados con angioplastia tradicional, tales como los mostrados en las figuras 7E a 7G, la presente divulgación desvela un procedimiento para remodelar tejido arterial usando un sistema de catéter que usa calor leve para proporcionar temperaturas superficiales del tejido en un intervalo entre aproximadamente 50 °C y 65 °C para remodelar suavemente el tejido, que puede permitir que las arterias se abran. El procedimiento incluye expandir un catéter con balón dentro del lumen de la arteria con una primera presión que pone al balón en contacto con el tejido arterial. La pluralidad de electrodos está acoplada con el tejido arterial para definir una pluralidad de zonas de remodelación en el tejido arterial cuando el balón está en contacto con el tejido arterial. Después, la pluralidad de pares de electrodos se excita con cantidades deseadas asociadas de energía de remodelación tisular bipolar para calentar cada una de la pluralidad de zonas de remodelación con la energía de remodelación tisular deseada asociada, estando la energía de remodelación configurada para evitar la contracción muscular e inhibir la oclusión tanto aguda como a largo plazo del lumen.

En algunos casos, puede ser deseable obtener mediciones de referencia de los tejidos a tratar (que pueden caracterizarse mediante ultrasonido intravascular, tomografía de coherencia óptica, o similares) pueden realizarse para ayudar a diferenciar tejidos adyacentes, dado que los distintivos firmas tisulares y/o los perfiles distintivos pueden diferir de una persona a otra. Adicionalmente, las curvas distintivas tisulares y/o perfiles distintivos pueden normalizarse para facilitar la identificación de las pendientes, desplazamientos y similares relevantes entre diferentes tejidos. Cualquiera de las técnicas desveladas en la solicitud de patente de EE. UU. N.º 60/852.787, titulada "Tuned RF Energy And Electrical Tissue Characterization For Selective Treatment Of Target Tissues"; y la solicitud provisional de EE. UU. N.º 60/921.973, presentada el 4 de abril de 2007, titulada "Tuned RF Energy And Electrical Tissue Characterization For Selective Treatment Of Target Tissues", pueden combinarse con la presente divulgación.

Una realización de un sistema de catéter para su uso en la presente invención se muestra en la figura 8 e incluye un catéter de angioplastia con contactos eléctricos montados en el exterior de un balón de angioplastia. Un controlador, generador o fuente de alimentación de radiofrecuencia, y un cable de conexión proporcionan energía al catéter. Los catéteres son de aproximadamente 135 cm de longitud e inicialmente se proporcionan en diámetros del balón de 3,0 mm, 4,0 mm, 5,0 mm y 6,0 mm para adaptarse a los tamaños más habituales de arterias femoral y poplítea humanas primero. El catéter usa energía mecánica y radiante destinada a modificar la placa arterial y disminuir la carga de placa, dando como resultado un lumen arterial más grande. La temperatura que se genera es baja y el tiempo de aplicación total es más corto que el de la mayoría de los procedimientos de angioplastia realizados hoy en día. El dispositivo de catéter es compatible con equipos de angioplastia convencionales, permitiendo de este modo el acceso a la vasculatura periférica de extremidades inferiores mediante una vía de acceso femoral común contralateral o ipsilateral usando técnicas de angioplastia convencionales.

La figura 8 muestra una realización de un sistema 10 de catéter para inducir efectos de temperatura deseables en tejido arterial. El sistema 10 de catéter incluye un catéter 12 con balón que tiene un cuerpo 14 de catéter con un extremo proximal 16 y un extremo distal 18. El cuerpo 14 de catéter es flexible y define un eje 15 de catéter, y pueden incluir uno o más lúmenes, tal como un lumen para alambre guía y un lumen de hinchado. Incluso, pueden proporcionarse más lúmenes, si se desea, para otros tratamientos o aplicaciones, tales como perfusión, suministro de fluido, imaginología, o similares. El catéter 12 incluye un balón hinchable 20. Una carcasa 29 incluye un primer conector 26 en comunicación con el lumen para alambre guía 22 y un segundo conector 28 en comunicación fluida con el lumen de hinchado 24. El lumen de hinchado 22 se extiende entre el balón 20 y el segundo conector 28.

Tanto el primer conector, como el segundo conector, 26, 28 pueden comprender opcionalmente un conector convencional, tal como un conector Luer-Loc™. La carcasa 29 también aloja un conector eléctrico 38 acoplado eléctricamente a los electrodos 34 mediante conductores 36. Este permite que los electrodos 34 se exciten fácilmente, realizándose a menudo la excitación de los electrodos mediante un controlador 40 y una fuente de alimentación 42, tal como energía de RF bipolar o unipolar RF, energía de microondas, energía de ultrasonidos, u otras fuentes de energía adecuadas. En una realización, el conector eléctrico 38 está acoplado a un generador de RF mediante un controlador 40, permitiendo el controlador 40 que la energía sea dirigida selectivamente a los electrodos 38. Cuando se emplea energía de RF unipolar, la conexión a tierra del paciente puede proporcionarse (por ejemplo) mediante un electrodo externo o un electrodo en el cuerpo 14 de catéter.

Los electrodos 34 están montados sobre una superficie del balón 20, con conductores asociados 36 que se extienden proximalmente desde los electrodos. Los electrodos 34 pueden estar dispuestos en muchas configuraciones o disposiciones ordenadas diferentes en el balón 20. El sistema puede usarse para aplicación unipolar o bipolar de energía. Para el suministro de energía unipolar, se usa un electrodo de conexión a tierra, en el cuerpo cilíndrico del catéter, o sobre la piel del paciente, tal como una almohadilla de electrodo de conexión a tierra. Para el suministro de energía bipolar, los electrodos adyacentes están separados alrededor de la circunferencia para permitir que la energía bipolar sea dirigida entre electrodos adyacentes. En otras realizaciones, los electrodos pueden estar dispuestos en bandas alrededor del balón para permitir que energía bipolar sea dirigida entre electrodos distal y proximal adyacentes.

La figura 9 ilustra esquemáticamente el tratamiento bipolar de tejido enfermo. El balón 20 que tiene pares de electrodos 34A y 34B se sitúa dentro del lumen de una arteria que tiene un núcleo 48 necrótico/enfermo graso, una capa 44 fibrosa/enferma fibrosa y tejido sano 45. El tratamiento se realiza en el tejido sano 45 y en el núcleo 48 necrótico/enfermo graso, la capa 44 fibrosa/enferma fibrosa usando energía bipolar entre los pares 34A y 34B. Los pares de electrodos pueden ser cualesquiera pares de electrodos en el balón, por ejemplo, en algunas realizaciones, los pares de electrodos pueden ser 34A y 34C, o 34A y 34D, o cualquier combinación de 34A-34D. Esta disposición crea una trayectoria de energía 50 a través del tejido que suministra energía o calor ("energía de remodelación tisular") en zonas o segmentos de tratamiento particulares 52 al tejido arterial entre los pares de electrodos ("zonas de remodelación") que tienen un volumen entre los pares de electrodos a una profundidad específica. El uso de diferentes combinaciones de pares de electrodos puede reducir o eliminar espacios entre las zonas de remodelación usando pares solapantes. El uso de pares de electrodos con energía bipolar puede evitar algunos posibles problemas relacionados con el enfoque unipolar. El tejido 48 arterial enfermo tiene una mayor resistividad eléctrica que el tejido arterial sano. Usando pares de electrodos 34A, 34B en un sistema bipolar, la energía de remodelación tisular pasará a través del tejido sano, el tejido enfermo, o una combinación de tejidos tanto sano como enfermo entre los pares de electrodos en las zonas de remodelación. Puede usarse cualquier número de pares de electrodos en diferentes configuraciones o disposiciones ordenadas para crear una serie de zonas de remodelación. El controlador puede aplicar potencia constante, corriente constante o tensión constante, la que sea más ventajosa.

La figura 10 muestra una realización de sistema de catéter con balón para su uso para tratamiento unipolar de tejido enfermo. El balón 20 que tiene pares de electrodos 34A y 34B se sitúa dentro del lumen de una arteria que tiene un núcleo 48 necrótico/enfermo graso, una capa 44 fibrosa/enferma fibrosa, tejido sano 45 y se usan uno o más electrodos de conexión a tierra, tales como situados sobre la piel del paciente. Cuando se aplica potencia a los múltiples electrodos unipolares 34 dispuestos alrededor de la circunferencia del lumen de la arteria, la energía 54 es dirigida radialmente hacia afuera a través de la pared de la arteria y trata el tejido arterial tanto enfermo como sano.

El uso del sistema 10 de catéter para remodelar tejido arterial mediante calentamiento puede entenderse con referencia a las figuras 11A-11C. Tal como se ve en la figura 11A, en acceso a un lugar de tratamiento a menudo implicará hacer avanzar un alambre guía 56 dentro de un vaso sanguíneo 58 en una región diana de tejido enfermo 48. La ubicación del balón 20 puede facilitarse mediante marcadores radiopacos o mediante estructura radiopaca (o marcadores radiopacos correspondientes colocados en o cerca) del balón 20, y/o mediante el uso de electrodos radiopacos 34. El alambre guía 56 puede situarse bajo imagenología fluoroscópica (u otra).

El catéter 12 se hace avanzar distalmente sobre el alambre guía 56 y se sitúa adyacente al material ateroesclerótico 48. El balón 20 se expande radialmente dentro del lumen del vaso sanguíneo, de modo que los electrodos 34, o los electrodos 34A y 34B, contactan radialmente con el tejido arterial. Dado que el tejido enfermo 48 puede estar distribuido excéntricamente alrededor del catéter 12, los electrodos 34 pueden contactar con tejido enfermo 48, tejido sano 60 o una combinación de ambos tejidos, tal como puede entenderse con referencia a las figuras 9 y 10.

Tal como se ha descrito anteriormente, los electrodos 34 están situados circunferencialmente alrededor del balón 20. Energía, tal como energía de RF, es dirigida a los electrodos 34, o pares de electrodos adyacentes 34A y 34B, tratando tanto el tejido enfermo 48 como el tejido sano 60. El controlador 40 puede excitar los electrodos con aproximadamente de 0,25 a 5 vatios de potencia promedio durante de 1 a 180 segundos, o con de aproximadamente 4 a 45 julios. Tratamientos con energía más elevada se realizan a potencias más bajas y duraciones más largas, tales como 0,5 vatios durante 90 segundos o 0,25 vatios durante 180 segundos. La mayoría de los tratamientos en el intervalo de 2 a 4 vatios se realizan en de 1 a 4 segundos. Usando una separación de electrodos más amplia, sería apropiado aumentar a escala la potencia y la duración del tratamiento, en cuyo caso la potencia promedio podría ser mayor de 5 vatios, y la energía total podría superar los 45 julios. Del mismo modo,

usar un par de electrodos más corto o más pequeño requeriría reducir a escala la potencia promedio, y la energía total podría ser menor de 4 julios. La potencia y la duración se calibran para ser menos de las suficientes para causar daños graves, y particularmente menos de las suficientes para la ablación de tejido enfermo 48 dentro de un vaso sanguíneo. Los mecanismos de ablación de material aterosclerótico dentro de un vaso sanguíneo se han descrito bien, incluyendo por Slager y col., en un artículo titulado, "Vaporization of Atherosclerotic Plaque by Spark Erosion" en J. of Amer. Cardiol. (Junio, 1985), en las págs. 1382-6; y por Stephen M. Fry en "Thermal and Disruptive Angioplasty: a Physician's Guide"; Strategic Business Development, Inc., (1990) cuyas divulgaciones completas se incorporan en el presente documento por referencia.

Con referencia ahora a la figura 11C, tal como se ha descrito anteriormente, el balón 20 puede ser un balón de angioplastia que combina calentamiento con apertura del lumen arterial. En algunas realizaciones, la lesión causada al material aterosclerótico con los electrodos excitados u otras superficies que dirigen energía puede dar como resultado la subsiguiente resorción de las lesiones de tejido dañado para proporcionar apertura adicional del vaso después de la finalización del tratamiento como parte del procedimiento de calentamiento.

En algunas realizaciones, el balón 20 puede contraerse repetidamente, el movimiento axial del catéter 12 emplearse para recolocar el balón 20, con la subsiguiente expansión del balón 20 en cada una de una pluralidad de ubicaciones de tratamiento a lo largo del tejido enfermo.

La focalización por frecuencia de tejidos se ilustra en la figura 12. Diferentes tipos de tejido tienen diferentes impedancias eléctricas características que hacen que el tejido absorba energía de ciertas frecuencias o intervalos de frecuencia más fácilmente que de otras. Aplicando energía a la frecuencia o intervalo de frecuencias específico al que el tejido es más conductor, la energía penetra en el tejido más fácilmente. En general, se ha demostrado que las muestras de tejido enfermo muestran características de impedancia más elevada que las muestras de tejido sano. Tal como se ilustra en la figura 12, en el caso en que un área enferma de tejido 78 está rodeada por tejido relativamente sano 80, es probable que el tejido sano proteja al tejido enfermo del flujo de corriente eléctrica debido a la menor impedancia del tejido sano. Por lo tanto, un flujo 82 de corriente mínimo (o inferior al deseado) puede pasar a través del tejido enfermo 78, y un flujo 84 de corriente más pesado puede verse en tejido 80 sano de baja impedancia cuando se transmite corriente bipolar entre los electrodos 34A y 34B. Típicamente, los intervalos de frecuencias en los que la impedancia del tejido varía a un grado útil se producen entre 30 kilohertzios y 30 megahertzios.

La focalización por frecuencia busca suministrar más energía al tejido enfermo determinando la frecuencia o el intervalo de frecuencias al que la impedancia del tejido enfermo es igual a o mayor que la del tejido sano, tal como mediante funcionamiento a o por debajo de una frecuencia umbral. La energía suministrada a la frecuencia o intervalo de frecuencias especificado hará que en el tejido enfermo se disipe más calor que la energía suministrada fuera de esas frecuencias específicas.

Las figuras 13-17B muestran resultados histológicos de ensayos realizados en estudios en animales. La figura 13 muestra la aplicación de 1 vatio durante 8 segundos a los siete días, que tenía una temperatura superficial máxima de 50 °C en ensayos en laboratorio, mostrando un acortamiento leve del músculo liso en los lugares de las flechas insertadas. La figura 14 muestra la aplicación de 2 vatios durante 2 segundos a los ocho días, que también tenía una temperatura superficial máxima de 50 °C en ensayos en laboratorio. Las figuras 15A, 15B muestran la aplicación de 4 vatios durante 1 segundo a los siete días y la figura 15C a los treinta días. Existen aplicaciones térmicas obvias que corresponden a cada electrodo (flechas negras). También parece haber alteraciones térmicas en algunas de las áreas colagenosas de la pared del vaso. Esto sugiere temperaturas en la masa de tejido justo ligeramente por encima de 60 °C. Las figuras 16A, 16B muestran la aplicación de 2 vatios durante 4 segundos a los siete días y la figura 16C a los treinta días. La diapositiva muestra terapia térmica en cada interfaz electrodo-tejido (las flechas negras muestran los bordes de las zonas de tratamiento). También existe un efecto térmico correspondiente profundo en las áreas colagenosas, y observaciones macroscópicas de contracción tisular. Las figuras también muestran cierta difusión térmica al interior del tejido entre zonas de tratamiento que también dio como resultado desnaturalización del colágeno. Esto indica que las áreas locales de depósito de calor bajo los electrodos puedan haber alcanzado los 70 °C o más. Por supuesto, existe un gradiente de temperatura que desciende entre los electrodos y radialmente lejos de los electrodos, y a mayor profundidad al interior del vaso y el tejido circundante. La figura 17A muestra la aplicación de 3 vatios durante 2 segundos a los siete días y la figura 17B a los treinta días.

Las figuras 18A-18G muestran algunos resultados de ensayos en laboratorio que se llevaron a cabo en una arteria poplítea humana con escisión recién practicada, 5 cm de longitud con una oclusión en el extremo distal. La arteria se conectó a un tanque receptor seguido por una exploración por IVUS (ultrasonido intravascular) de referencia previa al tratamiento de toda la arteria para ubicar una lesión adecuada para tratamiento, mostrada en las figuras 18A y 18B. Se seleccionó un lugar que tenía un área luminal de 4,5 mm<sup>2</sup> con un diámetro luminal mínimo y máximo de 2,2 mm y 2,4 mm respectivamente y un área del vaso nativo de 32,7 mm<sup>2</sup> con un diámetro mínimo y máximo de 5,8 mm y 6,8 mm respectivamente.

Para este experimento, se usó un sistema de catéter que tiene un balón de 4 mm para inducir efectos de temperatura deseables sobre tejido arterial. El catéter se insertó en la arteria en la ubicación deseada y se hinchó a 6 atmósferas. El tratamiento se realizó, y el catéter se deshinchó y se retiró de la arteria. El tratamiento se aplicó a 4

váticos durante 2 segundos. Una exploración posterior al tratamiento de toda la arteria se realizó a continuación, mostrada en las figuras 18C y 18D, que mostraba un incremento del área luminal hasta 20,5 mm<sup>2</sup> con un diámetro mínimo y máximo de 4,6 mm y 5,5 mm respectivamente, y un área del vaso de 37,2 mm<sup>2</sup> con un diámetro mínimo y máximo de 6,5 mm y 7,3 mm respectivamente. Si esto fuera una situación clínica en lugar de un estudio en laboratorio, un balón de 6 mm se habría implementado para equipararse mejor al diámetro del vaso nativo, dando como resultado una mayor apertura luminal.

Después del tratamiento, la arteria se tiñó a continuación, se fijó en formalina, se seccionó y se fotografió, mostrada en las figuras 18E-18G. La figura 18E es una sección de control tomada proximal al área de tratamiento. Las figuras 18F y 18G son secciones del área de tratamiento aproximadamente 4 mm y 8 mm en el área de tratamiento, respectivamente y muestran imágenes de la arteria seccionada después del tratamiento, tinción TTC y fijación.

Con referencia ahora a la figura 19, los intervalos de potencia adecuados para proporcionar el calentamiento deseado del tejido diana, y/o para limitar el calentamiento a los tejidos colaterales, pueden depender, al menos en parte, del tiempo durante el cual se aplica la energía, de la geometría del electrodo (u otra superficie de transmisión de energía), y similares. En primer lugar, cuando se aplican los tratamientos descritos en el presente documento a tejidos con electrodos, puede preferirse un intervalo de impedancia de carga de los tejidos dentro del circuito para evitar tener que aplicar tensiones y/o corrientes que están fuera de los intervalos deseables, particularmente cuando se aplican potencias dentro de intervalos descritos en el presente documento. Los intervalos de impedancia de carga adecuados estarían generalmente en un intervalo de aproximadamente 20 ohmios a aproximadamente 4500 ohmios, estando más típicamente en un intervalo de aproximadamente 40 ohmios a aproximadamente 2250 ohmios, y estando preferentemente en un intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 1000 ohmios.

La impedancia de carga del tejido dentro del circuito puede depender de las características del tejido, y también (por ejemplo) de la geometría de un par de electrodos bipolar que contactan con el tejido, dado que las geometrías de los electrodos influyen en la geometría del tejido incluido eficazmente dentro del circuito. El tejido al que es dirigida energía puede tener una conductividad específica en un intervalo de aproximadamente 0,2 Siemens por metro a aproximadamente 0,5 Siemens por metro. Diferentes tipos de tejidos enfermos pueden tener conductividades específicas en diferentes intervalos, con algunos tipos de tejidos enfermos que tienen conductividades específicas en un intervalo de aproximadamente 0,2 Siemens por metro a aproximadamente 0,35 Siemens por metro, mientras que otros están en un intervalo de aproximadamente 0,35 Siemens por metro a aproximadamente 0,5 Siemens por metro. Tanto la separación entre el par de electrodos, como la longitud de los mismos (transversal a su separación) tendrán efectos sobre la impedancia de carga, teniendo la mayoría de las realizaciones separaciones del par de electrodos (adyacentes borde con borde) de entre 0,25 mm y 2,50 mm, teniendo realizaciones a modo de ejemplo una separación del par de electrodos de entre 0,50 y 2,00 mm, y teniendo realizaciones preferidas una separación del par de electrodos de entre 0,75 y 1,50 mm.

Respecto a la longitud y la separación de los electrodos dentro de un par particular, estos factores están interrelacionados con la potencia y la impedancia. A medida que la longitud de los electrodos disminuye, la impedancia observada por el generador ascenderá, pero el volumen de tejido descenderá, de modo que el ajuste de potencia en el generador puede disminuir. A medida que el espacio entre los electrodos se amplía, la impedancia observada por el generador también ascenderá, pero el volumen de tejido ascenderá también, de modo que el ajuste de potencia en el generador debe aumentar. Por lo tanto, existen efectos aproximadamente opuestos sobre la impedancia de carga cuando se reducen la longitud del electrodo y la separación del electrodo.

La potencia, la energía y el tiempo de tratamiento deseados están, del mismo modo, interrelacionados, y también pueden estar al menos relacionados con la geometría del electrodo. En términos muy generales, los tratamientos a menor potencia aplicados durante largos periodos tienden a dar como resultado tratamientos con energías totales relativamente más elevadas, mientras que tratamientos a potencia más elevada durante periodos más cortos tienden a dar como resultado tratamientos con menor energía. Más específicamente, a una potencia promedio relativamente baja (1 W o menos) el suministro de energía total por tratamiento puede variar entre 8 y 45 julios. A potencia más elevada (más de 1 W), el suministro de energía total por tratamiento puede variar entre 4 y 15 julios. Si la separación del electrodo se doblara, la potencia puede aumentar cuatro veces. La potencia transmitida al interior del tejido puede calibrarse y ajustarse a escala a la configuración de electrodo particular, a menudo para mantener la densidad de potencia y energía en un intervalo deseable. Intervalos de potencia ejemplares pueden ser, por ejemplo de aproximadamente 1 a 5 vatios. La duración es mayor para los ajustes de potencia más bajos, y típicamente varía de aproximadamente 1 a 8 segundos. También son posibles ajustes de potencia muy bajos de menos de 1 vatio, usando duraciones mucho mayores de 10 segundos.

También es posible ajustar a escala los ajustes de potencia de forma significativa modificando la configuración del electrodo. Si, por ejemplo, la separación borde con borde interna de los electrodos se doblara, puede aplicarse aproximadamente 4 veces la potencia, dado que el volumen de tejido se vuelve aproximadamente 4 veces mayor. Por lo tanto, una configuración del electrodo que es algo diferente de las realizaciones a modo de ejemplo descritas en el presente documento podría usarse en un intervalo de potencia de aproximadamente 4 a 20 vatios. Acortar los electrodos, y por lo tanto acortar y reducir el volumen de las zonas de remodelación, también afectaría a la magnitud de la potencia que es apropiado aplicar al volumen de tejido.

Aún con referencia a la figura 19, para cuantificar este complejo conjunto de relaciones, y delimitar el espacio en el que el dispositivo de tratamiento a modo de ejemplo puede funcionar, una relación empírica entre valores seguros de varios de estos parámetros puede generarse y proporcionarse gráficamente, en forma de tabla, o mediante una relación matemática. Una ecuación a modo de ejemplo que describe una relación particularmente ventajosa es:

5 
$$\text{potencia} = b * x^2 * L * (t^{-0,59})$$

10 donde b es un parámetro en el intervalo de 0,2 a 0,6, x es la separación borde con borde interna de los electrodos en milímetros, L es la longitud de los electrodos en milímetros (y también la longitud aproximada de la zona de remodelación), la potencia está en vatios, y t es el tiempo en segundos. El parámetro b tiene unidades de vatios/(mm<sup>3</sup>)\*(segundos<sup>0,59</sup>). Los tratamientos a modo de ejemplo en el intervalo descrito mediante esta ecuación incluyen tratamientos tales como 4 vatios durante 2 segundos, 3 vatios durante 3 segundos, 2 vatios durante 4 segundos, y 1 vatio durante 12 segundos con las geometrías de electrodo a modo de ejemplo descritas en el presente documento. Adicionalmente, tratamientos de larga duración con potencia muy baja tales como 0,25 vatios durante 180 segundos están cubiertos también. El intervalo de tratamiento adecuado alternativo está dentro o  
 15 cerca del conjunto de curvas mostradas en la figura 19, que muestra números aproximados para potencia y tiempo máximos por dimensiones del electrodo. Otros valores de parámetro de tratamiento alternativos adicionales pueden entenderse con referencia a la tabla 4, que muestra energías totales para diferentes combinaciones de potencia y tiempo para varias geometrías del par de electrodos diferentes.

Tabla 4

Catéter de tratamiento periférico a modo de ejemplo			Catéter de tratamiento periférico alternativo I			Catéter de tratamiento periférico alternativo II			Catéter de tratamiento coronario a modo de ejemplo		
X=1mm, L=16mm			X=2mm, L=16mm			X=2mm, L=8mm			X=0,5mm, L=8mm		
Tiempo (s)	Potencia (W)	Energía (J)	Tiempo (s)	Potencia (W)	Energía (J)	Tiempo (s)	Potencia (W)	Energía (J)	Tiempo (s)	Potencia (W)	Energía (J)
1	5	5	1	20	20	1	10	10	1	0,625	0,625
2	4	8	2	16	32	2	8	16	2	0,5	1
3	3	9	3	12	36	3	6	18	3	0,375	1,125
4	2	8	4	8	32	4	4	16	4	0,25	1
12	1	12	12	4	48	12	2	24	12	0,125	1,5
30	0,5	15	30	2	60	30	1	30	30	0,0625	1,875
180	0,25	45	180	1	180	180	0,5	90	180	0,03125	5,625

5 Dado que las energías y potencias para caracterizar y/o tratar tejidos son relativamente bajas, la fuente de alimentación puede usar opcionalmente energía almacenada en una batería, con la fuente de alimentación y/o el controlador asociado estando opcionalmente contenidos dentro de una carcasa de mano. El uso de dichos sistemas alimentados con batería puede tener beneficios en quirófanos atestados, y pueden ayudar también a evitar sobretreatmento involuntario. Las baterías pueden ser estructuras desechables adecuadas para ser incluidas en un kit con un catéter de un solo uso, mientras que los circuitos del procesador pueden ser reutilizables. En otras realizaciones, las baterías pueden ser recargables.

10 La remodelación de materiales ateroscleróticos puede comprender contracción, fusión y similares de placas ateroscleróticas y otras. El material aterosclerótico dentro de las capas de una arteria puede desnaturalizarse, fundirse y/o el tratamiento puede implicar una contracción de materiales ateroscleróticos dentro de las capas de la arteria para mejorar el flujo sanguíneo. La invención también puede proporcionar ventajas particulares para el tratamiento de placas vulnerables o vasos sanguíneos en los que la placa vulnerable es un problema, que pueden comprender lesiones excéntricas. La invención también tendrá aplicaciones para calentamiento leve de la estructura de la capa (para inducir el engrosamiento de la capa y hacer a las placas menos vulnerables a la ruptura) y/o  
15 calentamiento del volumen rico en lípidos de la placa vulnerable (para remodelar, desnaturalizar, fundir, contraer, y/o redistribuir el volumen rico en lípidos).

Aunque las realizaciones a modo de ejemplo se han descrito con cierto detalle, a modo de ejemplo y para claridad de entendimiento, los expertos en la materia reconocerán que pueden emplearse diversas modificaciones, adaptaciones, y cambios. Por lo tanto, el alcance de la presente invención debe estar limitado exclusivamente por  
20 las reivindicaciones adjuntas.

**REIVINDICACIONES**

1. Un sistema para tratar tejido dispuesto alrededor de un vaso sanguíneo, comprendiendo el sistema:  
5 un catéter endovascular que tiene una parte de suministro de energía, teniendo la parte de suministro de energía una pluralidad de pares de electrodos bipolares montados sobre una superficie externa de un balón del catéter y dispuestos en una disposición ordenada; y  
una fuente de energía acoplable con el catéter, estando la fuente de energía configurada para suministrar cantidades controladas de energía a cada uno de los pares de electrodos bipolares en respuesta a una entrada, y en el que la fuente de energía está configurada para excitar los pares de electrodos con de 0,25 a 5 vatios de potencia promedio durante de 1 a 180 segundos.  
10
2. El sistema de la reivindicación 1, en el que la fuente de energía está configurada para controlar el suministro de energía de modo que la temperatura del tejido esté entre 47 y 99 °C.
3. El sistema de la reivindicación 1, en el que la fuente de energía está configurada para excitar los pares de electrodos con entre 4 y 15 julios.
- 15 4. El sistema de la reivindicación 1, en el que electrodos adyacentes de los pares de electrodos bipolares están separados para ser capaces de crear una trayectoria de energía a través del tejido sano para suministrar calor a un área de tratamiento diana.
5. El sistema de la reivindicación 1, en el que los pares de electrodos bipolares adyacentes están separados alrededor del eje del balón.
- 20 6. El sistema de la reivindicación 1, en el que la fuente de energía está configurada para suministrar la energía en forma de pulsos.
7. El sistema de la reivindicación 1, en el que la fuente de energía está configurada para suministrar la energía de acuerdo con un ciclo de trabajo para permitir una velocidad de dosificación de la energía controlada.
8. El sistema de la reivindicación 1, en el que la fuente de energía está configurada para suministrar la energía para proporcionar una temperatura del tejido deseada.  
25
9. El sistema de la reivindicación 1, que comprende además:  
un procesador configurado para medir una característica de un tejido cuando es puesto en contacto con un par de electrodos bipolares durante la aplicación de energía al tejido con los electrodos.
10. El sistema de la reivindicación 9, en el que la característica es una impedancia de carga del tejido.
- 30 11. El sistema de la reivindicación 1, en el que al menos algunos de los pares de electrodos bipolares tienen una separación del par de electrodos de entre 0,25 mm y 2,50 mm.
12. El sistema de la reivindicación 1, en el que al menos algunos de los pares de electrodos bipolares tienen una separación del par de electrodos de entre 0,50 mm y 2,00 mm.

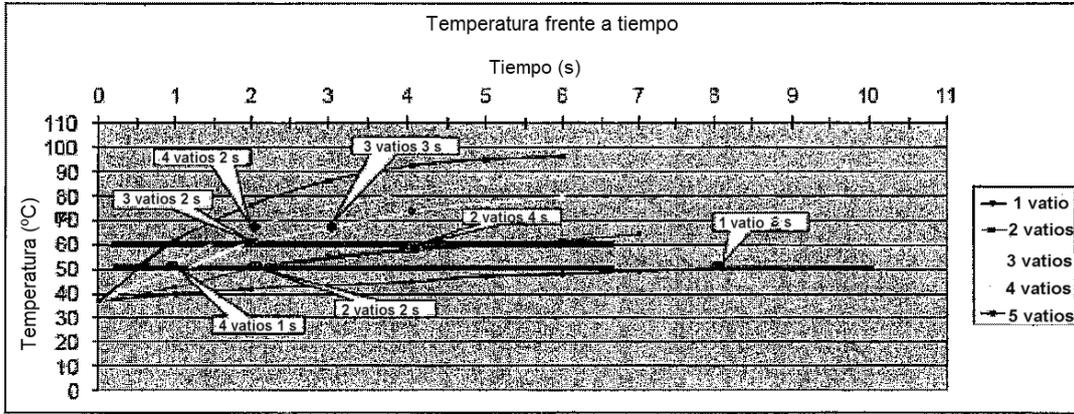


FIG. 1

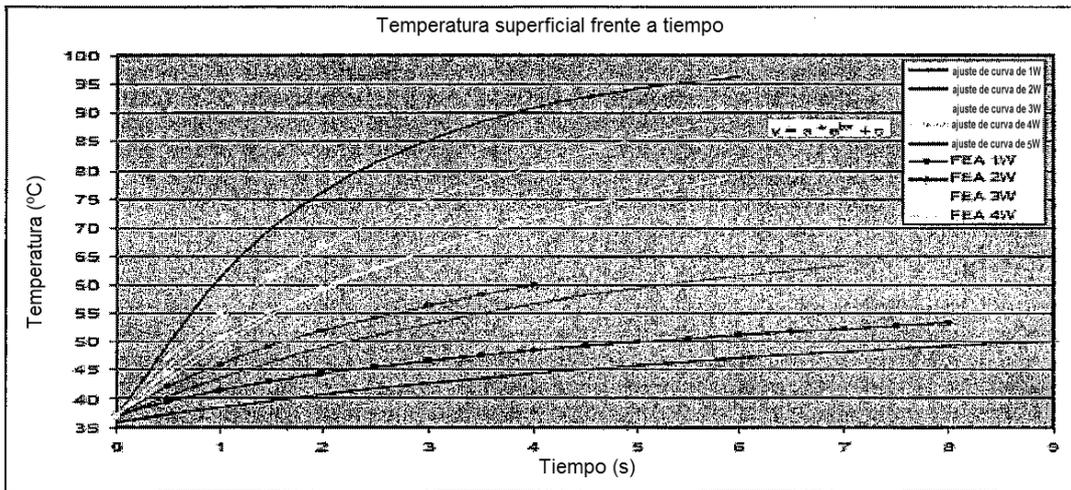
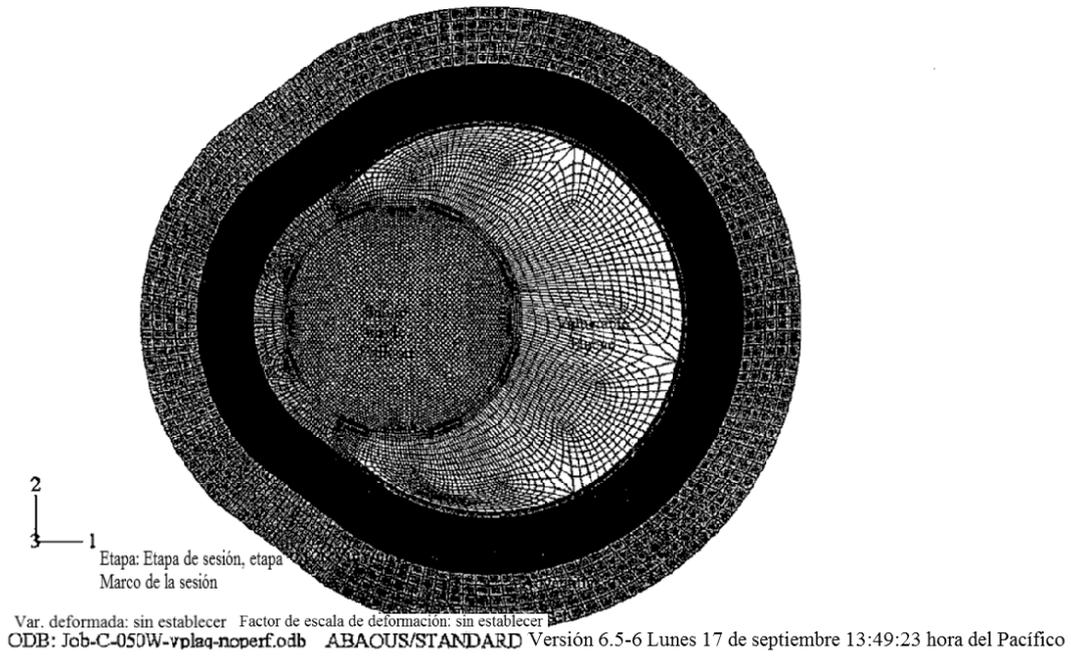
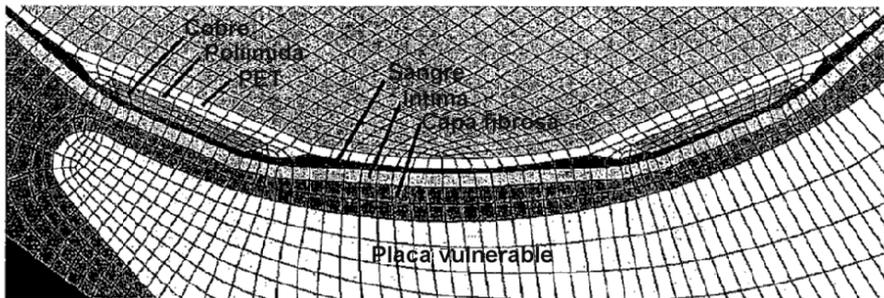


FIG. 2

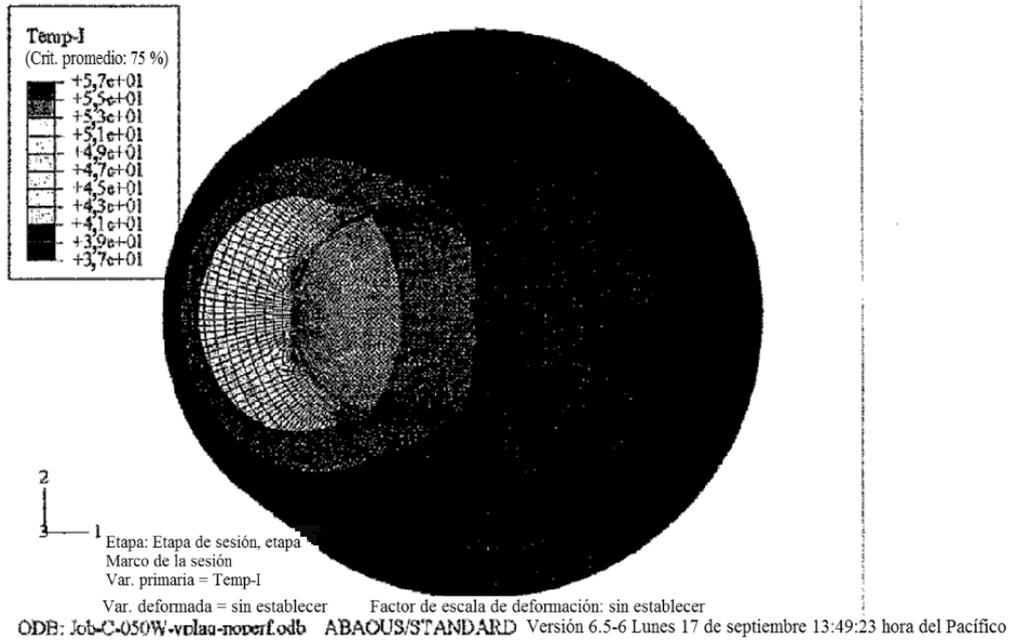


**FIG. 3 - Composición del modelo**

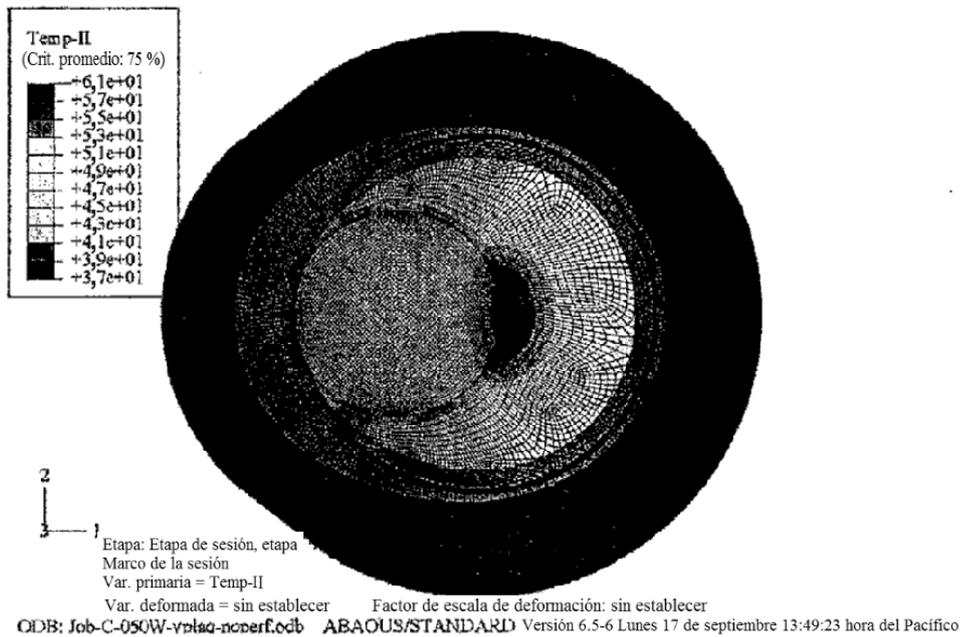
Var. deformada: sin establecer Factor de escala de deformación: sin establecer



**FIG. 4 - Detalle de composición del modelo**



**FIG. 5 - Potencia de tratamiento 0,5 W durante 30 segundos en tejido sano (máximo 51 °C)**



**FIG 6.: Potencia de tratamiento 0,5 W durante 30 segundos en placa vulnerable (máximo 61 °C)**



FIG. 7A

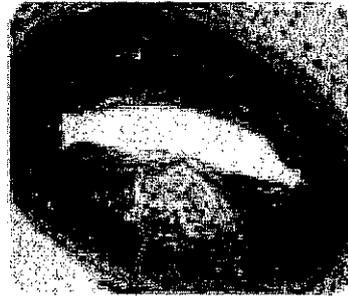


FIG. 7B



FIG. 7C



FIG. 7D

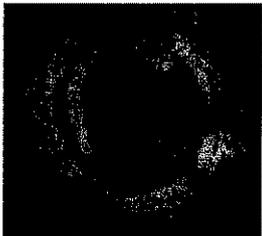


FIG. 7E

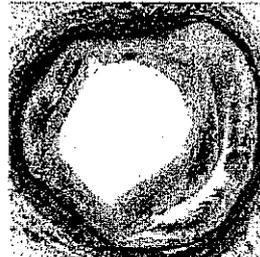
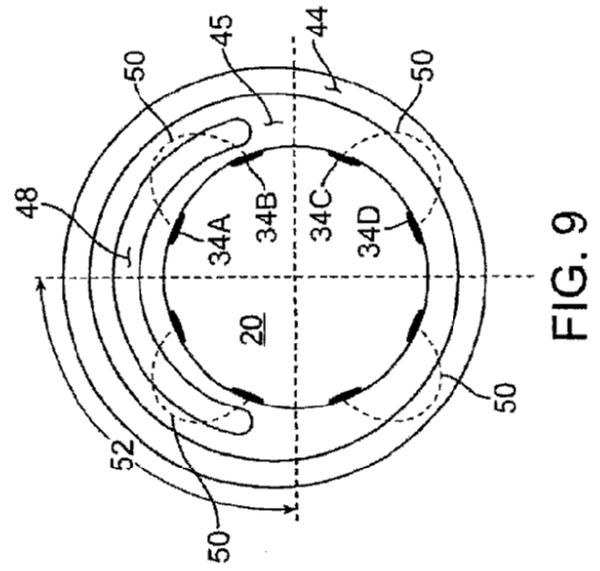
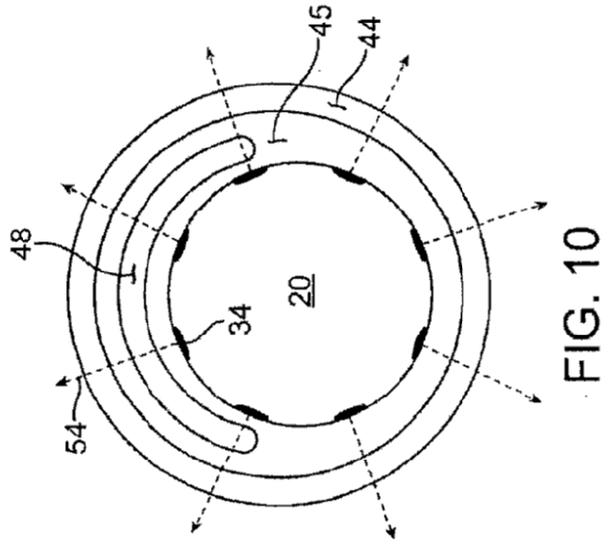
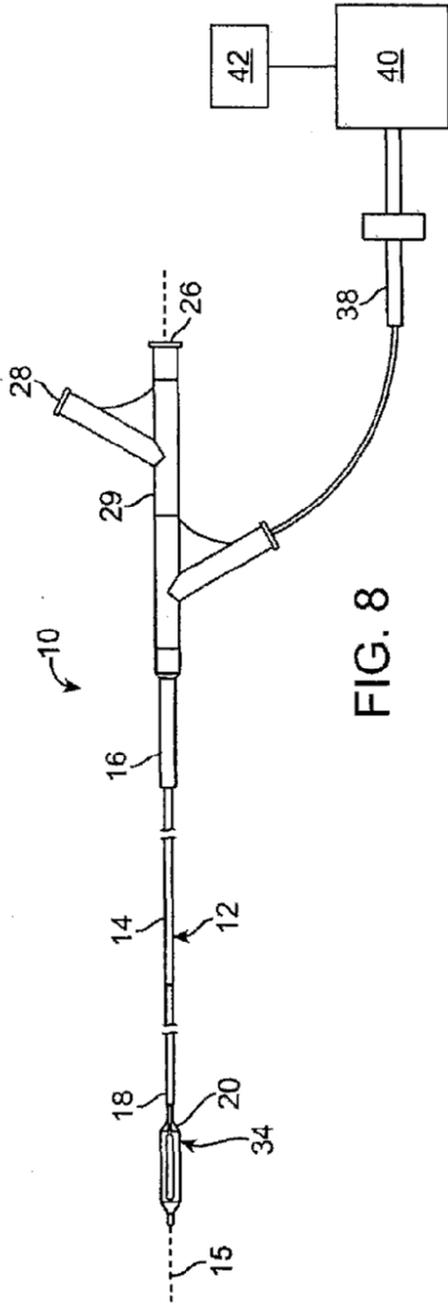


FIG. 7F



FIG. 7G



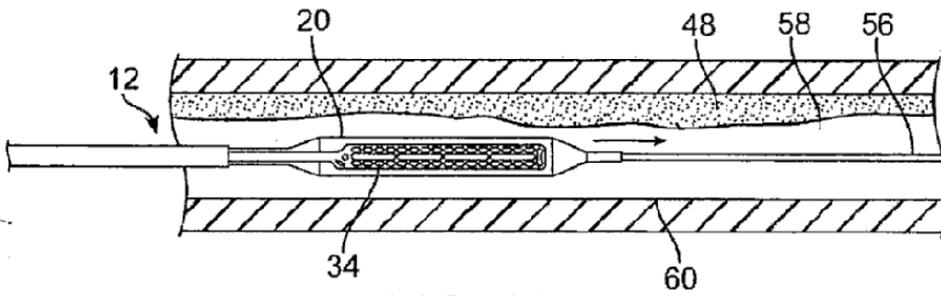


FIG. 11A

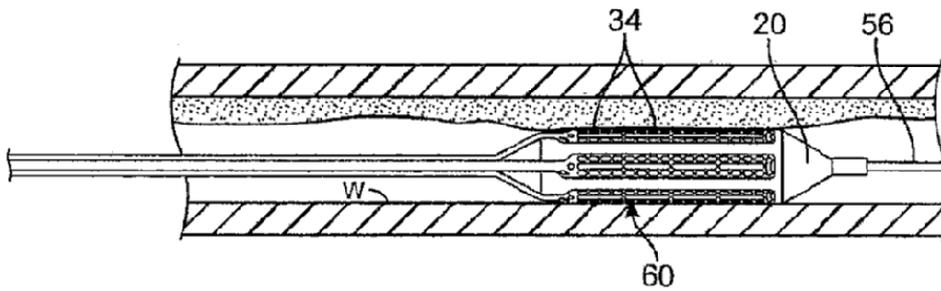


FIG. 11B

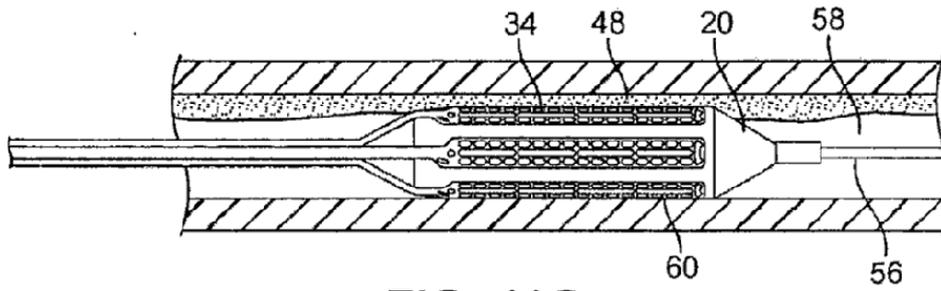


FIG. 11C

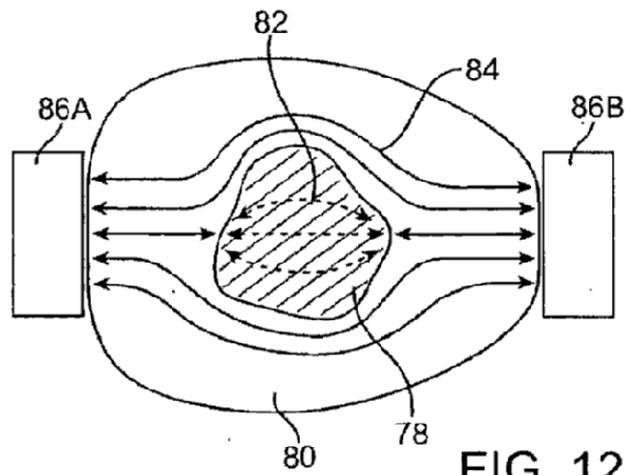
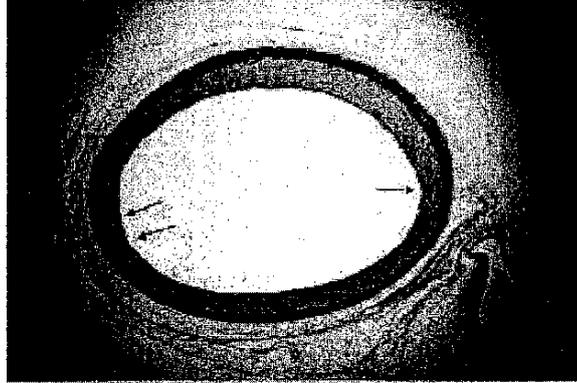


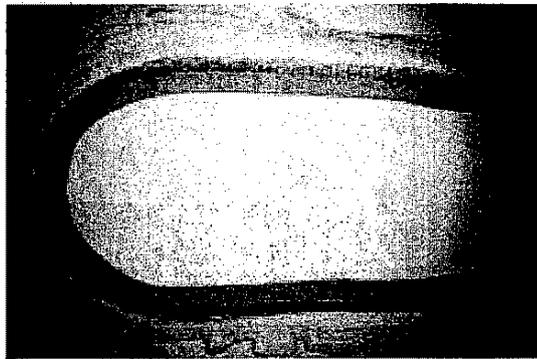
FIG. 12

Dosis n.º 1: (1 vatio / 8 segundos),  
Día 7, 144H



**FIG. 13**

Dosis n.º 2: (2 vatios / 2 segundos),  
Día 8, 145c2

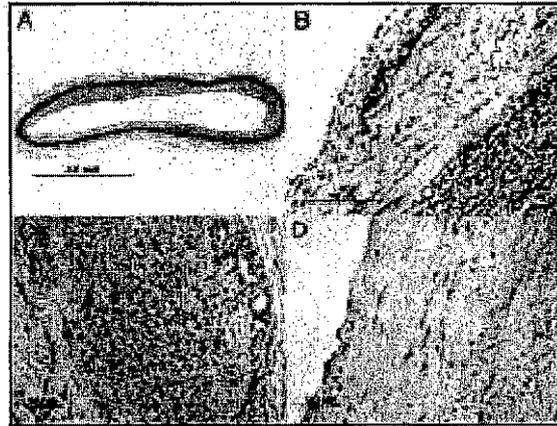


**FIG. 14**

Dosis n.º 3: (4 vatios / 1 segundo),  
Día 7, 146f

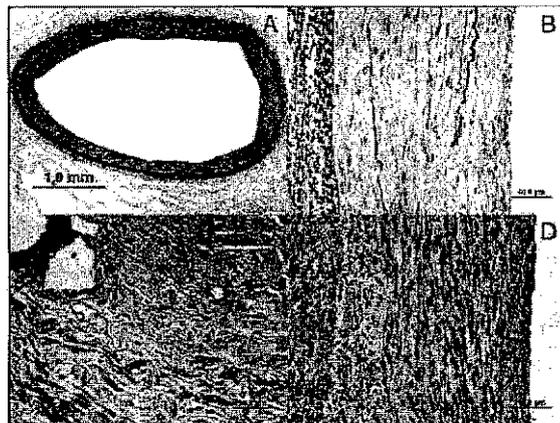


**FIG. 15A**



**FIG. 15B**

(4 vatios / 1 segundo) día 30



**FIG. 15C**

Dosis n.º 4: (2 vatios / 4 segundos),  
Día 7, 145B



FIG. 16A

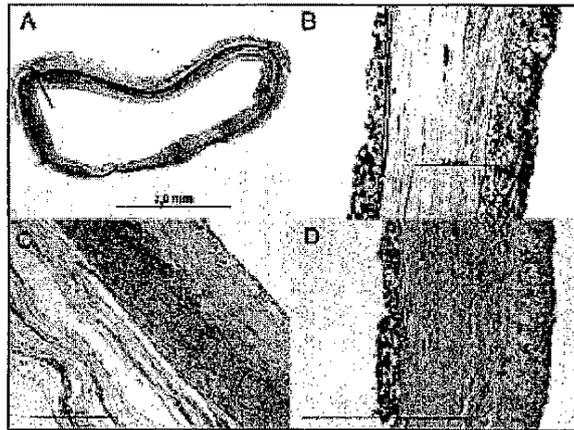


FIG. 16B

(2 vatios / 4 segundos), día 30, 145b

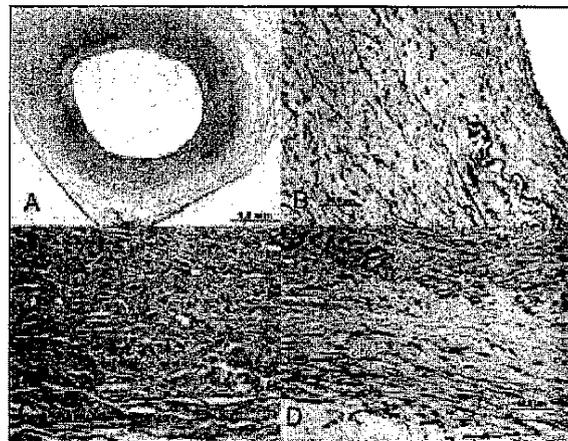


FIG. 16C

Dosis n.º 5: (3 vatios / 2 segundos),  
Día 7,

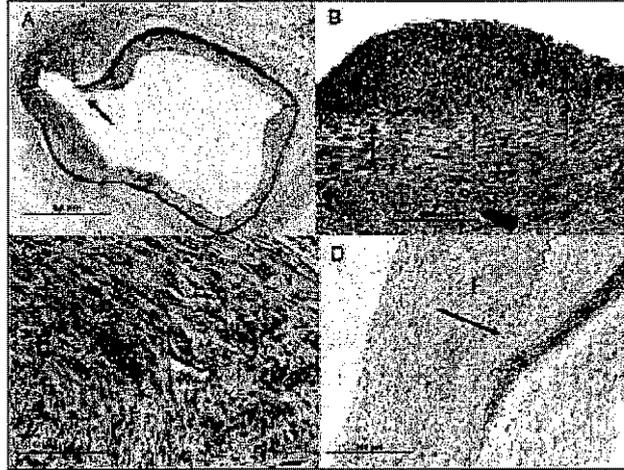


FIG. 17A

(3 vatios / 2 segundos), día 30

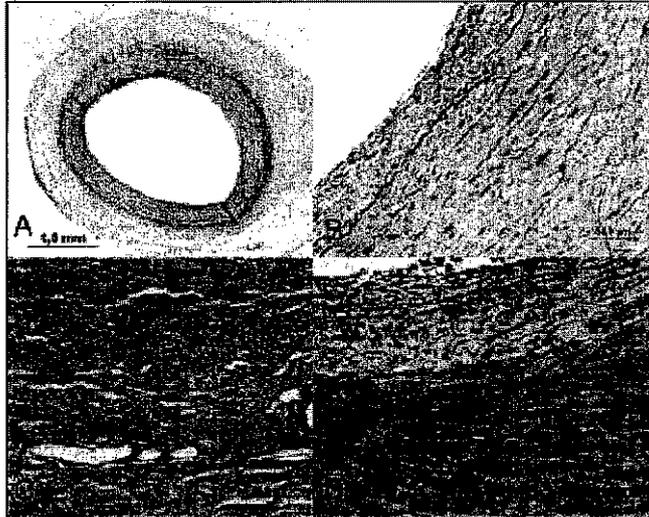
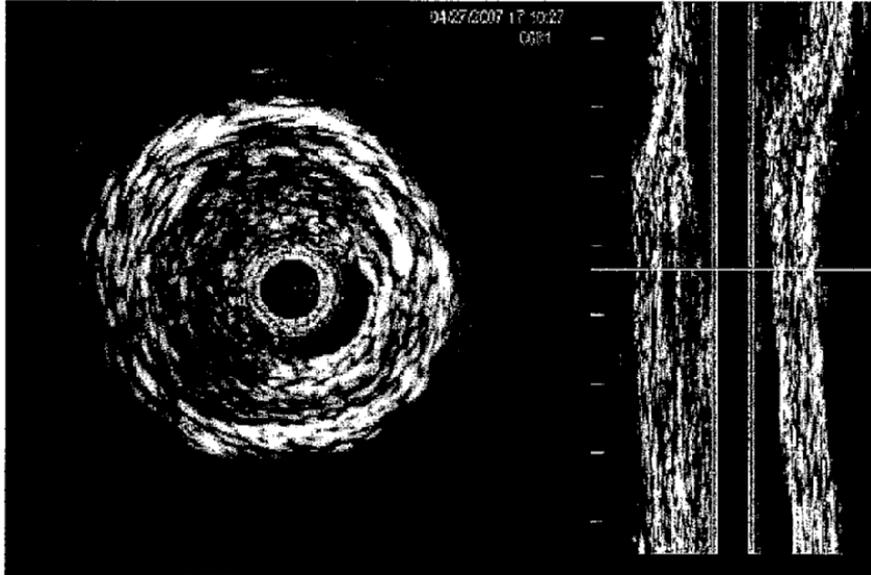


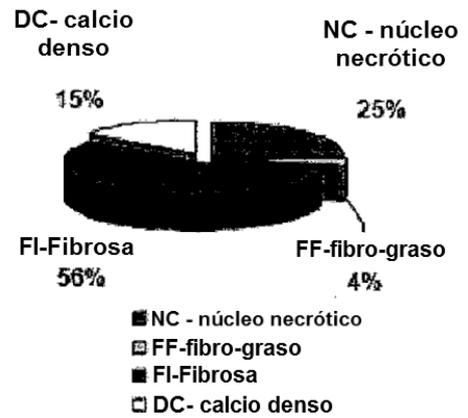
FIG. 17B

*Exploración por IVUS en escala de grises de referencia previa al tratamiento*



**FIG. 18A**

*Exploración de referencia previa al tratamiento con VH habilitado*



**FIG. 18B**

Exploración por IVUS en escala de grises de referencia posterior al tratamiento

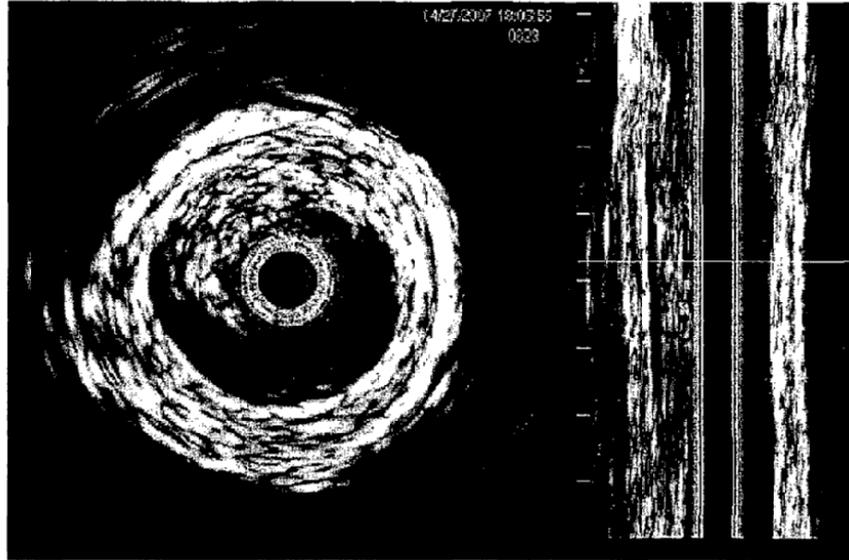


FIG. 18C

Exploración de referencia posterior al tratamiento con VH habilitado

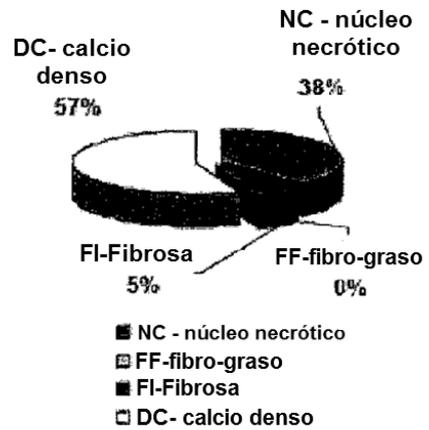
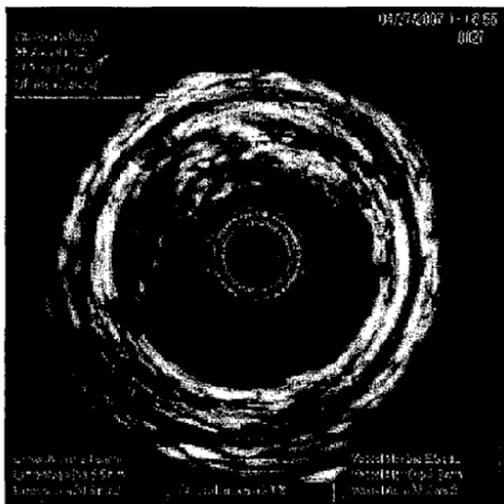
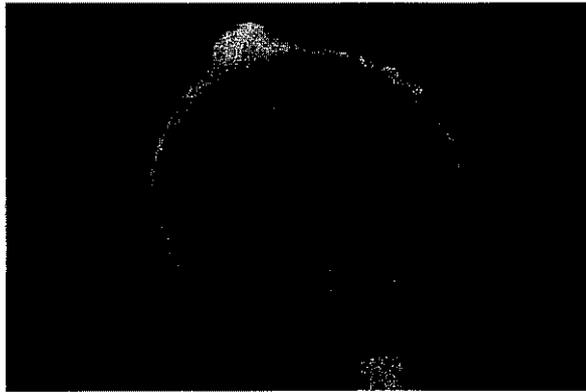


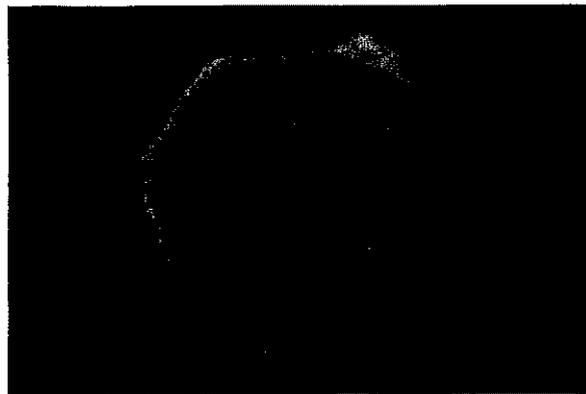
FIG. 18D



**FIG. 18E**



**FIG. 18F**



**FIG. 18G**

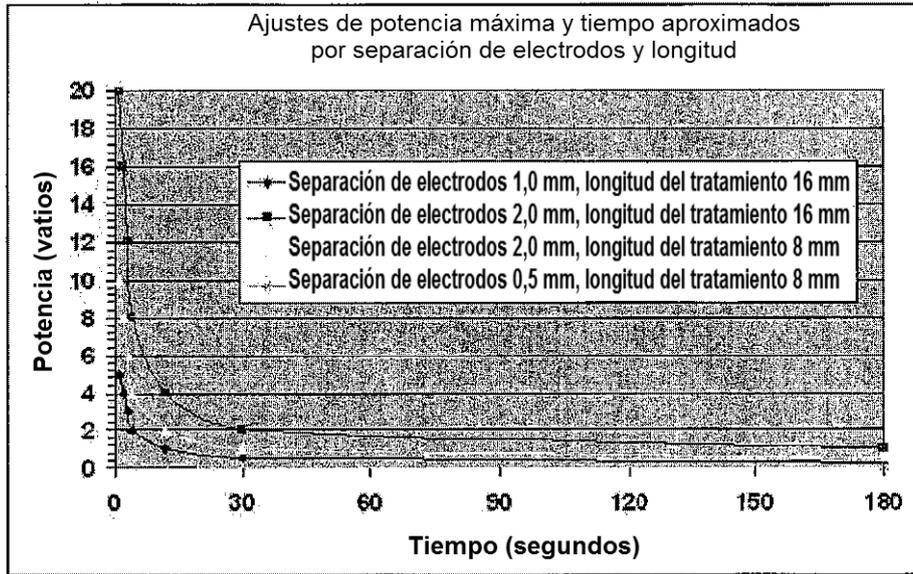


FIG. 19