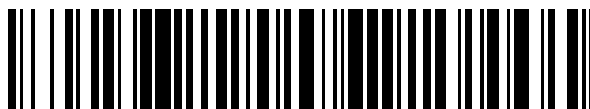


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 725 888**

51 Int. Cl.:

A61N 7/02 (2006.01)

A61M 25/00 (2006.01)

A61M 25/01 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2014** **PCT/US2014/025392**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014** **WO14151295**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2014** **E 14720775 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.02.2019** **EP 2968983**

54 Título: **Catéter ultrasónico para la denervación renal**

30 Prioridad:

15.03.2013 US 201361801034 P

14.05.2013 US 201313894094

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

30.09.2019

73 Titular/es:

MEDTRONIC ARDIAN LUXEMBOURG S.À.R.L.
(100.0%)

102 rue des Maraîchers
2124 Luxembourg, LU

72 Inventor/es:

BALLAKUR, SOWMYA y
CLARK, BENJAMIN

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 725 888 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

Catéter ultrasónico para la denervación renal

5 **Campo técnico**

La presente descripción se refiere en general al campo de la neuromodulación y algunas realizaciones se refieren a la neuromodulación para la denervación renal. Más específicamente, algunas realizaciones se refieren a la aplicación de energía ultrasónica para lograr la denervación renal.

10

Antecedentes

El sistema nervioso simpático (SNS) es un sistema de control corporal principalmente involuntario típicamente asociado con las respuestas al estrés. Las fibras del SNS inervan el tejido presente en casi todos los sistemas de órganos del cuerpo humano y puede afectar a características tales como el diámetro de las pupilas, la motilidad intestinal y la excreción de orina. Dicha regulación puede tener una utilidad adaptativa para mantener la homeostasis o preparar el cuerpo para una respuesta rápida a los factores ambientales. La activación crónica del SNS, sin embargo, es una respuesta inadaptada común que puede impulsar la evolución de muchos estados patológicos. La activación excesiva del SNS renal en particular se ha identificado experimentalmente y en humanos como un posible factor de la compleja fisiopatología de la hipertensión, los estados de sobrecarga de volumen (como la insuficiencia cardíaca) y la enfermedad renal progresiva. Por ejemplo, la dilución isotópica ha demostrado mayores tasas de excedente de norepinefrina («NE») renal en pacientes con hipertensión esencial.

La hiperactividad del nervio simpático cardiorrenal puede ser particularmente pronunciada en pacientes con insuficiencia cardíaca. Por ejemplo, en estos pacientes a menudo se encuentra un exceso de flujo desproporcionado de NE del corazón y los riñones de plasma. La activación aumentada del SNS caracteriza comúnmente tanto a la enfermedad renal crónica como a la terminal. En pacientes con enfermedad renal terminal los niveles plasmáticos de NE por encima de la media han demostrado predecir enfermedades cardiovasculares y varias causas de muerte. Esto también es válido para los pacientes que sufren de nefropatía diabética o de contraste. La evidencia sugiere que las señales sensoriales aferentes que se originan en los riñones enfermos son factores principales del inicio y mantenimiento de un flujo simpático central elevado.

Los nervios simpáticos que inervan los riñones terminan en los vasos sanguíneos, el aparato yuxtaglomerular y los túbulos renales. La estimulación de los nervios simpáticos renales puede causar un aumento de la secreción de renina, un aumento de la reabsorción de sodio (Na+) y una reducción del flujo sanguíneo renal. Estos componentes de regulación nerviosa de la función renal se estimulan considerablemente en los estados patológicos caracterizados por un tono simpático aumentado y es probable que contribuyan a aumentar la presión arterial en pacientes hipertensos. La reducción del flujo sanguíneo renal y de la tasa de filtración glomerular como resultado de la estimulación simpática eferente renal es probablemente una piedra angular de la pérdida de función renal en el síndrome cardiorrenal (es decir, la disfunción renal como una complicación progresiva de la insuficiencia cardíaca crónica). Las estrategias farmacológicas para frustrar las consecuencias de la estimulación simpática eferente renal incluyen fármacos simpaticolíticos de acción central, betabloqueantes (destinados a reducir la secreción de renina), inhibidores y bloqueadores de receptores de la enzima convertidora de la angiotensina (diseñados para bloquear la acción de la angiotensina II y la activación de la aldosterona como consecuencia de la secreción de renina), y diuréticos (destinados a contrarrestar la retención renal de sodio y líquidos mediada simpáticamente). Estas estrategias farmacológicas, sin embargo, tienen limitaciones significativas que incluyen eficacia limitada, problemas de cumplimiento, efectos secundarios y otras. Recientemente se ha demostrado que los dispositivos intravasculares que reducen la actividad nerviosa simpática mediante la aplicación de un campo de energía en una zona objetivo en la arteria renal (por ejemplo, a través de la ablación por radiofrecuencia) reducen la presión arterial en pacientes con hipertensión resistente al tratamiento. El documento WO 00/45706 se refiere a un aplicador de ultrasonido focalizado de alta intensidad (HIFU) para el interior del cuerpo. El documento WO 2012/120495 se refiere a un aparato que incluye al menos un transductor de ultrasonidos que está configurado para ser posicionado dentro de un lumen de un sujeto y realizar una ablación del tejido que rodea una pared del lumen sin realizar una ablación de la pared del lumen, focalizando la energía por ultrasonidos sobre una zona focal que se encuentra fuera de la pared del lumen. El documento WO 2007/134258 se refiere a un dispositivo para la ablación de tejido corporal.

Resumen

La presente tecnología está dirigida a aparatos, sistemas y procedimientos ejemplares para la neuromodulación. Particularmente, algunas realizaciones están dirigidas a la neuromodulación, incluida la neuromodulación renal, a través de la aplicación de energía ultrasónica en la zona de tratamiento. La energía ultrasónica puede aplicarse mediante uno o más transductores como, por ejemplo, el difluoruro de polivinilideno o PVDF, transductores que se colocan cerca de la pared de la arteria y se estimulan para emitir energía ultrasónica. Se puede incluir una fuente de energía para suministrar corriente al transductor o transductores ultrasónicos.

Diversas realizaciones proporcionan un aparato de catéter para el tratamiento de un paciente humano mediante

neuromodulación renal. El aparato de catéter puede incluir un ensamblaje terapéutico que tiene un eje central y una parte distal y una parte proximal espaciadas axialmente a lo largo del eje central. El ensamblaje terapéutico puede incluir, por ejemplo, una punta de catéter con uno o más transductores ultrasónicos colocados en ella y configurados para emitir energía ultrasónica en dirección a la pared vascular en la zona de tratamiento. La punta del catéter puede ser una punta de catéter flexible y puede configurarse con una configuración recta o inducida (por ejemplo, desviada). La punta también puede configurarse como una punta articulada o ajustable que se puede remodelar o redirigir in situ para permitir posicionar el transductor en la ubicación y orientación deseadas con respecto a la pared vascular. El transductor o los transductores pueden colocarse en el catéter de manera que estén colocados sobre la superficie del catéter o colocados para estar dentro o parcialmente dentro de la geometría de la punta del catéter. El catéter y los transductores pueden configurarse de tal manera que los transductores puedan ser llevados a la zona de tratamiento y situados próximos al tejido objetivo (por ejemplo, la pared vascular) para el tratamiento. Un transductor situado próximo a una pared vascular puede posicionarse para entrar en contacto con la pared vascular en conexión con la totalidad o con parte de la superficie del transductor. Alternativamente, se puede posicionar un transductor para que esté próximo al tejido pero sin tocarlo.

Otras características y aspectos de la invención se harán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada, tomada en conjunto con los dibujos complementarios que ilustran, a modo de ejemplo, las características conforme a las realizaciones de la invención. El resumen no pretende limitar el alcance de la invención, que se define únicamente por las reivindicaciones adjuntas a la presente.

Breve descripción de los dibujos

La presente invención, conforme a una o más realizaciones diversas, se describe en detalle con referencia a las figuras adjuntas. Los dibujos se proporcionan con fines meramente ilustrativos y simplemente representan realizaciones típicas o de ejemplo de la invención. Estos dibujos se proporcionan para facilitar la comprensión del lector de los sistemas y los procedimientos ejemplares descritos en esta invención y no serán considerados restrictivos de la amplitud, el alcance o la aplicabilidad de la invención reivindicada. El alcance de la invención es definido por la reivindicación independiente. Realizaciones preferidas de la invención se dan en las reivindicaciones dependientes.

La figura 1 ilustra un sistema de acuerdo con una realización de la tecnología desvelada en esta invención.

La figura 2 ilustra un ejemplo de modulación de los nervios renales con una realización del sistema descrito con referencia a la figura 1.

Las figuras 3A y 3B ilustran configuraciones de ejemplo de un transductor de PVDF de acuerdo con realizaciones de la tecnología descrita en esta invención.

Las figuras 4a y 4b son diagramas que ilustran ejemplos de conexión eléctrica de cables de señal al material del transductor de PVDF de acuerdo con realizaciones de la tecnología descrita en esta invención.

La figura 5a es un diagrama que ilustra una vista de un transductor de PVDF montado en una punta flexible en un catéter de acuerdo con una realización de la tecnología descrita en esta invención.

La figura 5b es un diagrama que ilustra otra vista del catéter mostrado en la figura 5a.

La figura 6 es un diagrama que ilustra una vista lateral de un transductor cóncavo de PVDF montado en una punta flexible de un catéter de acuerdo con una realización de la tecnología descrita en esta invención.

Las figuras 7a, 7b y 7c son diagramas de vista lateral que ilustran un ejemplo de un transductor reconfigurable de PVDF de acuerdo con una realización de la tecnología descrita en esta invención.

Las figuras 8a y 8b son diagramas que ilustran un transductor de PVDF montado en una punta blanda desviada de acuerdo con una realización de la tecnología descrita en esta invención.

Las figuras 9a y 9b son diagramas que ilustran un transductor de PVDF montado en un miembro tubular de acuerdo con una realización de la tecnología descrita en esta invención.

La figura 10 es un diagrama que ilustra un ejemplo de una vía en una punta de catéter de acuerdo con una realización de la tecnología descrita en esta invención.

Las figuras 11a y 11b son diagramas que ilustran configuraciones de ejemplo de vías en una punta de catéter de acuerdo con una realización de la tecnología descrita en esta invención.

La figura 12 es un diagrama que ilustra un ejemplo de una configuración que usa múltiples transductores de acuerdo con una realización de la tecnología descrita en esta invención.

La figura 13 ilustra una red de nervios que forman el sistema nervioso simpático, permitiendo al cerebro comunicarse con el cuerpo.

- 5 La figura 14 ilustra el riñón, inervado por el plexo renal (RP), que está íntimamente asociado con la arteria renal.

Las figuras 15a y 15b ilustran la comunicación aferente del riñón al cerebro y de un riñón al otro riñón (a través del sistema nervioso central).

- 10 La figura 16a muestra la vasculatura arterial humana.

La figura 16b muestra la vasculatura venosa humana.

- 15 Las figuras no pretenden ser exhaustivas o limitar la invención a la forma precisa divulgada. Debería entenderse que la invención pueda ponerse en práctica con modificación y alteración, y que la invención sea limitada solo por las reivindicaciones y los equivalentes de las mismas.

Descripción detallada

- 20 La tecnología actual generalmente está dirigida a la modulación de los nervios, incluidos los nervios que inervan los riñones. Se pueden usar varias técnicas para incapacitar parcial o completamente las vías nerviosas, como las que inervan el riñón. La aplicación intencionada de energía al tejido puede inducir uno o más efectos de calentamiento térmico en regiones localizadas de la arteria renal y regiones adyacentes del plexo renal (RP), que se encuentran íntimamente dentro o adyacentes a la adventicia de la arteria renal. La aplicación intencional de los efectos de
25 calentamiento y enfriamiento térmico puede lograr la neuromodulación en todo o en una parte del plexo renal (RP). La tecnología divulgada en esta invención no se limita a la neuromodulación renal, sino que se puede utilizar para una cantidad de objetivos de neuromodulación. Más generalmente, esta tecnología también se puede aplicar a la ablación de tejidos para una variedad de diferentes objetivos de ablación. Los tratamientos podrían incluir cualquier operación de ablación basada en catéter, como, por ejemplo, la ablación cardíaca con catéter y la ablación de tumores. La ablación cardíaca con catéter podría incluir el tratamiento de afecciones como, por ejemplo, la fibrilación auricular, el aleteo auricular, la taquicardia ventricular, la taquicardia supraventricular (TSV) y el síndrome de Wolff-Parkinson-White.

- 35 Las realizaciones de la presente tecnología están dirigidas a aparatos, sistemas y procedimientos para la neuromodulación. Particularmente, algunas realizaciones están dirigidas a la neuromodulación, incluyendo la neuromodulación renal, a través de la aplicación de energía ultrasónica en la zona de tratamiento. La energía ultrasónica puede aplicarse mediante uno o más transductores, como, por ejemplo, el difluoruro de polivinilideno o PVDF, transductores que se colocan adyacentes a la pared de la arteria y se estimulan para emitir energía ultrasónica. Se puede incluir una fuente de energía para suministrar corriente al transductor o transductores
40 ultrasónicos.

- Diversas realizaciones proporcionan un aparato de catéter para el tratamiento de un paciente humano mediante neuromodulación renal. El aparato de catéter puede incluir un ensamblaje terapéutico que tiene un eje central y una parte distal y una parte proximal espaciadas axialmente a lo largo del eje central. El ensamblaje terapéutico puede
45 incluir, por ejemplo, una punta de catéter con uno o más transductores ultrasónicos colocados en ella y configurados para emitir energía ultrasónica en dirección a la pared vascular en la zona de tratamiento. La punta del catéter puede ser una punta de catéter flexible y puede configurarse con una configuración recta o inducida (por ejemplo, desviada). La punta también puede configurarse como una punta articulada o ajustable que se puede remodelar o redireccionar in situ para permitir posicionar el transductor en la ubicación y orientación deseadas con respecto a la pared vascular. El transductor o los transductores pueden colocarse en el catéter de manera que estén colocados sobre la superficie del catéter o colocados para estar dentro o parcialmente dentro de la geometría de la punta del catéter. El catéter y los transductores pueden configurarse de tal manera que los transductores puedan ser llevados a la zona de tratamiento y situados próximos al tejido objetivo (por ejemplo, la pared vascular) para el tratamiento. Un transductor situado adyacente a una pared vascular puede posicionarse para entrar en contacto con la pared
50 vascular en conexión con la totalidad o con parte de la superficie del transductor. Alternativamente, se puede posicionar un transductor para que esté adyacente al tejido pero sin tocarlo.

- Los detalles específicos de varias realizaciones de la presente tecnología se describen aquí con referencia a las figuras adjuntas. Otras realizaciones de la presente tecnología pueden tener configuraciones, componentes o procedimientos diferentes a los descritos en esta invención. Por ejemplo, otras realizaciones pueden incluir elementos y características adicionales más allá de aquellas descritas en esta invención o estar sin algunos de los elementos y características que se muestran y describen en esta invención. En general, a menos que el contexto indique lo contrario, los términos «distal» y «proximal» dentro de esta descripción hacen referencia a una posición en relación con un operador o con un dispositivo de control de un operador. Por ejemplo, «proximal» puede referirse a una posición más cercana a un operador o a un dispositivo de control de un operador, y «distal» puede referirse a una posición que está más alejada de un operador o de un dispositivo de control de un operador. Los encabezados
65

proporcionados en esta invención aparecen únicamente por motivos de comodidad.

Neuromodulación renal

La neuromodulación renal es la incapacitación parcial o completa u otra interrupción efectiva de los nervios que inervan los riñones. En particular, la neuromodulación renal comprende inhibir, reducir y/o bloquear la comunicación nerviosa a lo largo de las fibras nerviosas (es decir, las fibras de nervios eferentes y/o aferentes) que inervan los riñones. Dicha incapacidad puede ser a largo plazo (por ejemplo, permanente o por períodos de meses, años o décadas) o a corto plazo (por ejemplo, por períodos de minutos, horas, días o semanas). Se espera que la neuromodulación renal trate eficazmente varias afecciones clínicas caracterizadas por un aumento de la actividad simpática general y, en particular, afecciones asociadas con la sobreestimulación simpática central, como hipertensión, insuficiencia cardíaca, infarto agudo de miocardio, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, diabetes, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad renal crónica y terminal, retención inadecuada de líquidos en la insuficiencia cardíaca, síndrome cardiorenal, osteoporosis y muerte súbita. La reducción de las señales nerviosas aferentes contribuye a la reducción sistémica del tono o impulso simpático, y se espera que la neuromodulación renal sea útil para tratar varias afecciones asociadas con la sobreactividad o hiperactividad simpática sistémica. La neuromodulación renal puede beneficiar potencialmente a una variedad de órganos y estructuras corporales inervadas por nervios simpáticos. Por ejemplo, una reducción en el impulso simpático central puede reducir la resistencia a la insulina que afecta a los pacientes con síndrome metabólico y a diabéticos del tipo 2.

Realizaciones seleccionadas de sistemas de tratamiento

La figura 1 ilustra un sistema (1) de acuerdo con una realización de la presente tecnología. El sistema (1) incluye un sistema de neuromodulación renal (10) («sistema 10»). El sistema (10) incluye un dispositivo de tratamiento intravascular o intraluminal (12) que está unido operativamente a una fuente o consola de energía (26). La fuente o consola de energía (26) puede incluir, por ejemplo, un generador de señales de radiofrecuencia u otra fuente de energía. En la realización mostrada en la figura 1, el dispositivo de tratamiento (12) (por ejemplo, un catéter) incluye un eje alargado (16) que tiene una parte proximal (18), un mango (34) en una región proximal de la parte proximal (18) y una parte distal (20) que se extiende distalmente con respecto a la parte proximal (18). El dispositivo de tratamiento (12) incluye además un ensamblaje terapéutico o sección de tratamiento (21) en la parte distal del eje (20, 16). El ensamblaje terapéutico (21) puede incluir un ensamblaje de neuromodulación (por ejemplo, actuadores tales como uno o más transductores de PVDF configurados para enviar energía ultrasónica al tejido).

Al alcanzar la zona de tratamiento objetivo dentro del vaso sanguíneo renal, el ensamblaje terapéutico (21) puede configurarse adicionalmente para situarse en un estado o modalidad de tratamiento para enviar energía a la zona de tratamiento y proporcionar una neuromodulación renal terapéuticamente eficaz. En algunas realizaciones el ensamblaje terapéutico (21) puede ser situado o transformado al estado o modalidad de tratamiento a través de un accionamiento remoto, por ejemplo, a través de un actuador (36), como una perilla, un botón, una clavija o una palanca que lleva el mango (34). En otras realizaciones, sin embargo, el ensamblaje terapéutico (21) puede transformarse entre los estados de envío y tratamiento utilizando otros mecanismos o técnicas adecuados.

El extremo proximal del ensamblaje terapéutico (21) lo lleva la parte distal del eje alargado (20, 16) o está fijado a la misma. Un extremo distal del ensamblaje terapéutico (21) puede terminar, por ejemplo, con una punta o tapa redondeada atraumática. Alternativamente, el extremo distal del ensamblaje terapéutico (21) puede configurarse para acoplar otro elemento del sistema (10) o del dispositivo de tratamiento (12). Por ejemplo, el extremo distal del ensamblaje terapéutico (21) puede delimitar un conducto para acoplar un hilo guía (no mostrado) para el envío del dispositivo de tratamiento utilizando técnicas de cable coaxial («OTW») o de intercambio rápido («RX»).

La fuente o consola de energía (26) está configurada para generar una forma y magnitud de energía seleccionadas (por ejemplo, energía ultrasónica) para su envío a la zona de tratamiento objetivo a través del ensamblaje terapéutico (21). Un mecanismo de control, como un pedal (32) u otro control del operador, se puede conectar (por ejemplo, conectado de forma neumática o conectado eléctricamente) a la consola para permitir que el operador inicie, termine y, opcionalmente, ajuste varias características operativas del generador de energía, incluida, entre otras, el envío de energía.

El sistema (10) también puede incluir un dispositivo de control remoto (no mostrado) que puede posicionarse en un campo estéril y unirse operativamente al ensamblaje terapéutico (21). El dispositivo de control remoto puede configurarse para permitir la activación selectiva del ensamblaje terapéutico (21). Por ejemplo, el dispositivo de control remoto puede configurarse para permitir que el operador inicie, termine y, opcionalmente, ajuste varias características operativas del generador de energía. En algunas realizaciones, se puede construir un mecanismo de control (no mostrado) en el ensamblaje del mango (34) permitiendo el control del operador a través de la activación de botones, interruptores u otros mecanismos en el ensamblaje del mango (34).

La fuente de energía (26) puede configurarse para enviar la energía de tratamiento bajo el control de un algoritmo de control automatizado (30), bajo el control del médico o mediante una combinación de los mismos. Además, la fuente o consola de energía (26) puede incluir uno o más algoritmos de evaluación o retroalimentación (31) que pueden

configurarse para aceptar información y proporcionar retroalimentación al médico antes, durante y/o después de la terapia (por ejemplo, neuromodulación). La retroalimentación puede proporcionarse en forma de retroalimentación audible, visual o táctil. La retroalimentación puede basarse en la salida de un sistema de monitorización (no se muestra). El sistema de monitorización puede ser un sistema que incluya sensores u otros dispositivos de monitorización integrados con el dispositivo de tratamiento (12), sensores u otros dispositivos de monitorización separados del dispositivo de tratamiento (12) o una combinación de los mismos. Los dispositivos de monitorización del sistema de monitorización se pueden configurar para medir las condiciones en la zona de tratamiento (por ejemplo, la temperatura del tejido que se está tratando), las condiciones sistémicas (por ejemplo, los signos vitales del paciente) u otras condiciones relacionadas con el tratamiento o la salud y seguridad del paciente.

La fuente de energía (26) puede incluir, además, un dispositivo o monitor que puede incluir circuitos de procesamiento tales como uno o más microprocesadores y una pantalla (33). Los circuitos de procesamiento pueden configurarse para ejecutar instrucciones almacenadas relacionadas con el algoritmo de control (30). La fuente de energía (26) puede configurarse para comunicarse con el dispositivo de tratamiento (12) (por ejemplo, a través del cable (28)) para controlar el ensamblaje de neuromodulación y/o enviar señales al sistema de monitorización o recibir señales del sistema de monitorización. La pantalla (33) puede estar configurada para proporcionar indicaciones de los niveles de potencia o datos de los sensores, como indicaciones de audio, visuales u otras, o puede estar configurada para comunicar la información a otro dispositivo. Por ejemplo, la consola (26) también puede estar unida operativamente a una pantalla de laboratorio para catéter o a un sistema para mostrar información del tratamiento (por ejemplo, actividad nerviosa antes y después del tratamiento, efectos de la ablación, eficacia de la ablación del tejido nervioso, ubicación de la lesión, tamaño de la lesión, etc.)

La fuente o consola de energía (26) puede configurarse para controlar, monitorizar, suministrar o de otro modo apoyar el funcionamiento del dispositivo de tratamiento (12). En otras realizaciones, el dispositivo de tratamiento (12) puede ser autónomo y/o, de otro modo, estar configurado para el funcionamiento sin conexión a la fuente o consola de energía (26). Como se muestra en el ejemplo de la figura 1, la fuente o consola de energía (26) puede incluir una carcasa primaria que tiene la pantalla (33).

En algunas realizaciones la fuente o consola de energía (26) puede incluir un dispositivo o módulo de procesamiento (no mostrado) que tiene un circuito de procesamiento, por ejemplo, un microprocesador. El dispositivo de procesamiento puede configurarse para ejecutar instrucciones almacenadas relacionadas con el algoritmo de control (30), el algoritmo de evaluación y/o retroalimentación (31) y otras funciones del dispositivo. Asimismo, la fuente o consola de energía (26) puede configurarse para comunicarse con el dispositivo de tratamiento (12), por ejemplo, a través del cable (28). Por ejemplo, el ensamblaje terapéutico del dispositivo de tratamiento (21, 12) puede incluir un sensor (no mostrado) (por ejemplo, un electrodo de registro, un sensor de temperatura, un sensor de presión o un sensor de caudal) y un cable sensor (no mostrado) (por ejemplo, un cable eléctrico o un cable de presión) configurado para llevar una señal desde el sensor hasta el mango (34). El cable (28) puede configurarse para llevar la señal desde el mango (34) hasta la fuente o consola de energía (26).

La fuente o consola de energía (26) puede tener diferentes configuraciones dependiendo de la modalidad de tratamiento del dispositivo de tratamiento (12). En realizaciones descritas en esta invención que usan un transductor ultrasónico, la fuente o consola de energía (26) puede incluir un generador de energía de radiofrecuencia usado para estimular el transductor o los transductores.

La figura 2 ilustra un ejemplo de modulación de nervios renales con una realización del sistema (10). En esta realización, el dispositivo de tratamiento (12) proporciona acceso al plexo renal (RP) a través de un recorrido intravascular (P), como una zona de acceso percutáneo en la arteria femoral (ilustrada), braquial, radial o axilar hasta una zona de tratamiento específica dentro de la arteria renal correspondiente (RA). Tal y como se ilustra, una sección de la parte proximal del eje (18, 16) está expuesta externamente al paciente. Al manipular la parte proximal del eje (18, 16) desde fuera del recorrido intravascular (P), el médico puede hacer avanzar el eje (16) a través del, en ocasiones, tortuoso recorrido intravascular (P) y manipular de forma remota la parte distal del eje (20, 16). La guía por imágenes, por ejemplo, la tomografía computarizada (TC), la fluoroscopia, la ecografía intravascular (IVUS), la tomografía de coherencia óptica (TCO) u otra modalidad de guía adecuada, o combinaciones de las mismas, pueden usarse para auxiliar en la manipulación del médico. Además, en algunas realizaciones, los componentes de guía por imágenes (por ejemplo, IVUS, TCO) pueden ser incorporados al propio dispositivo de tratamiento (12).

Después de que el ensamblaje terapéutico (21) se posicione adecuadamente en la arteria renal (RA), se puede realizar la transición al estado de tratamiento a través del mango (34) u otros medios adecuados hasta que el ensamblaje de neuromodulación se coloque en su zona objetivo y el transductor de PVDF esté en posición de tratamiento, próximo a la pared interna de la arteria renal (RA). La aplicación deliberada de energía (por ejemplo, energía ultrasónica) del ensamblaje de neuromodulación se aplica entonces al tejido para inducir uno o más efectos neuromoduladores deseados en regiones localizadas de la arteria renal y regiones adyacentes del plexo renal (RP), que se encuentran íntimamente dentro, adyacentes o a gran proximidad de la adventicia de la arteria renal (RA). La aplicación deliberada de la energía puede lograr la neuromodulación a lo largo de todo el plexo renal (RP) o al menos en una parte del mismo.

En diversas realizaciones, el ensamblaje terapéutico (21) puede incluir uno o transductores ultrasónicos configurados para dirigir energía ultrasónica a la zona de tratamiento para lograr el efecto de neuromodulación deseado. Particularmente, en algunas realizaciones, la aplicación de energía ultrasónica desde el ensamblaje terapéutico (21) puede realizarse en el tejido para lograr el tratamiento deseado. Incluso más particularmente, en

tales realizaciones la energía ultrasónica se puede aplicar a regiones localizadas de la arteria renal y regiones adyacentes del plexo renal (RP), que se encuentran íntimamente dentro, adyacentes o cerca de la adventicia de la arteria renal (RA), mediante el posicionamiento de un transductor ultrasónico adyacente a la pared arterial, haciendo que el transductor emita energía ultrasónica en una frecuencia y nivel de energía deseados.

Uno o más transductores ultrasónicos pueden incluirse y ser desplegados por el ensamblaje terapéutico (21) en una serie de configuraciones diferentes. En varias realizaciones, los transductores ultrasónicos pueden ser transductores de PVDF configurados para emitir energía ultrasónica en respuesta a la energía generada por la consola generadora de energía (26) (Fig. 1). Los transductores ultrasónicos pueden colocarse en el catéter de tal manera que de tal manera que estén colocados en la superficie del catéter o colocados para estar dentro o parcialmente dentro de la geometría de la punta del catéter. El catéter y los transductores pueden configurarse de tal manera que los transductores puedan ser llevados a la zona de tratamiento y situados adyacentes al tejido objetivo (por ejemplo, la pared vascular) para el tratamiento. Un transductor situado adyacente a una pared vascular puede posicionarse para entrar en contacto con la pared vascular en conexión con la totalidad o parte de la superficie del transductor. Alternativamente, un transductor puede posicionarse para estar adyacente al tejido pero sin tocarlo.

La estructura de envío puede ser una estructura extensible o desviable que se usa para posicionar el transductor o transductores ultrasónicos en posición para su despliegue en la pared vascular. La estructura de envío puede incluir una punta de catéter que puede configurarse para permitir el posicionamiento de los transductores ultrasónicos para el tratamiento. La punta de catéter puede ser una punta de catéter flexible y puede configurarse con una configuración recta o inducida (por ejemplo, desviada). La punta también puede configurarse como una punta articulada o ajustable que se puede remodelar o redireccionar in situ para permitir posicionar el transductor en la ubicación y orientación deseadas con respecto a la pared vascular.

Como se indicó anteriormente, en algunas realizaciones el transductor utilizado para el catéter de ultrasonidos puede ser un transductor de PVDF. Debido a que los nervios renales generalmente se encuentran aproximadamente a 2-3 mm de la superficie de la pared arterial (por ejemplo, más allá de la pared endotelial), el transductor de PVDF puede configurarse para transmitir energía ultrasónica a escasa profundidad sin calentar excesivamente el transductor. Por ejemplo, el transductor de PVDF se puede configurar para transmitir energía ultrasónica a profundidades de entre 1-4 mm. Como otro ejemplo, el transductor de PVDF se puede configurar para transmitir energía ultrasónica a profundidades de entre 2-3 mm. Como otro ejemplo más, el transductor de VDF se puede configurar para transmitir energía ultrasónica a profundidades de entre 0,5-6 mm.

El PVDF es un fluoropolímero termoplástico no reactivo producido por la polimerización de difluoruro de vinilideno. Es un polímero ferroeléctrico con una baja impedancia acústica, similar a la del cuerpo, que lo hace adecuado para aplicaciones de neuromodulación renal. Sus propiedades mecánicas flexibles implican que pueda modelarse en una serie de diferentes geometrías adecuadas para su colocación en un catéter o, de otro modo, como parte del ensamblaje terapéutico (21). Al material de PVDF se le puede dar forma de hoja delgada con la longitud, anchura y grosor deseados. Es fácil es de manipular en comparación con el PZT, lo que permite una fabricación, ensamblaje y conformación rentables. En algunas realizaciones, se puede metalizar cualquiera de las dos superficies principales de la hoja o ambas. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una superficie del transductor de PVDF se metaliza con una fina capa metálica de cromo plata (CrAu) a la que se pueden soldar o atar hilos conductores.

Además, otra ventaja que se puede obtener al usar PVDF es que el perfil de la ablación se puede hacer poco profundo en relación con otras modalidades de energía para la ablación. Esto se debe a que el PVDF generalmente funciona mejor como receptor que como transmisor (es decir, su coeficiente de eficiencia para convertir energía mecánica en energía eléctrica es mejor que su capacidad para convertir energía eléctrica en energía mecánica). Esto proporciona un mecanismo de seguridad inherente para ayudar a evitar realizar una ablación más profunda de lo previsto y afectar al tejido no objetivo. En consecuencia, esta tecnología también es adecuada para los procedimientos de ablación que requieren profundidades menores tales como, por ejemplo, la ablación en un órgano donde los nervios están más cerca de la superficie de la cavidad interna del órgano.

Otra ventaja de un transductor de PVDF es que opera con menos pérdidas que los transductores PZT y generará menos calor. Esto ayuda a mantener la íntima a salvo y permite la operación sin enfriamiento adicional más allá del proporcionado por el flujo sanguíneo. También, debido a que el PVDF se une mejor con el tejido / sangre en comparación con el PZT, un mayor porcentaje de su energía se une al tejido.

Las figuras 3A y 3B ilustran configuraciones de ejemplo de un transductor de PVDF de acuerdo con realizaciones de la tecnología descrita en esta invención. La figura 3A ilustra un transductor de PVDF (41) en una configuración plana o sustancialmente plana. La figura 3B ilustra un transductor de PVDF (41) en una configuración curva. Una configuración curva puede configurarse para formar una fuente de energía cóncava para enfocar la energía de ultrasonidos a un punto focal (p). Debido a que los nervios a los que se tiene que realizar la ablación generalmente

se encuentran aproximadamente a 2-3 mm de la superficie de la pared arterial, puede ser conveniente usar un transductor cóncavo para enfocar la radiación ultrasónica a un punto focal (p) diseñado para solapar la región. El grosor del material de PVDF determina su frecuencia de resonancia, lo que determina el enfoque natural del elemento (en una configuración sin forma) y la extensión del campo lejano. El enfoque del elemento, ya sea a través de una lente o al dar forma al transductor, cambia el enfoque natural del transductor. El enfoque final es una función tanto del enfoque natural como de la curvatura introducida por el elemento de enfoque.

Esto es, se pueden proporcionar configuraciones de manera que cuando el catéter se posicione para el tratamiento, la energía se concentre en un punto que está aproximadamente a 2-3 mm más allá de la superficie de la pared arterial.

Debido a que los polímeros de PVDF se pueden hacer delgados y tienden a tener una buena flexibilidad mecánica, se pueden proporcionar otras configuraciones además de planas y cóncavas. Por ejemplo, aunque no se ilustra, se puede proporcionar un transductor cilíndrico. Un transductor cilíndrico puede configurarse para irradiar energía hacia afuera en todas las direcciones en un patrón de 360°. Es preciso señalar que es posible que no se desee un patrón cilíndrico de ablación, ya que puede conducir a la formación de estenosis. En realizaciones adicionales, el transductor de PVDF puede formarse con una geometría helicoidal alrededor del catéter para emitir energía ultrasónica en un patrón helicoidal.

La energía de radiofrecuencia se envía desde un generador de energía (por ejemplo, situado en la fuente o consola de energía (26)) hasta el transductor de PVDF. Por ejemplo, la señal de radiofrecuencia puede ser enviada por cables de señal desde la fuente o consola de energía (26) hasta el ensamblaje terapéutico (21) a través del cable (28). Los cables de señal están conectados eléctricamente al transductor de PVDF, de modo que la señal de radiofrecuencia se pueda unir al material de PVDF. Las figuras 4a y 4b son diagramas que ilustran ejemplos de cables de señal de conexión eléctrica al material del transductor PVDF.

Refiriéndonos ahora a la figura 4a, este ejemplo muestra un par de almohadillas eléctricas de contacto (45a, 45b) colocadas sobre la superficie del transductor de PVDF (41). Las almohadillas eléctricas de contacto (45a, 45b) pueden ser almohadillas metálicas, permitiendo que los cables de señal (46) se suelden o, si no, se conecten eléctricamente a ellas. Las almohadillas eléctricas de contacto (45a, 45b) se pueden colocar en cualquier lugar del transductor de PVDF (41). En la realización ilustrada en la figura 4b, las almohadillas eléctricas de contacto (45a, 45b) están colocadas en superficies opuestas del transductor de PVDF (41). Las almohadillas de contacto (45a, 45b) pueden imprimirse (por ejemplo, serigrafarse) en el transductor de PVDF (41) en las ubicaciones deseadas. Aunque no se ilustra, alguien con un conocimiento medio en la técnica, después de leer esta descripción, apreciará que se pueden aplicar configuraciones similares de electrodos a los transductores moldeados (por ejemplo, a un transductor curvo como se muestra en la Figura 3b).

Los cables de señal (46) están conectados eléctricamente a las almohadillas eléctricas de contacto (45a, 45b) en el extremo distal y al generador de señal (43) en el extremo proximal. Por consiguiente, los cables de señal pueden correr a lo largo del cable (28) para unir el transductor de PVDF (41) a la fuente o consola de energía (26). El generador de señal (43) puede ser una señal generada incluida con la fuente o consola de energía (26). Por ejemplo, la fuente o consola de energía (26) puede incluir un sintetizador de frecuencia o DSP para generar una señal de radiofrecuencia oscilante y un amplificador para amplificar la señal a los niveles deseados para el tratamiento. En realizaciones en las que el transductor de PVDF está metalizado, las almohadillas eléctricas de contacto (45a, 45b) no son necesarias y los cables de señal (46) pueden conectarse directamente a la capa metalizada. Sin embargo, en la mayoría de las aplicaciones, las almohadillas de contacto se aplicarán para permitir un lugar en el que se puedan conectar los cables de señal (46) porque el calor aplicado durante el procedimiento de soldadura puede dañar el material del polímero PVDF. Por consiguiente, las almohadillas eléctricas de contacto (45a, 45b) proporcionarán suficientes cualidades de disipador térmico para evitar daños al material de PVDF por el calor de la operación de soldadura.

En diversas realizaciones, el transductor de PVDF se monta con el ensamblaje terapéutico (21) de manera que se pueda posicionar adyacente a la pared vascular para el tratamiento. En algunas realizaciones, el transductor se monta y el posicionamiento se realiza de tal manera que el transductor de PVDF no entra en contacto con la íntima. Esto puede permitir que la sangre fluya alrededor o sobre la superficie del transductor de PVDF. Dicho flujo de sangre puede llevarse el calor del transductor, reduciendo la cantidad de calor que se conduce desde el transductor a la íntima. Además, el transductor se monta en el catéter de tal manera que cuando se posiciona en la arteria, el punto focal del transductor se encuentra a la profundidad deseada en el tejido objetivo. Por ejemplo, donde la profundidad deseada es de 2 a 3 mm según la ubicación prevista de los nervios renales, el transductor se monta en el catéter de modo que su punto focal (o plano focal) se encuentre a una profundidad de aproximadamente 2 a 3 mm cuando el catéter esté posicionado para el tratamiento. Por consiguiente, en algunas realizaciones, el transductor se monta y el catéter se diseña de tal manera que el transductor se pueda posicionar a una distancia de la íntima del vaso para permitir que el punto o plano focal esté a la profundidad deseada. En algunas realizaciones, el ensamblaje terapéutico (21) puede configurarse de tal manera que el transductor de PVDF se pueda situar aproximadamente de 1 a 5 mm de la íntima. En realizaciones adicionales, el ensamblaje terapéutico (21) puede configurarse de tal manera que el transductor de PVDF se pueda situar aproximadamente de 1 a 2 mm de la íntima.

La figura 5a es un diagrama que ilustra una vista lateral de un transductor de PVDF montado en una punta flexible de un catéter de acuerdo con una realización de la tecnología descrita en esta invención. Refiriéndonos ahora a la figura 5a, en este ejemplo se proporciona un ensamblaje terapéutico (21) en el extremo distal de un eje de catéter (16). El eje de catéter (16) puede ser un eje de polímero trenzado (56) formando un lumen (51). El ensamblaje terapéutico (21) comprende una punta de catéter flexible (52) y un transductor de PVDF (53) (por ejemplo, transductor de PVDF (41)) montado sobre la misma. La punta de catéter flexible (52) está configurada para posicionarse en el vaso de tal manera que la superficie orientada hacia la parte inferior de la figura (la superficie de contacto (58) que se muestra en la figura 5b) se sitúe en contacto con la pared vascular.

En el ejemplo de la figura 5a el transductor de PVDF (53) es una estructura similar a una hoja que tiene una longitud (l), una anchura (w) (no mostrada) y un grosor (t). El transductor de PVDF (53) tiene un extremo distal (55) y un extremo proximal (54). Los electrodos (por ejemplo, las almohadillas eléctricas de contacto (45a, 45b)) están colocados sobre la superficie del transductor de PVDF (53) y se conecta un hilo o cable de señal (46) a cada electrodos. Los cables de señal (46) se pueden conducir desde el transductor de PVDF (53), a través del lumen (51), hasta la fuente o consola de energía (26).

En el ejemplo ilustrado en la figura 5a, el transductor de PVDF (53) está montado en un área de rebaje de la punta del catéter del ensamblaje terapéutico (57, 21). Como se muestra, el área de rebaje (57) es una sección cóncava de la punta del catéter. Esta concavidad se puede proporcionar para asegurar (o reducir la posibilidad) que el transductor de PVDF (53) no entre en contacto con la pared vascular. En realizaciones no de acuerdo con la invención, no se proporciona el área de rebaje y se puede permitir que el transductor de PVDF (53) entre en contacto con la pared vascular. La geometría del área de rebaje (57) y el montaje del transductor de PVDF (53) se pueden configurar de manera que el transductor de PVDF (53) se posicione a una distancia deseada de la íntima cuando la superficie de contacto de la punta del catéter (58, 52) está en contacto con la pared vascular. Esto puede hacer que el transductor sea más fácil de posicionar a una distancia deseada de la pared vascular. En otras palabras, la profundidad de la concavidad y el montaje del transductor de PVDF (53) se eligen de tal manera que la superficie inferior (como está orientada en la figura) del transductor de PVDF (53) esté a una distancia predeterminada del límite exterior de la superficie de contacto (58). Por ejemplo, en algunas realizaciones las dimensiones se eligen de manera que el transductor de PVDF esté de 1 a 5 mm (y preferentemente de 1 a 2 mm o de 1 a 3 mm) de la íntima cuando la punta de catéter flexible (52) se sitúe adyacente a la pared vascular. La profundidad de la concavidad en el área de rebaje (57) se puede elegir según la distancia focal del transductor de PVDF (53).

La figura 5b es un diagrama que ilustra una vista superior del transductor de PVDF (53) y la punta flexible del catéter (52) mostrado en la figura 5a. Particularmente, la figura 5b muestra una vista en dirección a la superficie de contacto del catéter de la figura 5a (58). Como se ve desde esta perspectiva, la punta de catéter flexible (52) incluye una abertura (61) detrás de la cual se monta el transductor de PVDF (53). Una parte de la superficie principal del transductor de PVDF (59, 53) es visible a través de la abertura (61).

En diversas realizaciones, el transductor de PVDF (53) puede montarse en una punta de catéter flexible (52) usando una serie de técnicas. Estas técnicas pueden incluir, por ejemplo, el uso de adhesivos, el aseguramiento del transductor de PVDF (53) con restricciones mecánicas, el sobremoldeo del polímero y similares. El transductor de PVDF (53) se puede asegurar en todos o en parte de sus bordes para no interferir con la resonancia del material.

La figura 6 es un diagrama que ilustra una vista lateral de un transductor de PVDF cóncavo montado en una punta flexible de un catéter de acuerdo con una realización de la tecnología descrita en esta invención. En este ejemplo, el transductor de PVDF (53) está configurado con una geometría curva. Esto proporciona una superficie cóncava en la cara del transductor de PVDF (53). El transductor de PVDF (53) puede montarse de manera que su superficie cóncava esté orientada en dirección a la zona de tratamiento cuando la punta del catéter está en posición para el tratamiento. El transductor de PVDF (53) se puede configurar de manera que su radio coincida con el radio del área de rebaje de la punta de catéter flexible (57, 52).

El transductor de PVDF (53) se puede montar sobre la punta de catéter flexible (52) de manera que se proporcione una separación (s) entre los bordes del transductor de PVDF (53) y la superficie de contacto de la punta de catéter flexible (58, 52). Esto se puede hacer para reducir la probabilidad de que el transductor de PVDF (53) entre en contacto con la íntima durante el tratamiento. Esto también puede proporcionar una vía para el flujo sanguíneo a través de la cara del transductor de PVDF (53), reduciendo así la cantidad de calor conducido a la pared vascular durante el tratamiento.

Debido a que el transductor de PVDF (53) se puede fabricar con flexibilidad mecánica, puede ser reconfigurado in situ. Las figuras 7a, 7b y 7c son diagramas de vista lateral que ilustran un ejemplo de un transductor de PVDF reconfigurable de acuerdo con una realización de la tecnología descrita en esta invención. Estos ejemplos ilustran un transductor de PVDF (53) montado en una punta de catéter flexible (52) similar a la de las figuras 5a y 5b. Sin embargo, en estos ejemplos se incluye un hilo de tracción (62) para atraer los extremos proximal y distal del transductor de PVDF (54, 55, 53) al radio del transductor de PVDF (53) en una proporción deseada. El hilo de

tracción (62) puede ser una hebra de acero inoxidable o polímero controlada por un mecanismo de control (por ejemplo, el actuador (36) en el mango (34)) en el extremo distal del ensamblaje del catéter (12).

Como se muestra en la figura 7a, el hilo de tracción (62) está atado en o cerca del extremo distal del transductor de PVDF (55, 53). El hilo de tracción (62) está en una primera posición de manera que el transductor de PVDF (53) esté en una configuración relativamente plana. Hay poca o ninguna tensión en el hilo de tracción (62), y se permite que el transductor de PVDF (53) se mantenga plano.

En la figura 7b, el hilo de tracción (62) se retrae en una proporción (r1). Suponiendo poca o ninguna elasticidad en el hilo de tracción (62), esto atrae el extremo distal del transductor de PVDF (55, 53) hacia el extremo proximal del transductor de PVDF (54, 53) en la proporción (r1). Esto causa el arqueamiento del transductor de PVDF (53), creando una superficie cóncava. En la figura 7c, el hilo de tracción (62) se retrae más lejos. Esto atrae más el extremo distal del transductor de PVDF (55, 53) hacia el extremo proximal del transductor de PVDF (54, 53) en la proporción (r2). Esto crea un radio más pequeño y un mayor grado de curvatura (y concavidad) en el transductor de PVDF (53). Por consiguiente, configuraciones como esta pueden usarse para cambiar el radio y, por lo tanto, la distancia focal del transductor de PVDF (53). Tales cambios se pueden hacer antes del inicio del procedimiento o cuando el ensamblaje terapéutico (21) se posiciona en la zona de tratamiento.

Existen otras configuraciones posibles para permitir situar el transductor de PVDF en o cerca de la pared vascular. Por ejemplo, como se muestra en las figuras 8a y 8b, un transductor de PVDF (53) puede montarse en una punta flexible de polímero desviada o movable (64). Un transductor de PVDF plano o curvo (53) puede montarse en la punta blanda de catéter (64) como se describe anteriormente con referencia a las figuras 5a, 5b, 6 y 7. En relación con la figura 8a, el ejemplo ilustrado incluye un eje alargado de envío (16) y una punta blanda de catéter (64) con un mandril (63) posicionado en su interior.

El mandril (63) puede ser un mandril de forma fija o preformado (63) que se usa para proporcionar una curvatura o desviación predeterminada a la punta blanda del catéter (62). Por ejemplo, como se muestra en la figura 8a, el mandril (63) tiene una forma tal que desvía la punta blanda del catéter (64). Particularmente, al mandril (63) se le puede dar forma para causar una desviación predeterminada de la punta blanda del catéter (64), de manera que su superficie de contacto (58) se desalinee o se incline fuera del eje del catéter (16). Esto puede facilitar el situar el transductor adyacente a una pared vascular. El mandril (63) puede estar hecho de materiales tales como, por ejemplo, acero elástico o nitinol. Además, se puede usar un hilo de tracción (no mostrado) u otro mecanismo para desviar la punta blanda del catéter (64) hasta su posición tras el envío. Esto puede permitir que el catéter esté en una configuración de envío axial de perfil bajo y que se reconfigure con la configuración desviada al posicionarse en la zona de tratamiento.

En relación ahora con la figura 8b se muestra un ejemplo de un catéter con una punta blanda de polímero (64) colocada en un vaso (por ejemplo, la arteria renal (RA)) para el tratamiento. Como ilustra este ejemplo, cuando se inserta en la arteria renal (RA), la punta blanda de catéter (64) se endereza parcialmente contra la pared arterial. Esto sitúa el transductor de PVDF (53) en posición para el tratamiento. Como se muestra en el ejemplo ilustrado, la superficie de contacto de la punta blanda de catéter (58, 64) se sitúa en contacto con la íntima. Mientras está en posición, el transductor de PVDF (53) está separado y sin conexión con el tejido. Además, la sangre es libre de fluir a través del área de rebaje (57) entre el transductor de PVDF (53) y la íntima.

Los ejemplos anteriores describen un transductor de PVDF montado en una punta blanda de catéter, como una punta de catéter de polímero. Como resultaría evidente para alguien con un conocimiento medio en la técnica después de leer esta descripción, se pueden usar otras estructuras de montaje para montar uno o más transductores de PVDF. Por ejemplo, uno o más transductores de PVDF se pueden montar en un miembro tubular, como un hipotubo. Las figuras 9a y 9b son diagramas que ilustran un transductor de PVDF montado en un miembro tubular de acuerdo con una realización de la tecnología descrita en esta invención. En relación ahora con la figura 9a, un ensamblaje terapéutico (21) comprende un miembro tubular cortado con láser en dos secciones. Estas son una sección proximal (71) y una sección distal (74). Las secciones proximal y distal (71, 74) se pueden hacer desde una sección continua de un tubo o desde secciones separadas unidas entre sí. Un transductor de PVDF (53) se puede montar, tal y como se muestra, en un área de rebaje del tubo (57). En diversas realizaciones, el miembro tubular puede ser un miembro de un hipotubo y puede estar hecho de acero inoxidable (por ejemplo, acero inoxidable de bajo contenido en carbono) u otros materiales no biorreactivos.

La sección proximal (71) incluye una pluralidad de aberturas (72) (solo una marcada para mayor claridad) en un lado del tubo. La sección distal (74) también incluye una pluralidad de aberturas (73) (solo una marcada para mayor claridad) en un lado del tubo. Las aberturas (72, 73) pueden comprender una pluralidad de ranuras o aberturas cortadas con láser en el tubo. Las aberturas (72, 73) son secciones de material extraído o huecos en el tubo y pueden extenderse desde un borde del tubo hasta aproximadamente el punto medio del tubo. Las aberturas (72, 73) se pueden usar para permitir que el tubo se flexione (por ejemplo, doblado o redondeado) en una dirección determinada hasta una configuración curva. Aunque están ilustradas como hendiduras cortadas aproximadamente hasta el punto medio de la tubería en la figura 9a, las aberturas (72, 73) pueden configurarse en cualquiera de una serie de geometrías diferentes para aportar flexibilidad al tubo. Por ejemplo, las aberturas (72, 73) podrían

extenderse más allá del punto medio del tubo y, de hecho, casi circunferencialmente alrededor del tubo), y podrían ser estrechas o más anchas y su inclinación podría ser mayor o menor que en los ejemplos ilustrados. Además, pueden ser no uniformes y pueden adoptar otras formas como, por ejemplo, podrían ser helicoidales, en forma de V, en forma de U, etcétera. Como estos ejemplos sirven para ilustrar, las aberturas (72, 73) podrían adoptar cualquiera de una serie de configuraciones diferentes.

En el ejemplo ilustrado, las aberturas (72) están en el lado del tubo opuesto a las aberturas (73). Esto permite que la sección proximal (71) se flexione en una dirección diferente a la de la sección distal (74). También se muestra en el ejemplo de la figura 9a un hilo de tracción (75). El hilo de tracción (75) se puede incluir y unir en o cerca del extremo distal de la sección proximal (71). En esta configuración, el hilo de tracción (75) se puede usar para aplicar tensión a la sección proximal (71) en una dirección paralela a su eje. Tirar del hilo de tracción (75) en la dirección proximal atrae el extremo distal de la sección proximal (71) hacia su extremo proximal, haciendo que la sección proximal (71) se desvíe. Un ejemplo de esto se describe a continuación en relación con la figura 9b.

La figura 9b es un diagrama que ilustra un tubo desviado de acuerdo con una realización de la tecnología descrita en esta invención. Como se muestra en la figura 9b, la sección proximal del eje (71) está desviada hacia abajo (en relación con la orientación del dibujo), dirigiendo la sección distal (74) hacia la pared vascular. Esta desviación es causada al tensar el hilo de tracción (75) y está posibilitada por la presencia de las aberturas (72). La sección distal del eje (74) se desvía en la dirección opuesta. Esta desviación es causada al presionar la superficie de contacto (58) contra la pared vascular y está posibilitada por las aberturas (73). La desviación de la sección distal (74) sitúa la superficie de contacto (58) en contacto con la pared vascular de la arteria renal (RA). Esto sitúa el transductor de PVDF (53) en una posición de tratamiento en relación con la pared vascular. Asimismo, la sangre es libre de fluir a través del área de rebaje (57) entre el transductor de PVDF (53) y la íntima. Al igual que con algunos otros ejemplos descritos en esta invención, en la posición de tratamiento, el transductor de PVDF (53) se puede situar separado y sin conexión con el tejido. En algunas realizaciones, el miembro tubular se puede configurar de tal manera que el transductor de PVDF se pueda situar aproximadamente de 1 a 5 mm de la íntima. En realizaciones adicionales, el ensamblaje terapéutico (21) puede configurarse de tal manera que el transductor de PVDF se pueda situar aproximadamente de 1 a 2 mm de la íntima.

Cuando el miembro tubular está hecho de acero inoxidable o una variedad de materiales con «memoria», al liberarse la tensión del hilo de tracción (75), el hipotubo puede volver a su configuración alineada como se muestra en la figura 9a. En algunas realizaciones, se aplica presión a través del hilo de tracción (75) para ayudar a devolver el hipotubo a su estado alineado. En consecuencia, el catéter se puede mantener en una configuración de perfil bajo para el envío y la retirada, y flexionarse hasta un estado desplegado para el tratamiento. En varias realizaciones, las aberturas (72, 73) se cortan a través del tubo de manera que la sangre pueda fluir a través del lumen y enfriar el transductor de PVDF (53).

En diversas realizaciones, se pueden proporcionar una o más vías o conductos en la punta del catéter para dirigir el flujo sanguíneo a través de o en dirección al transductor de PVDF. Tales vías o conductos pueden proporcionarse en cualquiera de una serie de configuraciones diferentes. Proporcionar flujo sanguíneo puede ayudar a enfriar el transductor de PVDF durante la operación. Para acero inoxidable u otras formas de realización similares, las vías pueden ser conductos cortados con láser en el tubo. Para una punta de polímero, las vías pueden introducirse, por ejemplo, durante el procedimiento de moldeado.

Las figuras 10, 11a y 11b son diagramas que ilustran configuraciones de ejemplo de vías en una punta de catéter de acuerdo con diversas realizaciones de la tecnología descrita en esta invención. La figura 10 ilustra una vista en sección lateral de una punta de catéter (77) con una vía (78). La vía (78) se posiciona dentro de la punta de catéter (77) de manera que la sangre fluye (indicada por flechas) a través de la vía (78) y a través de parte o toda la superficie posterior del transductor de PVDF (53). Esto permite que la sangre se lleve el calor del transductor de PVDF (53), reduciendo su temperatura de funcionamiento. Al igual que con otras realizaciones, la sangre también puede fluir a través del área de rebaje (57), lo que proporciona un enfriamiento adicional del transductor de PVDF.

Las figuras 11a y 11b son similares a la figura 10a, pero muestran un ejemplo de vías configuradas para tomar el flujo sanguíneo de los lados de la punta del catéter. La figura 11b muestra una vista lateral de una punta de catéter (79) con una vía (80) posicionada para llevar sangre desde el lado del catéter sobre la superficie frontal del transductor de PVDF (53). La vista superior ilustrada en la figura 11b muestra que la vía (80) puede ser una configuración de vía doble, llevando y permitiendo a la sangre fluir desde ambos lados de la punta del catéter (79) al transductor (53). La realización mostrada en la figura 10a se puede combinar con las que se muestran en las figuras 11a y 11b, que proporcionan vías para enviar el flujo sanguíneo a las dos superficies principales del transductor de PVDF (53).

En diversas realizaciones se pueden proporcionar múltiples transductores de PVDF con ensamblaje terapéutico para permitir el tratamiento simultáneo o secuencial en múltiples zonas de tratamiento. La figura 12 es un diagrama que ilustra un ejemplo de una configuración que usa múltiples transductores de acuerdo con una realización de la tecnología descrita en esta invención. En el ejemplo ilustrado en la figura 12, se muestran dos transductores de PVDF (53): el transductor distal (53a) y el transductor proximal (53b). Aunque se muestran dos, se puede

proporcionar un mayor número de transductores. Los transductores de PVDF (53a, 53b), en este ejemplo, se muestran cada uno colocado en su respectiva área de rebaje del ensamblaje terapéutico (57a, 57b, 21). Los transductores de PVDF (53a, 53b) se pueden configurar para dirigir la energía emitida en direcciones separadas 180° entre sí. Los transductores de PVDF (53a, 53b) se pueden alimentar al mismo tiempo o en diferentes momentos. Además, cada uno puede ser alimentado en un ciclo de trabajo respectivo con solapamiento o sin solapamiento en los tiempos.

Anatomía y fisiología pertinentes

La siguiente discusión proporciona detalles adicionales sobre la anatomía y fisiología pertinentes del paciente. Esta sección está destinada a complementar y ampliar la discusión anterior sobre la anatomía y fisiología relevantes y a proporcionar un contexto adicional sobre la tecnología divulgada y los beneficios terapéuticos asociados con la denervación renal. Por ejemplo, como se mencionó anteriormente, varias propiedades de la vasculatura renal pueden dar forma al diseño de dispositivos de tratamiento y procedimientos asociados para lograr la neuromodulación renal a través del acceso intravascular e imponer requisitos de diseño específicos para tales dispositivos. Los requisitos de diseño específicos pueden incluir el acceso a la arteria renal, facilitar el contacto estable entre los elementos de envío de energía de tales dispositivos y una superficie o pared luminal de la arteria renal y/o la modulación efectiva de los nervios renales con el aparato neuromodulador.

A. El sistema nervioso simpático

El sistema nervioso simpático (SNS) es una rama del sistema nervioso autónomo junto con el sistema nervioso entérico y el sistema nervioso parasimpático. Siempre está activo en un nivel basal (llamado tono simpático) y se vuelve más activo en momentos de estrés. Al igual que otras partes del sistema nervioso, el sistema nervioso simpático funciona a través de una serie de neuronas interconectadas. Las neuronas simpáticas con frecuencia se consideran parte del sistema nervioso periférico (SNP), aunque muchas se encuentran dentro del sistema nervioso central (SNC). Las neuronas simpáticas de la médula espinal (que forma parte del SNC) se comunican con las neuronas simpáticas periféricas a través de una serie de ganglios simpáticos. Dentro de los ganglios, las neuronas simpáticas de la médula espinal se unen a las neuronas simpáticas periféricas a través de las sinapsis. Por lo tanto, las neuronas simpáticas de la médula espinal se denominan neuronas presinápticas (o preganglionares), mientras que las neuronas simpáticas periféricas se denominan neuronas postsinápticas (o posganglionares).

En las sinapsis dentro de los ganglios simpáticos las neuronas simpáticas preganglionares liberan acetilcolina, un mensajero químico que se une y activa los receptores nicotínicos de acetilcolina en las neuronas posganglionares. En respuesta a este estímulo las neuronas posganglionares liberan principalmente noradrenalina (norepinefrina). La activación prolongada puede provocar la secreción de adrenalina de la médula suprarrenal.

Una vez liberadas, la noradrenalina y la epinefrina se unen a los receptores adrenérgicos en los tejidos periféricos. La unión a los receptores adrenérgicos causa una respuesta neuronal y hormonal. Las manifestaciones fisiológicas incluyen: dilatación de la pupila, aumento del ritmo cardíaco, vómitos ocasionales y aumento de la presión arterial. También se observa un aumento de la sudoración debido a la unión de los receptores colinérgicos de las glándulas sudoríparas.

El sistema nervioso simpático es el responsable de regular la subida y bajada de muchos mecanismos homeostáticos en los organismos vivos. Las fibras del SNS inervan los tejidos en casi todos los sistemas de órganos, proporcionando al menos alguna función reguladora a cosas tan diversas como el diámetro de la pupila, la motilidad intestinal y la excreción de orina. Esta respuesta también se conoce como respuesta simpaticoadrenal del cuerpo, ya que las fibras simpáticas preganglionares que terminan en la médula suprarrenal (pero también todas las demás fibras simpáticas) segregan acetilcolina, que activa la secreción de adrenalina (epinefrina) y en menor medida noradrenalina (norepinefrina). Por lo tanto, esta respuesta que actúa principalmente sobre el sistema cardiovascular está mediada directamente por los impulsos transmitidos a través del sistema nervioso simpático e indirectamente por las catecolaminas segregadas por la médula suprarrenal.

La ciencia suele considerar al SNS como un sistema de regulación automática, que funciona sin la intervención del pensamiento consciente. Algunos teóricos evolutivos sugieren que el sistema nervioso simpático funcionaba en organismos primitivos para mantener la supervivencia, ya que el sistema nervioso simpático es responsable de preparar al cuerpo para la acción. Un ejemplo de esta preparación se da en los momentos previos a la vigilia, en los que el flujo simpático aumenta espontáneamente en preparación para la acción.

1. La cadena simpática

Como se muestra en la figura 14, el SNS proporciona una red de nervios que permite al cerebro comunicarse con el cuerpo. Los nervios simpáticos se originan dentro de la columna vertebral, hacia la mitad de la médula espinal en la columna celular intermediolateral (o asta lateral), comenzando en el primer segmento torácico de la médula espinal y se cree que se extienden hasta el segundo o tercer segmento lumbar. Debido a que sus células comienzan en las regiones torácica y lumbar de la médula espinal, se dice que el SNS tiene un flujo de salida toracolumbar. Los

axones de estos nervios salen de la médula espinal a través de la raicilla / raíz anterior. Pasan cerca del ganglio espinal (sensorial), donde entran en la rama anterior de los nervios espinales. Sin embargo, a diferencia de la inervación somática, se separan rápidamente a través del ramo comunicante blanco que se conecta a los ganglios paravertebrales (que se encuentran cerca de la columna vertebral) o prevertebrales (que se encuentran cerca de la bifurcación aórtica) que se extienden a lo largo de la columna vertebral.

Para alcanzar los órganos y glándulas objetivo, los axones deben viajar largas distancias en el cuerpo y, para lograrlo, muchos axones transmiten su mensaje a una segunda célula a través de la transmisión sináptica. Los extremos de los axones se enlazan a través de un espacio, la sinapsis, a las dendritas de la segunda célula. La primera célula (la célula presináptica) envía un neurotransmisor a través de la hendidura sináptica donde activa la segunda célula (la célula postsináptica). El mensaje es llevado entonces al destino final.

En el SNS y otros componentes del sistema nervioso periférico estas sinapsis se realizan en lugares llamados ganglios. La célula que hace llegar su fibra se denomina célula preganglionar, mientras que la célula cuya fibra abandona el ganglio se denomina célula posganglionar. Como se mencionó anteriormente, las células preganglionares del SNS están ubicadas entre el primer segmento torácico (T1) y el tercer segmento lumbar (L3) de la médula espinal. Las células posganglionares tienen sus cuerpos celulares en los ganglios y envían sus axones a órganos o glándulas objetivo.

Los ganglios incluyen no solo los troncos simpáticos, sino también los ganglios cervicales (superior, medio e inferior), que envían fibras nerviosas simpáticas a los órganos de la cabeza y el tórax, y los ganglios celíacos y mesentéricos (que envían fibras simpáticas al intestino).

2. Inervación de los riñones

Como se muestra en la figura 15, el riñón está inervado por el plexo renal (RP), que está íntimamente asociado con la arteria renal. El plexo renal (RP) es un plexo autónomo que rodea la arteria renal y está integrado en la adventicia de la arteria renal. El plexo renal (RP) se extiende a lo largo de la arteria renal hasta que llega al parénquima renal. Las fibras que participan en el plexo renal (RP) provienen del ganglio celíaco, el ganglio mesentérico superior, el ganglio aórtico-renal y el plexo aórtico. El plexo renal (RP), también denominado nervio renal, está comprendido predominantemente por componentes simpáticos. No existe (o al menos es muy mínima) inervación parasimpática del riñón.

Los cuerpos celulares neuronales preganglionares están localizados en la columna celular intermediolateral de la médula espinal. Los axones preganglionares pasan a través de los ganglios paravertebrales (no hacen sinapsis) para convertirse en el nervio esplácnico menor, el nervio esplácnico inferior, el primer nervio esplácnico lumbar, el segundo nervio esplácnico lumbar y viajar hacia el ganglio celíaco, el ganglio mesentérico superior y el ganglio aórtico-renal. Los cuerpos celulares neuronales posganglionares salen del ganglio celíaco, el ganglio mesentérico superior y el ganglio aórtico-renal hacia el plexo renal (RP) y se distribuyen en la vasculatura renal.

3. Actividad nerviosa simpática renal

Los mensajes viajan a través del SNS en un flujo bidireccional. Los mensajes eferentes pueden desencadenar cambios en diferentes partes del cuerpo simultáneamente. Por ejemplo, el sistema nervioso simpático puede: acelerar la frecuencia cardíaca, ensanchar los conductos bronquiales, disminuir la motilidad (movimiento) del intestino grueso, estrechar los vasos sanguíneos, aumentar la peristalsis en el esófago, causar dilatación de la pupila, piloerección (piel de gallina) y perspiración (sudoración) y elevar la presión arterial. Los mensajes aferentes llevan señales de varios órganos y receptores sensoriales del cuerpo a otros órganos y, en particular, al cerebro.

La hipertensión, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal crónica son algunos de los muchos estados patológicos que resultan de la activación crónica del SNS, especialmente del sistema nervioso simpático renal. La activación crónica del SNS es una respuesta inadaptada que impulsa la evolución de estos estados patológicos. La gestión farmacéutica del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) ha sido una estrategia duradera, pero un tanto ineficaz, para reducir la sobreactividad del SNS.

Como se mencionó anteriormente, el sistema nervioso simpático renal ha sido identificado como un factor importante de la compleja fisiopatología de la hipertensión, los estados de sobrecarga de volumen (como la insuficiencia cardíaca) y la enfermedad renal progresiva, tanto experimentalmente como en humanos. Los estudios que emplean la metodología de la dilución isotópica para medir el exceso de flujo de norepinefrina de los riñones al plasma revelaron mayores tasas de excedente de norepinefrina (NE) renal en pacientes con hipertensión esencial, particularmente en sujetos hipertensos jóvenes, lo que, en conjunto con el aumento de excedente de NE del corazón, es coincidente con el perfil hemodinámico que se observa típicamente en la hipertensión temprana y se caracteriza por un aumento de la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco y la resistencia renovascular. Se sabe que la hipertensión esencial suele ser neurogénica, a menudo acompañada de una desproporcionada sobreactividad del sistema nervioso simpático.

La activación de la actividad del nervio simpático cardiorrenal es aún más pronunciada en la insuficiencia cardíaca, como lo demuestra un aumento desproporcionado del exceso de flujo de NE del corazón y los riñones al plasma en este grupo de pacientes. En línea con esta noción está la reciente demostración de un fuerte valor predictivo negativo de la activación simpática renal en la mortalidad por todas las causas y en el trasplante de corazón en

5 pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, que es independiente de la actividad simpática general, la tasa de filtración glomerular y la fracción de eyección ventricular izquierda. Estos hallazgos apoyan la idea de que los planes de tratamiento que están diseñados para reducir la estimulación simpática renal tienen el potencial de mejorar la supervivencia en pacientes con insuficiencia cardíaca.

10 Tanto la enfermedad renal crónica como la terminal se caracterizan por una activación nerviosa simpática aumentada. En pacientes con enfermedad renal terminal los niveles plasmáticos de norepinefrina por encima de la media han demostrado predecir tanto la muerte por cualquier causa como la muerte por enfermedad cardiovascular. Esto también es válido para los pacientes que sufren de nefropatía diabética o de contraste. Existe evidencia convincente que sugiere que las señales sensoriales aferentes que se originan en los riñones enfermos son factores

15 principales del inicio y mantenimiento de un flujo simpático central elevado en este grupo de pacientes; esto facilita la aparición de las bien conocidas consecuencias adversas de la actividad simpática crónica, como hipertensión, hipertrofia ventricular izquierda, arritmias ventriculares, muerte súbita cardíaca, resistencia a la insulina, diabetes y síndrome metabólico.

20 (I) Actividad simpática eferente renal

Los nervios simpáticos que inervan los riñones terminan en los vasos sanguíneos, el aparato yuxtaglomerular y los túbulos renales. La estimulación de los nervios simpáticos renales puede causar un aumento de la secreción de renina, un aumento de la reabsorción de sodio (Na⁺) y una reducción del flujo sanguíneo renal. Estos componentes

25 de regulación nerviosa de la función renal se estimulan considerablemente en los estados patológicos caracterizados por un tono simpático aumentado y contribuyen claramente a aumentar la presión arterial en pacientes hipertensos. La reducción del flujo sanguíneo renal y de la tasa de filtración glomerular como resultado de la estimulación simpática eferente renal es probablemente una piedra angular de la pérdida de función renal en el síndrome cardiorrenal, que es la disfunción renal como una complicación progresiva de la insuficiencia cardíaca crónica con un

30 curso clínico que típicamente fluctúa con el estado clínico y el tratamiento del paciente. Las estrategias farmacológicas para frustrar las consecuencias de la estimulación simpática eferente renal incluyen fármacos simpaticolíticos de acción central, betabloqueantes (destinados a reducir la secreción de renina), inhibidores y bloqueadores de receptores de la enzima convertidora de la angiotensina (diseñados para bloquear la acción de la angiotensina II y la activación de la aldosterona como consecuencia de la secreción de renina), y diuréticos

35 (destinados a contrarrestar la retención renal de sodio y líquidos mediada simpáticamente). Sin embargo, las estrategias farmacológicas actuales tienen limitaciones significativas que incluyen eficacia limitada, problemas de cumplimiento, efectos secundarios y otras.

40 (II) Actividad de los nervios sensoriales aferentes renales

Los riñones se comunican con estructuras integrales en el sistema nervioso central a través de los nervios sensoriales aferentes renales. Varias formas de «lesión renal» pueden inducir la activación de señales sensoriales aferentes. Por ejemplo, la isquemia renal, la reducción del volumen sistólico o del flujo sanguíneo renal, o una

45 abundancia de la enzima adenosina pueden desencadenar la activación de la comunicación nerviosa aferente. Como se muestra en las figuras 16a y 16b, esta comunicación aferente puede ser del riñón al cerebro o de un riñón al otro riñón (a través del sistema nervioso central). Estas señales aferentes están integradas centralizadamente y pueden dar lugar a un aumento del flujo simpático. Este impulso simpático se dirige hacia los riñones, activando así la RAAS e induciendo un aumento de la secreción de renina, la retención de sodio, la retención de volumen y la vasoconstricción. La sobreactividad simpática central también afecta a otros órganos y estructuras corporales

50 inervadas por los nervios simpáticos, tales como el corazón y la vasculatura periférica, dando lugar a los efectos adversos descritos de la activación simpática, varios aspectos de los cuales también contribuyen al aumento de la presión arterial.

Por lo tanto, la fisiología sugiere que 1) la modulación de tejido con nervios simpáticos eferentes reducirá la secreción inadecuada de renina, la retención de sal y la reducción del flujo sanguíneo renal, y 2) que la modulación de tejido con nervios sensoriales aferentes reducirá la contribución sistémica a la hipertensión y otros estados

55 patológicos asociados con un aumento del tono simpático central a través de su efecto directo sobre el hipotálamo posterior así como sobre el riñón contralateral. Además de los efectos hipotensores centrales de la denervación renal aferente, se anticipa una reducción deseable del flujo simpático central a varios otros órganos inervados simpáticamente, como el corazón y la vasculatura.

60 B. Beneficios clínicos adicionales de la denervación renal

Como se indicó anteriormente, es probable que la denervación renal sea valiosa en el tratamiento de varias

65 condiciones clínicas caracterizadas por un aumento de la actividad simpática global y particularmente renal, tales como la hipertensión, el síndrome metabólico, la resistencia a la insulina, la diabetes, la hipertrofia ventricular

izquierda, la enfermedad renal crónica terminal, la inadecuada retención de líquidos en la insuficiencia cardíaca, el síndrome cardiorrenal y la muerte súbita. Dado que la reducción de las señales nerviosas aferentes contribuye a la reducción sistémica del tono / impulso simpático, la denervación renal también podría ser útil para tratar otras afecciones asociadas con la hiperactividad simpática sistémica. En consecuencia, la denervación renal también puede beneficiar a otros órganos y estructuras corporales inervadas por nervios simpáticos. Por ejemplo, como se mencionó anteriormente, una reducción en el impulso simpático central puede reducir la resistencia a la insulina que afecta a las personas con síndrome metabólico y a diabéticos de tipo II. Asimismo, los pacientes con osteoporosis también se activan simpáticamente y podrían también beneficiarse de la regulación negativa del impulso simpático que acompaña a la denervación renal.

C. Lograr el acceso intravascular a la arteria renal

De acuerdo con la presente tecnología, la neuromodulación de un plexo renal izquierdo y/o derecho (RP), que está íntimamente asociado con una arteria renal izquierda y/o derecha, se puede lograr a través del acceso intravascular. Como muestra la figura 17a, la sangre movida por las contracciones del corazón es transportada desde el ventrículo izquierdo del corazón por la aorta. La aorta desciende a través del tórax y se ramifica en las arterias renales izquierda y derecha. Debajo de las arterias renales, la aorta se bifurca en las arterias ilíacas izquierda y derecha. Las arterias ilíacas izquierda y derecha descienden, respectivamente, a través de las piernas izquierda y derecha y se unen a las arterias femorales izquierda y derecha.

Como muestra la figura 17b, la sangre se recoge en las venas y retorna al corazón a través de las venas femorales hasta las venas ilíacas y hasta la vena cava inferior. La vena cava inferior se ramifica en las venas renales izquierda y derecha. Por encima de las venas renales la vena cava inferior asciende para transportar la sangre hasta la aurícula derecha del corazón. Desde la aurícula derecha la sangre se bombea a través del ventrículo derecho hasta los pulmones, donde se oxigena. Desde los pulmones la sangre oxigenada es transportada hasta la aurícula izquierda. Desde la aurícula izquierda la sangre oxigenada es transportada por el ventrículo izquierdo de vuelta a la aorta.

Como se describirá con mayor detalle más adelante, se puede acceder a la arteria femoral y canularla en la base del triángulo femoral justo por debajo del punto medio del ligamento inguinal. Se puede insertar un catéter por vía percutánea en la arteria femoral a través de esta zona de acceso, pasarlo a través de la arteria ilíaca y la aorta y situarlo en la arteria renal izquierda o en la derecha. Esto comprende un recorrido intravascular que ofrece un acceso mínimamente invasivo a una arteria renal respectiva y/o a otros vasos sanguíneos renales.

La región de la muñeca, la parte superior del brazo y el hombro proporcionan otras ubicaciones para la introducción de catéteres en el sistema arterial. Por ejemplo, la cateterización de la arteria radial, braquial o axilar se puede utilizar en determinados casos. Los catéteres introducidos a través de estas zonas de acceso se pueden pasar a través de la arteria subclavia en el lado izquierdo (o a través de las arterias subclavia y braquiocéfálica en el lado derecho), a través del arco aórtico, bajar por la aorta descendente y entrar en las arterias renales utilizando una técnica angiográfica estándar.

D. Propiedades y características de la vasculatura renal.

Dado que la neuromodulación de un plexo renal izquierdo y/o derecho (RP) puede lograrse de acuerdo con la presente tecnología a través del acceso intravascular, las propiedades y características de la vasculatura renal pueden imponer restricciones y/o dar forma al diseño de aparatos, sistemas y procedimientos para lograr dicha neuromodulación renal. Algunas de estas propiedades y características pueden variar a lo largo de la población de pacientes y/o en un paciente específico a lo largo del tiempo, así como en respuesta a estados patológicos como: hipertensión, nefropatía crónica, enfermedad vascular, enfermedad renal terminal, resistencia a la insulina, diabetes, síndrome metabólico, etc. Estas propiedades y características, como se explica en la presente invención, pueden influir en la eficacia de la operación y el diseño específico del dispositivo intravascular. Las propiedades de interés pueden incluir, por ejemplo: propiedades materiales / mecánicas, espaciales, de fluido dinámicas / hemodinámicas y/o termodinámicas.

Como se mencionó anteriormente, un catéter puede avanzar por vía percutánea hacia la arteria renal izquierda o derecha a través de un recorrido intravascular mínimamente invasivo. Sin embargo, el acceso arterial renal mínimamente invasivo puede suponer un reto, por ejemplo, debido a que en comparación con algunas otras arterias a las que se accede habitualmente mediante el uso de catéteres, las arterias renales a menudo son extremadamente tortuosas, pueden tener un diámetro relativamente pequeño y/o pueden ser de longitud relativamente corta. Además, la aterosclerosis arterial renal es común en muchos pacientes, particularmente en aquellos con enfermedad cardiovascular. La anatomía arterial renal también puede variar significativamente de un paciente a otro, lo que complica aún más el acceso mínimamente invasivo. Se puede observar una importante variación entre pacientes, por ejemplo, en la tortuosidad relativa, el diámetro, la longitud y/o la carga de placa ateromatosa, así como en el ángulo de salida en el que una arteria renal se ramifica desde la aorta. Los aparatos, sistemas y procedimientos para lograr la neuromodulación renal a través del acceso intravascular deberían tener en cuenta estos y otros aspectos de la anatomía arterial renal y su variación a lo largo de la población de pacientes cuando se accede de forma

mínimamente invasiva a una arteria renal.

Además de complicar el acceso arterial renal, las características específicas de la anatomía renal también complican el establecimiento de contacto estable entre un aparato neuromodulador y una superficie o pared luminal de una arteria renal. Cuando el aparato neuromodulador incluye un elemento de envío de energía, como un electrodo, la posición consistente y la fuerza de contacto apropiada aplicada por el elemento de envío de energía a la pared vascular son importantes para la predictibilidad. Sin embargo, la navegación se ve impedida por el reducido espacio dentro de una arteria renal, así como por la tortuosidad de la arteria. Más aún, el establecer un contacto consistente se complica con el movimiento, la respiración y/o el ciclo cardíaco del paciente, ya que estos factores pueden causar un movimiento significativo de la arteria renal en relación con la aorta y el ciclo cardíaco puede distender transitoriamente la arteria renal (es decir, causar que la pared de la arteria vibre).

Incluso después de acceder a una arteria renal y facilitar el contacto estable entre un aparato neuromodulador y una superficie luminal de la arteria, los nervios en y alrededor de la adventicia de la arteria deberían modularse de manera segura a través del aparato neuromodulador. La aplicación efectiva del tratamiento térmico desde el interior de una arteria renal no es trivial debido a las posibles complicaciones clínicas asociadas con dicho tratamiento. Por ejemplo, la íntima y la media de la arteria renal son altamente vulnerables a las lesiones térmicas. Como se explica con mayor detalle más adelante, el grosor íntima-media que separa el lumen del vaso de su adventicia implica que los nervios renales objetivo puedan estar a varios milímetros de distancia de la superficie luminal de la arteria. Se debería enviar energía suficiente a, o eliminar el calor de, los nervios renales objetivo para modular los nervios renales objetivo sin enfriar o calentar excesivamente la pared vascular hasta el punto de que la pared se congelara, desecara o potencialmente se viera afectada de manera no deseada. Una posible complicación clínica asociada con el calentamiento excesivo es la formación de un trombo por la coagulación de la sangre que fluye a través de la arteria. Dado que este trombo puede causar un infarto renal, causando así daños irreversibles al riñón, el tratamiento térmico desde el interior de la arteria renal debería aplicarse con cuidado. Por consiguiente, las complejas mecánicas de fluidos y condiciones termodinámicas presentes en la arteria renal durante el tratamiento, particularmente aquellas que puedan afectar a la dinámica de transferencia de calor en la zona de tratamiento, pueden ser importantes para aplicar energía (por ejemplo, energía térmica de calentamiento) y/o eliminar calor del tejido (por ejemplo, condiciones térmicas de enfriamiento) desde el interior de la arteria renal.

El aparato neuromodulador también debería configurarse para permitir el posicionamiento y reposicionamiento ajustable del elemento de envío de energía dentro de la arteria renal, ya que la ubicación del tratamiento también puede afectar a la eficacia clínica. Por ejemplo, puede ser tentador aplicar un tratamiento circunferencial completo desde el interior de la arteria renal dado que los nervios renales pueden estar espaciados circunferencialmente alrededor de una arteria renal. En algunas situaciones, la probable lesión circular resultante de un tratamiento circunferencial continuo puede estar potencialmente relacionada con la estenosis de la arteria renal. Por lo tanto, puede ser deseable la formación de lesiones más complejas a lo largo de una dimensión longitudinal de la arteria renal a través de las estructuras de malla descritas en esta invención y/o el reposicionamiento del aparato neuromodulador en múltiples ubicaciones de tratamiento. Debería señalarse, sin embargo, que un beneficio de la creación de una ablación circunferencial puede tener más peso que la potencial estenosis de la arteria renal o que el riesgo puede ser mitigado con ciertas realizaciones o en ciertos pacientes y la creación de una ablación circunferencial podría ser una meta. Además, el posicionamiento y reposicionamiento variable del aparato neuromodulador puede resultar útil en circunstancias donde la arteria renal es particularmente tortuosa o donde hay vasos de la rama proximal fuera del vaso principal de la arteria renal, lo que dificulta el tratamiento en ciertas ubicaciones. La manipulación de un dispositivo en una arteria renal debería también tener en cuenta la lesión mecánica impuesta por el dispositivo en la arteria renal. El movimiento de un dispositivo en una arteria, por ejemplo al insertar, manipular, salvar recodos, etc., puede contribuir a la disección, la perforación, desnudar la íntima o deteriorar la lámina elástica interior.

El flujo sanguíneo a través de una arteria renal se puede ocluir temporalmente durante un breve período con complicaciones mínimas o sin complicaciones. Sin embargo, debería evitarse la oclusión durante un período de tiempo significativo para evitar lesiones al riñón, tales como la isquemia. Podría ser beneficioso evitar la oclusión por completo o, si la oclusión es beneficiosa para la realización, limitar la duración de la oclusión, por ejemplo, a entre 2 y 5 minutos.

Sobre la base de los desafíos descritos anteriormente de: 1) intervención de la arteria renal, 2) situación consistente y estable de los elementos de tratamiento contra la pared vascular, 3) aplicación efectiva del tratamiento a través de la pared vascular, 4) posicionamiento y potencial reposicionamiento del aparato de tratamiento para permitir múltiples ubicaciones de tratamiento y 5) evitar o limitar la duración de la oclusión del flujo sanguíneo, varias propiedades de la vasculatura renal independientes y dependientes que pueden ser de interés incluyen, por ejemplo: a) diámetro del vaso, longitud del vaso, grosor de la íntima-media, coeficiente de fricción y tortuosidad; b) distensibilidad, rigidez y módulo de elasticidad de la pared vascular; c) velocidad del pico sistólico y del flujo sanguíneo diastólico final, así como la velocidad media del pico sistólico-diastólico del flujo sanguíneo y la tasa media / máxima del flujo volumétrico sanguíneo; d) capacidad térmica específica de la sangre y/o de la pared vascular, conductividad térmica de la sangre y/o de la pared vascular, y/o convektividad térmica del flujo sanguíneo al pasar por la zona de tratamiento de la pared vascular y/o transferencia de calor radiante; e) movimiento de la

arteria renal en relación con la aorta inducido por la respiración, el movimiento del paciente y/o la pulsatilidad del flujo sanguíneo; y f) el ángulo de salida de una arteria renal en relación con la aorta. Estas propiedades se discutirán con mayor detalle con respecto a las arterias renales. Sin embargo, dependiendo de los aparatos, sistemas y procedimientos utilizados para lograr la neuromodulación renal, tales propiedades de las arterias renales también pueden guiar y/o restringir las características de diseño.

Como se señaló anteriormente, un aparato posicionado dentro de una arteria renal debería ajustarse a la geometría de la arteria. El diámetro del vaso de la arteria renal (DRA) generalmente está en un intervalo de aproximadamente 2 a 10 mm, con la mayoría de la población de pacientes con un DRA de aproximadamente 4 mm a aproximadamente 8 mm y un promedio de aproximadamente 6 mm. La longitud del vaso de la arteria renal (LRA) entre su ostium en la unión aorta / arteria renal y sus ramificaciones distales generalmente está en un intervalo de aproximadamente 5 a 70 mm, y una parte significativa de la población de pacientes está en un intervalo de aproximadamente 20 a 50 mm. Dado que el plexo renal objetivo está integrado dentro de la adventicia de la arteria renal, el grosor del material compuesto por la íntima-media (IMT) (es decir, la distancia radial exterior desde la superficie luminal de la arteria hasta la adventicia que contiene las estructuras nerviosas objetivo) también es notable y generalmente está en un intervalo de aproximadamente 0,5 a 2,5 mm, con un promedio de aproximadamente 1,5 mm. Aunque es importante una cierta profundidad de tratamiento para alcanzar las fibras nerviosas objetivo, el tratamiento no debería ser demasiado profundo (por ejemplo, > 5 mm desde la pared interna de la arteria renal) para evitar tejidos no objetivo y estructuras anatómicas tales como la vena renal.

Una propiedad adicional de la arteria renal que puede ser de interés es el grado de movimiento renal en relación con la aorta inducido por la respiración y/o la pulsatilidad del flujo sanguíneo. El riñón de un paciente, que está ubicado en el extremo distal de la arteria renal, puede moverse tanto como 4 " (10,16 cm) cranealmente con la excursión respiratoria. Esto puede impartir un movimiento significativo a la arteria renal que conecta la aorta y el riñón, requiriendo de ese modo un equilibrio único de rigidez y flexibilidad del aparato neuromodulador para mantener el contacto entre el elemento de tratamiento térmico y la pared vascular durante los ciclos de respiración. Más aún, el ángulo de salida entre la arteria renal y la aorta puede variar significativamente entre pacientes, y también puede variar dinámicamente dentro de un paciente, por ejemplo, debido al movimiento del riñón. El ángulo de salida generalmente puede estar en un intervalo de aproximadamente 30 a 135 grados.

Conclusión

Si bien varias realizaciones de la presente invención han sido descritas anteriormente, debería entenderse que se han presentado solamente a modo de ejemplo y no de limitación. Del mismo modo, los diversos diagramas pueden representar un arquitectónico ejemplo u otra configuración de la invención, lo cual se hace para ayudar a comprender las características y la funcionalidad que se pueden incluir en la invención. La invención no está restringida a las arquitecturas o configuraciones de ejemplo ilustradas, sino que las características deseadas pueden implementarse utilizando una variedad de arquitecturas y configuraciones alternativas. De hecho, será evidente para un experto en la técnica cómo se pueden implementar particiones y configuraciones funcionales, lógicas o físicas alternativas para implementar las características deseadas de la presente invención. Además, una multitud de nombres diferentes de los módulos constitutivos aparte de los representados en esta invención se pueden emplear para las distintas particiones. Asimismo, con respecto a los organigramas y las descripciones de funcionamiento, el orden en que se presentan las etapas en esta invención no obligará a que las distintas realizaciones sean implementadas para llevar a cabo la funcionalidad relatada en el mismo orden a menos que el contexto indique lo contrario.

Aunque la invención se describe anteriormente en términos de varias realizaciones e implementaciones ejemplares, debería entenderse que las distintas características, aspectos y funcionalidades descritas en una o más de las realizaciones individuales no están limitadas en su aplicabilidad a la realización particular con la que están descritas, sino que en cambio se pueden aplicar, solas o en varias combinaciones, a una o más de las otras realizaciones de la invención, tanto si tales realizaciones están descritas como si no y tanto si tales características se presentan como parte de una realización descrita como si no. Por lo tanto, la amplitud y el alcance de la presente invención no deberían estar limitados por ninguna de las realizaciones ejemplares descritas anteriormente, sino por la reivindicación independiente adjunta.

Los términos y frases utilizados en este documento, y las variaciones de los mismos, a menos que se indique expresamente lo contrario, deberían interpretarse como abiertos en lugar de restrictivos. Como ejemplos de lo anterior: el término «incluyendo» debería leerse como si significara «incluyendo, sin limitación» o expresiones similares; el término «ejemplo» se usa para proporcionar casos ejemplares del elemento en discusión, no una lista exhaustiva o restrictiva de los mismos; el término «un» debería leerse como si significara «al menos uno», «uno o más» o expresiones similares; y adjetivos tales como «convencional», «tradicional», «normal», «estándar», «conocido» y términos de significado similar no deberían interpretarse como que restringen el elemento descrito a un período de tiempo determinado o a un elemento disponible a partir de un momento determinado, sino que en cambio deberían leerse para englobar tecnologías convencionales, tradicionales, normales o estándar que pueden estar disponibles o ser conocidas ahora o en cualquier momento en el futuro. Del mismo modo, cuando este documento se refiere a tecnologías que serían evidentes o conocidas para alguien con un conocimiento medio en la materia,

tales tecnologías abarcan aquellas evidentes o conocidas para el experto en la técnica ahora o en cualquier momento en el futuro.

5 La presencia de palabras y frases de ampliación como «uno o más», «al menos», «pero no limitado a» u otras frases similares en algunas ocasiones no se leerá con el significado de que el caso más estricto es el pretendido o necesario en ocasiones donde tales frases de ampliación puedan estar ausentes. El uso del término «módulo» no implica que los componentes o la funcionalidad descritos o reivindicados como parte del módulo estén todos configurados en un paquete común. De hecho, cualquiera de los distintos componentes de un módulo o todos, ya sea la lógica de control u otros componentes, se pueden combinar en un solo paquete o se pueden mantener por separado y se pueden distribuir además en múltiples agrupaciones o embalajes o en múltiples ubicaciones.

10 Además, las diversas realizaciones expuestas en esta invención son descritas en términos de diagramas de bloques, diagramas de flujo y otras ilustraciones ejemplares. Como resultará evidente para alguien con un conocimiento medio en la técnica después de leer este documento, las realizaciones ilustradas y sus diversas alternativas pueden implementarse sin limitarse a los ejemplos ilustrados. Por ejemplo, los diagramas de bloques y la descripción que los acompaña no se deberían interpretar como que exigen una arquitectura o configuración en particular.

REIVINDICACIONES

1. Un aparato de ultrasonidos (12) para la neuromodulación renal inducida térmicamente, que comprende:
5 un catéter (16) configurado para su inserción intravascular dentro de un vaso sanguíneo renal de un paciente humano; y
un ensamblaje terapéutico (21) posicionado a lo largo del catéter (16), en el que el ensamblaje terapéutico (21) comprende un transductor de ultrasonidos de difluoruro de polivinilideno (PVDF) (41, 53) configurado para transmitir ondas de ultrasonido a fibras nerviosas objetivo a lo largo del vaso sanguíneo renal para lograr la neuromodulación renal térmica mediante calentamiento,
10 y una parte rebajada (57),
15 en el que el transductor de ultrasonidos de PVDF está configurado para transmitir las ondas de ultrasonido sobre menos de 360° completos en el vaso sanguíneo,
en el que el ensamblaje terapéutico está unido a una parte flexible del extremo distal del catéter (20, 16), y en el que el transductor de ultrasonidos de PVDF está posicionado dentro de la
20 parte rebajada del ensamblaje terapéutico (57, 21), y en el que el ensamblaje terapéutico (21) está configurado para acoplarse al menos a una parte de una pared del vaso sanguíneo renal durante la transmisión de las ondas de ultrasonido a las fibras nerviosas objetivo, y en el que la parte rebajada (57) del ensamblaje terapéutico (21) tiene un tamaño y una forma tales que el transductor de ultrasonidos de PVDF (41, 53) posicionado dentro del rebaje permanece fuera de contacto con la pared del vaso sanguíneo renal durante el tratamiento.
25 2. El aparato de ultrasonidos (12) de la reivindicación 1 en el que el transductor de ultrasonidos de PVDF (41, 53) configurado para posicionarse aproximadamente a entre 1 y 5 mm de la pared el vaso sanguíneo renal durante la terapia de tal manera que un plano focal del transductor de ultrasonidos de PVDF (41, 53) tenga una profundidad deseada más allá de la pared del vaso sanguíneo renal.
30 3. El aparato de ultrasonidos (12) de la reivindicación 1 en el que el plano focal del transductor de ultrasonidos de PVDF (41, 53) está configurado para estar aproximadamente a entre 1 y 4 mm más allá de la pared del vaso sanguíneo renal.
35 4. El aparato de ultrasonidos (12) de la reivindicación 1 en el que el catéter (16) tiene un tamaño y forma tales que no ocluye el flujo sanguíneo en el vaso sanguíneo renal durante la terapia.
5. El aparato de ultrasonidos (12) de la reivindicación 1 en el que el ensamblaje terapéutico comprende un primer lado que lleva el transductor de ultrasonidos de PVDF (41, 53) y un segundo lado opuesto al primer lado, y en el que, durante la terapia, el ensamblaje terapéutico se configura para posicionarse dentro del vaso sanguíneo renal para la terapia de tal manera que el primer lado mira hacia a una pared del vaso sanguíneo renal sin entrar en contacto con la pared.
40 6. El aparato de ultrasonidos (12) de la reivindicación 1 en el que el transductor de ultrasonidos de PVDF (41, 53) comprende una placa plana o sustancialmente plana llevada por el ensamblaje terapéutico (21).
45 7. El aparato de ultrasonidos (12) de la reivindicación 1 en el que el transductor de ultrasonidos de PVDF (41, 53) comprende una placa curvada o modelada llevada por el ensamblaje terapéutico (21).
50 8. El aparato de ultrasonidos (12) de la reivindicación 1, en el que el catéter (16) tiene un eje alargado (16) que tiene una parte proximal (18) y una parte distal (20); y en el que el ensamblaje terapéutico (21) está en la parte distal (20) del eje alargado (16) y tiene el tamaño para ubicarse dentro de una arteria renal (RA) de un paciente humano,
55 en el que el transductor de ultrasonidos de PVDF (41, 53) está configurado para ser modelado in situ en relación con la pared de la arteria renal (RA), y en el que el transductor de ultrasonidos de PVDF modelado (41, 53) está configurado para transmitir energía de ultrasonidos a una región localizada de tejido nervioso objetivo adyacente a la pared de la arteria renal (RA).
60 9. El aparato de ultrasonidos (12) de la reivindicación 8 en el que el transductor de ultrasonidos de PVDF (41, 53) comprende una estructura plana o generalmente plana, o en el que el transductor de ultrasonidos de PVDF (41, 53) comprende una estructura curva que tiene una disposición generalmente cóncava.
10. El aparato de ultrasonidos (12) de la reivindicación 8 en el que el transductor de ultrasonidos de PVDF (41, 53) está configurado para permanecer sin contacto con la pared de la arteria renal (RA) durante el tratamiento.
65

11. El aparato de ultrasonidos (12) de la reivindicación 8 en el que el transductor de ultrasonidos de PVDF (41, 53) comprende una primera forma antes o durante la terapia, y en el que el transductor de ultrasonidos de PVDF (41, 53) se configura para ser modificado de la primera forma a una forma separada mientras el ensamblaje terapéutico se ubica dentro de la arteria renal del paciente (RA).

5 12. El aparato de ultrasonidos (12) de la reivindicación 8 en el que la parte distal del eje alargado (20, 16) es flexible y se configura para ser modelada in situ para modificar la posición del transductor de ultrasonidos de PVDF (41, 53) en relación con la pared de la arteria renal (RA).

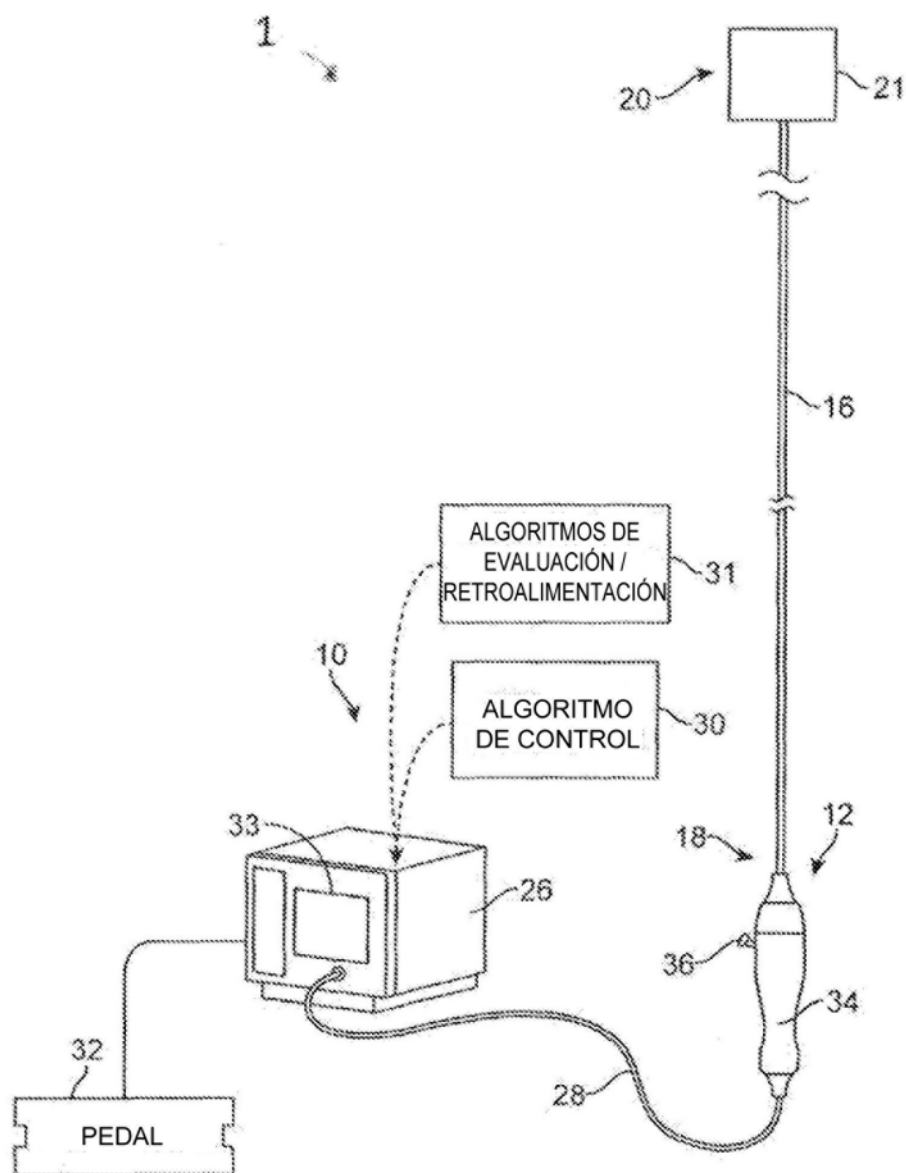


FIG. 1

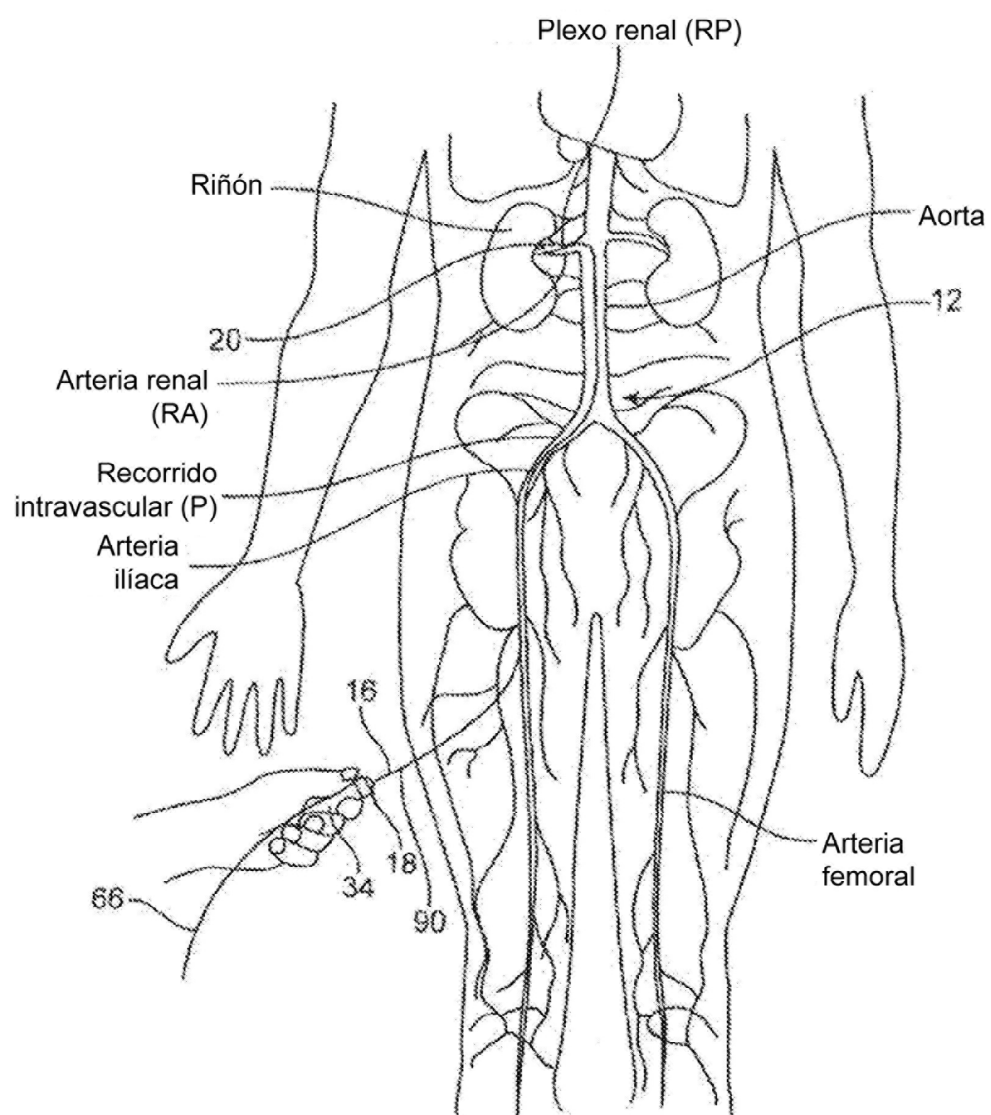


FIG. 2

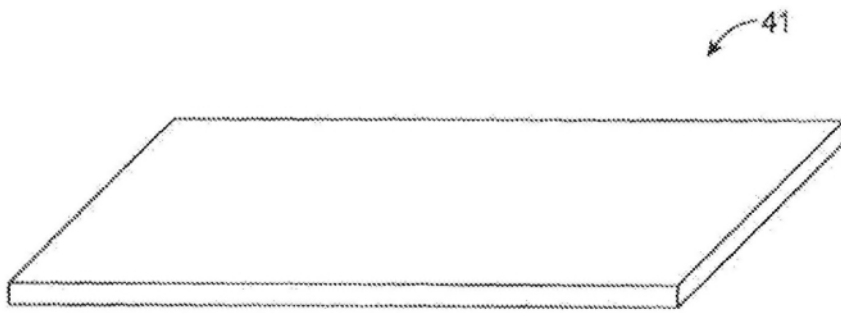


FIG. 3a

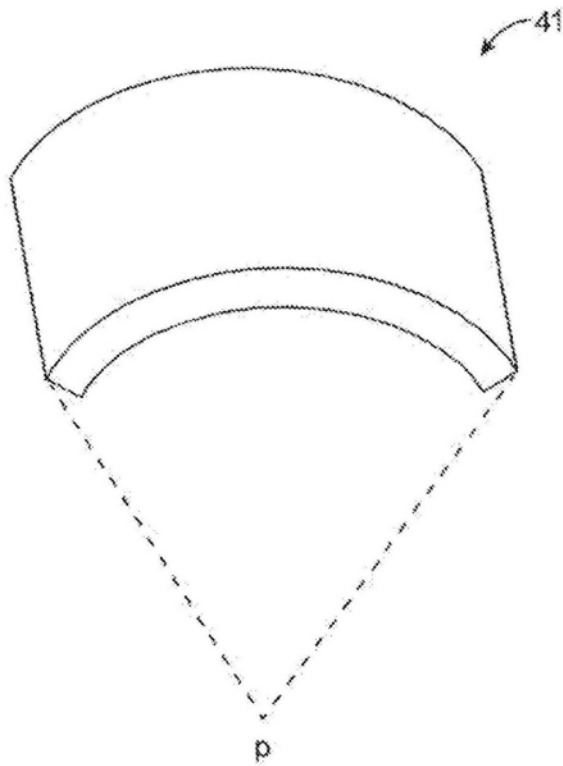


FIG. 3b

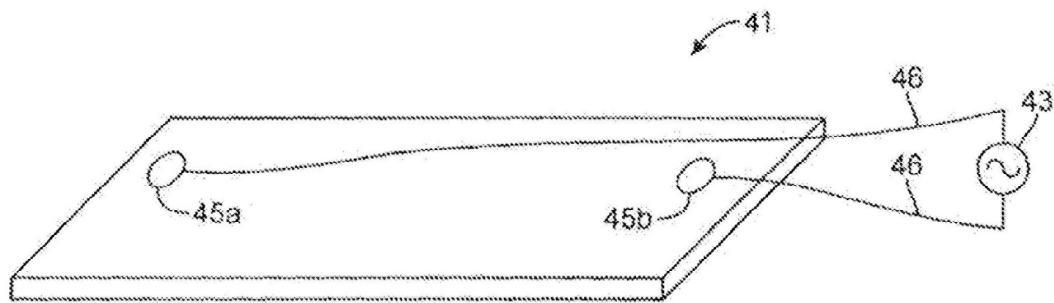


FIG. 4a

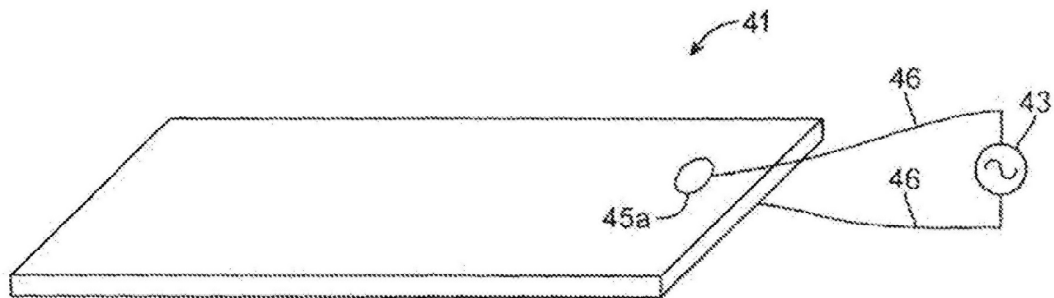
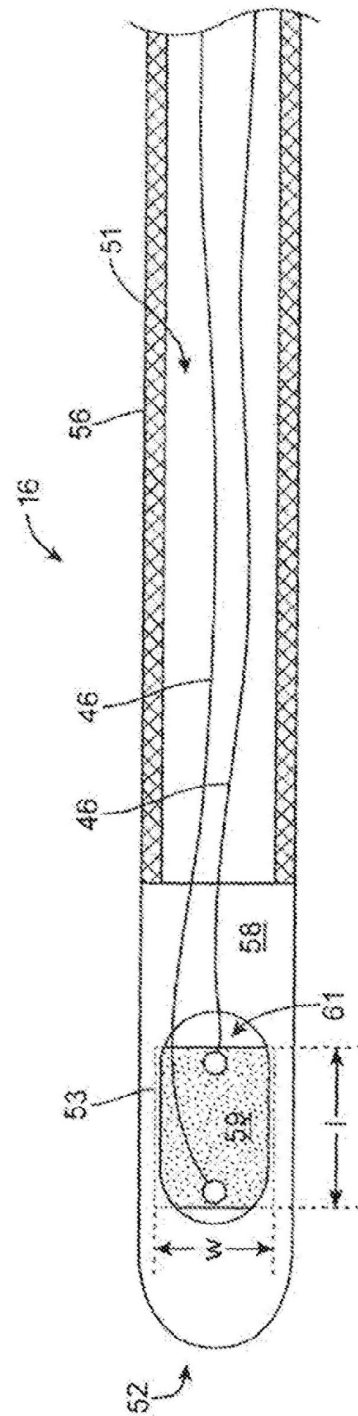
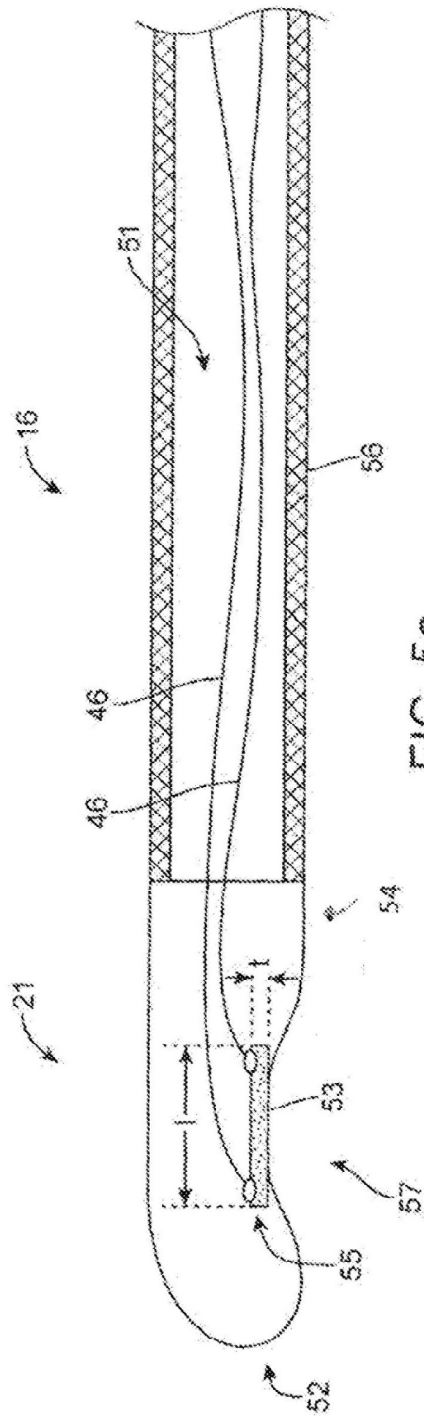


FIG. 4b



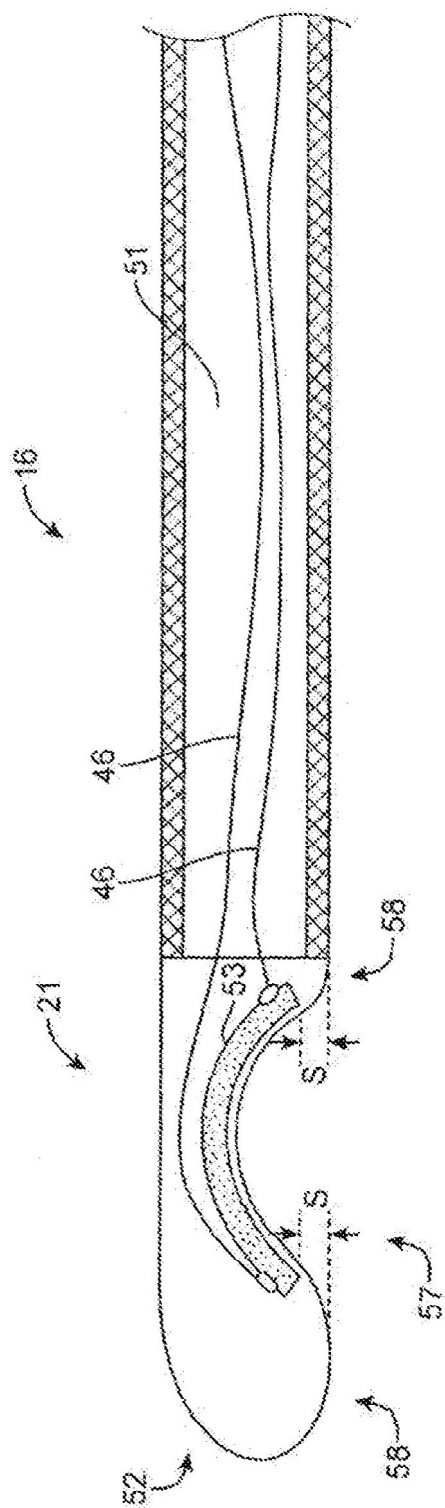


FIG. 6

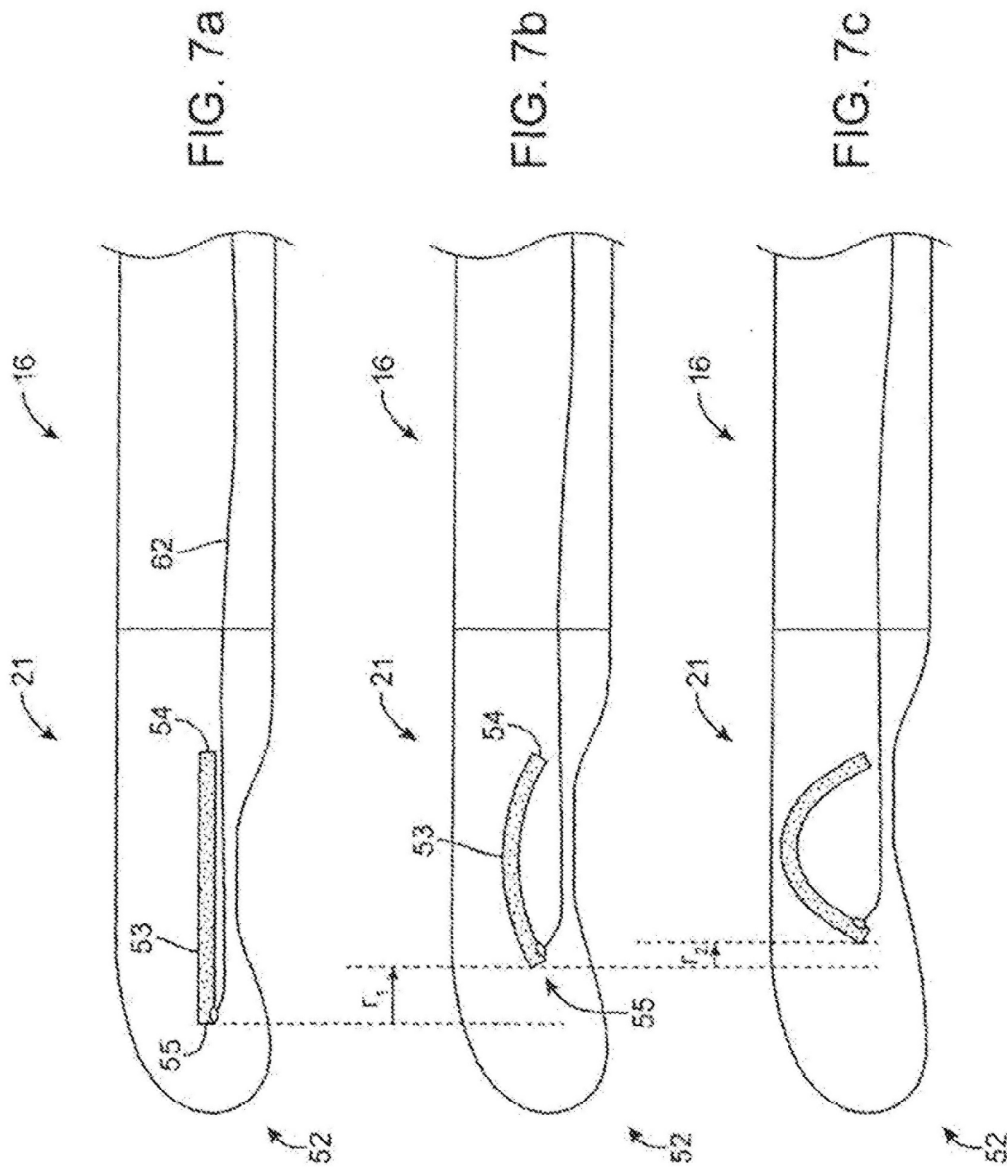


FIG. 8a

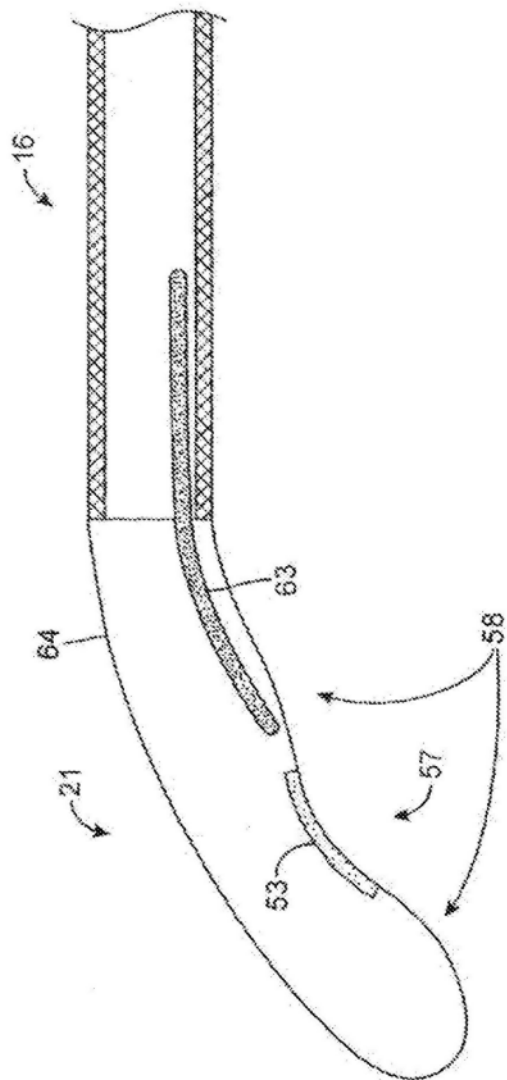
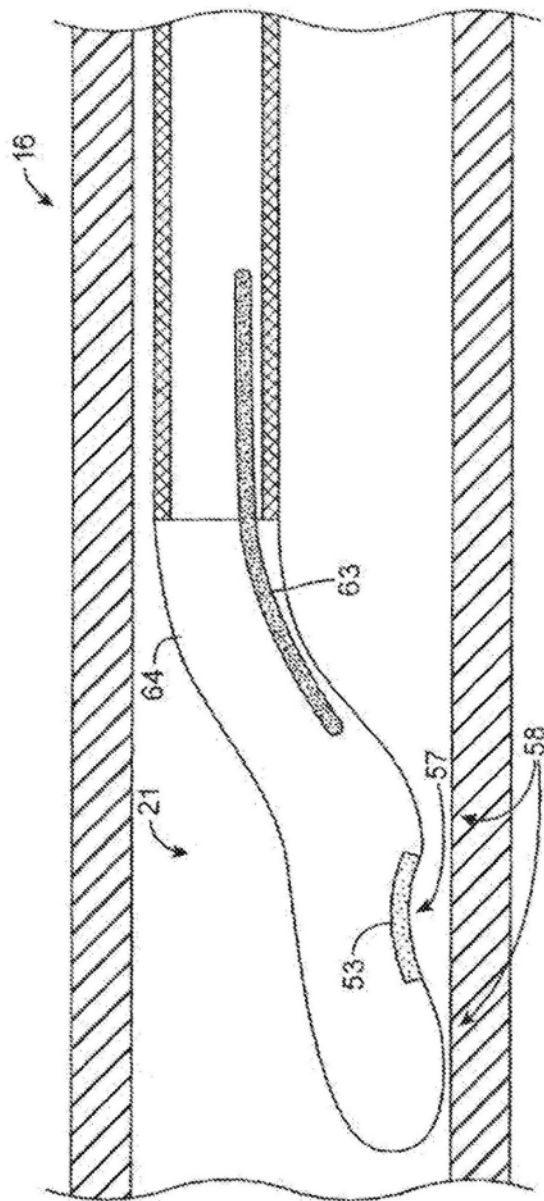
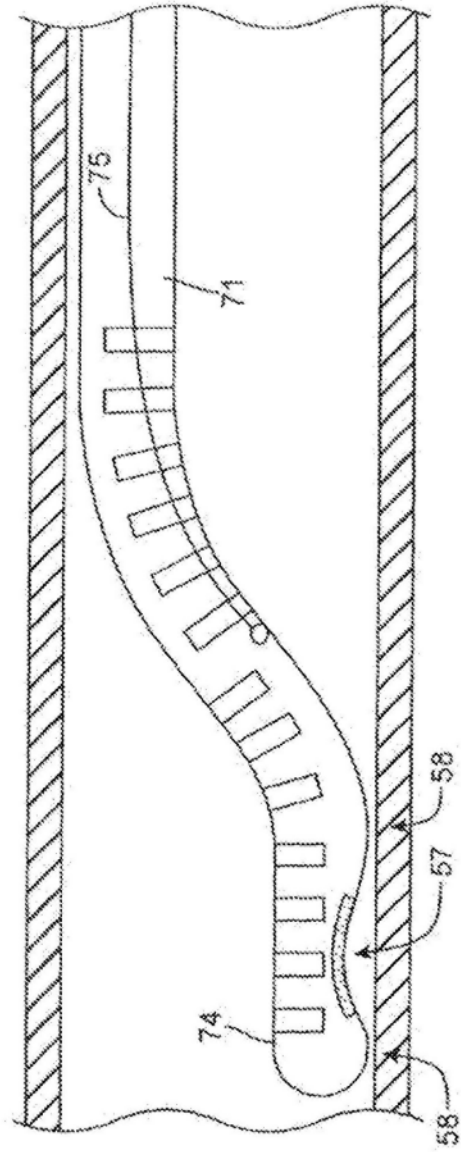
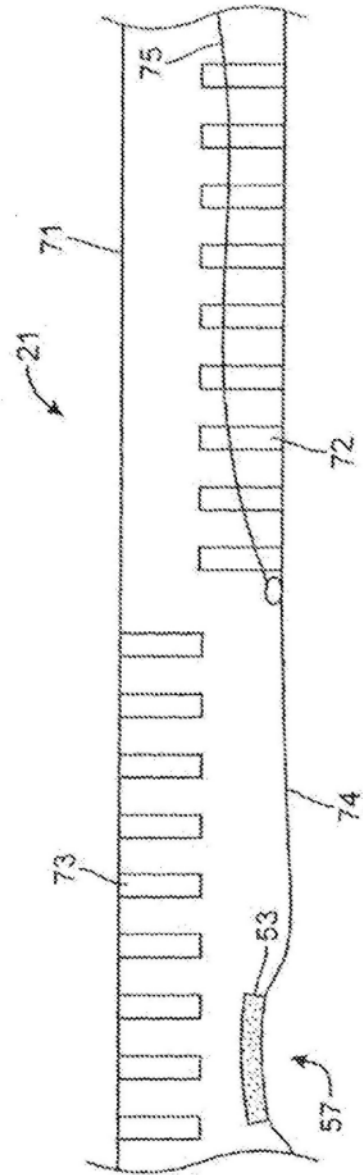


FIG. 8b





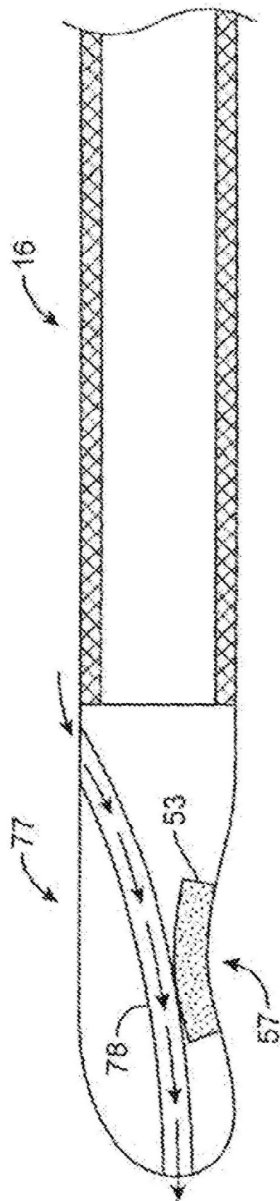


FIG. 10

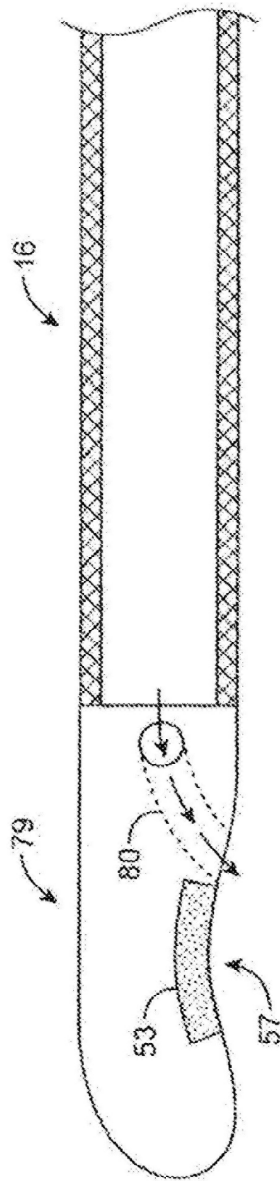


FIG. 11a

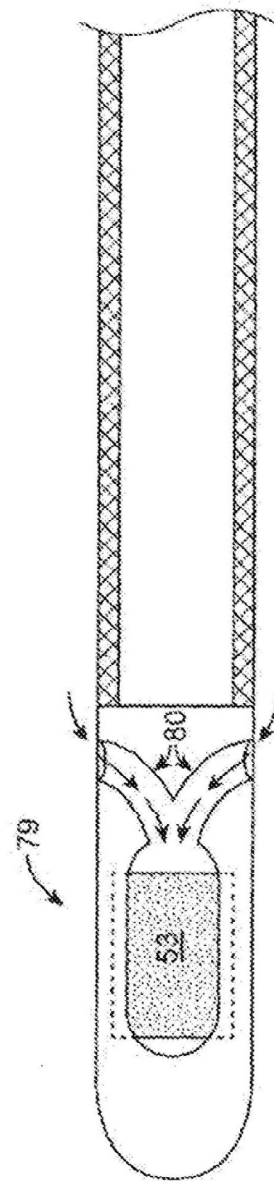


FIG. 11b

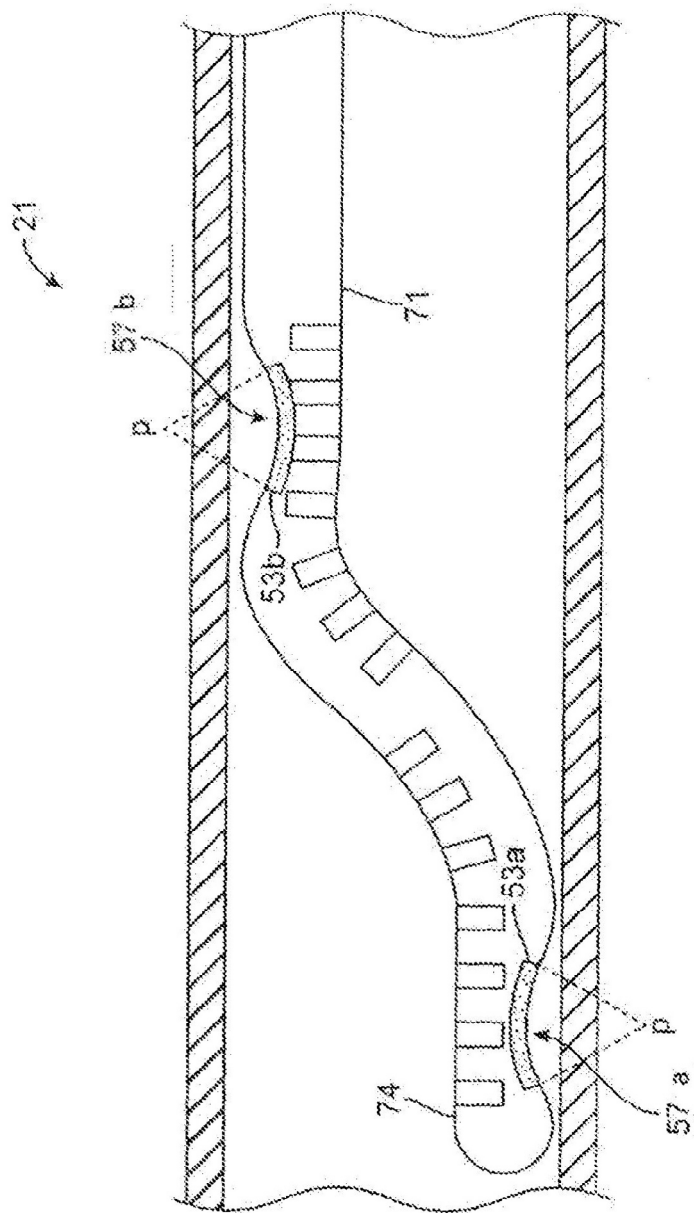


FIG. 12

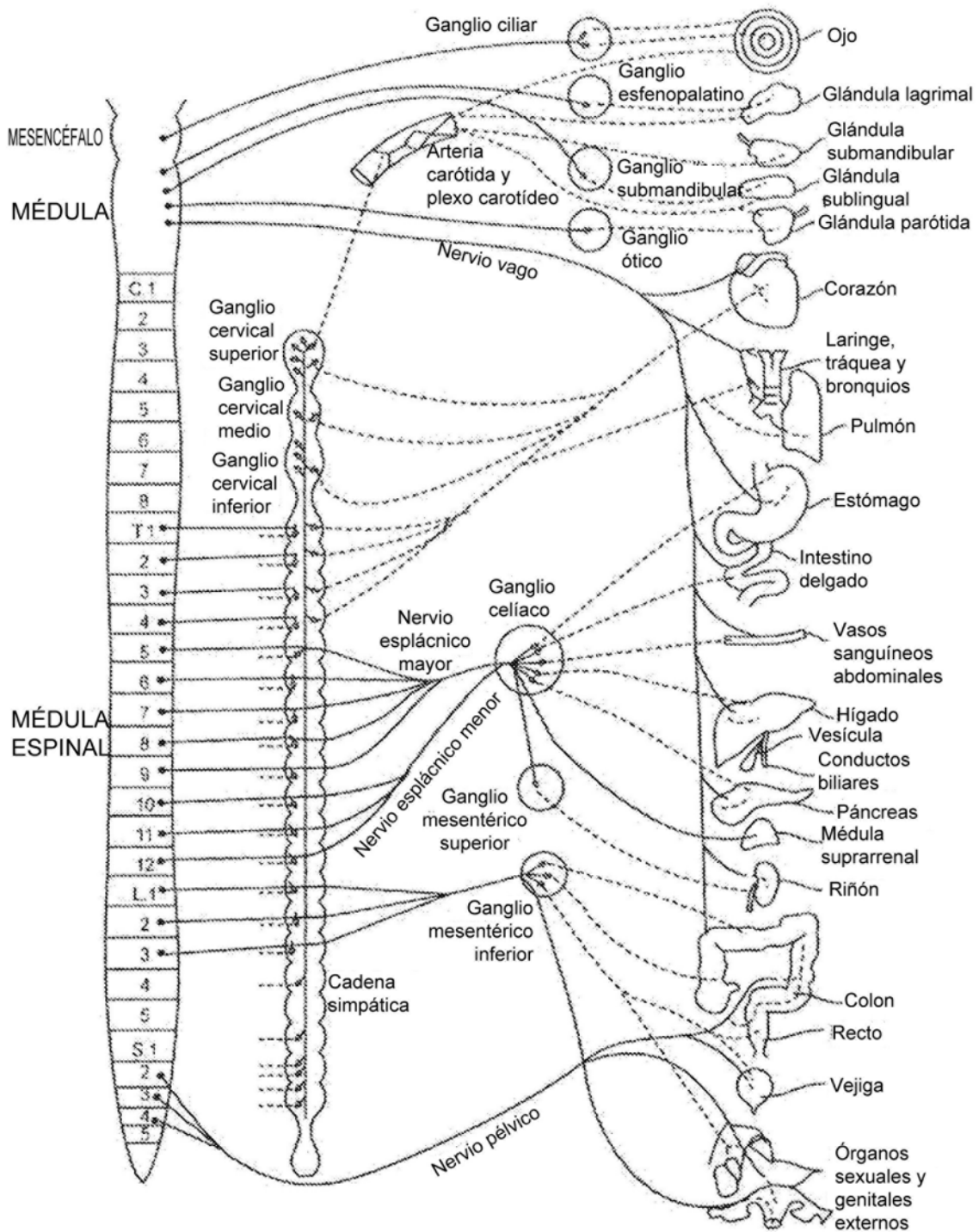


FIG. 13

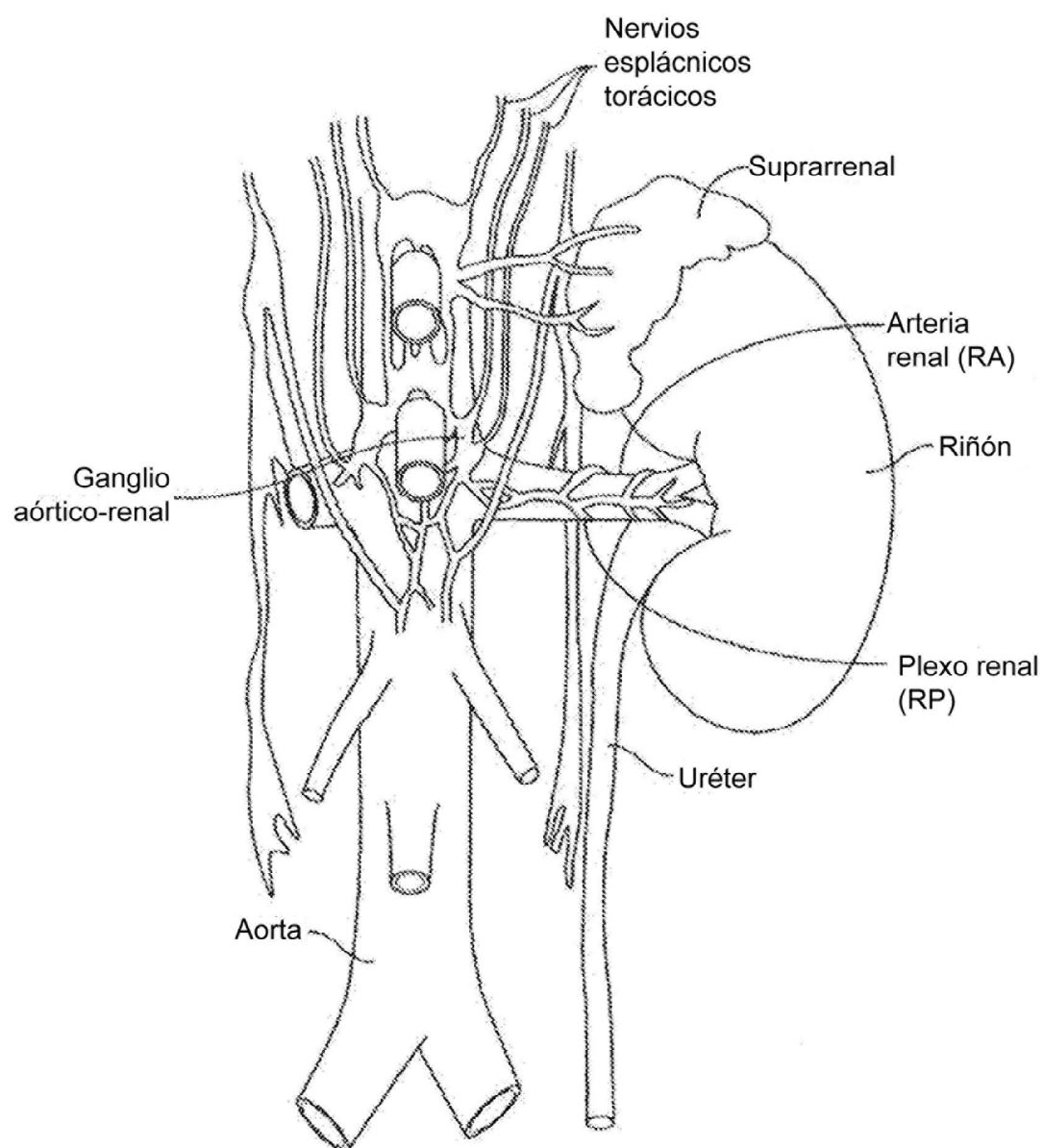


FIG. 14

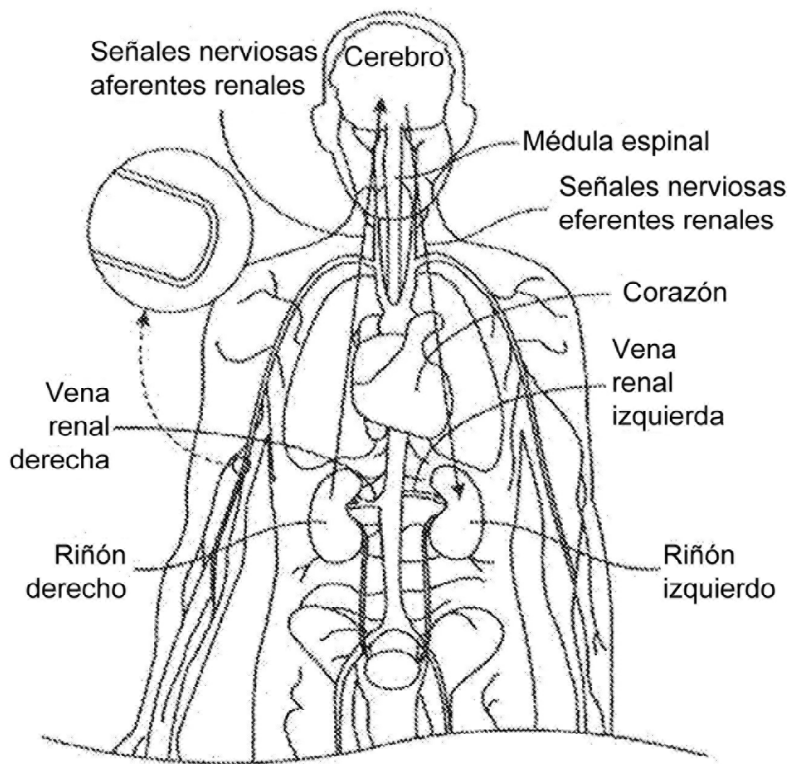


FIG. 15A

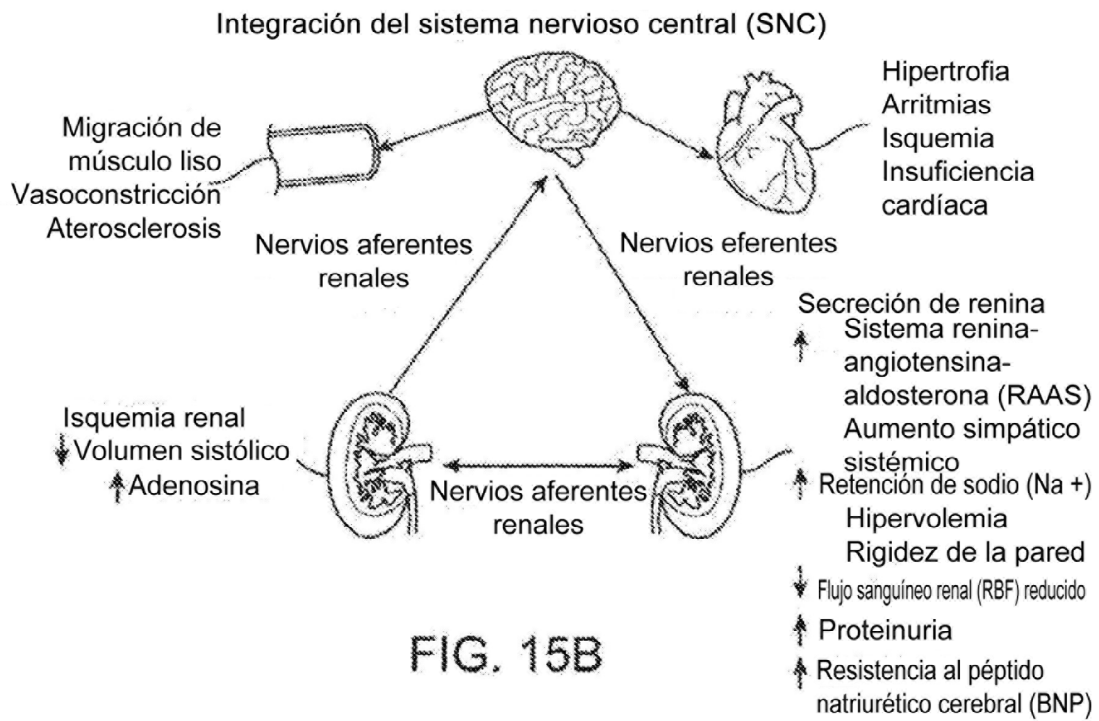


FIG. 15B

