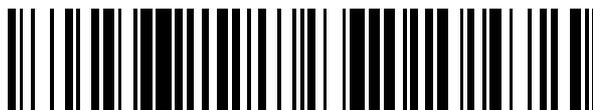


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 741 699**

51 Int. Cl.:

A61B 18/02 (2006.01)

A61B 90/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.03.2013 PCT/US2013/028540**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.10.2013 WO13162700**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.03.2013 E 13715782 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2019 EP 2840991**

54 Título: **Dispositivos crioterapéuticos para la neuromodulación renal**

30 Prioridad:

27.04.2012 US 201261639852 P

11.05.2012 US 201261646230 P

16.07.2012 US 201261672159 P

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

12.02.2020

73 Titular/es:

MEDTRONIC ARDIAN LUXEMBOURG S.À.R.L.

(100.0%)

102 rue des Maraîchers

Luxembourg , LU

72 Inventor/es:

HOBBINS, DAVID;

HUYNH, TIM;

KELLY, GRACE;

KELLY, BRIAN y

CLARK, BENJAMIN J.

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 741 699 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

Dispositivos crioterapéuticos para la neuromodulación renal

Sector técnico

5 La presente tecnología se refiere, en general, a dispositivos crioterapéuticos. En particular, varias realizaciones están dirigidas a dispositivos crioterapéuticos para la neuromodulación intravascular y sistemas asociados.

Antecedentes

10 La función principal del sistema nervioso simpático (SNS) es la movilización de redes hormonales y neuronales en el interior de cuerpo, principalmente en respuesta al estrés agudo o crónico. Las fibras del SNS inervan el tejido en casi todos los sistemas de órganos internos del cuerpo humano para mediar la homeostasis fisiológica para una variedad de funciones del cuerpo. Por ejemplo, el SNS contrarresta de manera continua e involuntaria el sistema nervioso parasimpático (SNP) afectando, por ejemplo, a la dilatación de las pupilas, al gasto cardíaco, a la presión arterial y al gasto urinario. Dicha regulación puede tener una utilidad adaptativa para mantener la homeostasis o para preparar el cuerpo para una respuesta rápida a los factores ambientales. En circunstancias normales, el SNS utiliza estrategias de afrontamiento activas para responder a amenazas internas (por ejemplo, niveles bajos de azúcar en la sangre) y ambientales (luchar/huir de un enemigo). La activación crónica del SNS, sin embargo, es una respuesta desadaptativa común que puede activar la progresión de muchos estados de enfermedad. La actividad nerviosa simpática renal ha sido identificada de manera experimental y en humanos como un probable contribuyente a la compleja fisiopatología de la hipertensión, los estados de sobrecarga de volumen (tales como la insuficiencia cardíaca) y la enfermedad renal progresiva. Por ejemplo, la dilución del radiotrazador ha demostrado un aumento en las tasas de desbordamiento de norepinefrina (NE) renal en pacientes con hipertensión esencial. La hipertensión también se caracteriza por una mayor tasa de activación del nervio simpático, posiblemente modulada por la señalización aferente de los nervios sensoriales renales.

25 La hiperactividad del nervio simpático cardio-renal puede ser particularmente pronunciada en pacientes con insuficiencia cardíaca. Por ejemplo, en estos pacientes a menudo se encuentra un desbordamiento de NE exagerado desde el corazón y los riñones hacia el plasma. Una mayor activación del SNS caracteriza comúnmente a la enfermedad renal tanto crónica como en estado terminal. En pacientes con enfermedad renal en estado terminal, se ha demostrado que niveles de plasma de NE por encima de la media predicen enfermedades cardiovasculares y varias causas de muerte. Esto también es cierto para los pacientes que sufren de nefropatía diabética o de contraste. La evidencia sugiere que las señales aferentes sensoriales que se originan en los receptores sensoriales renales en los riñones enfermos contribuyen de manera importante a iniciar y mantener un flujo de salida simpático central elevado con consecuencias de mala regulación de la presión arterial.

35 Los nervios simpáticos hacia los riñones terminan en los vasos sanguíneos, el aparato yuxtglomerular, y los túbulos renales. La estimulación de los nervios simpáticos renales puede causar un aumento de la liberación de renina, un aumento de la reabsorción de sodio tubular (Na^+) y una reducción del flujo sanguíneo renal. Estos aspectos de la función renal son considerablemente estimulados (elevados) en los estados de enfermedad caracterizados por un tono simpático aumentado, y es probable que contribuyan al aumento de la presión arterial en pacientes hipertensos. La reducción del flujo sanguíneo renal y la velocidad de filtración glomerular como resultado de la estimulación eferente simpática renal es probablemente un factor importante en la pérdida de la función renal en el síndrome cardio-renal (es decir, la disfunción renal como una complicación progresiva de la insuficiencia cardíaca crónica). Las estrategias farmacológicas para contrarrestar las consecuencias de la estimulación simpática eferente renal incluyen fármacos simpaticolíticos de acción central, bloqueadores beta (destinados a reducir la liberación de renina), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores de receptores (destinados a bloquear la acción de la angiotensina II y a la activación de la aldosterona como consecuencia de la liberación de renina), y diuréticos (destinados a contrarrestar el sodio y la retención de agua mediada por el sistema simpático renal). Estas estrategias farmacológicas, sin embargo, tienen limitaciones importantes, que incluyen una eficacia limitada, problemas de cumplimiento, efectos secundarios y otros. Por consiguiente, existe una fuerte necesidad de estrategias de tratamiento alternativas para la salud pública.

El documento US 2012/0089047 se refiere a aparatos, sistemas y métodos de crioablación para la neuromodulación renal.

50 El documento US 2009/0209949 se refiere a un aparato y métodos para distribuir refrigerante de manera uniforme en el interior de un dispositivo de crioablación.

La invención está definida en la reivindicación 1 independiente adjunta.

Breve descripción de los dibujos

55 Muchos aspectos de la presente descripción se pueden comprender mejor con referencia a los siguientes dibujos. Los componentes en los dibujos no están necesariamente a escala. Por el contrario, se pone énfasis en ilustrar

claramente los principios de la presente descripción. Además, los componentes pueden estar mostrados como transparentes en ciertas vistas, solo por claridad de ilustración y no para indicar que el componente ilustrado es necesariamente transparente.

La figura 1 ilustra un sistema crioterapéutico de acuerdo con una realización de la presente tecnología.

- 5 La figura 2 es una vista isométrica que ilustra una realización de una porción distal de un eje y un conjunto de refrigeración en un estado de suministro (por ejemplo, configuración de bajo perfil o plegada) de acuerdo con una realización de la presente tecnología.

- 10 La figura 3 es una vista isométrica que ilustra una realización de una porción distal de un eje y un conjunto de refrigeración en un estado desplegado (por ejemplo, configuración expandida) de acuerdo con una realización de la presente tecnología.

La figura 4 ilustra la modulación criogénica de los nervios renales con un sistema crioterapéutico de acuerdo con una realización de la tecnología.

La figura 5 es un diagrama de bloques que ilustra un método para modular criogénicamente los nervios renales de acuerdo con cualquier realización de la presente tecnología.

- 15 La figura 6 es una vista ampliada, en sección transversal, de un dispositivo crioterapéutico que tiene un distribuidor configurado de acuerdo con otra realización de la presente tecnología.

La figura 7A es una vista ampliada, en sección transversal, de una porción distal de un eje y un conjunto de refrigeración en un estado desplegado de acuerdo con una realización de la presente tecnología.

- 20 La figura 7B es una vista lateral ampliada de la porción distal de la figura 7A de acuerdo con una realización de la presente tecnología.

Las figuras 8A y 8B son vistas lateral y extrema, ampliadas, en sección transversal, de un dispositivo crioterapéutico configurado de acuerdo con otra realización de la presente tecnología.

Las figuras 9A y 9B son vistas ampliadas, en sección transversal y en planta superior, de las porciones proximal y distal de un dispositivo crioterapéutico configurado de acuerdo con otra realización más de la presente tecnología.

- 25 Las figuras 10A y 10B son vistas ampliadas, en sección transversal, de las porciones proximal y distal independiente de un dispositivo crioterapéutico configurado de acuerdo con una realización adicional de la presente tecnología.

La figura 11A es una vista lateral, en sección transversal, de un dispositivo crioterapéutico que tiene un tapón configurado de acuerdo con otra realización de la presente tecnología.

- 30 Las figuras 11B a 11D son vistas, en sección transversal, del dispositivo crioterapéutico mostrado en la figura 11A, tomadas a lo largo de las líneas 11B-11B, 11C-11C, y 11D-11D, respectivamente.

La figura 12A es una vista lateral, en sección transversal, de un dispositivo crioterapéutico que tiene un tapón configurado de acuerdo con otra realización de la presente tecnología.

La figura 12B es una vista, en sección transversal, del dispositivo crioterapéutico mostrado en la figura 12A, tomada a lo largo de la línea 12B - 12B en la figura 12A.

- 35 La figura 12C es una vista, en perspectiva de una porción preformada del tapón del dispositivo crioterapéutico mostrado en las figuras 12A a 12B.

Las figuras 12D y 12E son vistas, en perspectiva, de porciones preformadas de tapones configurados de acuerdo con realizaciones adicionales de la presente tecnología.

- 40 La figura 13 es una ilustración conceptual del sistema nervioso simpático (SNS) y de cómo se comunica el cerebro con el cuerpo a través del SNS.

La figura 14 es una vista anatómica ampliada de los nervios que inervan un riñón izquierdo para formar el plexo renal que rodea la arteria renal izquierda.

Las figuras 15A y 15B son vistas anatómicas y conceptuales, respectivamente, de un cuerpo humano, que representan la comunicación neuronal eferente y aferente entre el cerebro y los riñones.

- 45 Las figuras 16A y 16B son vistas anatómicas de la vasculatura arterial y la vasculatura venosa, respectivamente, de un ser humano.

Descripción detallada

Los detalles específicos de varias realizaciones de la tecnología se describen a continuación con referencia a las figuras 1 a 16B. Aunque muchas de las realizaciones se describen a continuación con respecto a los dispositivos, sistemas y métodos para la modulación intravascular de los nervios renales utilizando enfoques crioterapéuticos, otras aplicaciones y otras realizaciones, además de las descritas en este documento, están dentro del alcance de la tecnología. Adicionalmente, varias realizaciones adicionales de la tecnología pueden tener configuraciones, componentes o procedimientos diferentes de los descritos en este documento. Por lo tanto, un experto en la técnica comprenderá, por consiguiente, que la tecnología puede tener otras realizaciones con elementos adicionales, o que la tecnología puede tener otras realizaciones sin varias de las características mostradas y descritas a continuación con referencia a las figuras 1 a 16B.

Con respecto a los términos "distal" y "proximal" a lo largo de esta descripción, a menos que se especifique lo contrario, los términos pueden hacer referencia a una posición relativa de las porciones de un dispositivo crioterapéutico y/o un dispositivo de suministro asociado con respecto a un profesional médico y/o a una ubicación en la vasculatura. Por ejemplo, proximal puede hacer referencia a una posición más cercana al profesional médico que está utilizando el dispositivo o a una incisión en la vasculatura, y distal puede hacer referencia a una posición que está más alejada del profesional médico que está utilizando el dispositivo o más alejada de la incisión a lo largo de la vasculatura. Para facilitar la referencia, a lo largo de esta invención se utilizan números de referencia idénticos para identificar componentes o características similares o análogas, pero la utilización del mismo número de referencia no implica que las partes deban ser consideradas como idénticas. De hecho, en muchos ejemplos descritos en el presente documento, las partes numeradas de manera idéntica son distintas en estructura y/o función. Los títulos proporcionados en el presente documento son solo por conveniencia.

Crioterapia y 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 neuronal a lo largo de las fibras neuronales (es decir, fibras nerviosas eferentes y/o aferentes) que inervan los riñones. Dicha incapacitación 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 global y, en particular, afecciones asociadas con la sobreestimulación simpática central, tales como la hipertensión, la insuficiencia cardíaca, el infarto agudo de miocardio, el síndrome metabólico, la resistencia a la insulina, la diabetes, la hipertrofia ventricular izquierda, la enfermedad renal crónica y en estado terminal, la osteoporosis, la retención inadecuada de líquidos en la insuficiencia cardíaca, el síndrome cardio-renal y la muerte súbita. La reducción de las señales neuronales aferentes de los riñones contribuye a la reducción sistémica del tono/activación simpática. Se espera que la neuromodulación renal sea útil en el tratamiento de varias afecciones asociadas con el exceso de actividad o la hiperactividad simpática sistémica y, potencialmente, pueda beneficiar a una variedad de órganos y estructuras corporales inervadas por nervios simpáticos. Por ejemplo, una reducción en la activación simpática central puede reducir la resistencia a la insulina que afecta a los pacientes con síndrome metabólico y diabéticos tipo II. A continuación, se proporciona una descripción más detallada de la anatomía y fisiología del paciente pertinente.

Se pueden utilizar diversas técnicas para incapacitar parcial o completamente las vías neuronales, tales como las que inervan los riñones. La crioterapia, por ejemplo, incluye el enfriamiento del tejido en un sitio objetivo de una manera que modula la función neuronal. Los mecanismos de daño tisular crioterapéutico incluyen, por ejemplo, el daño celular directo (por ejemplo, necrosis), el daño vascular (por ejemplo, privar a la célula de nutrientes al dañar los vasos sanguíneos que la alimentan) y la hipotermia subletal con apoptosis posterior. La exposición al enfriamiento crioterapéutico puede causar la muerte celular aguda (por ejemplo, inmediatamente después de la exposición) y/o la muerte celular retardada (por ejemplo, durante la descongelación de tejidos y la hiperperfusión posterior). Varias realizaciones de la presente tecnología incluyen enfriar una estructura en una superficie interna de la pared de una arteria renal o cerca de la misma, de tal manera que el tejido próximo (por ejemplo, adyacente) se enfríe de manera efectiva a una profundidad en la que residen los nervios renales simpáticos. Por ejemplo, la estructura de refrigeración se enfría en la medida en que causa una modulación criogénica del nervio renal terapéuticamente efectiva. Se espera que el enfriamiento suficiente de al menos una porción de un nervio renal simpático ralentice o bloquee potencialmente la conducción de las señales neuronales para producir una reducción prolongada o permanente de la actividad simpática renal.

La crioterapia tiene ciertas características que pueden ser beneficiosas para la neuromodulación renal intravascular. Por ejemplo, el enfriamiento rápido del tejido proporciona un efecto analgésico tal que las crioterapias pueden ser menos dolorosas que la ablación del tejido a altas temperaturas. Las crioterapias, por lo tanto, pueden requerir menos analgésicos para mantener la comodidad del paciente durante un procedimiento en comparación con los procedimientos de ablación por calor. Adicionalmente, reducir el dolor mitiga el movimiento del paciente y, por lo tanto, aumenta el éxito del profesional médico y reduce las complicaciones del procedimiento. Por lo general, la crioterapia tampoco causa un estiramiento significativo del colágeno, por lo que la crioterapia no suele asociarse con la estenosis vascular. Las crioterapias, en general, funcionan a temperaturas que hacen que los aplicadores crioterapéuticos se adhieran al tejido húmedo. Esto puede ser beneficioso, porque favorece un contacto estable,

constante y continuo durante el tratamiento. Las condiciones típicas del tratamiento pueden hacer que esta característica sea atractiva porque, por ejemplo, un paciente se puede mover durante el tratamiento, un catéter asociado con un aplicador se puede mover y/o la respiración puede hacer que los riñones suban y bajen y, por lo tanto, muevan las arterias renales. Además, el flujo sanguíneo es pulsante y provoca el movimiento pulsante de las arterias renales. La adhesión asociada con el enfriamiento crioterapéutico también puede ser ventajosa cuando se tratan arterias renales cortas en las cuales la colocación intravascular estable puede ser más difícil de lograr.

Realizaciones seleccionadas de sistemas criogénicos renales

Ejemplos introductorios de sistemas crioterapéuticos, componentes del sistema y métodos asociados de acuerdo con realizaciones de la presente tecnología se describen en esta sección con referencia a las figuras 1 a 5. Aunque esta descripción está dirigida principalmente a los componentes del sistema crioterapéutico para la neuromodulación renal configurados para estar en el interior de la vasculatura, para fines de introducción, las figuras 1 a 5 se describen en esta sección haciendo énfasis en los componentes del sistema crioterapéutico configurados para estar fuera de la vasculatura y en los componentes del sistema crioterapéutico configurados para estar dentro de la vasculatura. Se apreciará que los elementos específicos, subestructuras, ventajas, usos y/u otras características de las realizaciones descritas con referencia a las figuras 1 a 5 pueden ser intercambiadas, sustituidas o configuradas de manera adecuada entre sí y/o con las realizaciones descritas con referencia a las figuras 6 a 12E de acuerdo con realizaciones adicionales de la presente tecnología. Además, los elementos adecuados de las realizaciones descritas con referencia a las figuras 1 a 5 pueden ser utilizados como dispositivos autónomos y/o autocontenidos.

La figura 1 es un diagrama parcialmente esquemático que ilustra un sistema crioterapéutico 100 configurado de acuerdo con varias realizaciones de la presente tecnología. El sistema crioterapéutico 100 puede incluir una consola 102 y un dispositivo crioterapéutico 120. La consola 102 puede incluir un recipiente 104 de suministro, un refrigerante 106 en el recipiente 104 de suministro y una válvula de control de suministro 108 en comunicación fluida con el recipiente 104 de suministro. El recipiente 104 de suministro puede ser, por ejemplo, un cartucho de un solo uso o un recipiente más grande (por ejemplo, un cartucho, un depósito u otro recipiente adecuado) que contiene un volumen suficiente de refrigerante 106 para realizar múltiples procedimientos. Los recipientes de suministro más grandes, por ejemplo, pueden ser cilindros recargables. El recipiente 104 de suministro puede ser configurado para mantener el refrigerante 106 a una presión deseada. Por ejemplo, en una realización, el recipiente 104 de suministro puede ser configurado para alojar N_2O líquido a una presión de $51,7 \times 10^5$ Pa (51,7 bar, 750 psi) o mayor, lo que permite que el N_2O esté en una fase sustancialmente líquida a temperaturas próximas a la temperatura ambiente. En otras realizaciones, el refrigerante 106 puede incluir dióxido de carbono, un hidrofluorocarbono ("HFC", por ejemplo, Freon®, R-410A, etc.), y/u otro material refrigerante adecuado en un estado comprimido o condensado que pueda ser guardado en el recipiente 104 de suministro a una presión suficientemente alta para mantener el refrigerante 106 al menos en un estado sustancialmente líquido a temperaturas próximas a la temperatura ambiente (por ejemplo, aproximadamente a $14,5 \times 10^5$ Pa (14,5 bar, 210 psi) para el R-410A). En algunas realizaciones, el sistema crioterapéutico 100 puede ser configurado para enfriar previamente el refrigerante 106, lo que puede aumentar el potencial de refrigeración del refrigerante 106. La consola 102, por ejemplo, puede incluir un dispositivo de pre-refrigeración 109. En otras realizaciones, el sistema 100 puede incluir un dispositivo de pre-refrigeración a lo largo de la línea de suministro 110, en una empuñadura en la región proximal del sistema 100, o en otro lugar acoplado al dispositivo crioterapéutico 120. La pre-refrigeración se describe, por ejemplo, con más detalle en la Solicitud de patente de EE.UU., N° 13/279,330, publicada como US2012/0150267, la Solicitud de patente provisional N° 61/639.852, (no publicada), y la Solicitud internacional de PCT, N° PCT/US2011/057504, publicada como WO2012058160.

La consola 102 de suministro puede incluir una línea de suministro 110 para transportar refrigerante al dispositivo crioterapéutico 120 desde el recipiente 104 de suministro y/u otros componentes de la consola 102 de suministro. La válvula de control 108 de suministro, que puede ser configurada para ser accionada de manera manual o automática, está acoplada a la línea de suministro 110 y es adecuada para controlar el flujo de refrigerante 106 al dispositivo crioterapéutico 120. La consola 102 puede incluir adicionalmente una bomba 111 y una válvula de control de contrapresión 113 y una línea de expulsión 115. La línea de expulsión 115 puede ser configurada para recibir y transportar el refrigerante 117 expulsado desde el dispositivo de crioterapia 120, y la válvula de control de contrapresión 113 y/o la bomba 111 pueden ser acopladas en funcionamiento a la línea de expulsión 115. En una realización, la bomba 111 puede ser una bomba de vacío. En otra realización (no mostrada), la bomba 111 puede ser una bomba de alimentación de CC. La bomba 111 puede ser configurada para reducir la contrapresión del refrigerante evaporado 117 y, junto con el aumento del caudal de refrigerante 106 utilizando la válvula de control 108 de suministro, puede aumentar el potencial de refrigeración del refrigerante 106. En otras realizaciones, el refrigerante 117 expulsado puede ser expulsado a la presión ambiente.

La consola 102 puede incluir además un controlador 118 que tiene, por ejemplo, un procesador (no mostrado) o un circuito exclusivo (no mostrado) para implementar un algoritmo computarizado para ejecutar de manera automática un procedimiento de tratamiento o una porción de un procedimiento de tratamiento. La consola 102 puede incluir asimismo una interfaz de usuario opcional que recibe la entrada del usuario y/o proporciona información al usuario y/o circuitos para monitorizar sensores opcionales (por ejemplo, de presión o temperatura) si están dispuestos en el dispositivo crioterapéutico 120. En una realización, el controlador 118 acciona la válvula de control de contrapresión

113 para controlar la cantidad de vacío aplicada al refrigerante 117 expulsado para controlar la temperatura en el dispositivo crioterapéutico 120. En otra realización, el controlador 118 puede gobernar la válvula de control de suministro 108 y/o la válvula de control de contrapresión 113 para aumentar la contrapresión del refrigerante 117 expulsado, por ejemplo, para aumentar el punto de ebullición del refrigerante 106. En un ejemplo específico, un ligero aumento en la contrapresión de 101,325 kPa (1 atm) hasta aproximadamente 202,65 kPa (2 atm) elevaría el punto de ebullición del N₂O de aproximadamente -88 °C aproximadamente a -75 °C; un aumento en la contrapresión de 303,975 kPa (3 atm) elevaría el punto de ebullición aproximadamente a -65 °C.

Tal como se muestra además en la figura 1, la consola 102 puede incluir asimismo un transductor o sensor de presión 105 (por ejemplo, un transductor de presión PX209-100G5V comercializado por la firma Omega Engineering de Stamford, CT) acoplado a una línea de presión 107 para monitorizar la presión en el interior de una porción (por ejemplo, una cámara de expansión o balón, no mostrado) del conjunto de refrigeración 130 durante un procedimiento de tratamiento. En algunas realizaciones, el sensor de presión 105 puede ser acoplado al controlador 118 para servir como un mecanismo de realimentación configurado para controlar la válvula de control de suministro 108 y/o la válvula de control de contrapresión 113. En estas realizaciones, el flujo de refrigerante hacia y/o desde el conjunto de refrigeración 130 puede ser ajustado en respuesta a una presión detectada en el conjunto de refrigeración 130. Por ejemplo, el sensor de presión 105 puede ser configurado para indicar una presión por encima de un valor o rango de umbral predeterminado (por ejemplo, un valor o rango de una presión de explosión de un balón, no mostrado, del conjunto de refrigeración 130). En respuesta, el controlador 118 puede disminuir o terminar el flujo de refrigerante 106 al crioterapéutico 120 cerrando al menos parcialmente la válvula de control de suministro 108. De manera similar, el flujo de refrigerante 106 hacia el conjunto de refrigeración 130 puede ser aumentado reduciendo la contrapresión del refrigerante 117 expulsado en la línea de expulsión 115 (por ejemplo, utilizando la bomba de vacío 111). En otras realizaciones, el sensor de presión 105 puede ser acoplado directamente a la válvula de control de suministro 108 y/o a la válvula de control de contrapresión 113 para regular automáticamente las válvulas 108 y 113 en respuesta a una presión detectada. El sistema crioterapéutico 100 puede ser configurado para verificar que el sensor de presión 105 esté calibrado correctamente antes de un procedimiento de tratamiento. Por ejemplo, el sistema 100 puede verificar automáticamente la funcionalidad del sensor de presión 105 a medida que el sistema 100 se enciende comparando una lectura de presión del sensor de presión 105 con la presión ambiental.

Durante los tratamientos crioterapéuticos, el sensor de presión 105 (figura 1) puede ser configurado para proporcionar una señal que indique un cambio en la presión en el interior de la cámara de expansión o balón (no mostrado) del conjunto de refrigeración 130 (a través de una cavidad de monitorización de la presión, no mostrado, situado en el conjunto de refrigeración 130 o cerca del mismo). Por ejemplo, el sensor de presión 105 puede ser configurado para indicar un umbral de presión por debajo de la presión de rotura del balón, para reducir la probabilidad de que el balón explote durante la crioterapia. El balón puede tener una presión de explosión que depende, al menos en parte, del material del que está fabricado el balón. Materiales compatibles (por ejemplo, poliuretano), por ejemplo, habitualmente tienen presiones de explosión menores (por ejemplo, 5,5x10⁵ Pa (5,5 bar, 80 psi) 6,9 x10⁵ Pa (6,9 bar, 100 psi), 13,8 x10⁵ Pa (13,8 bar, 200 psi) que los materiales no conformes (por ejemplo, nailon) que pueden tener presiones de explosión de 20,7x10⁵ Pa (20,7 bar, 300 psi) o superiores. El sensor de presión 105 puede ser configurado para monitorear una presión umbral, que puede ser igual a un valor de presión por debajo de la presión de explosión que proporciona un tiempo de respuesta adecuado para reaccionar al cambio en la presión antes de que el balón se rompa. En otras realizaciones, el sensor de presión 105 puede ser configurado para indicar cuando está funcionando el balón fuera de su presión de funcionamiento deseada (por ejemplo, entre 1,4x10⁵ Pa y 4,1x10⁵ Pa (1,4 bar, 20 psi y 4,1 bar, 60 psi)).

Tal como se muestra en la figura 1, el dispositivo crioterapéutico 120 incluye un eje 122 alargado que tiene una porción proximal 124, una empuñadura 125 en una región proximal de la porción proximal 124, y una porción distal 126 que se extiende de manera distal con respecto a la porción proximal 124. El dispositivo crioterapéutico 120 puede incluir, además, un conjunto de refrigeración 130 en la porción distal 126 del eje 122. El eje 122 puede ser configurado para situar la porción distal 126 de manera intravascular en un sitio de tratamiento próximo (por ejemplo, en o cerca de) una arteria renal u orificio renal, y el conjunto de refrigeración 130 está configurado para proporcionar neuromodulación renal criogénica terapéuticamente eficaz.

Las figuras 2 a 3 son vistas isométricas que ilustran realizaciones de la porción distal 126 del eje 122 y el conjunto de refrigeración 130 en un estado de suministro (figura 2) y en un estado desplegado (por ejemplo, configuración expandida, figura 3) de acuerdo con la presente tecnología. Con referencia a las figuras 2 y 3 en conjunto, la porción distal 126 del eje 122 puede incluir una primera zona 127a y una segunda zona 127b rebajada hacia el interior con respecto a la primera zona 127a. La primera zona 127a puede estar delimitada con respecto a la segunda zona 127b por el escalón 128 (descrito con más detalle a continuación con respecto a la figura 6). El eje 122 puede estar realizado de materiales configurados para proporcionar flexibilidad, capacidad de torsión y capacidad de empuje en una o varias regiones a lo largo del eje 122. En un ejemplo particular, el eje 122 está realizado de una malla de acero inoxidable que tiene polímero incrustado (por ejemplo, uretano) con dureza variable para alterar la flexibilidad en diferentes porciones del eje 122. Para un ejemplo particular, la porción proximal 124 del eje 122 (figura 1) puede tener una dureza de 75 D, la primera zona 127a de la porción distal 126 puede tener una dureza de 65 D y la segunda zona 127b puede tener una dureza de 55 D. En otro ejemplo, el eje 122 podría incluir un revestimiento interior construido, por ejemplo, con un polímero (por ejemplo, uretano). En otras realizaciones, el eje podría estar

formado con otros materiales adecuados, tales como nailon, poliimida, poliimida reticulada o materiales de poliamida.

Tal como se muestra, el conjunto de refrigeración 130 puede incluir un aplicador de refrigeración 140 con un miembro expandible 142 (por ejemplo, un balón 142). El balón 142 puede tener una región de unión proximal 144 unida a la segunda zona 127b de la porción distal 126, y una región de unión distal 146 unida a un conector distal 148. En una realización, la región de unión proximal 144 y la región de unión distal 146 pueden ser unidas mediante láser a la segunda zona 127b, al conector distal 148 y/o a otro conector en el interior del conjunto de refrigeración 130. En una realización, el miembro expandible o balón 142 puede tener un grosor de pared constante. En otras realizaciones, el grosor de la pared puede ser diferente en diferentes regiones del balón 142. Por ejemplo, el grosor de la pared en la región de unión proximal 144 y la región de unión distal 146 puede ser mayor que el grosor de una pared configurada para estar en contacto con un sitio objetivo.

En una realización, el balón 142 puede ser relativamente corto (por ejemplo, 10 mm o menos) para adaptarse a la longitud y tortuosidad de una arteria renal (por ejemplo, entre 4 cm y 6 cm) y puede tener un diámetro en una configuración desplegada lo suficientemente grande como para que entre en contacto con una porción significativa de la circunferencia interior de la arteria renal (por ejemplo, entre 3 mm y 10 mm de diámetro). En otras realizaciones (no mostradas), los balones pueden estar configurados para ocluir solo parcialmente una arteria renal o un orificio renal. El balón 142 puede comprender un material compatible, un material no compatible y/o una combinación de materiales compatibles y no compatibles. En diversas realizaciones, por ejemplo, el balón 142 puede estar fabricado de poliuretano y/o de otros materiales compatibles o semicompatibles que pueden expandirse y adaptarse a las paredes de los vasos para ocluir completamente vasos de diferentes tamaños (por ejemplo, vasos que tienen un diámetro interior comprendido entre aproximadamente 3 mm y aproximadamente 10 mm, o, en aplicaciones específicas, entre aproximadamente 4 mm y aproximadamente 8 mm). En otras realizaciones, el balón 142 puede estar fabricado de nailon y/o de otros materiales no compatibles y estar dimensionado para contener recipientes comprendidos en un cierto rango de tamaños. Por ejemplo, un balón de nailon no compatible puede estar dimensionado para adaptarse a vasos que tienen un diámetro interior comprendido entre aproximadamente 3 mm y 6 mm, y un balón de nailon no compatible más grande puede estar dimensionado para adaptarse a vasos que tienen un diámetro interior comprendido entre aproximadamente 7 mm y 10 mm.

El conector distal 148 puede tener una punta curva en forma de bala, tal como se muestra en la figura 2 o puede estar configurado de otro modo para proporcionar una punta atraumática 150 tal como se muestra en la figura 3 que se extiende de manera distal desde allí. La punta atraumática 150 puede servir como una guía fija para facilitar el movimiento a través de la vasculatura. El conector distal 148 puede estar unido (por ejemplo, mediante unión por calor) o formado de manera integral con la punta atraumática 150. Por ejemplo, en una realización, la punta atraumática 150 puede tener una porción descendente proximal (no mostrada) en lugar de un conector distal 148 separado en el que la porción inferior del escalón proximal tiene un diámetro menor que un diámetro de la segunda zona 127b. En esta realización, la porción descendente proximal (no mostrada) es introducida en un extremo distal (no mostrado) de la segunda zona 127b y la región de unión 146 del balón 142 puede ser fijada sobre el extremo distal (no mostrado) de la segunda zona 127b.

Si está presente, la punta atraumática 150 puede extenderse entre aproximadamente 0,5 cm y 5 cm (por ejemplo, entre aproximadamente 1 cm y 2 cm) desde el conector distal 148 y tienen un diámetro exterior comprendido entre aproximadamente 0,254 mm (0,010 pulgadas) y aproximadamente 1,27 mm (0,050 pulgadas). En una realización, por ejemplo, la punta atraumática 150 puede tener una longitud de aproximadamente 2 cm y un diámetro exterior de al menos 0,889 mm (0,035 pulgadas; por ejemplo, 0,965 mm (0,038 pulgadas)). En otras realizaciones, la punta atraumática 150 puede tener otras longitudes y/o diámetros exteriores adecuados. En algunas realizaciones, la punta atraumática 150 puede ser cónica, con diámetros variables y también tener realizaciones de sección transversal variables (por ejemplo, en general, redondas, planas, etc.) a lo largo de la longitud de la punta. En una disposición, la punta atraumática 150 puede tener una forma fija que permite a la punta atraumática 150 desplazarse a través de la vasculatura hasta el sitio objetivo evitando, por ejemplo, ramas arteriales más pequeñas o arterias suprarrenales. En otras realizaciones, el ángulo y/o la orientación rotacional de la punta atraumática 150 puede ser ajustado mediante un alambre de control (por ejemplo, un cable de tracción) (no mostrado) que se extiende a través de al menos una porción del eje 122. Por ejemplo, un usuario puede manipular el alambre de control para desviar o, mover de otro modo la punta atraumática 150 para dirigir la porción distal 126 del eje 122 hacia el sitio objetivo (es decir, evitar ramas laterales, arterias suprarrenales, etc.). En otras realizaciones no mostradas, la punta atraumática 150 puede estar definida por una porción del extremo distal de un alambre guía (no mostrado) que se extiende a través del eje 122 y más allá del conector distal 148.

La punta atraumática 150 puede estar fabricada de materiales o estructuras sustancialmente suaves y flexible, de tal manera que puedan entrar en contacto y desviarse suavemente de las paredes de los vasos a medida que el dispositivo crioterapéutico 120 se desplaza a través de la vasculatura y, por lo tanto, evita la perforación y/u otro trauma en los vasos a través de los cuales se desplaza. Por ejemplo, la punta atraumática 150 puede estar fabricada de una bobina flexible (por ejemplo, una bobina de platino) sobre un núcleo o cable (por ejemplo, un alambre de acero inoxidable). En otras realizaciones, la punta atraumática 150 puede estar fabricada de otros materiales y estructuras desviables y suaves, tales como un material polimérico (por ejemplo, polímero Pebax®, poliuretano,

nylon, etc.), un material polimérico sobre un alambre metálico (por ejemplo, un alambre de acero inoxidable), y/u otros materiales adecuados. En una realización, la punta atraumática 150 puede tener un material polimérico sobre un alambre plano metálico que permite que la punta atraumática sea conformada manualmente.

5 Con referencia a la figura 3, la segunda zona 127b puede estar configurada para extenderse axialmente a través del miembro expandible (por ejemplo, un balón) 142. En esta realización, la segunda zona 127b puede estar configurada para unirse a la región de unión distal 146 del balón 142 y/o el conector distal 148 para proporcionar un soporte adicional y/o proporcionar alojamiento para componentes adicionales del conjunto de refrigeración 130. En otras realizaciones, la segunda zona 127b o, de manera más general, el eje 122, puede terminar de manera proximal o en el interior del balón 142. En algunas realizaciones, el conjunto de refrigeración 130 puede incluir marcadores radiopacos 152 o marcas para facilitar el desplazamiento del dispositivo crioterapéutico 120 a través de la vasculatura utilizando técnicas de imagen conocidas en la técnica. La figura 3 ilustra una realización en la que los marcadores radiopacos 152 y/o las marcas radiopacas están aplicados a una superficie exterior en las porciones proximal y distal de la segunda zona 127b de la porción distal 126 del eje 122. En otras realizaciones, no mostradas, el balón 142 puede incluir asimismo marcadores radiopacos 152 (por ejemplo, fabricados con tinta radiopaca). En ciertos aspectos, una porción de la punta atraumática 150 (por ejemplo, una bobina enrollada alrededor del núcleo/alambre) puede estar fabricada de platino y/o de otros materiales radiopacos (por ejemplo, una aleación de platino/iridio).

20 Con referencia a la figura 2, el eje 122 y el conjunto de refrigeración 130 pueden estar dimensionados para encajar en el interior de una funda 154 de 2,67 mm de diámetro (8 Fr) o más pequeña (por ejemplo, una funda de guía de 2 mm de diámetro (6 Fr)) para adaptarse a las pequeñas arterias renales durante la colocación del conjunto de refrigeración 130 en un sitio objetivo de tratamiento. En funcionamiento, el conjunto de refrigeración 130 es pasado de manera intravascular a un sitio objetivo en un vaso mientras está en la configuración de suministro (mostrada en la figura 2). Con referencia a la figura 3, el conjunto de refrigeración 130 y la funda 154 se desplazan entre sí de tal manera que el conjunto de refrigeración 130 se extiende de manera distal más allá de la funda 154 cuando está desplegado. Por ejemplo, es posible tirar de manera proximal de la funda 154, y/o el conjunto de refrigeración 130 puede ser empujado de manera distal (mostrado en la figura 3).

30 La figura 4 ilustra la modulación criogénica de los nervios renales con una realización del sistema 100. El dispositivo crioterapéutico 120 proporciona acceso al plexo renal a través de una vía intravascular P que conduce a una arteria renal respectiva. Tal como se ilustra, una sección de la porción proximal 124 del eje 122 está expuesta de manera externa al paciente. Manipulando la porción proximal 124 del eje 122 desde fuera de la ruta intravascular, el cuidador puede hacer avanzar el eje 122 a través de la tortuosa ruta intravascular (por ejemplo, a través de la arteria femoral o de una arteria radial) y manipular la porción distal 126 (por ejemplo, con un accionador en la empuñadura 125) de manera remota. Por ejemplo, el eje 122 puede incluir además uno o varios alambres de tracción u otros dispositivos de guía para dirigir la porción distal 126 a través de la vasculatura. El guiado por imagen, por ejemplo, CT, radiográfico, IVUS, OCT u otra modalidad de guía adecuada, o combinaciones de los mismos, se puede utilizar para ayudar a la manipulación del proveedor médico. Después de que el aplicador de refrigeración 140 es colocado adecuadamente en la arteria renal o en el orificio renal, puede ser expandido o desplegado de otra manera utilizando la consola 102 (figura 1), la empuñadura 125 (figura 1) y/u otros medios hasta que el aplicador 140 entre en contacto con la pared interior de la arteria renal. La aplicación intencionada de la potencia de refrigeración del aplicador 140 es aplicada a continuación al tejido para inducir uno o varios efectos neuromoduladores deseados en las regiones localizadas de la arteria renal, y en las regiones adyacentes del plexo renal, que se encuentran íntimamente en el interior, adyacentes o en estrecha proximidad a la adventicia de la arteria renal. La aplicación intencionada de los efectos neuromoduladores puede conseguir la neuromodulación a lo largo de la totalidad o de una porción del plexo renal.

45 Los efectos de la neuromodulación son, en general, función, al menos en parte, de la temperatura del aplicador 140, del contacto entre el aplicador 140 y la pared del recipiente, del tiempo de permanencia del aplicador 140 durante la refrigeración, del número de ciclos de refrigeración (por ejemplo, uno o varios ciclos de refrigeración separados por un período de calentamiento), y del flujo sanguíneo a través del vaso. Los efectos de refrigeración deseados pueden incluir enfriar el aplicador de tal modo que las temperaturas de las fibras neuronales objetivo estén por debajo de un umbral deseado para conseguir una alteración o ablación criogénica. Por ejemplo, el gas refrigerante en el aplicador 140 se puede enfriar a una temperatura comprendida entre -88 °C y aproximadamente -40 °C, o en otras realizaciones, el gas en el aplicador 140 puede tener una temperatura comprendida entre aproximadamente -80 °C y aproximadamente -60 °C, o entre aproximadamente -88 °C y aproximadamente -60 °C.

55 En diversas realizaciones, los efectos de la neuromodulación pueden ocurrir en el plazo de 100 segundos (por ejemplo, 90 segundos, 75 segundos, 60 segundos, 30 segundos, etc.) después de aplicar el aplicador refrigerado 140 a la arteria renal o al orificio renal en uno o varios ciclos de refrigeración. En una realización, el proceso puede incluir dos ciclos de refrigeración separados por un período de calentamiento, pero en otras realizaciones, el proceso puede tener más de dos ciclos de refrigeración separados por períodos de calentamiento. Los ciclos de refrigeración pueden tener la misma duración o duraciones diferentes, por ejemplo, comprendida entre aproximadamente 10 segundos y aproximadamente 90 segundos cada uno. La duración o duraciones de los periodos de calentamiento puede ser suficiente para descongelar parcial o completamente la materia congelada en la interfaz de refrigeración.

En varias realizaciones, la duración o duraciones de los períodos de calentamiento puede(n) estar comprendida(s) entre aproximadamente 5 segundos y aproximadamente 90 segundos. Los períodos de calentamiento individuales entre los ciclos de refrigeración pueden durar la misma cantidad de tiempo o diferentes cantidades de tiempo. Las duraciones de los ciclos de refrigeración y calentamiento pueden ser predeterminadas y programadas en un algoritmo, o bien, el sistema puede incluir un algoritmo de control automático que utiliza un circuito de retroalimentación basado en la presión y/o la temperatura en el interior y/o en la superficie externa del balón. Por ejemplo, el algoritmo de control puede terminar un ciclo de calentamiento e iniciar un ciclo de refrigeración mediante la evaluación de cuándo se ha descongelado la materia congelada lo suficiente según las mediciones de presión y/o temperatura. Dependiendo de la cantidad y de la duración de los ciclos de refrigeración, el tiempo total del procedimiento desde el despliegue del conjunto de refrigeración 130 (por ejemplo, tal como se muestra en la figura 3) hasta la retracción del conjunto de refrigeración al estado de suministro (por ejemplo, tal como se muestra en la figura 2) puede ser menos de cinco minutos (por ejemplo, menos de 3 minutos). Cuando se tratan ambas arterias renales, el tiempo total del procedimiento desde el momento del despliegue del conjunto de refrigeración 130 en la primera arteria renal, hasta el reposicionamiento, el despliegue y la retracción del conjunto de refrigeración 130 en la segunda arteria renal puede ser inferior a 12 minutos (por ejemplo, 10 minutos, 6 minutos, etc.). En ciertas realizaciones, el tiempo del procedimiento puede ser reducido situando el aplicador 140 alrededor de una circunferencia completa de la arteria renal (por ejemplo, a lo largo del mismo plano o a lo largo de planos paralelos separados lateralmente), y realizando una neuromodulación en una sola aplicación. En otras realizaciones, el aplicador 140 puede ser aplicado a menos de una circunferencia completa de la arteria renal y/o en más de una aplicación.

La figura 5 es un diagrama de bloques que ilustra un método 500 de modulación criogénica de los nervios renales utilizando el sistema 100 descrito anteriormente con referencia a las figuras 1 a 4. Con referencia a las figuras 1 a 3 y a la figura 5 en conjunto, el método 500 puede incluir situar de manera intravascular el conjunto de refrigeración 130 en un estado de suministro (por ejemplo, tal como se muestra en la figura 2) en un primer sitio objetivo en una primera arteria renal o primer orificio renal (bloque 505) o cerca de los mismos. El dispositivo crioterapéutico 120 y/o porciones del mismo (por ejemplo, el conjunto de refrigeración 130) pueden ser introducidos en un catéter de guía (por ejemplo, la funda 154 que se muestra en las figuras 2 a 3) para facilitar el suministro intravascular del conjunto de refrigeración 130. En ciertas realizaciones, por ejemplo, el dispositivo crioterapéutico 120 puede estar configurado para encajar en el interior de un catéter de guía de 2,67 mm de diámetro (8 Fr) o más pequeño (por ejemplo, 2,33 mm de diámetro (7 Fr), 2 mm de diámetro (6 Fr), etc.) para acceder a los pequeños vasos periféricos. Se puede utilizar un alambre de guía (no mostrado) para manipular y mejorar el control del eje 122 y el conjunto de refrigeración 130 (por ejemplo, en una configuración sobre el alambre o de intercambio rápido). Los marcadores radiopacos 152 y/o las marcas (mostradas en las figuras 2 a 3) en el dispositivo crioterapéutico 120 y/o el alambre de guía pueden facilitar la colocación del conjunto de refrigeración 130 en el primer sitio objetivo. En algunas realizaciones, se puede suministrar un material de contraste de manera distal, más allá del conjunto de refrigeración 130, y se puede utilizar fluoroscopia y/u otras técnicas de imagen adecuadas para ayudar en la colocación del conjunto de refrigeración 130 en el primer sitio objetivo.

El método 500 puede incluir, además conectar el dispositivo crioterapéutico 120 a la consola 102 (bloque 510), e inflar parcial o totalmente un miembro expandible del conjunto de refrigeración 130 (por ejemplo, el balón 142) para determinar si el conjunto de refrigeración 130 está en la posición correcta en el sitio objetivo y/o si el balón 142 tiene una fuga (bloques 515 y 520). El balón 142 puede ser inflado a través de la línea de suministro 110 con refrigerante 106 desde el recipiente 104 de suministro en la consola 102 y/o con otros fluidos adecuados (por ejemplo, aire) desde un depósito secundario de suministro de fluido en comunicación fluida con la cámara de expansión 143. En un ejemplo, el balón 142 puede ser inflado con N_2O a una presión tal como, $2,1 \times 10^5$ Pa o $3,4 \times 10^5$ Pa (2,1 bar, 30 psi o 3,4 bar, 50 psi) o, en otras realizaciones, a una presión comprendida entre aproximadamente $1,7 \times 10^5$ Pa (1,7 bar, 25 Psi) y $3,4 \times 10^5$ Pa (3,4 bar, 50 Psi), para determinar si hay una fuga en el balón o en otro lugar en el interior del aplicador 140 o en el conjunto de refrigeración 130. Ráfagas cortas de presión aplicada en el rango aproximado de $1,7 \times 10^5$ Pa (1,7 bar, 25 Psi) y $3,4 \times 10^5$ Pa (3,4 bar, 50 Psi) son insuficientes para causar el enfriamiento del aplicador 140 o del tejido circundante, sin embargo, las fugas de los orificios, roturas o uniones defectuosas entre los componentes del dispositivo crioterapéutico 130 pueden ser detectadas antes de aplicar el tratamiento crioterapéutico.

Si el conjunto de refrigeración 130 no está en la ubicación deseada (por ejemplo, según lo determinado por la detección de un marcador radiopaco o algún otro marcador de detección visible), se puede liberar al menos una parte de la presión restante en el balón 142 de la prueba de fugas (bloque 525). En ciertas realizaciones, por ejemplo, el balón 142 puede ser desinflado completamente desconectando el dispositivo crioterapéutico 120 de la consola 102 y utilizando una jeringa (no mostrada) para desinflar manualmente el balón 142 a través de una porción extrema proximal del eje 122. En otras realizaciones, el dispositivo crioterapéutico 120 puede permanecer unido a la consola 102, y una jeringa (por ejemplo, una jeringa de llave de paso), no mostrada, puede ser conectada a lo largo del eje 122 para desinflar el balón 142. En realizaciones adicionales, el controlador 118 en la consola 102 puede incluir algoritmos para desinflar parcial o totalmente el balón 142. Después de liberar la presión en el balón 142, otra etapa puede incluir el reposicionamiento del conjunto de refrigeración (bloque 527) antes de repetir, opcionalmente, la etapa de inflado (bloque 515) y la etapa de determinación de la posición (bloque 520).

Una vez que el conjunto de refrigeración 130 está situado correctamente en el primer sitio objetivo y no se detectan fugas, la consola 102 puede ser manipulada para iniciar el enfriamiento la refrigeración del conjunto de refrigeración 130 y la modulación de los nervios renales en el primer sitio objetivo para causar la denervación parcial o completa del riñón asociada con el primer sitio objetivo (bloque 530).

5 El enfriamiento criogénico se puede aplicar durante uno o varios ciclos (por ejemplo, en incrementos de 30 segundos, incrementos de 60 segundos, incrementos de 90 segundos, etc.) en una o varias ubicaciones a lo largo de la circunferencia y/o la longitud de la primera arteria renal o el primer orificio. Los ciclos de refrigeración pueden ser, por ejemplo, períodos fijos o pueden ser total o parcialmente dependientes de las temperaturas detectadas (por ejemplo, las temperaturas detectadas por un termopar (no mostrado) del conjunto de refrigeración 130). En algunas realizaciones, una primera etapa puede incluir el enfriamiento de tejido hasta que se alcanza una primera temperatura objetivo. Una segunda etapa puede incluir mantener el enfriamiento durante un período establecido, tal como comprendido entre 15 segundos y 180 segundos (por ejemplo, 90 segundos). Una tercera etapa puede incluir finalizar o disminuir el enfriamiento para permitir que el tejido se caliente hasta una segunda temperatura objetivo más alta que la primera temperatura objetivo. Una cuarta etapa puede incluir continuar permitiendo que el tejido se caliente durante un período determinado, tal como comprendido entre 10 segundos y 120 segundos (por ejemplo, 60 segundos). Una quinta etapa puede incluir enfriar el tejido hasta que se alcance la primera temperatura objetivo (o una temperatura objetivo diferente). Una sexta etapa puede incluir mantener el enfriamiento durante un período establecido, tal como comprendido entre 15 segundos y 180 segundos (por ejemplo, 90 segundos). Una séptima etapa puede incluir, por ejemplo, permitir que el tejido se caliente completamente (por ejemplo, para alcanzar la temperatura corporal).

En una realización particular, por ejemplo, se pueden utilizar dos ciclos de 90 segundos con una descongelación parcial o completa entre los ciclos de refrigeración criogénica. En dicho ejemplo, el balón 142 puede ser inflado con N₂O a una presión de $1,7 \times 10^5$ Pa (1,7 bar, 25 psi) durante 90 segundos. Después del primer tratamiento de 90 segundos, y en una realización, el suministro de N₂O puede ser cortado o disminuido, y el balón 142 puede desinflarse completa o parcialmente. La bomba 111 (figura 1) puede o no ser utilizada para desinflar el balón 142 o ayudar de otra manera a eliminar el refrigerante 117 expulsado. Antes del segundo ciclo de refrigeración en este ejemplo, se puede realizar una segunda prueba de fugas y se puede emplear un período de calentamiento en el que el flujo de sangre calienta una superficie exterior del balón 142 o el aplicador 140 para eliminar o prevenir la adhesión por frío entre la superficie exterior del balón 142 y el tejido en el sitio objetivo. En otras realizaciones, el balón 142 puede permanecer total o parcialmente inflado para mantener la posición del conjunto de refrigeración 130 en el sitio objetivo entre los ciclos de refrigeración. En otros escenarios de tratamiento, se podría emplear un solo ciclo de refrigeración en el que no sería necesario realizar una segunda prueba de fuga y/o confirmación de la posición.

Después de la neuromodulación renal en la primera arteria renal o el primer sitio objetivo, el método 300 puede incluir, además, desinflar el balón 142 y retraer el conjunto de refrigeración 130 al estado de suministro (bloque 535). El balón 142 puede ser desinflado manualmente separando el dispositivo crioterapéutico 120 de la consola 102 y conectando una jeringa (no mostrada) u otro dispositivo de evacuación adecuado al extremo proximal del eje 122. En otras realizaciones, una jeringa (no mostrada) puede ser conectada a lo largo del eje 122 sin separar el dispositivo crioterapéutico 120 de la consola 102, o el balón 142 puede ser desinflado automáticamente (por ejemplo, por medio del controlador 118). En ciertas realizaciones, el conjunto de refrigeración 130 puede ser retirado de nuevo al interior del catéter de guía (por ejemplo, la funda 154) después de desinflar el balón 142. Opcionalmente, el conjunto de refrigeración 130 puede ser retirado del catéter de guía durante el reposicionamiento, y ser almacenado temporalmente en un lugar estéril fuera del cuerpo del paciente (por ejemplo, en una solución salina).

45 El conjunto de refrigeración 130 se puede ubicar en un segundo sitio objetivo en una segunda arteria renal o segundo orificio renal o cerca de los mismos (bloque 540), y el balón 142 puede expandirse para confirmar la posición del conjunto de refrigeración 130 (bloque 545). En realizaciones seleccionadas, se puede administrar un material de contraste de manera distal más allá del conjunto de refrigeración 130 y se puede utilizar fluoroscopia y/u otras técnicas de imagen adecuadas para localizar la segunda arteria renal. Si es necesario, el recipiente 104 de suministro utilizado en la consola 102 puede ser rellenado o retirado y reemplazado con un nuevo recipiente de suministro (por ejemplo, un cartucho de refrigerante desechable) para proporcionar suficiente refrigerante para la neuromodulación renal en el segundo sitio objetivo. En realizaciones en las que la consola 102 fue separada del dispositivo crioterapéutico 120 durante el reposicionamiento del conjunto de refrigeración 130, la consola 102 se puede volver a conectar al dispositivo crioterapéutico 120, de tal manera que el método 500 continúe aplicando enfriamiento criogénico para efectuar la neuromodulación renal en el segundo sitio objetivo, para causar una denervación total o parcial del riñón asociada con el segundo sitio objetivo (bloque 550).

En otras realizaciones, se pueden modificar u omitir varias etapas en el método 500 y/o se pueden agregar etapas adicionales. Por ejemplo, la consola 102 puede ser encendida y cargarse con el recipiente 104 de suministro fuera del campo estéril en el que se produce la crioterapia, y ser colocada en una bolsa o alojamiento estéril, de tal modo que pueda ser introducida en el campo estéril. Si el recipiente 104 de suministro debe ser recargado o rellenado durante la crioterapia, la consola 102 puede ser retirada del campo estéril, recargada y vuelta a colocar en el campo

estéril (por ejemplo, en una bolsa o alojamiento estéril). En otras realizaciones, el recipiente 104 de suministro vacío puede ser retirado de la consola 102 y depositado en el interior de una bolsa o alojamiento estéril que rodea a la consola 102, y un nuevo recipiente de suministro puede ser unido a la consola 102 en el interior de la bolsa o alojamiento estéril, de tal manera que la consola 102 no abandona el campo estéril durante un procedimiento de tratamiento. En realizaciones adicionales, la consola 102 puede permanecer fuera del campo estéril y ser accionada de manera remota. En otra realización, el método 500 puede tener un retraso entre aplicar enfriamiento criogénico a un primer sitio objetivo en una primera arteria renal o primer orificio renal o cerca de los mismos, y aplicar enfriamiento criogénico a un segundo sitio objetivo en una segunda arteria renal o segundo orificio renal o cerca de los mismos. Por ejemplo, la neuromodulación criogénica de la primera arteria renal puede tener lugar en una primera sesión de tratamiento, y la neuromodulación criogénica de la segunda arteria renal puede tener lugar en una segunda sesión de tratamiento en un momento posterior.

Realizaciones adicionales de dispositivos crioterapéuticos

La figura 6 es una vista ampliada, en sección transversal, de una porción distal 626 del dispositivo crioterapéutico 620 configurado de acuerdo con una realización de la presente tecnología. El dispositivo crioterapéutico 620 incluye características, en general, similares a las características del dispositivo crioterapéutico 120 descrito anteriormente con referencia a las figuras 1 a 3. Por ejemplo, el dispositivo crioterapéutico 620 incluye el eje alargado 122 y un conjunto de refrigeración 630 en la porción distal 626 del eje 122. El conjunto de refrigeración 630, mostrado en este caso en un estado desplegado (por ejemplo, configuración expandida), incluye el aplicador 140 que tiene un miembro expandible, tal como el balón 142 u otro miembro expandible adecuado, que define al menos una porción de la cámara de expansión 143 y recibe el refrigerante 106 en una mezcla de líquido, gas y/o líquido/gas a través de la línea de suministro 110. En el estado desplegado, el balón 142 puede estar configurado para ocluir completamente una arteria renal u orificio renal.

El dispositivo crioterapéutico 620 puede incluir asimismo un tubo de suministro o cavidad 632 y un paso o cavidad de expulsión 634 a lo largo de al menos una porción del eje 122. La cavidad 632 de suministro puede ser un tubo pequeño configurado para mantener el refrigerante en estado líquido a alta presión. El diámetro interior de la cavidad 632 de suministro es seleccionado de tal manera que al menos una porción del refrigerante que alcanza el conjunto de refrigeración 630 esté en estado líquido en una abertura terminal 635 distal de la cavidad 632 de suministro. En una realización, la abertura terminal 635 puede tener un diámetro menor que el de la cavidad 632 de suministro para impedir el flujo del refrigerante 106 al conjunto de refrigeración 630, lo que aumenta la caída de presión del refrigerante 106 que entra en la cámara de expansión 143 y concentra la potencia de refrigeración en el conjunto de refrigeración 630. En otras realizaciones, la cavidad 632 de suministro puede tener un diámetro interior sustancialmente constante (por ejemplo, 0,203 mm (0,008 pulgadas), 0,023 mm (0,009 pulgadas), 0,254 mm (0,010 pulgadas), etc.), de tal modo que la abertura terminal 635 tenga un diámetro al menos igual al de la cavidad 632 de suministro. En algunas realizaciones, la cavidad 632 de suministro puede estar fabricada de acero inoxidable, y, en otras realizaciones, la cavidad de suministro puede estar fabricada de políimida y/o de uno o varios de otros polímeros. En algunas disposiciones, la cavidad 632 de suministro puede proporcionar una funcionalidad estructural al menos a una porción del eje 122, tal como la capacidad de empuje, y/o proteger el eje 122 de una flexión excesiva (por ejemplo, retorcimiento) en el interior de la vasculatura durante el suministro o el despliegue del conjunto de refrigeración 630.

El conjunto de refrigeración 630 puede incluir asimismo un tubo capilar 636 posicionado y/o introducido en la abertura terminal 635 de la cavidad 632 de suministro. El tubo capilar 636 y/o un extremo del tubo distal 637 del capilar el tubo 636 puede tener un diámetro menor que el de la cavidad 632 de suministro y/o la abertura del terminal 635 para impedir el flujo del refrigerante 106. El caudal del refrigerante 106 también puede ser manipulado cambiando las longitudes de la cavidad 632 de suministro y del tubo capilar 636 una con respecto a la otra. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, el tubo capilar 636 puede tener a lo sumo 1/3 de la longitud de la cavidad 632 de suministro. En diversas realizaciones, el tubo capilar 636 puede tener una longitud comprendida entre 5,08 cm (2 pulgadas) y 76,2 cm (30 pulgadas) y la cavidad 632 de suministro puede estar dimensionada en consecuencia. En otras realizaciones, el tubo capilar 636 puede ser más corto o más largo en relación con la cavidad 632 de suministro, y/o el tubo capilar 636 se puede omitir.

La cavidad de expulsión 634 puede proporcionar un paso o ruta de expulsión, y la cavidad 632 de suministro puede extenderse en el interior de la cavidad de expulsión 634 a lo largo de al menos la porción distal 626 del eje 122. Tal como se describe con más detalle a continuación, varias realizaciones del dispositivo crioterapéutico 120 pueden incluir además uno o varios sensores, tal como un sensor de temperatura 638 (por ejemplo, un termopar), acoplado al controlador 118 (figura 1) mediante un alambre 639. En varias realizaciones, el sistema crioterapéutico 100 puede estar configurado para verificar la calibración adecuada del sensor de temperatura 638 antes de un tratamiento crioterapéutico. Por ejemplo, el sistema crioterapéutico 100 puede comparar automáticamente una temperatura medida desde un sensor de temperatura con la temperatura ambiente, ya que el sistema crioterapéutico 100 inicia un ciclo de encendido para verificar que el sensor de temperatura esté funcionando correctamente.

Tal como se muestra en la figura 6, el dispositivo crioterapéutico 620 puede incluir además una cavidad de monitorización de la presión 672 acoplado al sensor de presión 105 (figura 1) a través de la línea de presión 107

(figura 1). La cavidad de monitorización de la presión 672 puede extenderse a través del eje 122 y tener una abertura 674 en comunicación de fluido con la cámara de expansión 143 (e, g, definida por el balón 142). Las dimensiones (por ejemplo, el área de la sección transversal, el diámetro interior y/o el diámetro exterior) de la cámara de monitorización de la presión 672 pueden ser lo suficientemente grandes como para detectar una lectura de presión en el interior de la cámara de expansión 143 con una precisión y un tiempo de respuesta sustanciales, pero lo suficientemente pequeñas como para reducir o prevenir la interferencia con el flujo de salida del refrigerante 117 expulsado a través de la cavidad de expulsión 634. Por ejemplo, la cámara 632 de suministro y la cámara de monitorización de la presión 672 juntas pueden tener una primera dimensión de la sección transversal (por ejemplo, una primera área de la sección transversal), y la cavidad de expulsión 634 puede tener una segunda dimensión de la sección transversal (por ejemplo, una segunda área de la sección transversal) de tal manera que la relación de la segunda dimensión de la sección transversal con respecto a la primera dimensión de la sección transversal esté comprendida entre 4:1 y 10:1. En ciertas realizaciones, la cavidad de monitorización de la presión 672 puede tener un diámetro interior de no más de 0,762 mm (0,03 pulgadas; por ejemplo, 0,381 mm (0,015 pulgadas), 0,762 mm (0,010 pulgadas), etc.) y un diámetro exterior de no más de 1,52 mm (0,060 pulgadas; por ejemplo, 0,508 mm (0,02 pulgadas), 0,381 mm (0,015 pulgadas), etc.), y la cavidad de expulsión 634 puede estar dimensionada en consecuencia.

La cavidad de monitorización de la presión 672, en la realización ilustrada, tiene una longitud suficiente para colocar de manera intravascular la abertura 674 junto con el conjunto de refrigeración 630 en el sitio objetivo T (por ejemplo, una arteria renal o un orificio renal a través de una arteria femoral o una arteria radial). Por ejemplo, la cavidad de monitorización de la presión 672 puede tener una longitud equivalente a la longitud total del eje 122 (por ejemplo, al menos 122 cm (48 pulgadas)). En otras realizaciones, la cavidad de monitorización de la presión 672 puede tener otras longitudes y/o dimensiones adecuadas. En algunas realizaciones, la cavidad de monitorización de la presión 672 puede estar fabricada de acero inoxidable, y, en dichas realizaciones, puede proporcionar funcionalidad estructural al menos a una porción del eje 122. Por ejemplo, si el eje está formado de poliimida y/o uno o varios de otros polímeros, una cavidad de monitorización de la presión de acero inoxidable puede proporcionar resistencia mecánica al dispositivo crioterapéutico 620 mientras desplaza el conjunto de refrigeración 630 a través de la vasculatura.

En la realización mostrada en la figura 6, la porción distal 626 del eje 122 puede incluir la primera zona 127a y la segunda zona 127b rebajadas hacia el interior con respecto a la primera zona 127a en el escalón 128. En la realización ilustrada, la segunda zona 127b se extiende axialmente a través de la cámara de expansión 143 del balón 142 hasta el conector distal 148 y/o la punta atraumática 150. En una realización, la región de unión proximal 144 y la región 146 de separación del balón 142 se unen a la porción distal 626 del eje 122 en las regiones proximal y distal de la segunda zona 127b, respectivamente. La porción distal 626 y las regiones de unión 144, 146 del balón 142 pueden ser unidas entre sí utilizando adhesivos (por ejemplo, uniones térmicas), elementos de sujeción y/u otros mecanismos de unión adecuados conocidos en la técnica. En otras disposiciones no mostradas, el conjunto de refrigeración 630 puede incluir conectores intermedios proximal y distal (por ejemplo, collarines u otros elementos de sujeción adecuados, no mostrados) a los cuales se pueden unir las porciones proximal y distal del balón 142, respectivamente. Los conectores intermedios pueden ser unidos sobre la porción distal 626 del eje 122, acoplado de este modo el balón 142 al eje 122. Los conectores intermedios se pueden unir a la porción distal 626 del eje 122 utilizando enlaces térmicos, adhesivos, superficies entrelazadas (por ejemplo, roscas), ajuste por fricción, ajuste a presión, succión y/u otros mecanismos de unión adecuados, o los conectores intermedios pueden estar formados de manera integral con la porción distal 626.

La primera zona 127a de la porción distal 626 puede tener una primera dimensión de la sección transversal exterior o diámetro exterior OD_1 y la segunda zona 127b distal al escalón 128 pueden tener una segunda dimensión de la sección transversal exterior o diámetro exterior OD_2 menor que la primera dimensión de la sección transversal exterior OD_1 . La reducción en la dimensión exterior de la porción distal 626 en el escalón 128 forma un rebaje hacia dentro con respecto a la primera zona 127a en la que al menos una porción de la región de unión proximal 144 puede asentarse, reduciendo de este modo el perfil de la porción distal 626 del eje 122. En ciertas realizaciones, el escalón 128 puede estar dimensionado de tal modo que la superficie exterior 655 de la primera zona 127a esté al menos sustancialmente a ras con la superficie exterior 657 de la región de unión proximal 144. La figura 6 ilustra una realización de la porción distal 626 donde la primera zona 127a y la segunda zona 127b son continuas. Una porción distal 626 continua que tiene el escalón 128 puede ser formada mediante un mandril que tenga una porción con un diámetro mayor (por ejemplo, para formar la primera zona 127a) y una segunda porción con un diámetro menor (por ejemplo, para formar la segunda zona 127b). Un experto de nivel medio en la técnica reconocerá otros métodos conocidos en la técnica para formar una porción distal 626 continua que tiene diámetros variables a lo largo de la longitud de la porción distal 626. En otra realización, no mostrada, la primera zona podría ser una porción de eje separada de la segunda zona. En estas disposiciones, no mostradas, la primera zona puede estar delimitada con respecto a la segunda zona mediante un escalón, tal como un rebaje (por ejemplo, una ranura anular u otra ranura circunferencial configurada para ser encajada con otro miembro). En consecuencia, la primera zona puede tener una primera dimensión exterior o primera dimensión de la sección transversal (por ejemplo, área o diámetro), y la segunda zona puede tener una segunda dimensión exterior o segunda dimensión de la sección transversal menor que la primera dimensión.

La figura 6 ilustra asimismo que el área de la sección transversal de la cavidad de expulsión 634 (por ejemplo, definida por la superficie interior o las superficies interiores del eje 122) disminuye en la transición entre la primera zona 127a y la segunda zona 127b, de tal manera que la porción distal 626 del eje 122 tiene una primera dimensión de la sección transversal interior o diámetro interior ID_1 en la primera zona 127a y una segunda dimensión de la sección transversal interior o diámetro interior ID_2 menor en la segunda zona 127b. Para evitar una acumulación de presión en la cámara de expansión 143 que puede ser causada por una ventilación insuficiente a través de la cavidad de expulsión 634 con el cuello hacia abajo, la segunda zona 127b se puede colocar solo en el extremo más distal del eje 122 cerca de la cámara de expansión 143, en la que la densidad del refrigerante 117 expulsado es la más alta. La ventilación del refrigerante 117 expulsado también puede ser adecuada a través del diámetro interior más pequeño ID_2 de la segunda zona 127b sin que se ponga en peligro debido a que la longitud del recorrido de extracción provisto en el interior de la segunda zona 127b a lo largo del eje longitudinal del eje 122 puede ser relativamente corta. Por consiguiente, la cavidad de expulsión 134 más pequeña en la segunda zona 127b puede transportar principalmente el refrigerante 117 expulsado de alta densidad y puede expeler el refrigerante 117 expulsado hacia la cavidad de expulsión 134 mayor en la primera zona 127a a medida que el refrigerante 117 de expulsión disminuye en densidad, facilitando de este modo la ventilación adecuada a través del segundo diámetro interior ID_2 menor de la segunda zona 127b. En otras realizaciones, la porción distal 626 del eje 122 no incluye la cavidad de expulsión 634 escalonada mostrada en la figura 6 y, en cambio, puede tener una dimensión de la sección transversal sustancialmente uniforme. Una cavidad de expulsión de este tipo puede adaptarse con relativa facilidad a una cavidad del alambre de guía (por ejemplo, no se muestra) a través del cual se puede extender un alambre de guía para ubicar el conjunto de refrigeración 630 en el sitio objetivo T en el vaso V.

Tal como se muestra en la figura 6, el conjunto de refrigeración 630 puede incluir asimismo un distribuidor 640 posicionado de manera distal a lo largo de la porción distal 626 del eje 122 cerca de un extremo del eje 628 y configurado para distribuir refrigerante 106 desde la cavidad 632 de suministro hasta la cámara de expansión 143. El distribuidor 640 puede estar formado como una pared o tener una pared definida por un segmento de la porción distal 626 del eje 122. El distribuidor 640 puede incluir, por ejemplo, una junta distal 642 en el extremo del eje 628 o cerca del mismo, una junta intermedia 644 (por ejemplo, un tapón intermedio) y una pluralidad de primeros orificios 646 (por ejemplo, agujeros) posicionados entre la junta distal 642 y la junta intermedia 644. Los primeros orificios 646 pueden estar separados radialmente unos de otros alrededor de la circunferencia del eje 122. La cavidad 632 de suministro y/o el tubo capilar 636 se extiende más allá o a través de la junta intermedia 644, de tal manera que el distribuidor 640 está en comunicación fluida con la abertura terminal 635 de la cavidad 632 de suministro y/o con el extremo del tubo distal 637 del tubo capilar 636, de tal modo que el refrigerante 106 puede fluir a través de una abertura de entrada 648 al distribuidor 640. En funcionamiento, el refrigerante 106 puede fluir desde la abertura de entrada de flujo 648 al distribuidor 640 y, a través de los primeros orificios 646, en un patrón radial, hacia el interior de la cámara de expansión 143 del balón 142.

La segunda zona 127b puede incluir asimismo una pluralidad de segundos orificios 650 (por ejemplo, agujeros) posicionados cerca del distribuidor 640 y la junta intermedia 644, de tal manera que los segundos orificios 650 están en comunicación fluida con la cámara de expansión 143 y la cavidad de expulsión 634, proporcionando de este modo una ruta de expulsión desde la cámara de expansión 143 hasta la porción proximal 124 (figura 1) del eje 122. La pluralidad de segundos orificios 650 pueden estar separados radialmente unos de otros alrededor de la circunferencia del eje 122. Además, la pluralidad de aberturas de expulsión (por ejemplo, los segundos orificios 650) pueden favorecer el flujo de expulsión y mitigar cualquier limitación del flujo asociada con el tamaño de la porción distal 626. Por lo tanto, tal como se explicó anteriormente, la relativamente alta densidad del refrigerante expandido que entra en el paso de expulsión puede permitir que la porción distal 626 sea dimensionada con un tamaño menor sin causar necesariamente un aumento inadecuado en la contrapresión.

En una realización, la separación entre cada uno de los primeros orificios 646 individuales con respecto a los otros primeros orificios 646, puede ser la misma. Por ejemplo, el distribuidor 640 puede incluir 3 primeros orificios 646 distribuidos radialmente alrededor de la circunferencia del eje 122, estando separado cada primer orificio 646 de los orificios vecinos en 120° . En otras realizaciones, la separación entre cada uno de los primeros orificios 646 individuales con respecto a los otros primeros orificios 646 puede variar o ser no uniforme. De manera similar, la separación entre cada uno de los segundos orificios 650 individuales con respecto a los otros segundos orificios 650, puede ser igual (por ejemplo, siendo cada separación es 180° , 120° , 90° , etc.) o la separación puede ser no uniforme. Mientras que la realización mostrada en la figura 6 y descrita anteriormente muestra una pluralidad de primeros orificios 646 y una pluralidad de segundos orificios 650, un experto de nivel medio en la técnica reconocerá que el distribuidor 640 puede ser configurado con un primer orificio 646 en la porción distal 626, y la ruta de expulsión puede ser configurada con un segundo orificio 650 en la porción distal 626 próxima al primer orificio 646. En algunas realizaciones, la pluralidad de primeros orificios 646 pueden estar desplazados radialmente con respecto a las posiciones separadas radialmente de la pluralidad de segundos orificios 650. El grado de desviación puede ser, por ejemplo, 60° . En otras realizaciones, el grado de compensación puede ser de 90° , 45° y 30° .

Los primeros orificios 646 (por ejemplo, orificios de entrada de flujo) pueden ser dimensionados con respecto al área y/o la longitud de la cavidad de expulsión 634 en la porción distal 626 del eje 122 para proporcionar un caudal de refrigerante 106 suficiente, producir una caída de presión suficiente en la cámara de expansión 143, y permitir una ventilación suficiente del refrigerante 117 expulsado a través de los segundos orificios 650 (por ejemplo, los orificios

de expulsión). En una realización, los primeros orificios 646 pueden tener un diámetro de aproximadamente 0,076 mm (0,003 pulgadas) o más, tal como comprendido entre aproximadamente 0,101 mm (0,004 pulgadas) y aproximadamente 0,229 mm (0,009 pulgadas). En diversas realizaciones, el diámetro interior y/o el área de la sección transversal total de los segundos orificios 650 y/o la cavidad de expulsión 636 y el diámetro y/o el área de la sección transversal total de los primeros orificios 646 pueden tener una relación comprendida entre aproximadamente 4:1 y 10:1. En un ejemplo, la cavidad de expulsión 636 puede tener un diámetro interior comprendido entre aproximadamente 0,762 mm (0,030 pulgadas) y aproximadamente 1,27 mm (0,050 pulgadas), y los primeros orificios 646 pueden tener un diámetro comprendido entre aproximadamente 0,0762 mm (0,003 pulgadas) y aproximadamente 0,203 mm (0,008 pulgadas); por ejemplo, 0,101 mm (0,004 pulgadas)). En otras realizaciones, los segundos orificios 650, la cavidad de expulsión 634 y los primeros orificios 646 pueden tener otras dimensiones adecuadas. En realizaciones adicionales, la abertura de entrada 648 proporcionada por la abertura terminal 635 de la cavidad 632 de suministro o el extremo del tubo distal 637 del tubo capilar 636, si está presente, puede ser dimensionado para proporcionar un caudal de refrigerante 106 suficiente. En estas realizaciones, es posible que no sea necesario dimensionar los primeros orificios 646 para controlar el caudal del refrigerante 106, pero puede proporcionar direccionalidad a la entrada de refrigerante 106 desde el distribuidor 640 a la cámara de expansión 143.

Tal como se muestra en la figura 6, la abertura distal 674 de la cavidad de monitorización de la presión 672 puede estar alineada en sección transversal o posicionada próxima (por ejemplo, cerca) de un segundo orificio 650a, de tal manera que la cavidad de monitorización de la presión 672 esté en comunicación fluida con la cámara de expansión 143 a través del orificio creado por el segundo orificio 650a. Del mismo modo, el sensor de temperatura 638 (por ejemplo, un termopar) puede estar alineado en sección transversal o posicionado próximo (por ejemplo, cerca) de un segundo orificio 650b, de tal modo que el sensor de temperatura esté en comunicación fluida con la cámara de expansión 143 a través de la abertura creada por el segundo orificio 650b. En una realización, los segundos orificios 650a y 650b pueden ser segundos orificios diferentes. En otra realización, la abertura distal 674 y el sensor de temperatura 638 pueden estar alineados en sección transversal y/o próximos (por ejemplo, cerca) del mismo segundo orificio 650.

La junta distal 642 situada en el extremo del eje 628 puede estar proporcionada por el conector distal 148 tal como se muestra en la figura 6. Por ejemplo, el conector distal 148 puede estar fabricado de un material adecuado (por ejemplo, poliuretano, nailon o acero inoxidable, solo o en combinación) y unido al extremo del eje 628 de tal manera que se evite que el refrigerante 106 fluya hacia el exterior a través del terminal del eje 628. En otra realización, la junta distal 642 puede ser un miembro de sellado (no mostrado) o un material separado del conector distal 148. Por ejemplo, una membrana, espuma, tapón u otra barrera de sellado adecuada, tales como las realizadas con un material polímero (por ejemplo, uretano) o un material metálico (por ejemplo, acero inoxidable) puede ser adherida al extremo del eje 628 o a otra posición intermedia entre el extremo del eje 628 y los primeros orificios 646 para proporcionar la junta distal 642.

La junta intermedia 644 puede incluir un tapón, por ejemplo, formado inyectando un polímero (por ejemplo, uretano) en pequeños orificios de inyección 645 situados longitudinalmente a lo largo del lado del eje 122 en una ubicación deseable entre los orificios primero y segundo 646, 650. El material inyectable puede ser inyectado en el eje 122 y alrededor de una superficie exterior de la cavidad 632 de suministro (o tubo capilar 636), de tal modo que cuando el material sea curado o se adherido a la superficie interior del eje 122 y en la superficie exterior de la cavidad 632 de suministro (o tubo capilar 636), el refrigerante 106 que fluye hacia el interior no puede mezclarse con el refrigerante 117 expulsado en el eje 122, o la junta intermedia 644 impide el flujo de retorno del refrigerante de entrada 106. Un experto de nivel medio en la técnica reconocerá otras barreras o divisiones de sellado adecuadas para crear una junta intermedia 644 entre los orificios primero y segundo 646, 650. Por ejemplo, un tapón preformado puede ser posicionado en el interior del eje 122 y alrededor de la cavidad 632 de suministro y/o del tubo capilar 636 durante la fabricación del conjunto de refrigeración 630.

Opcionalmente, el conjunto de refrigeración 630 puede ser configurado con estructuras de refuerzo para evitar que el conjunto se doble o retuerza de forma no deseada en el estado desplegado, por ejemplo. De acuerdo con una realización de la presente tecnología, porciones del eje 122 (por ejemplo, la porción distal 626) pueden ser configuradas con soportes de eje. En el ejemplo ilustrado en la figura 6, los marcadores radiopacos 152 se aplican a porciones del eje 122 que están alineadas en sección transversal con los orificios primero y segundo 646, 650, de tal manera que los orificios 646, 650 se extienden a través del material radiopaco. Los marcadores radiopacos 152 fabricados con aleación de platino/iridio, por ejemplo, pueden ser fijados o aplicados a la superficie exterior del eje 122 proporcionando un soporte adicional en estas regiones del conjunto de refrigeración 630. En una realización, el soporte del eje (por ejemplo, los marcadores radiopacos 152) pueden ser posicionados circunferencialmente alrededor del eje 122 en un plano perpendicular al eje 122 y adyacentes al menos a unos de los primeros orificios 646 y los segundos orificios 650. Otros materiales de refuerzo adecuados o estructuras conocidas en la técnica pueden ser aplicados o sujetos en lugares deseables a lo largo del eje 122, para proporcionar un soporte adicional durante el despliegue del conjunto de refrigeración 630. Por ejemplo, un soporte de bobina de paso abierto (no mostrado) puede estar envuelto alrededor de al menos un segmento del eje en la porción distal 626, en el que la bobina no interfiere con un área no deseable de los orificios primero y segundo 646, 650, o no los ocluye de otra manera. Por ejemplo, la bobina de paso abierto puede ser un alambre redondo o aplanado que tenga un diámetro

menor que los primer o segundo diámetros del orificio.

En funcionamiento, el refrigerante 106 pasa a través de la cavidad 632 de suministro, a través de la abertura de entrada 648 al interior del distribuidor 640, y a la cámara de expansión 143 definida por el balón 142 a través de la pluralidad de primeros orificios 646. A medida que el refrigerante 106 pasa a través de la abertura de entrada 648 y los primeros orificios 646, al menos una parte se expande en una fase gaseosa, inflando de este modo al menos parcialmente el balón 142 y provocando una caída significativa de la temperatura en la cámara de expansión 143. La porción del aplicador 140 en contacto con el tejido en el sitio objetivo T puede ser una región de transferencia de calor 660 o una zona de transferencia de calor que, junto con el refrigerante 106 en la cámara de expansión 143, provoca una modulación criogénica del nervio renal, terapéuticamente efectiva. El refrigerante 117 expulsado pasa en una dirección proximal a través de la pluralidad de segundos orificios 650 hacia el paso de expulsión definido por la cavidad de expulsión 634. En varias realizaciones, la longitud del eje 122 puede ser minimizada para disminuir las pérdidas (por ejemplo, pérdidas por fricción) del refrigerante 106 que fluye a través de la cámara 632 de suministro y a través de la cavidad de expulsión 634, mejorando de este modo el potencial de refrigeración y la eficiencia del conjunto de refrigeración 630. Por consiguiente, el eje 122 puede estar configurarse para tener una longitud total global de menos de 90 cm (por ejemplo, comprendida entre 80 cm y 85 cm, entre 70 cm y 80 cm, etc.). En otras realizaciones, el eje 122 puede ser más largo y/o incluir características adicionales para mejorar la potencia de refrigeración en el conjunto de refrigeración 630.

La realización del conjunto de refrigeración 630 ilustrada en la figura 6 ocluye completamente el vaso V y produce un tratamiento circunferencial completo en el sitio objetivo T (es decir, una región continua, refrigerada que se extiende completamente alrededor de la circunferencia interior del vaso V en un plano perpendicular, o de otro modo transversal, con respecto a una dirección longitudinal del vaso V en el sitio objetivo T). La oclusión total del vaso V hace que el flujo de sangre no caliente la región de transferencia de calor 660, de tal modo que la potencia de refrigeración del refrigerante se pueda aplicar de manera más eficiente en el sitio objetivo T. Aunque la oclusión del vaso sanguíneo renal durante un período de tiempo excesivo puede causar, potencialmente, la isquemia de un riñón, se ha encontrado que el flujo sanguíneo renal puede estar completamente ocluido durante un período de tiempo suficiente para completar la crioterapia en el sitio objetivo T (por ejemplo, comprendido entre 1 y 5 minutos, o más en algunas realizaciones).

Las figuras 7A a 7B ilustran una porción distal 726 del dispositivo crioterapéutico 720 configurado de acuerdo con realizaciones adicionales de la presente tecnología. La figura 7A es una vista ampliada, en sección transversal, y la figura 7B es una vista lateral ampliada de una porción distal 726 de un dispositivo crioterapéutico 720 que incluye características, en general, similares a las características del dispositivo crioterapéutico 620 descrito anteriormente con referencia a la figura 6. Por ejemplo, la segunda zona 127b de la porción distal 726 del eje 122 se extiende axialmente a través de la cámara de expansión 143 del balón 142 al conector distal 148 y/o la punta atraumática 150. Sin embargo, en la realización mostrada en la figura 7A, la segunda zona 127b no incluye el distribuidor 640 (figura 6) que tiene la junta intermedia 644 (figura 6) que separa un orificio de entrada 740 de uno o varios orificios de expulsión 752 situados a lo largo del eje 122 y en comunicación fluida con la cámara de expansión 143.

En la realización ilustrada en la figura 7A, una cavidad de suministro 732 transporta el refrigerante 106 a lo largo del eje 122 hasta la porción distal 726. La cavidad de suministro 732 puede tener una porción en ángulo 734 tal que un extremo distal 736 de la cavidad de suministro 732 pueda encontrarse o conectarse de otro modo al orificio de entrada 740. En una realización, el orificio de entrada 740 puede tener un diámetro menor que el de la cavidad de suministro 732 para impedir el flujo del refrigerante 106 en el conjunto de refrigeración 730, aumentando de este modo la caída de presión del refrigerante 106 que entra en la cámara de expansión 143 y concentra la potencia de refrigeración en el conjunto de refrigeración 730. En otras realizaciones, la porción en ángulo 734 y/o el extremo distal 736 de la cavidad de suministro 732 pueden tener uno o varios diámetros menores que el diámetro de la cavidad de suministro 732 para aumentar la caída de presión del refrigerante de entrada 106. En otra realización, la cavidad de suministro 732 puede tener un diámetro interior sustancialmente constante (por ejemplo, comprendido entre 0,127 mm (0,005 pulgadas) y 0,229 mm (0,009 pulgadas), etc.) de modo que el extremo distal 736 tiene un diámetro al menos igual al de la cámara de suministro 732.

El conjunto de refrigeración 730 incluye asimismo un paso de expulsión 750 que se extiende desde los uno o varios orificios de expulsión 752 a lo largo de al menos una porción del eje 122 desde la porción distal 726 hasta la porción proximal 124 (figura 1). Los orificios de expulsión 752 están dimensionados para permitir una ventilación adecuada del refrigerante 106 desde la cámara de expansión 143 en el paso de expulsión 750. En una realización, el orificio de entrada 740 y los uno o varios orificios de expulsión 752 pueden estar alineados de manera transversal y radial alrededor de la circunferencia de la segunda zona 127b de la porción distal 726, tal como se ilustra en las figuras 7A y 7B. Sin embargo, en otras disposiciones, el orificio de entrada 740 y los orificios de expulsión 752 pueden estar dispuestos de manera proximal o de manera distal uno con respecto a cada orificio 740, 752 a lo largo del eje en la segunda zona 127b. En una realización, la porción distal 726 puede incluir un único orificio de expulsión 752. En otras realizaciones, la porción distal 726 puede incluir dos o más orificios de expulsión 752 separados entre sí y distribuidos radialmente alrededor de la circunferencia de dicho eje 122. La separación entre cada uno de los orificios de expulsión individuales 752 con respecto a los otros orificios de expulsión 752, puede ser igual (por ejemplo, siendo cada separación 180°, 120°, 90°, etc.) o la separación puede ser no uniforme.

El dispositivo crioterapéutico 720 puede incluir asimismo una cavidad de monitorización de la presión 772 que se extiende a lo largo de al menos una porción del eje 122 a la porción distal 726. La cavidad de monitorización de la presión 772 puede tener una abertura distal 774 en comunicación fluida con la cámara de expansión 143 y/o refrigerante 117 expulsado, en el que la abertura distal 774 es proximal (por ejemplo, está cerca) del orificio de expulsión 752a. En una realización, la abertura distal 774 puede estar alineada en sección transversal con el orificio de expulsión 752a.

En ciertas realizaciones, el dispositivo crioterapéutico 720 puede incluir un sensor de temperatura, tal como un termopar 738, situado en el interior de la porción distal 726 del eje 122 (por ejemplo, adyacente al orificio de expulsión 752), o alternativamente, y tal como se muestra en las figuras 7A y 7B, situado fuera del eje 122 y en el interior de la cámara de expansión 143. En una realización, y tal como se muestra en la figura 7A, un conductor de termopar 739 puede atravesar una pared del eje 122 de tal manera que la porción de detección de temperatura del termopar 738 pueda ser posicionada fuera de la porción distal 726 del eje 122 y en el interior de la cámara de expansión 143 del balón 142. En otra realización ilustrada en la vista lateral ampliada de la porción distal 726 mostrada en la figura 7B, el conductor 739 puede atravesar la pared del eje 122 a través de un orificio de expulsión 752b.

Opcionalmente, el conjunto de refrigeración 730 puede estar configurado con estructuras de refuerzo para evitar que el conjunto 730 se doble o retuerza de manera no deseada en el estado desplegado, por ejemplo. En una realización, un marcador radiopaco 152 puede estar colocado circunyacente a los orificios de entrada y salida (que se muestran en la figura 7B). En otra realización, no mostrada, se puede configurar una bobina de paso abierto para ser enrollada helicoidalmente alrededor de al menos un segmento del eje 122 en la porción distal 726. En esta realización, la bobina puede ser un alambre redondo o aplanado u otro material delgado que tenga un diámetro o anchura inferior a un primer o segundo diámetro de orificio, de tal manera que la bobina no interfiera con un área no deseada de los orificios de entrada y salida 740, 752, o no los ocluya de otra manera.

En funcionamiento, el refrigerante 106 pasa a través de la cavidad 732 de suministro, a través del extremo distal 736, a través del orificio de entrada 740, y al interior de la cámara de expansión 143 definida por el balón 142. A medida que el refrigerante 106 pasa a través del extremo distal 736 y del orificio de entrada 740, se expande hasta una fase gaseosa, inflando de este modo el balón 142 y causando una caída significativa de la temperatura en la cámara de expansión 143. La porción del aplicador 140 que entra en contacto con el tejido en el sitio objetivo T puede ser una región de transferencia de calor 760 que, cuando funciona con refrigerante 106 que fluye en la cámara de expansión 143, se produce una neuromodulación renal criogénica terapéuticamente efectiva. El refrigerante 117 expulsado pasa a través de los uno o varios orificios de expulsión 752 en la porción distal 626 del eje 122 y en una dirección proximal hacia el paso de expulsión 750.

Las figuras 8A a 8B ilustran una porción distal 826 de un dispositivo crioterapéutico 820 configurado de acuerdo con realizaciones adicionales de la presente tecnología. La figura 8A es una vista ampliada, en sección transversal, de la porción distal 826 que incluye características, en general, similares a las características de los dispositivos crioterapéuticos 620, 720 descritos anteriormente con referencia a las figuras 6 a 7B. Por ejemplo, la segunda zona 127b de la porción distal 826 del eje 122 se extiende axialmente a través de la cámara de expansión 143 del balón 142 al conector distal 148 y/o la punta atraumática 150. Sin embargo, en la realización mostrada en la figura 8A, la segunda zona 127b incluye una pluralidad de aberturas 880 formadas longitudinalmente a lo largo de la porción distal 826 del eje 122, para proporcionar aberturas 882 a través de las cuales el refrigerante 106 puede fluir libremente hacia la cámara de expansión 143 desde una cavidad de suministro 832 y a través de la cual el refrigerante 117 expulsado puede fluir libremente desde la cámara de expansión 143 a un paso de expulsión 850.

La figura 8B es una vista ampliada, en sección transversal, de la porción distal 826 del dispositivo crioterapéutico 820 de la figura 8A en la línea 8B-8B del plano. Mirando de manera proximal con respecto al eje 122, y con referencia a la figura 8B, una o varias porciones de pata 884 (identificadas individualmente en la figura 8B como 884a a d) del eje 122 son creadas por las aberturas 880, en las que alrededor de una circunferencia del eje, cada abertura 882 (individualmente identificada en la figura 8B como 882a a d) está flanqueada por una porción de pata 884 del eje 122. Por ejemplo, la abertura 882a está flanqueada por las porciones de pata 884a y 884b. Las porciones de pata 884 que se extienden a través de la cámara de expansión 143 hasta el conector distal 148 y/o la punta atraumática 150 pueden proporcionar soporte para la punta 150 y/o sujetar el balón 142 durante las fases de suministro y despliegue.

Con referencia de nuevo a la figura 8A, las porciones de pata 884 que se extienden a través de la cámara de expansión 143 pueden estar aún más reforzadas con un soporte de eje, tal como una bobina de paso abierto 890 (mostrada en líneas de puntos) enrollada alrededor de al menos una porción de las porciones de pata 884 y/u otras regiones de la porción distal 826 del eje 122. En una realización, la bobina 890 es adecuada para mantener la flexibilidad y la capacidad de torsión del conjunto de refrigeración 830 a medida que se desplaza a través de la vasculatura V hacia el sitio objetivo T. Adicionalmente, la bobina 890 puede evitar que las porciones de pata 884 se doblen o retuerzan bajo la presión cuando se infla el balón 142. A medida que el balón 142 se infla durante el despliegue, las porciones de pata 884, solas o en combinación con la bobina 890, pueden proporcionar el soporte de la punta y una resistencia adicional al conjunto de refrigeración 830. En algunas realizaciones, la bobina 890 puede

ser un alambre redondo o aplanado u otro material de soporte delgado que no interfiera con las aberturas 882 o que no las obstruya de otro modo.

La cavidad de suministro 832 puede incluir una abertura de entrada de flujo en un extremo distal 836 para dirigir el refrigerante 106 a la porción distal 826 del eje 122. En otra realización, el dispositivo crioterapéutico 820 puede incluir un tubo capilar 842 que puede ser similar al tubo capilar 636 (figura 6). En esta realización, una abertura de entrada 840 puede estar situada en un extremo distal del tubo 844 del tubo capilar 842. Tal como se describió anteriormente, el tubo capilar 842 puede ser colocado y/o introducido en la cavidad de suministro 832. El tubo capilar 842 y/o un extremo del tubo distal 844 del tubo capilar 842 puede tener un diámetro menor que el de la cavidad de suministro 832 para impedir el flujo de refrigerante 106 y/o aumentar el efecto de refrigeración en el interior de la cámara de expansión 143. Por ejemplo, la cavidad de suministro 832, el tubo capilar 842 y/o la abertura de entrada 840 pueden estar todos configurados, solos o en combinación, para dirigir la expansión (por ejemplo, en una fase gaseosa) del refrigerante 106 hacia el aplicador 140 (por ejemplo, a través de las aberturas 882), por lo tanto inflando el balón 142 y causando una caída significativa de la temperatura en la cámara de expansión 143 y en una región de transferencia de calor 860 en contacto con el tejido vascular en el sitio objetivo T para administrar crioterapia.

El dispositivo crioterapéutico 820 puede incluir asimismo una cavidad de monitorización de la presión 872 con la porción distal 874, un sensor de temperatura o termopar 838, y un conductor termopar 839 acoplado al termopar 838. La porción distal 874 y el termopar 838 pueden ser configurados y posicionados adecuadamente en el interior de la porción distal 826 del eje 122 para estar en comunicación fluida con la cámara de expansión 143. En una realización, la porción distal 874 de la cavidad de monitorización de la presión 872, el termopar 838 y un extremo distal 836 de la cavidad de suministro 832 pueden extenderse parcialmente hacia la porción distal 826 del eje 122 contenida en la cámara expandible 143. En una disposición, y tal como se muestra en la figura 8A, una o varias de la porción distal 874 de la cavidad de monitorización de la presión 872, el termopar 838 y/o el extremo distal 836 de la cavidad de suministro 832 pueden estar cerca de las aberturas 882 a lo largo del eje 122. En otra disposición, no mostrada, uno o varios de la porción distal 874 de la cavidad de monitorización de la presión 872, el termopar 838 y/o el extremo distal 836 de la cavidad de suministro 832 pueden extenderse a lo largo de la porción distal 826 del eje 122 en alineación transversal con una o varias de las aberturas 882.

Mientras que la realización ilustrada en las figuras 8A a 8B ilustra una pluralidad de porciones de pata 884 para soportar la punta atraumática 150, los expertos en la técnica entenderán que una porción de pata 884 puede ser adecuada para soportar la punta 150 y/o el conjunto de refrigeración 830. Además, se debe entender que el soporte de la punta no necesita estar formado por una porción de la porción distal 826 del eje 122. Por ejemplo, uno o varios miembros de soporte (no mostrados) que se extienden desde el eje 122 axialmente a través del balón 142 hasta el conector distal 148 o la punta atraumática 150 pueden estar configurados para soportar axialmente el conjunto de refrigeración 830 durante las fases de suministro y despliegue. En otras realizaciones adicionales (no mostradas), una cavidad del alambre de guía (no mostrada) se puede extender de manera distal a través de al menos una porción del eje 122 y estar configurada para extenderse a través del balón 142 hasta el conector distal 148 o la punta atraumática 150 para proporcionar un soporte para el conjunto de refrigeración 830 durante las configuraciones de suministro y/o despliegue.

La figura 9A es una vista ampliada, en sección transversal, de las porciones proximal 924 y distal 926 de un dispositivo crioterapéutico 920, y la figura 9B es una vista superior, en planta, de las porciones proximales 924 y distales 926 mostradas en la figura 9B, configurado de acuerdo con otra realización más de la presente tecnología. Tal como se muestra en las figuras 9A y 9B, el dispositivo crioterapéutico 920 incluye un eje 922 que tiene una porción proximal 924 y una porción distal independiente 926, separada de la porción proximal 924. La porción proximal 924 y la porción distal independiente 926 pueden estar unidas en una unión 940. Con referencia a la figura 9A, la porción proximal 924 puede incluir asimismo una región de cuello 952 adyacente a un extremo terminal 925. La región de cuello 952 puede tener un diámetro exterior OD_1 menor que un diámetro exterior OD_2 del resto de la región proximal 924. Tal como se muestra, el diámetro exterior OD_1 de la región del cuello 952 es menor que el diámetro interior ID_1 de la porción distal independiente 926, de tal modo que la porción distal independiente 926 puede ser deslizada sobre la región del cuello 952. La porción distal independiente 926 puede ser unida (por ejemplo, mediante unión por calor, adhesivos, o algún otro mecanismo de unión adecuado conocido en la técnica) a la región del cuello 952 de la porción proximal 924. Cuando se unen, el diámetro exterior OD_2 de la porción proximal 924 puede ser sustancialmente igual al diámetro exterior de la porción distal independiente, de tal modo que el eje 922 tenga sustancialmente el mismo perfil exterior. En otras realizaciones, los diámetros exterior o interior de la porción proximal 924, la región del cuello 952 y la porción distal independiente 926 podrían ser diferentes a las descritas en el presente documento. Por ejemplo, la porción distal independiente 926 podría tener un perfil general más bajo que la porción proximal.

El dispositivo crioterapéutico 920 incluye además una cavidad de alambre de guía 931 a través de la cual se puede recibir un alambre de guía 933 para guiar la porción distal 926 del eje 922 a través de la vasculatura. En la realización ilustrada en la figura 9A, la cavidad del alambre de guía 931 se extiende a través solo de una porción del eje 922 en una configuración de intercambio rápido (RX). Los alambres de guía RX también pueden ser utilizados para manipular y mejorar el control del eje 922 y el conjunto de refrigeración 130 (figura 1),

En la realización ilustrada, el extremo proximal 977 de la cavidad del alambre de guía 976 se muestra extendiéndose a través de una pared lateral del eje 922 en la unión 940 entre la porción proximal 924 y la porción distal independiente 926 del eje 922. Con referencia a la figura 9B, la porción proximal 924 incluye un paso 950 (por ejemplo, una ranura, un canal, una abertura, una apertura, una porción rebajada u otra estructura adecuada) en un extremo terminal 925, o en su interior, de la porción proximal 924. El paso 950 puede tener una abertura 956 configurada para recibir el extremo proximal 977 de la cavidad del alambre de guía 976. Cuando está conectado a la porción proximal 926, un extremo proximal 929 de la porción distal 926 sella el acceso (por ejemplo, la abertura 956 no es accesible en la unión) al paso 950 en el extremo terminal 925, creando un espacio de acceso 954 configurado y dimensionado para alojar la cavidad del alambre de guía 976. En algunas realizaciones, el espacio de acceso 954 puede incluir asimismo una junta o material de unión adicional (no mostrado) para sellar la cavidad interior del eje 922 de la funda 154 que lo rodea (figuras 2 a 3) o el ambiente circundante (por ejemplo, el vaso y/o el fluido corporal). En realizaciones adicionales, no mostradas, la unión 940 podría estar configurada de manera diferente, por ejemplo, incluyendo la porción de cuello 952 y/o el paso 950 en la porción distal independiente 926.

La longitud de la porción proximal 924 y la longitud de la porción distal independiente 926 es relativa a la longitud total del eje 922 (por ejemplo, al menos 122 cm (48 pulgadas)) y se entiende que el extremo proximal 977 de la cavidad del alambre de guía 976 puede ser accesible en cualquier lugar entre los extremos proximal y distal del eje 122. En consecuencia, aunque se ha descrito, con referencia a la figura 9A, que la unión 940 está situada en un punto en el que la porción proximal 924 y la porción distal independiente 926 se unen, un experto de nivel medio en la técnica reconocerá que la unión 940 puede estar situada en cualquier lugar a lo largo de la longitud del eje 922 proximal al conjunto de refrigeración 130 (figura 1). En algunas realizaciones, la unión 940 puede estar situada de manera proximal adyacente al conjunto de refrigeración 130 (figura 1), en la cual la longitud de la porción distal independiente 926 sería menor que la longitud de la porción proximal 924.

En otra realización, no mostrada, la unión 940 podría estar situada completamente en el interior de una porción distal (por ejemplo, la porción distal 126, figuras 2 a 3) del eje 922. Por ejemplo, la primera zona 127a y la segunda zona 127b (figuras 2 a 3) podrían ser componentes de la porción distal independiente que, cuando se unen, podrían crear una unión que tiene el paso 950 y el espacio de acceso 954 tal como los descritos a través de los cuales se podría extender una cavidad y un alambre de guía. La cavidad 976 del alambre de guía y la unión 940 que tiene el paso 950 mostrado en las figuras 9A a 9B, o variaciones de los mismos, pueden estar incluidos en diversas realizaciones descritas en este documento para facilitar la navegación a través de la vasculatura. Configuraciones adecuadas del alambre de guía RX se describen en la publicación de patente de EE.UU. N° 2003/0040769, presentada el 23 de agosto de 2001, y en la publicación de patente de EE.UU. N° 2008/0171979, presentada el 17 de octubre de 2006.

Algunas características del dispositivo crioterapéutico 920 y del eje 922 no se muestran en las figuras 9A a 9B por sencillez. Sin embargo, un experto de nivel medio en la técnica entenderá que el eje 922 puede contener componentes de los sistemas y dispositivos descritos anteriormente con referencia a las figuras 1 a 8B. Por ejemplo, el dispositivo crioterapéutico 920 puede incluir una cavidad de suministro (no mostrada) y una cavidad de expulsión (no mostrada) que se extiende a lo largo de al menos una porción del eje 922 y a través de la unión 940. El dispositivo crioterapéutico 920 puede incluir asimismo una cavidad de monitorización de la presión (no mostrada) y un conductor del sensor de temperatura (por ejemplo, un termopar) (no mostrado) a lo largo de al menos una porción del eje 922 y a través de la unión 940. Estas características descritas son a modo de ejemplo y no pretenden ser una lista completa de todos los componentes del dispositivo crioterapéutico 920 y del sistema 100 que pueden estar alojados en el eje 922 y/o extenderse a través de la unión 940.

En una realización, la porción proximal 924 y/o la porción distal independiente 926 del eje 922 pueden incluir uno o varios polímeros, tal como la poliimida, que pueden proporcionar cualidades de flexibilidad y capacidad de empuje al eje 922 cuando está en funcionamiento (por ejemplo, cuando se está colocando el conjunto de refrigeración 130 (figura 1) en una arteria renal u orificio renal (tal como se ha descrito en las figuras 4 a 5)). En una realización, la porción proximal 924 y/o la porción distal independiente 926 pueden incluir un material de poliimida trenzado para proporcionar una mayor capacidad de torsión y/o, en algunos casos, proteger el eje 922 de la flexión (por ejemplo, retorcimiento) en el interior de la vasculatura durante el suministro y/o durante el despliegue del conjunto de refrigeración 130 (figuras 1 a 3). En otras realizaciones, un experto de nivel medio en la técnica reconocerá que las porciones proximal y distal 924, 926 pueden estar fabricadas de una variedad de materiales adecuados, tales como nailon, poliamida (por ejemplo, GRILAMID® L25) y amida de bloques de poliéter (amida de bloques de poliéter Pebax®), entre otros. En algunas realizaciones, las porciones proximal y distal independiente 924, 926 pueden estar fabricadas del mismo material, y en otras realizaciones, las porciones 924, 926 pueden estar fabricadas de diferentes materiales. En una realización, el eje 922 puede estar fabricado de poliimida o poliimida trenzada, y la cavidad del alambre de guía 976 puede estar fabricada de poliamida, poliimida o una GRILAMID® de tres capas (GRILAMID® TR55, L25, L20). En otra realización, la porción distal 926 puede ser Pebax y/o GRILAMID® L20, L25, y la porción proximal puede ser de poliimida trenzada y/o GRILAMID® trenzada (GRILAMID® TR55, L25, L20). La cavidad de suministro (no mostrada) y/o la cámara de monitorización de la presión (no mostrada) pueden estar fabricadas de acero inoxidable, o en otras realizaciones, de poliimida.

Las figuras 10A a 10B son vistas ampliadas, en sección transversal, de una porción proximal 1024 y una porción distal independiente 1026 de un dispositivo crioterapéutico 1020 configurado de acuerdo con otra realización más de

la presente tecnología y que muestra un estado de fabricación intermedio (figura 10A) y un estado configurado para su utilización en un sistema (figura 10B) tal como el sistema crioterapéutico 100 (figura 1). Las porciones proximal 1024 y distal independiente 1026 del dispositivo crioterapéutico 1020 incluyen características, en general, similares a las características del dispositivo crioterapéutico 920 descrito anteriormente con referencia a las figuras 9A a 9B. Por ejemplo, y en referencia a la figura 10A, el dispositivo crioterapéutico 1020 incluye un eje 1022 que tiene la porción proximal 1024 con un paso (similar al paso 950, figura 9B) en un extremo terminal 1025, y que tiene la porción distal independiente 1026 separada de la porción proximal 1024. Sin embargo, en la realización mostrada en las figuras 10A y 10B, el eje 1022 también incluye una porción intermedia 1060 que, inicialmente, está separada de las porciones proximal 1024 y distal independiente 1026. La porción proximal 1024, la porción intermedia 1060 y la porción distal independiente 1026 pueden ser unidas a una unión 1040 en una posición a lo largo del eje 1022, en el que una cavidad 1076 del alambre de guía se puede extender a través de una pared lateral 1075 del eje 1022 en una configuración de intercambio rápido (RX). Tal como se describió anteriormente con respecto a las figuras 9A a 9B, la cavidad 1076 del alambre de guía se puede configurar para recibir un alambre de guía 1078 para guiar la porción distal 1026 del eje 1022 a través de la vasculatura. Los cables de guía RX se pueden utilizar asimismo para manipular y mejorar el control del eje 1022 y el conjunto de refrigeración 130 (figura 1).

Tal como se muestra en la figura 10A, y en una etapa de fabricación intermedia, la porción proximal 1024 incluye una región de cuello hacia abajo 1052 en una primera área 1090 de la porción proximal 1024 adyacente a un extremo terminal 1025. La porción proximal 1024 puede incluir asimismo uno o varios orificios 1058 dispuestos en la pared lateral 1075 de la porción proximal 1024 en una segunda área 1092, estando posicionada la segunda área 1092 separada de la primera área 1090. La región de cuello hacia abajo 1052 puede cambiar el diámetro del eje 1022. Por ejemplo, el diámetro exterior de la región inferior del cuello 1052 puede tener un diámetro exterior OD_1 menor que un diámetro exterior OD_2 del resto de la región proximal 1024. Tal como se muestra, el diámetro exterior OD_1 de la región del cuello 1052 es menor que un diámetro interior ID_1 de la porción distal independiente 1026, de tal manera que la porción distal independiente 1026 puede ser deslizada sobre la región inferior del cuello 1052. La porción distal 1026 puede incluir un conjunto de primeros abocinamientos 1023 (identificados individualmente como 1023a y 1023b) en un extremo proximal 1029 de la porción distal 1026. Un diámetro exterior OD_3 de los primeros abocinamientos 1023a y 1023b, es mayor que el diámetro exterior OD_2 de la región proximal 1024, el diámetro exterior OD_1 de la región inferior del cuello 1052 y un diámetro exterior OD_4 del resto de la región distal 1026.

En una realización, la porción intermedia 1060 incluye un conjunto de segundos abocinamientos 1062 (identificados individualmente como 1062a y 1062b) en un extremo proximal 1064 de la porción intermedia 1060. La porción intermedia 1060 tiene un diámetro interior ID_2 que es aproximadamente igual o mayor que el diámetro exterior OD_2 de la porción proximal 1024, de tal manera que la porción intermedia 1060 puede ser deslizada sobre la región inferior del cuello 1052 hasta una posición proximal al paso (no mostrado en la vista lateral de la figura 10A) y a la cavidad 1076 del alambre de guía que se extiende desde el pasaje (no mostrado). Los segundos abocinamientos 1062a y 1062b tienen un diámetro exterior OD_5 mayor que el diámetro exterior OD_2 de la porción proximal 1024. Tal como se indicó anteriormente, y durante la fabricación del eje 1022 (figura 10A), la porción intermedia 1060 es deslizada sobre el extremo terminal 1025 hasta una posición proximal al paso (no mostrada en una vista lateral).

Asimismo, durante la fabricación del eje 1022, la porción proximal independiente 1026 es deslizada sobre el extremo terminal 1025 hasta un punto en el cual el extremo proximal 1029 de la porción distal 1026 es adyacente a la cavidad 1076 del alambre de guía que se extiende a través de la pared lateral 1075 del eje 1022 en un espacio de acceso 1054 creado por el paso (tal como el paso 950, figura 9B). El abocinamiento 1023b puede rodear asimismo a una porción de la porción intermedia 1060 en el segundo lado 1092 del eje 1022.

Después del posicionamiento de la porción proximal 1024, al menos una porción del eje 1022 en la unión 1040 puede ser cubierta con un tubo termorretráctil y unido mediante calor, por ejemplo, para encoger la porción intermedia 1060 con los abocinamientos 1062a y 1062b y el extremo proximal 1029 de la porción distal independiente que tiene los abocinamientos 1023a y 1023b para formar una pluralidad de juntas 1080, 1082, 1084 y 1086 en la unión 1040. Tal como se muestra en la figura 10B, las juntas 1080, 1082, 1084 y 1086 pueden sellar la cavidad interior del eje 1022 desde la funda 154 circundante (figuras 2 a 3) o el entorno circundante (por ejemplo, el vaso y/o el fluido corporal), así como evitar que el refrigerante 117 expulsado se filtre desde la cavidad interior del eje 1022. Por ejemplo, la porción de abocinamiento 1023a (figura 10A) puede ser unida mediante calor para formar la junta 1080 distal y adyacente a la cavidad del alambre de guía 1076 (figura 10B). Del mismo modo, el abocinamiento 1062a puede ser unido por calor para formar la junta 1082 proximal y adyacente a la cámara del alambre de guía 1076. Tal como se muestra en las figuras 10A a 10B, el abocinamiento 1062b y el abocinamiento 1023b pueden ser unidos mediante calor para formar las juntas 1084 y 1086, respectivamente. En algunas realizaciones que contienen los orificios 1058 tal como los mostrados en las figuras 10A a 10B, el proceso de sellado por calor puede permitir que el material de la porción independiente 1060 y la porción distal independiente 1026 se fundan en los orificios 1058 dispuestos en la porción proximal 1024, de tal manera que la resistencia de la unión en la unión 1040 aumenta.

Tal como se muestra en la figura 10B, la unión mediante calor de la porción proximal 1024, la porción intermedia 1060 y la porción distal independiente 1026 pueden unir de manera efectiva estos componentes de una manera que crea una unión fuerte pero flexible a través de la unión 1040, a la vez que permite a la cavidad del alambre de guía

acceder a la cavidad interior del eje 1022 en una configuración RX tal como se ha descrito anteriormente. Se entiende que otros mecanismos conocidos en la técnica (por ejemplo, enlace por láser, adhesivos, o algún otro mecanismo de fijación adecuado conocido en la técnica) pueden ser utilizados para unir y sellar las porciones proximal, intermedia y distal entre sí.

5 En algunas realizaciones, la porción proximal 1024, la porción intermedia 1060 y/o la porción distal independiente 1026 del eje 1022 pueden incluir uno o varios polímeros, tales como la poliimida, que puede proporcionar cualidades de flexibilidad y capacidad de empuje al eje 1022 cuando está en funcionamiento. En ciertas realizaciones, las porciones 1024, 1060, 1026 pueden incluir un material de poliimida trenzado para proporcionar una mayor capacidad de torsión y/o, en algunos casos, proteger el eje 1022 de la flexión (por ejemplo, el retorcimiento) en el interior de la vasculatura durante el suministro y/o durante el despliegue del conjunto de refrigeración 130 (figuras 1 a 3). En algunas realizaciones, la porción proximal 1024 puede ser poliamida (por ejemplo, GRILAMID® poliamida), poliamida trenzada y/o GRILAMID® polímero trenzado (GRILAMID® TR55, L25, L20). La porción distal independiente 1026 puede incluir amida de bloques de poliéter (Pebax® amida de bloques de poliéter) y/o GRILAMID® polímero (por ejemplo, GRILAMID® L25, L20). En algunas realizaciones, la porción intermedia 1060 puede incluir los mismos materiales que la porción distal independiente 1026 (por ejemplo, amida de bloques de poliéter (Pebax® amida de bloques de poliéter) y/o GRILAMID® polímero (por ejemplo, GRILAMID® L25, L20)). En otras realizaciones, un experto en la técnica reconocerá que las porciones proximal, distal e intermedia, 1024, 1026, 1060 pueden ser fabricadas con una variedad de materiales adecuados (por ejemplo, nailon) para tubos médicos extruidos. En una realización, el eje 1022 puede ser fabricado de poliimida, poliamida, poliamida trenzada, poliimida trenzada y/o amida de bloques de poliéter (por ejemplo, Pebax® polímero) y la cavidad del alambre de guía 1076 puede ser fabricado de poliamida, poliimida o un GRILAMID® de tres capas (GRILAMID® TR55, L25, L20). La cavidad de suministro 1032 y/o la cavidad de monitorización de la presión 1072 pueden ser fabricadas de acero inoxidable o, en otras realizaciones, de poliimida.

La figura 11A es una vista lateral, en sección transversal, de un dispositivo crioterapéutico 1120 configurado de acuerdo con una realización de la presente tecnología. Las figuras 11B a 11D son vistas, en sección transversal, del dispositivo crioterapéutico 1120 mostrado en la figura 11A tomadas a lo largo de las líneas 11B - 11B, 11C - 11C y 11D - 11D, respectivamente. Tal como se muestra en la figura 11A, el dispositivo crioterapéutico 1120 puede incluir varias características, en general, similares a las características del dispositivo crioterapéutico 120 descrito anteriormente con referencia a las figuras 1 a 3. Por ejemplo, el dispositivo crioterapéutico 1120 puede incluir el eje 122, el aplicador 140, el balón 142, la cámara de expansión 143, la región de unión proximal 144, la región de unión distal 146, el conector distal 148 y la punta atraumática 150 del dispositivo crioterapéutico 120 descrito anteriormente con referencia a las figuras 1 a 3. Con referencia nuevamente a la figura 11A, el dispositivo crioterapéutico 1120 puede incluir un conjunto de refrigeración 1130 en una porción distal 1126 del eje 122. El conjunto de refrigeración 1130 puede incluir el aplicador 140, que puede incluir un miembro expandible, tal como el balón 142 u otro miembro expandible adecuado. El miembro expandible puede definir al menos una porción de la cámara de expansión 143 y puede tener un estado de suministro (por ejemplo, una configuración plegada) y un estado desplegado (por ejemplo, una configuración expandida), con el estado desplegado mostrado en las figuras 11A a 11D.

El dispositivo 1120 puede incluir además un tubo de suministro 1132 alojado en el interior de al menos una porción del eje 122. El tubo de suministro 1132 puede estar configurado para transportar refrigerante 106 en el interior del eje 122 hasta la porción distal 1126. En la porción distal 1126, el dispositivo 1120 puede incluir un orificio 1146 a través del cual el refrigerante 106 puede fluir hacia la cámara de expansión 143. La porción distal 1126 puede incluir una pared 1163 que tiene una superficie exterior 1163a hacia la cámara de expansión 143 y una superficie interior 1163b opuesta a la superficie exterior 1163a. La porción distal 1126 puede incluir además una primera abertura lateral 1164 a través de la pared 1163. En algunas realizaciones, la primera abertura lateral 1164 puede estar centrada, en general, a lo largo de la porción distal 1126 en el interior de la cámara de expansión 143. El dispositivo 1120 puede estar configurado de tal manera que el refrigerante 106 fluye hacia la cámara de expansión 143 a través de la primera abertura lateral 1164. De acuerdo con ello, colocar la primera abertura lateral 1164 centrada en el interior de la cámara de expansión 143 puede ser útil en algunos casos para favorecer una distribución más uniforme o para controlar de otro modo la distribución del refrigerante 106 en el interior de la cámara de expansión 143. En otras realizaciones, la primera abertura lateral 1164 puede tener otras posiciones adecuadas

Tal como se muestra en la figura 11A, el dispositivo 1120 puede incluir además un tubo capilar 1136 que tiene una primera porción 1136a en el interior del tubo de suministro 1132 y una segunda porción 1136b que se extiende desde el tubo de suministro 1132 hasta la primera abertura lateral 1164. Por ejemplo, el tubo de suministro 1132 puede incluir una segunda abertura lateral 1168, y el tubo capilar 1136 puede incluir una región de transición 1171 entre las porciones primera y segunda 1136a, 1136b del tubo capilar 1136 cerca de la segunda abertura lateral 1168. En otras realizaciones, el tubo capilar 1136 se puede extender desde un extremo de la abertura 1135 del tubo de suministro 1132, y la región de transición 1171 puede estar próxima a la abertura terminal 1135. En todavía otras realizaciones, el dispositivo 1120 puede incluir más de un tubo capilar 1136. Por ejemplo, el dispositivo 1120 puede incluir dos, tres, cuatro, o un mayor número de tubos capilares 1136 que se extienden desde la abertura terminal 1135, la segunda abertura lateral 1168, y/u otras aberturas (no mostradas) del tubo de suministro 1132. Dichos tubos capilares adicionales 1136 se pueden extender desde el tubo de suministro 1132 a otras aberturas laterales (no mostradas) de la porción distal 1126 del eje 122 (por ejemplo, otras aberturas laterales separadas radialmente

alrededor de la circunferencia del eje 122). Los múltiples tubos capilares 1136 pueden ser útiles, por ejemplo, cuando el dispositivo 1120 incluye múltiples balones 142.

Con referencia a las figuras 11A y 11B, el tubo capilar 1136 puede ser más flexible que el tubo de suministro 1132, como cuando el tubo capilar 1136 tiene paredes más delgadas que el tubo de suministro 1132 y/o está fabricado de un material diferente al del tubo de suministro 1132. Por consiguiente, en algunos casos, puede ser difícil formar una curva suficiente en el tubo de suministro 1132 que permita al tubo de suministro 1132 suministrar directamente el refrigerante 106 a la primera abertura lateral 1164, debido a la rigidez del tubo de suministro 1132. En lugar de o además de doblar el tubo de suministro 1132, el tubo capilar 1136 más flexible puede incluir un codo 1170 doblado con el suficiente ángulo, próximo a la región de transición 1171. El codo 1170 puede definir un ángulo adecuado 1169 con respecto al tubo de suministro 1132, de tal modo que la segunda porción 1136b del tubo capilar 1136 se puede extender desde el tubo de suministro 1132 hasta la primera abertura lateral 1164 en el ángulo 1169.

En algunas realizaciones, se pueden seleccionar una o varias características de la región de transición 1171 para reducir la impedancia del flujo en el interior del tubo capilar 1136. Esto puede aumentar la eficiencia del dispositivo 1120 (por ejemplo, reduciendo la expansión del refrigerante 106 que absorbe el calor antes de que el refrigerante 106 llegue a la cámara de expansión 143). Tal como se muestra en la figura 11A, el codo 1170 puede ser redondeado, y/o el ángulo 1169 puede ser menor de aproximadamente 80° (por ejemplo, estar comprendido entre aproximadamente 25° y aproximadamente 75°). En otras realizaciones, el codo 1170 puede tener otras configuraciones adecuadas. El tubo de suministro 1132 puede estar sellado alrededor del tubo capilar 1136 de tal manera que el refrigerante 106 en el interior del tubo de suministro 1132 es forzado a través del tubo capilar 1136. El tubo capilar 1136 puede incluir además un extremo distal 1137 que define el orificio 1146. Tal como se muestra en la figura 11A, el extremo distal 1137 y el orificio 1146 pueden estar, en general, a ras con la superficie exterior 1163a y no perpendicular (por ejemplo, corte inclinado) con respecto a la longitud de la segunda porción 1136b. En otras realizaciones, el extremo distal 1137 y el orificio 1146 pueden tener otras configuraciones adecuadas. Por ejemplo, la segunda porción 1136b puede sobresalir más allá de la superficie exterior 1163a, lo que hace que el extremo distal 1137 y el orificio 1146 se separen de la superficie exterior 1163a.

En algunas realizaciones, en general, toda la expansión del refrigerante 106 puede ocurrir cuando el refrigerante 106 sale del orificio 1146. En otras realizaciones, se puede utilizar un distribuidor intermedio (por ejemplo, el distribuidor 640 que se muestra en la figura 6). Bajo ciertas condiciones de proceso, un distribuidor intermedio puede hacer que el refrigerante 106 se evapore y luego vuelva a condensarse antes de entrar en la cámara de expansión 143. Por ejemplo, con referencia a la figura 6, la impedancia de flujo asociada con la salida del distribuidor 640 a través de los orificios 646 puede hacer que el refrigerante 106 se vuelva a condensar en el interior del distribuidor 640 después de salir del tubo capilar 636. Además, en relación con la realización mostrada en la figura 6, el dispositivo 1120 puede reducir la posibilidad y/o el grado en que el refrigerante 106 se acumula dentro y/o cerca de la cámara de expansión 143. Dicha combinación puede ser desventajosa, por ejemplo, porque el refrigerante acumulado puede causar un enfriamiento no uniforme del balón 142. Por ejemplo, las porciones del balón 142 adyacentes al refrigerante acumulado pueden estar más calientes que otras porciones del balón 142, y, en consecuencia, pueden no alcanzar las temperaturas deseables para la crioterapia. La presencia de refrigerante acumulado también puede aumentar la cantidad total de refrigerante 106 en el interior del conjunto de refrigeración 1130 durante la utilización, y, de este modo, aumentar la cantidad de refrigerante 106 potencialmente liberado en el vaso (V) en caso de un fallo del balón 142. Dicha liberación puede ser difícil de prevenir, incluso si el suministro del refrigerante 106 finaliza inmediatamente después de que se produce el fallo. Con referencia a la figura 11A, el encaminamiento del tubo capilar 1136 a través de la pared 1163 de la porción distal 1126 puede facilitar la rápida expansión del refrigerante 106 con poca o ninguna acumulación. En algunos casos, sin embargo, la acumulación del refrigerante 106 puede ser aceptable o incluso deseable. Por ejemplo, la distribución uniforme del refrigerante 106 en el interior de la cámara de expansión 143 y/u otros beneficios de las estructuras de mantenimiento (por ejemplo, el distribuidor 640 que se muestra en la figura 6) pueden, en algunos casos, superar cualquier inconveniente de la acumulación.

Con referencia a las figuras 11A y 11C, el dispositivo 1120 puede incluir un tapón 1173 en el interior de la porción distal 1126 que se extiende alrededor de la segunda porción 1136b del tubo capilar 1136. Tal como se muestra en la figura 11A, el tapón 1173 se puede extender hacia la primera abertura lateral 1164 alrededor de la segunda porción 1136b del tubo capilar 1136. En algunas realizaciones, en general, todo el tubo capilar 1136 puede estar en el interior de una combinación del tubo de suministro 1132 y el tapón 1173. La porción distal 1126 puede incluir además un orificio de inyección, 1145 y un orificio de ventilación 1165 a través de la pared 1163, próximo al tapón 1173. La primera abertura lateral 1164, el orificio de inyección 1145 y el orificio de ventilación 1165 (figura 11C) pueden estar separados circunferencialmente en un primer plano perpendicular a una longitud de la porción distal 1126. El orificio 1145 y el orificio de ventilación 1165 pueden ser útiles en algunos métodos para fabricar el dispositivo 1120 de acuerdo con realizaciones de la presente tecnología, tal como se describe con mayor detalle a continuación. En algunas realizaciones, el tapón 1173 puede proporcionar soporte estructural a la segunda porción 1136b del tubo capilar 1136, formar una barrera en el interior de la porción distal 1126, servir como un marcador radiopaco, y/o cumplir una o varias funciones adicionales.

Con referencia a las figuras 11A y 11B, el refrigerante 106 puede salir de la cámara de expansión 143 a través de una ruta de expulsión 1134 que se extiende desde la cámara de expansión 143 a lo largo de al menos una porción

del eje 122. La ruta de expulsión 1134 puede incluir aberturas de expulsión (identificadas individualmente como 1150a a c) separadas circunferencialmente unas de otras en un segundo plano perpendicular a la longitud de la porción distal 1126 y proximales al tapón 1173. En algunas realizaciones, las posiciones circunferenciales de la primera abertura lateral 1164, el orificio de inyección 1145 y el orificio de ventilación 1165 en el primer plano pueden estar separadas con respecto a las posiciones circunferenciales de las aberturas de expulsión 1150a a c en el segundo plano. Esto puede mejorar la integridad estructural de la porción distal 1126 y/o facilitar la fabricación, entre otros beneficios.

Tal como se muestra en la figura 11A, el dispositivo 1120 puede incluir un sensor de temperatura 1138 en el interior de la porción distal 1126 próxima a las aberturas de expulsión 1150a a c y un conductor 1139 que se extiende de manera proximal desde el sensor de temperatura 1138. De manera similar, el dispositivo 1120 puede incluir un tubo de monitorización de la presión 1172 que tiene una abertura distal 1174 próxima a las aberturas de expulsión 1150a a c. La ruta de expulsión 1134 se puede extender a lo largo del eje 122 a través de un espacio alrededor del conductor 1139, del tubo de monitorización de la presión 1172 y del tubo de suministro 1132. Durante el funcionamiento, la temperatura del refrigerante 106 puede aumentar y la presión del refrigerante 106 puede disminuir a medida que el refrigerante 106 se desplaza de manera proximal desde las aberturas de expulsión 1150a a c. Por lo tanto, posicionar el sensor de temperatura 1138 y la abertura distal 1174 del tubo de monitorización de la presión 1172 lo más cerca posible de las aberturas de expulsión 1150a a c puede facilitar una medición más precisa de la temperatura y la presión en el interior de la cámara de expansión 143. La distancia entre la abertura distal 1174 del tubo de monitorización de la presión 1172 y el tapón 1173 puede estar comprendida, por ejemplo, entre aproximadamente 0,5 mm y aproximadamente 2 mm, entre aproximadamente 1 mm y aproximadamente 1,5 mm, o estar comprendida en otro rango adecuado.

En algunas realizaciones, la porción distal 1126 puede incluir al menos un miembro de refuerzo 1166 y las aberturas de expulsión 1150a a c se pueden extender a través del miembro de refuerzo 1166 para reducir o evitar una flexión o un retorcimiento no deseados de la porción distal 1126 en la región de las aberturas de expulsión 1150a a c. El miembro de refuerzo 1166 puede ser un primer miembro de refuerzo separado de manera proximal de la primera abertura lateral 1164, y la porción distal 1126 puede incluir además al menos un segundo miembro de refuerzo 1167 separado de manera distal de la primera abertura lateral 1164. Los primer y segundo miembros de refuerzo 1166, 1167 pueden ser bandas radiopacas que sirven asimismo como marcadores. En algunas realizaciones, los primero y segundo miembros de refuerzo, respectivamente, pueden estar separados de la primera abertura lateral 1164 por distancias, en general, iguales. Tal como se muestra en las figuras 11A, 11B, y 11D, los primero y segundo miembros de refuerzo 1166, 1167 pueden estar embebidos en la pared 1163 de la porción distal 1126. Por ejemplo, la pared 1163 puede incluir múltiples capas (no mostradas), y los primero y segundo miembros de refuerzo 1166, 1167 pueden estar posicionados entre dos de las capas (por ejemplo, laminados entre capas de la pared 1163).

Un método para fabricar el dispositivo 1120 de acuerdo con una realización de la presente tecnología puede incluir colocar el tubo capilar 1136 de tal manera que la primera porción 1136a del tubo capilar 1136 esté en el interior del tubo de suministro 1132 y la segunda porción 1136b del tubo capilar 1136 se extienda desde la segunda abertura lateral 1168 del tubo de suministro 1136. El tubo de suministro 1136 puede ser sellado alrededor de la primera porción 1136a del tubo capilar 1136. Por ejemplo, un espacio anular entre una pared exterior de la primera porción 1136a del tubo capilar 1136 se puede unir (por ejemplo, con adhesivo) a una pared interior del tubo de suministro 1132. El tubo de suministro 1132 y el tubo capilar 1136 pueden ser ensamblados antes o después de introducirlos en el eje 122. En algunas realizaciones, el método puede incluir dirigir el tubo capilar 1136 hacia la primera abertura lateral 1164 y sujetar la segunda porción 1136b del tubo capilar 1136 con la pared 1163 de la porción distal 1126 en la primera abertura lateral 1164. Esto puede ser útil, por ejemplo, para mantener el tubo capilar 1136 en una posición deseada antes de formar el tapón 1173.

El tapón 1173 puede ser formado introduciendo un material adhesivo a través del orificio de inyección 1145. La cantidad de material adhesivo inyectado y/o la posición del orificio de inyección 1145 pueden ser seleccionados de tal modo que el material adhesivo no fluya de manera proximal lo suficientemente lejos como para interferir con las aberturas de expulsión 1150a a c, el sensor de temperatura 1138 y/o la abertura distal 1174 del tubo de monitorización de la presión 1172. El orificio de ventilación 1165 puede permitir que el aire desplazado se escape a medida que el material adhesivo es introducido en el eje 122. Después de que se introduce el material adhesivo, la solidez del material adhesivo se puede aumentar, por ejemplo, el material adhesivo se puede curar parcial o totalmente. En algunas realizaciones, aumentar la solidez del material adhesivo puede incluir exponer el material adhesivo a luz ultravioleta. Tal como se muestra en la figura 11A, el tubo capilar 1136 puede incluir una porción en exceso 1136c (mostrada en líneas discontinuas) que se extiende más allá de la superficie exterior 1163a de la pared 1163. Después de aumentar la solidez del material adhesivo, la porción en exceso 1136c del tubo capilar 1136 puede ser eliminada para formar el extremo distal 1137. Por ejemplo, el tubo capilar 1136 puede ser cortado en un ángulo inferior, aproximadamente, a 80° (por ejemplo, comprendido entre aproximadamente 25° y aproximadamente 75°) con respecto a la longitud del tubo capilar 1136 próximo a la porción en exceso 1136c. Después de eliminar la porción en exceso 1136c del tubo capilar 1136, el método puede incluir unir el balón 142 a la porción distal 1126 de tal manera que la porción distal 1126 se extienda axialmente a través del balón 142, y la primera abertura lateral 1164 esté en el interior del balón 142.

La figura 12A es una vista lateral, en sección transversal, de un dispositivo 1220 crioterapéutico configurado de acuerdo con otra realización de la presente tecnología. La figura 12B es una vista, en sección transversal, del dispositivo crioterapéutico 1220, tomada a lo largo de la línea 12B-12B en la figura 12A. Con referencia a las figuras 12A y 12B juntas, el dispositivo crioterapéutico 1220 puede incluir un tapón 1273 que tiene una porción preformada 1293 con una forma, en general, cilíndrica, y un diámetro menor que el diámetro interior de la porción distal 1126 del eje 122. En algunas realizaciones, la porción preformada 1293 puede estar configurada para ser ensamblada con el tubo de suministro 1132 fuera del eje 122. Por ejemplo, la porción preformada 1293 puede incluir un canal 1294 configurado para recibir, al menos parcialmente, el tubo de suministro 1132. En algunos casos, la porción preformada 1293, el tubo de suministro 1132 y el tubo capilar 1136 pueden ser ensamblados fuera del eje 122 y, a continuación, empujados o traccionados a través del eje 122 hasta que la porción 1293 preformada esté en la primera abertura lateral 1164 de la porción distal 1126 o cerca de la misma. La porción preformada 1293 también puede ser colocada de tal manera que el canal 1294 esté orientado hacia la primera abertura lateral 1164, y la segunda abertura lateral 1168 del tubo de suministro 1132, en general, está alineada con la primera abertura lateral 1164. El tubo capilar 1136 puede ser empujado o traccionado a través de la segunda abertura lateral 1168 hacia (por ejemplo, a través de) la primera abertura lateral 1164. En otras realizaciones, el tubo capilar 1136 puede ser empujado o traccionado a través de la abertura terminal 1135 del tubo de suministro 1132 hacia (por ejemplo, a través de) la primera abertura lateral 1164.

El tapón 1273 puede incluir además material adhesivo 1295 (por ejemplo, material adhesivo curado o parcialmente curado) que se extiende entre la porción preformada 1293 y la superficie interior 1163b de la pared 1163. Durante el montaje, el material adhesivo 1295 puede ser introducido (por ejemplo, inyectado) a través del orificio de inyección 1145 y, a continuación, ser curado, al menos parcialmente, (por ejemplo, utilizando luz ultravioleta) para fijar la porción preformada 1293 en el interior de la porción distal 1126. El material adhesivo 1295 puede extenderse parcial o completamente alrededor de la circunferencia de la porción preformada 1293. En algunas realizaciones, la acción capilar puede contribuir a la distribución del material adhesivo 1295 alrededor de la porción preformada 1293. Por consiguiente, la viscosidad no curada del material adhesivo 1295 puede ser seleccionada, al menos en parte, para facilitar la distribución capilar. El material adhesivo 1295 también se puede extender hacia el interior del canal 1294, hacia el interior de la abertura terminal 1135 del tubo de suministro 1132, y/o hacia el interior de la primera abertura lateral 1164 de la porción distal 1126 del tubo alrededor del tubo capilar 1136. Además de fijar el tapón 1273 en el interior de la porción distal 1126, el material adhesivo 1295 puede fijar el tubo de suministro 1132 a la porción preformada 1273, fijar el tubo de suministro 1132 a la porción distal 1126, soportar el tubo capilar 1136 entre el tubo de suministro 1132 y la primera abertura lateral 1164, y/o soportar el tubo capilar 1136 en el interior de la primera abertura lateral 1164.

La figura 12C es una vista, en perspectiva, de la porción preformada 1293 aislada. Tal como se muestra en la figura 12C, el canal 1294 se puede extender desde un extremo de la porción preformada 1293 hasta el extremo opuesto a lo largo de una ruta, en general, paralela a la longitud de la porción preformada 1293. En otras realizaciones, la porción preformada 1293 puede tener otras configuraciones adecuadas. Las figuras 12D y 12E son vistas, en perspectiva, de porciones preformadas 1293', 1293'' de tapones configurados de acuerdo con realizaciones adicionales de la presente tecnología. Tal como se muestra en la figura 12D, la porción preformada 1293' puede incluir un canal 1294' que se extiende solo parcialmente a lo largo de la longitud de la porción preformada 1293'. Esta configuración, por ejemplo, puede facilitar un posicionamiento consistente del tubo de suministro (no mostrado) con respecto a la porción preformada 1293', por ejemplo, cuando la abertura terminal del tubo de suministro se apoya en el extremo distal del canal 1294'. Tal como se muestra en la figura 12E, la porción preformada 1293'' puede incluir un canal 1294'' que tiene una primera porción 1294a'', que se extiende internamente a través de la totalidad o de una porción de la longitud de la porción preformada 1293'', y está configurada para recibir el tubo de suministro (no mostrado), y una segunda porción 1294b'', que se extiende lateralmente desde la primera porción 1294a'' y está configurada para recibir el tubo capilar (no mostrado). Esta configuración, por ejemplo, puede facilitar el posicionamiento central del tubo de suministro en el interior de la porción distal del eje. También son posibles una variedad de configuraciones adicionales adecuadas de porciones preformadas.

En algunas realizaciones, la porción preformada 1293 puede facilitar la fabricación del dispositivo. Por ejemplo, la porción preformada 1293 puede soportar y/o posicionar el tubo capilar 1136 para facilitar la extracción del tubo capilar 1136 hacia (por ejemplo, a través de) la primera abertura lateral 1164. La utilización de la porción preformada 1293 de esta manera puede reducir la probabilidad de que la manipulación del tubo capilar 1136 provoque el doblado del tubo capilar 1136. Además, con referencia a la figura 11A, en algunos casos, puede ser útil colocar el tubo de monitorización de la presión 1172 antes de introducir material adhesivo para formar el tapón 1173. Sin embargo, esto puede dificultar el control de la separación entre la abertura distal 1174 del tubo de monitorización de la presión 1172 y el tapón 1173. En contraste, con referencia de nuevo a las figuras 12A a 12B, el material adhesivo 1295 puede estar, en general, contenido en el interior del espacio entre la porción preformada 1293 y la superficie interior 1163b de la pared 1163. De este modo, la introducción del material adhesivo 1295 después del posicionamiento del tubo de monitorización de la presión 1172 puede tener poco o ningún efecto en la separación entre la abertura distal 1174 del tubo de monitorización de la presión 1172 y el tapón 1273.

Realizaciones adicionales

- Las características de los componentes del dispositivo crioterapéutico descrito anteriormente e ilustrado en las figuras 1 a 12E pueden ser modificadas para formar realizaciones adicionales configuradas de acuerdo con la presente tecnología. Por ejemplo, el dispositivo crioterapéutico 820 ilustrado en las figuras 8A a 8B y otros dispositivos crioterapéuticos descritos anteriormente e ilustrados en las figuras 1 a 7B sin miembros guía pueden incluir miembros guía que se extiendan cerca o a través de las porciones distales de los balones. De manera similar, los dispositivos crioterapéuticos descritos anteriormente e ilustrados en las figuras 1 a 8B pueden incluir miembros de control configurados para recibir alambres de control (por ejemplo, alambres de tracción). Se puede utilizar un alambre de control, por ejemplo, para controlar (por ejemplo, desviar, inclinar, posicionar o dirigir) un conjunto de refrigeración, un aplicador u otro componente del dispositivo crioterapéutico desde el exterior de la vasculatura.
- Las características de los componentes del dispositivo crioterapéutico descrito anteriormente también pueden ser intercambiadas para formar realizaciones adicionales de la presente tecnología. Por ejemplo, la bobina de paso abierto 890 del conjunto de refrigeración 830 ilustrado en la figura 8A puede ser incorporada al conjunto de refrigeración 630 que se muestra en la figura 6 o al conjunto de refrigeración 730 mostrado en las figuras 7A a 7B.

Anatomía y fisiología relacionadas

- 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 a nivel basal (llamado tono simpático) y se vuelve más activo en momentos de estrés. Al igual que otras partes del sistema nervioso, el SNS funciona a través de una serie de neuronas interconectadas. Las neuronas simpáticas a menudo se consideran parte del sistema nervioso periférico, aunque muchas se encuentran en el interior del sistema nervioso central (SNC). Las neuronas simpáticas de la médula espinal (que forman parte del SNC) se comunican con las neuronas simpáticas periféricas a través de una serie de ganglios simpáticos. En el interior de los ganglios, las neuronas simpáticas de la médula espinal se unen a las neuronas simpáticas periféricas a través de 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 en el interior de los ganglios simpáticos, las neuronas simpáticas preganglionares liberan acetilcolina, un mensajero químico que se une y activa los receptores de acetilcolina nicotínica en neuronas posganglionares. En respuesta a este estímulo, las neuronas posganglionares liberan principalmente noradrenalina (norepinefrina). La activación prolongada puede provocar la liberación de adrenalina de la médula suprarrenal.
- Una vez liberada, la norepinefrina se une 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 SNS es responsable de la regulación hacia arriba y hacia abajo 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 características fisiológicas tan diversas como el diámetro de la pupila, la motilidad intestinal y la salida de orina. Esta respuesta también se conoce como la respuesta simpático-suprarrenal 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 noradrenalina de menor alcance (norepinefrina). Por lo tanto, esta respuesta, que actúa principalmente sobre el sistema cardiovascular, está mediada directamente a través de los impulsos transmitidos a través del SNS, e indirectamente, a través de las catecolaminas secretadas por la médula suprarrenal.
- La Ciencia, típicamente, considera al SNS como un sistema automático de regulación, es decir, funciona sin la intervención del pensamiento consciente. Algunos teóricos de la evolución sugieren que el SNS funcionó en organismos tempranos para mantener la supervivencia, ya que el SNS es el responsable de preparar al cuerpo para la acción. Un ejemplo de esta preparación es en los momentos antes de despertarse, en los que el flujo de salida simpático aumenta espontáneamente en la preparación para la acción.

1. La cadena simpática

- Tal como se muestra en la figura 13, el SNS proporciona una red de nervios que le permite al cerebro comunicarse con el cuerpo. Los nervios simpáticos se originan en el interior de la columna vertebral, hacia la mitad de la médula espinal en la columna de células intermediolaterales (o cuerno 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 radícula/raíz anterior. Pasan cerca del ganglio espinal (sensorial), donde entran en la raíz anterior de los nervios espinales. Sin embargo, a diferencia de la inervación somática, se separan rápidamente a través de conectores de ramas blancas que se conectan a los ganglios paravertebrales (que se encuentran cerca de la columna vertebral) o a los ganglios prevertebrales (que se encuentran cerca de la bifurcación aórtica) que se extienden a lo largo de la columna vertebral.

Para llegar a los órganos y glándulas objetivo, los axones recorren largas distancias en el cuerpo. Muchos axones transmiten su mensaje a una segunda célula por medio de transmisión sináptica. La primera célula (la célula presináptica) envía un neurotransmisor a través de la fisura sináptica (el espacio entre el axón terminal de la primera célula y la dendrita de la segunda célula), donde activa la segunda célula (la célula postsináptica). A continuación, el mensaje se propaga al destino final.

En el SNS y otras redes neuronales del sistema nervioso periférico, estas sinapsis están situadas en sitios llamados ganglios, tal como se mencionó anteriormente. La célula que envía su fibra a un ganglio se llama célula preganglionar, mientras que la célula cuya fibra sale del ganglio se llama célula posganglionar. Tal como se mencionó anteriormente, las células preganglionares del SNS están situadas 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

Tal como muestra la figura 14, el riñón está inervado por el plexo renal PR, que está íntimamente asociado con la arteria renal. El plexo renal PR es un plexo autónomo que rodea la arteria renal y está embebido en el interior de la adventicia de la arteria renal. El plexo renal PR se extiende a lo largo de la arteria renal hasta que llega a la sustancia del riñón. Las fibras que contribuyen al plexo renal PR se originan en el ganglio celíaco, el ganglio mesentérico superior, el ganglio aórtico-renal y el plexo aórtico. El plexo renal PR, también conocido como nervio renal, está compuesto predominantemente de componentes simpáticos. No hay ninguna (o al menos es muy pequeña) inervación parasimpática del riñón.

Los cuerpos de las células neuronales preganglionares están situados en la columna de células intermediolaterales de la médula espinal. Los axones preganglionares pasan a través de los ganglios paravertebrales (no establecen sinapsis) para convertirse en el nervio esplácnico menor, el nervio esplácnico inferior, el primer nervio esplácnico lumbar y el segundo nervio esplácnico lumbar, y van hasta 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 PR y se distribuyen hasta la vasculatura renal.

3. Actividad neuronal simpática renal

Los mensajes son transportados a través del SNS en un flujo bidireccional. Los mensajes eferentes pueden provocar cambios simultáneos en diferentes partes del cuerpo. Por ejemplo, el SNS puede acelerar la frecuencia cardíaca; ensanchar los pasos bronquiales; disminuir la motilidad (movimiento) del intestino grueso; constriñen los vasos sanguíneos; aumentan la peristalsis en el esófago; causan dilatación de la pupila, causan piloerección (es decir, piel de gallina), causan transpiración (es decir, sudoración) y elevan la presión sanguínea. Los mensajes aferentes llevan señales desde varios órganos y receptores sensoriales en el cuerpo a otros órganos y, particularmente, al cerebro.

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

Tal como se mencionó anteriormente, el sistema nervioso simpático renal se ha identificado como un importante contribuyente a la compleja fisiopatología de la hipertensión, estados de sobrecarga de volumen (tales como la insuficiencia cardíaca) y la enfermedad renal progresiva, tanto de manera experimental como en seres humanos. Los estudios que emplean la metodología de dilución de un radiotrazador para medir el desbordamiento de norepinefrina (NE) de los riñones al plasma revelaron un aumento en las tasas de desbordamiento de NE en pacientes con hipertensión esencial, particularmente en sujetos hipertensos jóvenes, que junto con el aumento de NE en el corazón es consistente con el perfil hemodinámico que, en general, se observa en la hipertensión temprana, y se caracteriza por un aumento de la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco y la resistencia renovascular. Ahora se sabe que la hipertensión esencial suele ser neurogénica, a menudo acompañada de una hiperactividad pronunciada del SNS.

La activación de la actividad del nervio simpático cardio-renal es aún más pronunciada en la insuficiencia cardíaca, tal como lo demuestra un aumento exagerado del desbordamiento de NE desde el corazón y los riñones hasta el plasma en este grupo de pacientes. En línea con esta idea, está la reciente demostración de un fuerte valor predictivo negativo de la activación simpática renal en la mortalidad por todas las causas y el trasplante de corazón en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, que es independiente de la actividad simpática general, la tasa de filtración glomerular y la fracción de la eyección del ventrículo izquierdo. Estos hallazgos apoyan la idea de que los regímenes de tratamiento que están diseñados para reducir la estimulación simpática renal tienen el potencial de mejorar la supervivencia en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Tanto la enfermedad renal crónica como la terminal se caracterizan por una mayor activación nerviosa simpática. En pacientes con enfermedad renal en estado terminal, se ha demostrado que los niveles plasmáticos de norepinefrina por encima de la media predicen tanto la muerte por cualquier causa como la muerte por enfermedad cardiovascular. Esto también es cierto para los pacientes que sufren de nefropatía diabética o de contraste. Existe evidencia convincente que sugiere que las señales aferentes sensoriales que se originan en los riñones enfermos contribuyen de manera importante a iniciar y mantener un flujo simpático central elevado en este grupo de pacientes. Esto facilita la aparición de consecuencias adversas bien conocidas del exceso de actividad simpática crónica, tales como la hipertensión, la hipertrofia ventricular izquierda, las arritmias ventriculares, la muerte súbita cardíaca, la resistencia a la insulina, la diabetes y el síndrome metabólico.

(i) Actividad de los nervios eferentes simpáticos renales

Los nervios simpáticos a los riñones terminan en los vasos sanguíneos, el aparato yuxtaglomerular y los túbulos renales. La estimulación de los nervios simpáticos renales provoca un aumento de la liberación de renina, un aumento de la reabsorción de sodio (Na⁺) y una reducción del flujo sanguíneo renal. Estos componentes de la regulación neuronal de la función renal se estimulan considerablemente en los estados de enfermedad caracterizados por un tono simpático elevado, y contribuyen claramente al aumento de la presión arterial en pacientes hipertensos. La reducción del flujo sanguíneo renal y la velocidad de filtración glomerular como resultado de la estimulación eferente simpática renal es, probablemente, una piedra angular de la pérdida de la función renal en el síndrome cardio-renal, que es la disfunción renal como una complicación progresiva de la insuficiencia cardíaca crónica, con un 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, bloqueadores beta (destinados a reducir la liberación de renina), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores de receptores (diseñados para bloquear la acción de la angiotensina II y la activación de la aldosterona como consecuencia de la liberación de renina) y diuréticos (destinados a contrarrestar la retención de sodio y agua mediada por el sistema simpático renal). Sin embargo, las estrategias farmacológicas actuales tienen limitaciones importantes, que incluyen una eficacia limitada, problemas de compatibilidad, efectos secundarios y otros.

(ii) Actividad de los nervios aferentes sensoriales renales

Los riñones se comunican con estructuras integrales en el SNC a través de los nervios aferentes sensoriales. Varias formas de "insuficiencia renal" pueden inducir la activación de señales aferentes sensoriales. Por ejemplo, la isquemia renal, la reducción del volumen sistólico o del flujo sanguíneo renal o la abundancia de la enzima adenosina pueden desencadenar la activación de la comunicación neuronal aferente. Tal como se muestra en las figuras 15A y 15B, esta comunicación aferente puede ser desde el riñón al cerebro o desde un riñón al otro riñón (a través del SNC). Estas señales aferentes están integradas centralmente y pueden resultar en un aumento del flujo simpático. Este impulso simpático se dirige hacia los riñones, activando de este modo el RAAS e induciendo una mayor secreción de renina, retención de sodio, retención de volumen y vasoconstricción. La hiperactividad simpática central afecta asimismo a otros órganos y estructuras corporales inervadas por nervios simpáticos, tales como el corazón y la vasculatura periférica, lo que produce los efectos adversos descritos de activación simpática, varios aspectos de los cuales contribuyen también al aumento de la presión arterial.

La fisiología, por lo tanto, sugiere que (i) la modulación del tejido con nervios simpáticos eferentes reducirá la liberación inapropiada de renina, la retención de sal y la reducción del flujo sanguíneo renal, y (ii) la modulación del tejido con nervios sensoriales aferentes reducirá la contribución sistémica a la hipertensión y a otras enfermedades asociadas con un aumento del tono simpático central por medio de su efecto directo sobre el hipotálamo posterior y 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 órganos adicionales inervados de manera simpática, tales como el corazón y la vasculatura.

B. Beneficios clínicos adicionales de la denervación renal

Tal como se proporcionó anteriormente, la denervación renal es probable que sea valiosa en el tratamiento de varias afecciones 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 retención inadecuada de líquidos en la insuficiencia cardíaca, el síndrome cardio-renal y la muerte súbita. Puesto que la reducción de las señales neuronales aferentes contribuye a la reducción sistémica del tono/impulso simpático, la denervación renal también podría ser útil en el tratamiento de otras afecciones asociadas con la hiperactividad simpática sistémica. Por consiguiente, la denervación renal también puede beneficiar a otros órganos y estructuras corporales inervadas por nervios simpáticos, incluidos los identificados en la figura 13. Por ejemplo, tal como se explicó anteriormente, una reducción en el impulso simpático central puede reducir la resistencia a la insulina que afecta a las personas con síndrome metabólico y diabetes tipo II. Además, los pacientes con osteoporosis también se activan de manera simpática y también pueden beneficiarse de la sub-regulación del impulso simpático que acompaña a la denervación renal.

C. Conseguir acceso intravascular a la arteria renal

De acuerdo con la presente tecnología, la neuromodulación del plexo renal PR izquierdo y/o derecho, que está íntimamente asociado con la arteria renal izquierda y/o derecha, se puede conseguir mediante un acceso intravascular. Tal como se muestra en la figura 16A, 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 hacia las arterias renales izquierda y derecha. Por 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.

Tal como se muestra en la figura 16B, la sangre se acumula en las venas y regresa al corazón, a través de las venas femorales hacia las venas ilíacas y la vena cava inferior. La vena cava inferior se ramifica hacia las venas renales izquierda y derecha. Por encima de las venas renales, la vena cava inferior sube para llevar la sangre hacia la aurícula derecha del corazón. Desde la aurícula derecha, la sangre es bombeada a través del ventrículo derecho hacia los pulmones, donde se oxigena. Desde los pulmones, la sangre oxigenada es transportada a la aurícula izquierda. Desde la aurícula izquierda, la sangre oxigenada es transportada por el ventrículo izquierdo de nuevo hacia la aorta.

Tal como se describirá con mayor detalle más adelante, se puede acceder a la arteria femoral e introducir una cánula en la base del triángulo femoral justo por debajo del punto medio del ligamento inguinal. Se puede introducir un catéter por vía percutánea en la arteria femoral a través de este sitio de acceso, pasar a través de la arteria ilíaca y la aorta, y colocarlo en la arteria renal izquierda o derecha. Esto comprende una vía intravascular que ofrece un acceso mínimamente invasivo a una arteria renal respectiva y/o a otros vasos sanguíneos renales.

La región de la muñeca, el 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 casos seleccionados. Los catéteres introducidos a través de estos puntos de acceso pueden ser pasados a través de la arteria subclavia en el lado izquierdo (o a través de las arterias subclavia y braquiocefálica en el lado derecho), a través del arco aórtico, por la aorta descendente y hacia las arterias renales, utilizando una técnica angiográfica estándar.

D. Propiedades y características de la vasculatura renal

Puesto que la neuromodulación del plexo renal PR izquierdo y/o derecho se puede conseguir mediante las realizaciones de la presente tecnología a través de un acceso intravascular, las propiedades y características de la vasculatura renal pueden imponer restricciones y/o informar al diseño de aparatos, sistemas y métodos para conseguir dicha neuromodulación renal. Algunas de estas propiedades y características pueden variar en la población de pacientes y/o en un paciente específico a lo largo del tiempo, así como en respuesta a estados de enfermedad, tales como la hipertensión, la enfermedad renal crónica, la enfermedad vascular, la enfermedad renal terminal, la resistencia a la insulina, la diabetes, el síndrome metabólico, etc. Estas propiedades y características, tal como se explica en este documento, pueden influir en la eficacia del procedimiento y en el diseño específico del dispositivo intravascular. Propiedades de interés pueden incluir, por ejemplo, propiedades de materiales/mecánicas, espaciales, fluidodinámicas/hemodinámicas y/o termodinámicas.

Tal como se explicó previamente, un catéter puede ser hecho avanzar por vía percutánea hacia la arteria renal izquierda o derecha a través de una vía intravascular mínimamente invasiva. Sin embargo, un acceso a la arteria renal mínimamente invasivo puede ser difícil, por ejemplo, debido a que, en comparación con otras arterias a las que se accede habitualmente mediante la utilización de catéteres, las arterias renales suelen ser extremadamente tortuosas, pueden tener un diámetro relativamente pequeño y/o pueden tener una longitud relativamente corta. Además, la aterosclerosis arterial renal es común en muchos pacientes, particularmente en aquellos con enfermedad cardiovascular. La anatomía de la arteria renal también puede variar significativamente de un paciente a otro, lo que complica aún más un 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 la placa aterosclerótica, así como en el ángulo de despegue con el que una arteria renal se ramifica desde la aorta. Los aparatos, sistemas y métodos para conseguir la neuromodulación renal a través del acceso intravascular pueden tener en cuenta estos y otros aspectos de la anatomía de la arteria renal y su variación en la población de pacientes cuando se accede de manera mínimamente invasiva a una arteria renal.

Además de complicar el acceso a la arteria renal, los detalles específicos de la anatomía renal complican asimismo el establecimiento de un contacto estable entre el aparato de neuromodulación y una superficie o pared de la cavidad de una arteria renal. Cuando el aparato de neuromodulación incluye un dispositivo crioterapéutico, un posicionamiento constante, una fuerza de contacto apropiada aplicada por el dispositivo crioterapéutico a la pared del vaso, y la adhesión entre el aplicador de crioterapia y la pared del vaso puede ser importante para la previsibilidad. Sin embargo, la navegación puede verse obstaculizada por el estrecho espacio en el interior de una arteria renal, así como por la tortuosidad de la arteria. Además, el establecimiento de un contacto constante se puede complicar con el movimiento del paciente, la respiración y/o el ciclo cardíaco, ya que estos factores pueden

causar un movimiento importante de la arteria renal en relación con la aorta, y el ciclo cardíaco puede distender de manera transitoria la arteria renal (es decir, provocar en la pared de la arteria un movimiento pulsátil).

Después de acceder a una arteria renal y de facilitar el contacto estable entre un aparato de neuromodulación y la superficie de la cavidad de la arteria, los nervios en la adventicia de la arteria y alrededor de la misma pueden ser modulados a través del aparato de neuromodulación. La aplicación efectiva del tratamiento térmico desde 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 muy vulnerables a las lesiones por temperatura. Tal como se explica con mayor detalle a continuación, el grosor de la íntima-media que separa la cavidad del vaso de su adventicia significa que los nervios renales objetivo pueden estar separados milímetros de la superficie de la cavidad de la arteria. Se puede suministrar suficiente energía o eliminar el calor de los nervios renales objetivo para modular los nervios renales objetivo sin enfriar o calentar excesivamente la pared del vaso en la medida en que la pared está congelada, desecada o potencialmente afectada de otro modo en una medida no deseable. Una potencial complicación clínica asociada con el calentamiento excesivo es la formación de trombos debido a la coagulación de la sangre que fluye a través de la arteria. Dado que este trombo puede causar un infarto renal, lo que causa un daño irreversible al riñón, el tratamiento térmico desde el interior de la arteria renal se puede aplicar con cuidado. Por consiguiente, la compleja mecánica de los fluidos y las condiciones termodinámicas presentes en la arteria renal durante el tratamiento, particularmente aquellas que pueden afectar a la dinámica de transferencia de calor en el sitio 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 refrigeración) desde el interior de la arteria renal.

El aparato de neuromodulación también puede ser configurado para permitir un posicionamiento y un reposicionamiento ajustables de un elemento de suministro de energía en el interior 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, puesto que los nervios renales pueden estar separados circunferencialmente alrededor de una arteria renal. En algunas situaciones, la lesión de círculo completo que puede resultar de un tratamiento circunferencial continuo puede estar potencialmente relacionada con la estenosis de la arteria renal. Por lo tanto, la formación de lesiones más complejas a lo largo de una dimensión longitudinal de la arteria renal a través de los dispositivos crioterapéuticos y/o del reposicionamiento del aparato de neuromodulación en múltiples ubicaciones de tratamiento puede ser deseable. Sin embargo, se debe tener en cuenta que el beneficio de crear una ablación circunferencial puede superar el potencial de la estenosis de la arteria renal, o bien, el riesgo puede ser mitigado con ciertas realizaciones o en ciertos pacientes, y crear una ablación circunferencial podría ser un objetivo. Adicionalmente, un posicionamiento y un reposicionamiento variables del aparato de neuromodulación pueden resultar útiles en circunstancias en las que la arteria renal es particularmente tortuosa, o cuando hay vasos de rama proximal fuera del vaso principal de la arteria renal, lo que dificulta el tratamiento en ciertos lugares. La manipulación de un dispositivo en una arteria renal también puede considerar una lesión mecánica impuesta por el dispositivo en la arteria renal. El movimiento de un dispositivo en una arteria, por ejemplo, al introducir, manipular, negociar curvas, etc., puede contribuir a la disección, perforación, devastación de la íntima o rotura de la lámina elástica interior.

El flujo sanguíneo a través de una arteria renal puede ser temporalmente ocluido durante un corto espacio de tiempo con complicaciones mínimas o sin complicaciones. Sin embargo, en algunos casos se puede evitar la oclusión durante un período de tiempo importante para evitar lesiones al riñón, tales como la isquemia. Puede ser beneficioso evitar la oclusión completa o, si la oclusión es beneficiosa, limitar la duración de la oclusión, por ejemplo, a un espacio de tiempo comprendido entre 2 minutos y 5 minutos.

En base a las dificultades descritas anteriormente de (1) intervención de la arteria renal, (2) colocación constante y estable del elemento de tratamiento contra la pared del vaso, (3) aplicación efectiva del tratamiento a través de la pared del vaso, (4) posicionamiento y reposicionamiento potencial del aparato de tratamiento para permitir múltiples ubicaciones de tratamiento, y (5) evitar o limitar la duración de la oclusión del flujo sanguíneo, diversas propiedades independientes y dependientes de la vasculatura renal que pueden ser de interés incluyen, por ejemplo, (a) el diámetro del vaso, la longitud del vaso, el grosor de la íntima-media, el coeficiente de fricción y la tortuosidad; (b) la distensibilidad, la rigidez y el módulo de elasticidad de la pared del vaso; (c) la velocidad sistólica máxima, diastólica final del flujo sanguíneo, así como la velocidad máxima sistólica-diastólica media del flujo sanguíneo, y el caudal volumétrico medio/máximo del flujo sanguíneo; (d) la capacidad térmica específica de la sangre y/o de la pared del vaso, la conductividad térmica de la sangre y/o de la pared del vaso, y/o la convectividad térmica del flujo sanguíneo que pasa por el sitio de tratamiento de la pared del vaso y/o la transferencia de calor por radiación; (e) el movimiento de la arteria renal con respecto a la aorta, inducido por la respiración, el movimiento del paciente y/o el carácter pulsátil del flujo sanguíneo; y (f) el ángulo de despegue de una arteria renal con respecto a la aorta. Estas propiedades se explicarán con mayor detalle con respecto a las arterias renales. Sin embargo, dependiendo de los aparatos, sistemas y métodos utilizados para conseguir la neuromodulación renal, dichas propiedades de las arterias renales también pueden guiar y/o restringir las características de diseño.

Tal como se señaló anteriormente, un aparato posicionado en el interior de una arteria renal puede adaptarse a la geometría de la arteria. El diámetro del vaso de la arteria renal, D_{RA} , típicamente está en un rango comprendido entre aproximadamente 2 mm y 10 mm, teniendo la mayoría de la población de pacientes un D_{RA} comprendido entre

aproximadamente 4 mm y aproximadamente 8 mm y con un promedio de aproximadamente 6 mm. La longitud del vaso de la arteria renal, L_{RA} , entre su orificio en la unión aorta/arteria renal y sus ramificaciones distales, en general, está en un rango comprendido entre aproximadamente 5 mm y 70 mm, y una porción significativa de la población de pacientes está en un rango comprendido entre aproximadamente 20 mm y 50 mm. Puesto que el plexo renal objetivo está incrustado en el interior de la adventicia de la arteria renal, el grosor compuesto íntima - media, IMT, (es decir, la distancia radial hacia el exterior desde la superficie de la cavidad de la arteria hasta la adventicia que contiene las estructuras neuronales objetivo) también es notable y, en general, se encuentra en un rango comprendido entre aproximadamente 0,5 mm y 2,5 mm, con un promedio de aproximadamente 1,5 mm. Aunque una cierta profundidad de tratamiento puede ser importante para llegar a las fibras neuronales objetivo, el tratamiento no suele ser demasiado profundo (por ejemplo, el tratamiento puede ser inferior a aproximadamente 5 mm desde la pared interior de la arteria renal) para evitar un tejido 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 el carácter pulsátil del flujo sanguíneo. El riñón de un paciente, que está situado en el extremo distal de la arteria renal, puede desplazarse hasta 10,16 cm (cuatro pulgadas) cranealmente con la excursión respiratoria. Esto puede provocar un movimiento importante en la arteria renal que conecta la aorta y el riñón. En consecuencia, el aparato de neuromodulación puede tener un único equilibrio de rigidez y flexibilidad para mantener el contacto entre un aplicador de crioterapia u otro elemento de tratamiento térmico y la pared del vaso durante los ciclos de respiración. Además, el ángulo de despegue entre la arteria renal y la aorta puede variar significativamente entre los pacientes, y también puede variar dinámicamente en el interior de un paciente (por ejemplo, debido al movimiento del riñón). El ángulo de despegue, en general, puede estar en un rango comprendido entre aproximadamente 30° y 135°.

Las realizaciones anteriores de dispositivos crioterapéuticos están configuradas para posicionar con precisión los aplicadores de crioterapia en la arteria renal y/o el orificio renal y/o cerca de los mismos, por medio de un acceso femoral, un acceso transradial u otro acceso vascular adecuado. En cualquiera de las realizaciones anteriores descritas anteriormente con referencia a las figuras 1 a 12E, los balones individuales pueden ser configurados para ser inflados hasta diámetros comprendidos entre aproximadamente 3 mm y aproximadamente 8 mm, y los balones múltiples, si están presentes, pueden estar configurados conjuntamente para ser inflados hasta diámetros comprendidos entre aproximadamente 3 mm y aproximadamente 8 mm, y en varias realizaciones, entre 4 mm y 8 mm. Adicionalmente, en cualquiera de las realizaciones mostradas y descritas en el presente documento con referencia a las figuras 1 a 12E, los balones pueden tener individual y/o colectivamente una longitud comprendida entre aproximadamente 3 mm y aproximadamente 15 mm, y, en varias realizaciones, de aproximadamente 5 mm. Por ejemplo, varias realizaciones específicas de los dispositivos mostrados en las figuras 1 a 12E puede tener un balón de 5 mm de longitud que está configurado para ser inflado hasta un diámetro comprendido entre 4 mm y 8 mm. El eje de los dispositivos descritos anteriormente con referencia a cualquiera de las realizaciones mostradas en las figuras 1 a 12E puede estar dimensionado para que quepa en el interior de una funda de 2 mm de diámetro (6 Fr), tal como un tamaño de eje de 1,33 mm de diámetro (4 Fr).

Conclusión

Las descripciones detalladas anteriormente de las realizaciones de la tecnología no pretenden ser exhaustivas o limitar la tecnología a la información precisa descrita anteriormente. Aunque anteriormente se han descrito realizaciones específicas de la tecnología y ejemplos de la misma con fines ilustrativos, son posibles diversas modificaciones equivalentes dentro del alcance de la tecnología, tal como reconocerán los expertos en la técnica relevante. Por ejemplo, aunque las etapas se presentan en un orden dado, realizaciones alternativas pueden llevar a cabo las etapas en un orden diferente. Las diversas realizaciones descritas en el presente documento también pueden ser combinadas para proporcionar realizaciones adicionales.

A partir de lo anterior, se apreciará que las realizaciones específicas de la tecnología se han descrito en el presente documento con fines ilustrativos, pero las estructuras y funciones bien conocidas no se han mostrado o descrito en detalle, para evitar oscurecer innecesariamente la descripción de las realizaciones de la tecnología. Cuando el contexto lo permite, los términos en singular o plural también pueden incluir el término en plural o en singular, respectivamente.

Además, a menos que la palabra "o" esté expresamente limitada a significar solo un elemento exclusivo de los otros elementos en referencia a una lista de dos o más elementos, entonces la utilización de "o" en dicha lista debe ser interpretada como que incluye (a) cualquier elemento individual en la lista, (b) todos los elementos en la lista, o (c) cualquier combinación de los elementos de la lista. Adicionalmente, el término "que comprende" se utiliza para indicar que incluye al menos la característica mencionada o las características mencionadas, de tal manera que no se excluye cualquier número mayor de la misma característica y/o tipos adicionales de otras características. También se apreciará que las realizaciones específicas se han descrito en el presente documento con fines ilustrativos, pero que se pueden realizar diversas modificaciones sin desviarse de la tecnología. Además, aunque las ventajas asociadas con ciertas realizaciones de la tecnología se han descrito en el contexto de esas realizaciones, otras realizaciones también pueden presentar dichas ventajas, y no todas las realizaciones necesitan necesariamente mostrar dichas ventajas para encontrarse dentro del alcance de la tecnología. Por consiguiente, la

descripción y la tecnología asociada pueden abarcar otras realizaciones que no se muestran o describen expresamente en el presente documento.

REIVINDICACIONES

1. Dispositivo crioterapéutico (120, 620), que comprende:
 un eje alargado (122), que tiene una porción distal (126, 626), en el que el eje está configurado para situar la porción distal de manera intravascular en un sitio de tratamiento en una arteria renal u orificio renal o cerca de los mismos;
- 5 una cavidad de suministro (632), alojada en el interior de al menos una porción del eje y configurada para transportar refrigerante a lo largo del eje hasta la porción distal, teniendo la cavidad de suministro una abertura terminal (635) a través de la cual el refrigerante puede fluir desde la cavidad de suministro hacia el interior de la porción distal;
 un conjunto de refrigeración (130, 630), en la porción distal del eje, teniendo el conjunto de refrigeración un estado de suministro y un estado desplegado, e incluyendo el conjunto de refrigeración
- 10 un aplicador (140), que tiene una cámara de expansión (143), en el que la porción distal se extiende axialmente a través de la cámara de expansión; y
 un distribuidor (640) posicionado en un extremo distal del conjunto de refrigeración, en el que el distribuidor está en comunicación fluida con la abertura del terminal, y en el que el distribuidor incluye una pluralidad de primeros orificios (646) separados radialmente entre sí alrededor del eje y a través de los cuales el refrigerante (106) puede fluir desde la abertura del terminal hacia la cámara de expansión;
- 15 una ruta de expulsión (634) que se extiende desde la cámara de expansión a lo largo de al menos una porción del eje, incluyendo la ruta de expulsión una pluralidad de segundos orificios (650) próximos a los primeros orificios y separados radialmente entre sí alrededor del eje y a través de los cuales puede fluir refrigerante desde la cámara de expansión; y
- 20 una barrera interna (644), configurada para sellar el eje en una posición intermedia entre la abertura terminal y la pluralidad de segundos orificios, en el que la pluralidad de primeros orificios están radialmente desviados con respecto a la pluralidad de segundos orificios.
2. El dispositivo crioterapéutico según la reivindicación 1, en el que la desviación es una de 90°, 60°, 45° y 30°.
3. El dispositivo crioterapéutico según la reivindicación 1, que comprende además una junta distal (642) en un extremo del eje (628).
- 25 4. El dispositivo crioterapéutico según la reivindicación 1, que comprende además una punta atraumática (150) en un extremo del eje.
5. El dispositivo crioterapéutico según la reivindicación 1, que comprende además un soporte de eje en la porción distal.
- 30 6. El dispositivo crioterapéutico según la reivindicación 5, en el que el soporte del eje está posicionado circunferencialmente alrededor del eje en un plano perpendicular al eje y circunyacente al menos a uno de los primeros orificios y segundos orificios.
7. El dispositivo crioterapéutico según la reivindicación 5, en el que el soporte del eje incluye material radiopaco (152) y en el que al menos uno de los primero y segundo orificios se extiende a través del material radiopaco.
- 35 8. El dispositivo crioterapéutico según la reivindicación 5, en el que el soporte del eje incluye un soporte de bobina de paso abierto (890) que rodea una porción de la porción distal, y en el que la porción incluye al menos uno de los primero y segundo orificios.
9. El dispositivo crioterapéutico según la reivindicación 8, en el que los primeros orificios tienen un primer diámetro y los segundos orificios tienen un segundo diámetro, y en el que el soporte de la bobina de paso abierto es un alambre que tiene un diámetro de alambre menor que los primero y segundo diámetros.
- 40 10. El dispositivo crioterapéutico según la reivindicación 1, que comprende además una cavidad de monitorización de la presión que se extiende a lo largo de al menos una porción del eje y que tiene una abertura distal en comunicación fluida con la cámara de expansión, en el que la abertura distal está alineada en sección transversal con al menos uno de los segundos orificios.
- 45 11. El dispositivo crioterapéutico según la reivindicación 1, que comprende además un sensor de monitorización de la temperatura (638) alineado en sección transversal con al menos uno de los segundos orificios.
12. El dispositivo crioterapéutico según la reivindicación 11, en el que el sensor de monitorización de la temperatura es un termopar, y en el que el termopar tiene una porción distal alineado en sección transversal con al menos uno de los segundos orificios y en el que un conductor de termopar se extiende a lo largo de al menos una porción del eje.

- 5 13. El dispositivo crioterapéutico según la reivindicación 1, que comprende además un tubo capilar (636) que tiene un extremo del tubo proximal y un extremo del tubo distal, estando posicionado el tubo capilar en la abertura terminal de la cámara de suministro, en el que el tubo capilar está configurado para recibir refrigerante a través del extremo del tubo proximal desde la abertura del terminal, y liberar refrigerante a través del extremo del tubo distal hacia la porción distal del eje, en el que la abertura del terminal típicamente tiene un diámetro del terminal, y en el que el extremo del tubo distal tiene un diámetro del extremo del tubo menor que el diámetro del terminal.
14. El dispositivo crioterapéutico según la reivindicación 1, en el que el distribuidor tiene una pared exterior definida por un segmento de la porción distal del eje en el interior del aplicador.

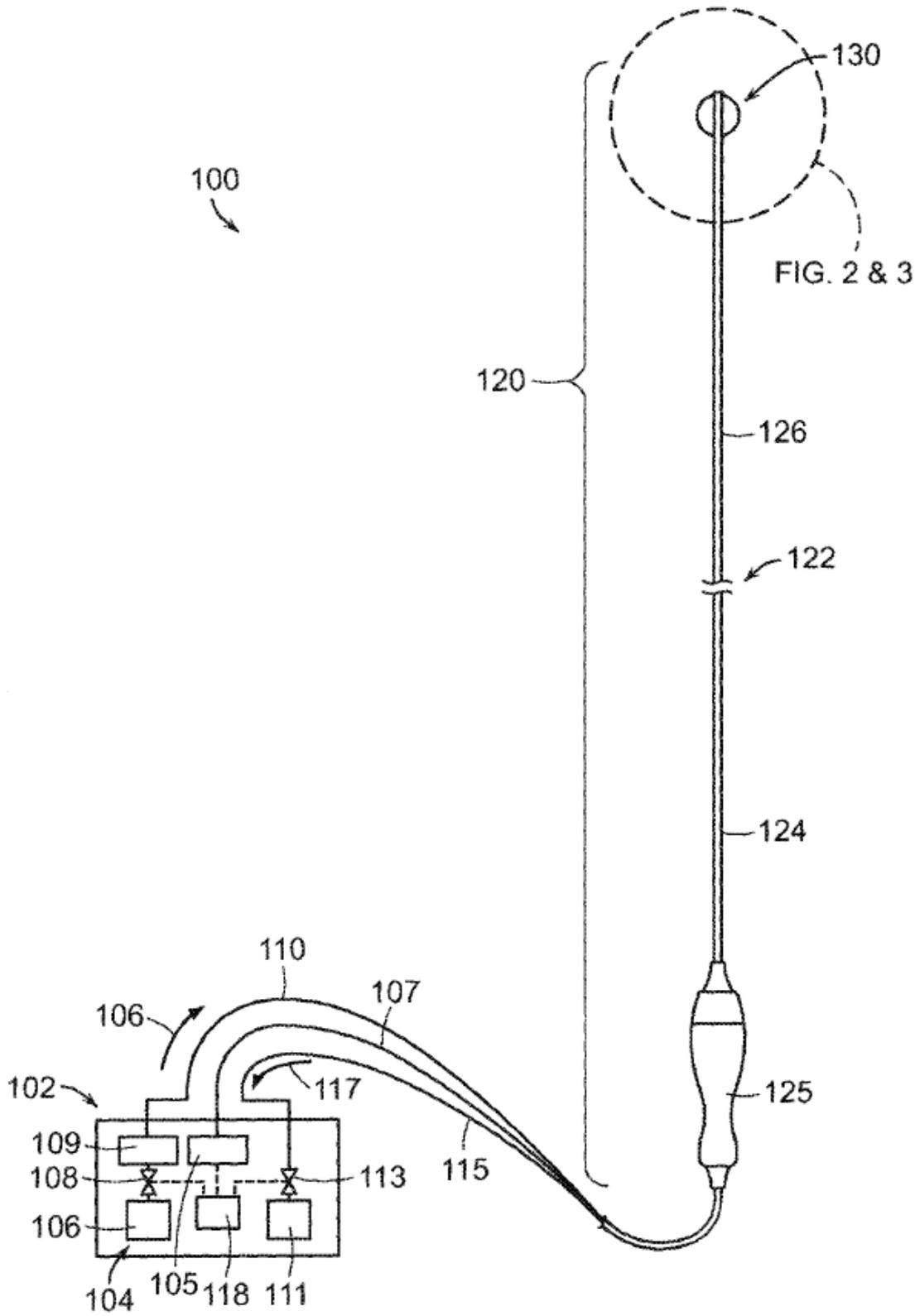


FIG. 1

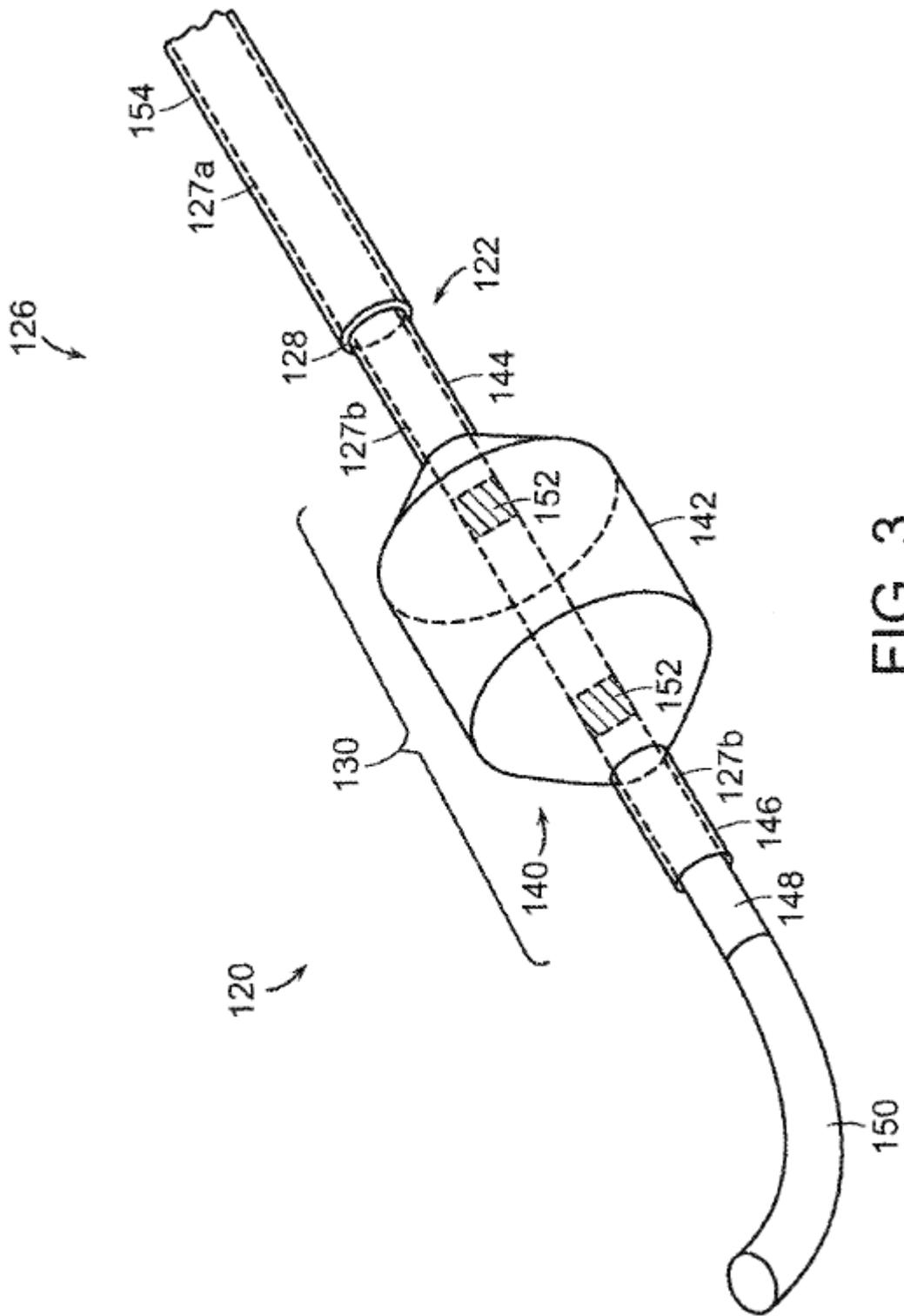


FIG. 3

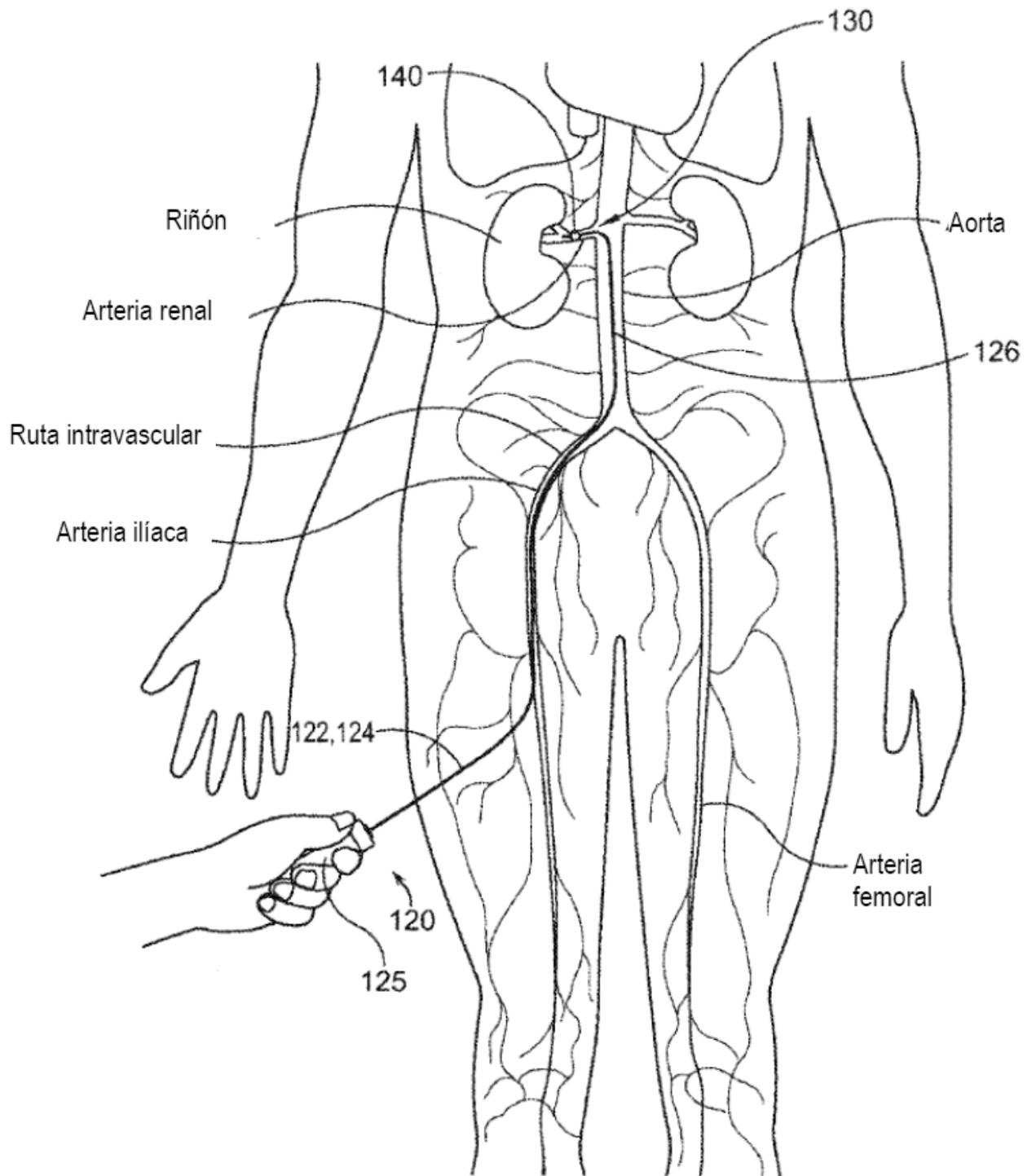


FIG. 4

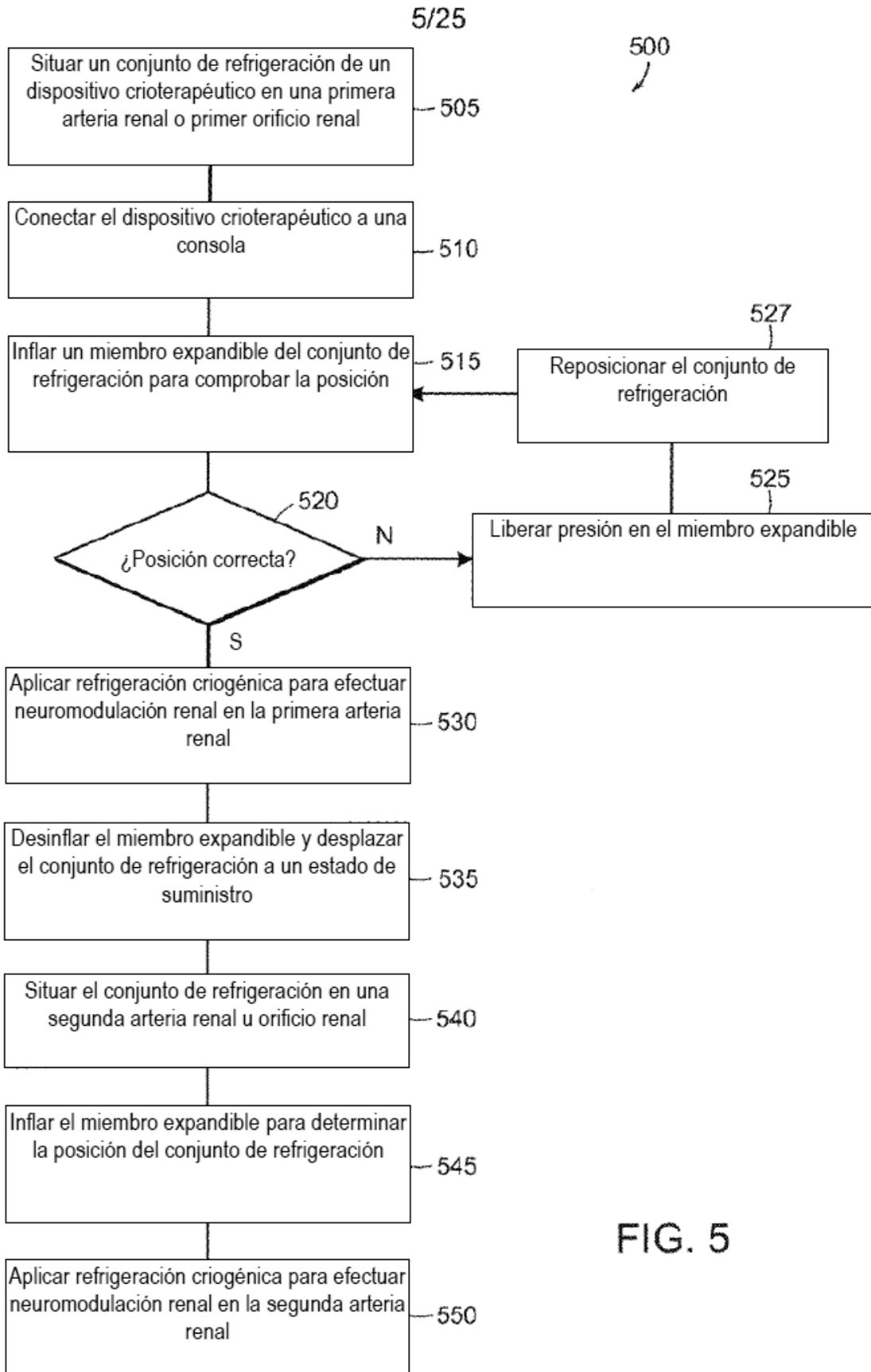


FIG. 5

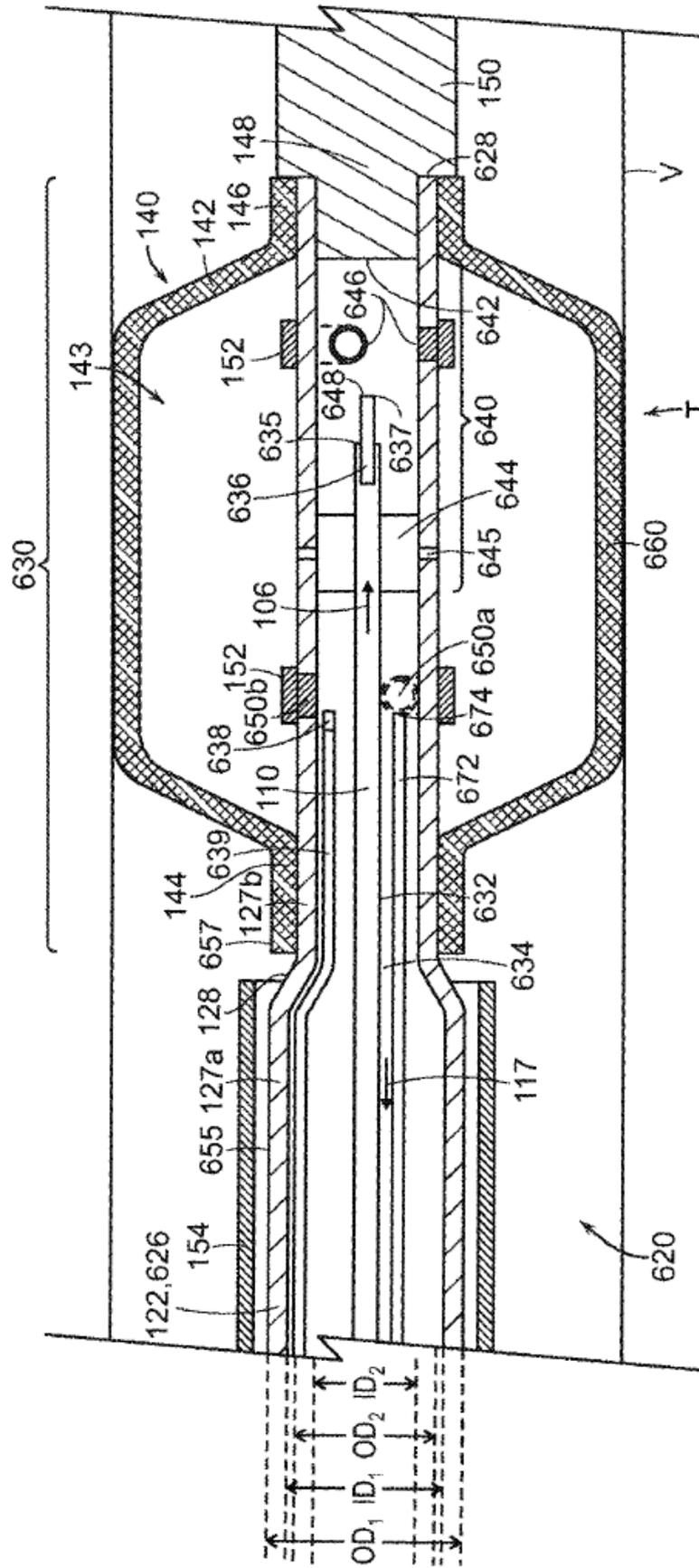


FIG. 6

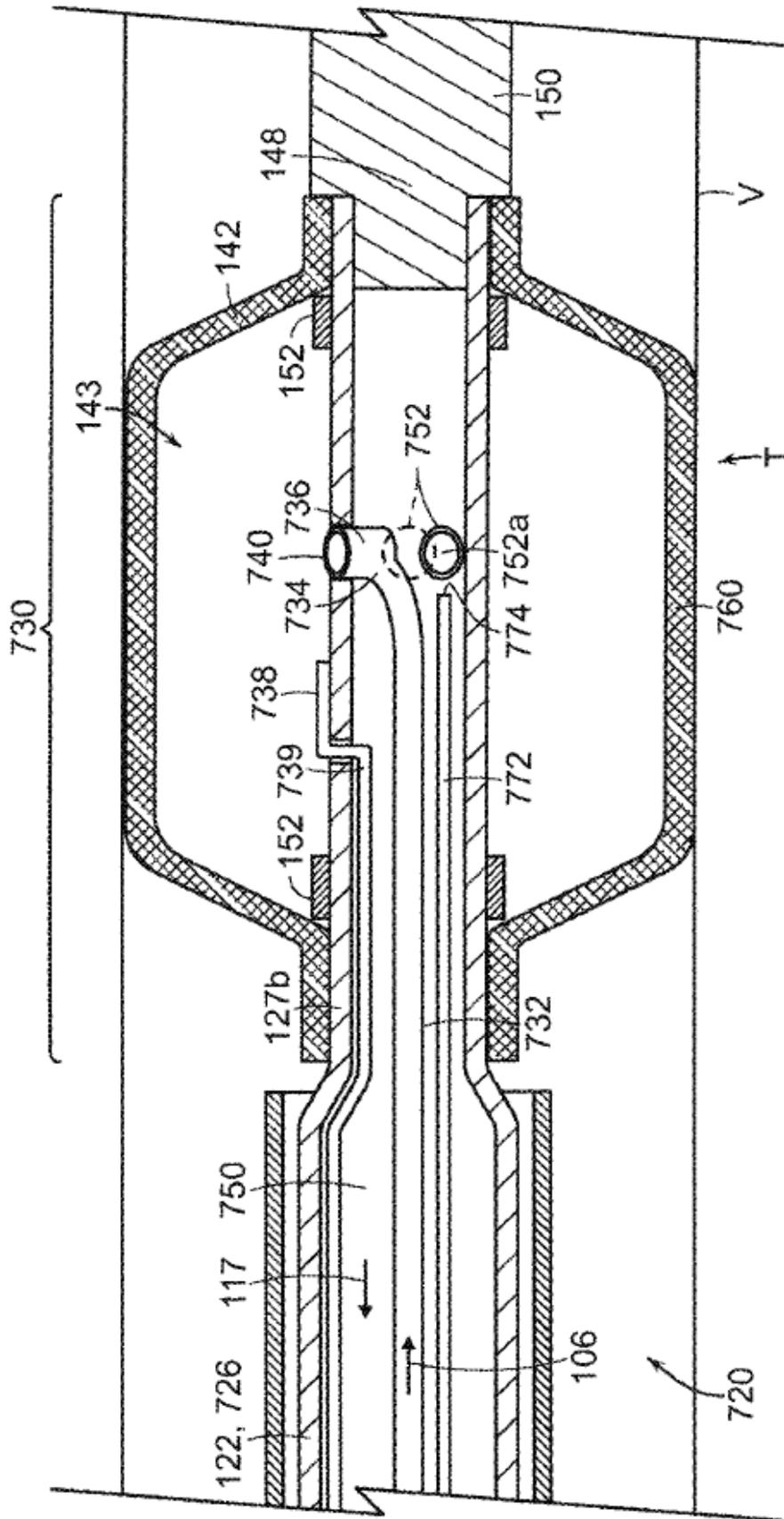


FIG. 7A

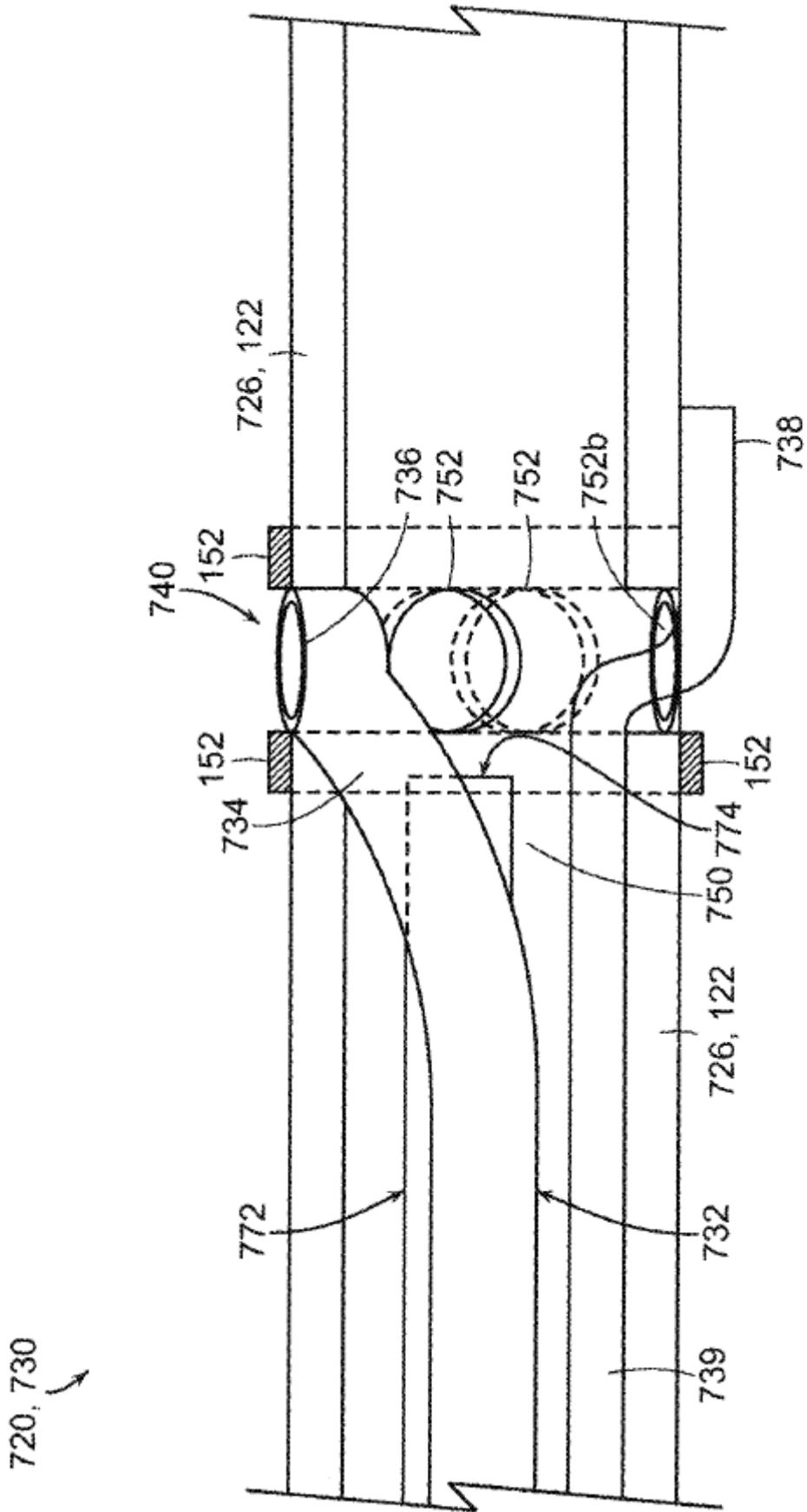


FIG. 7B

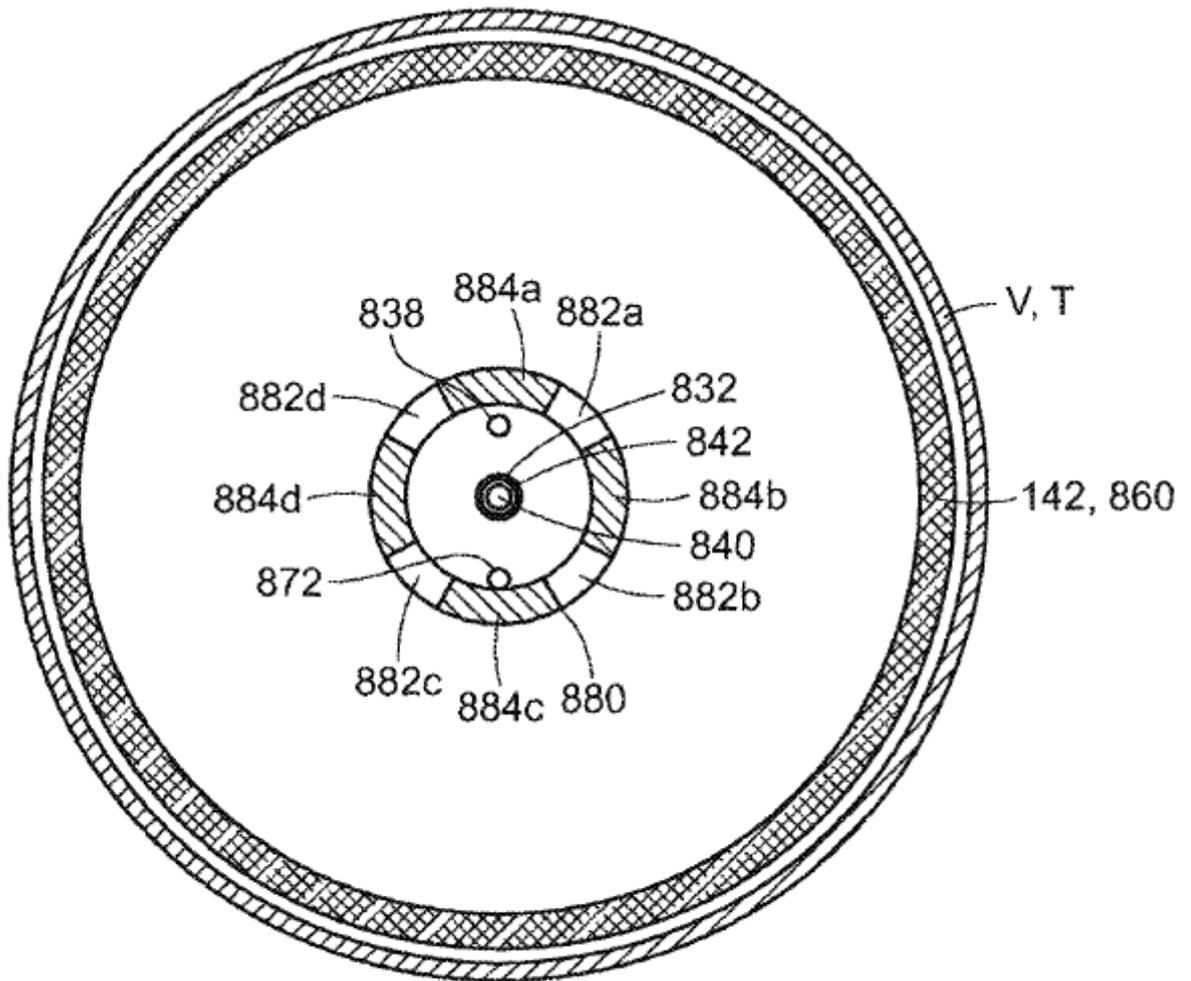


FIG. 8B

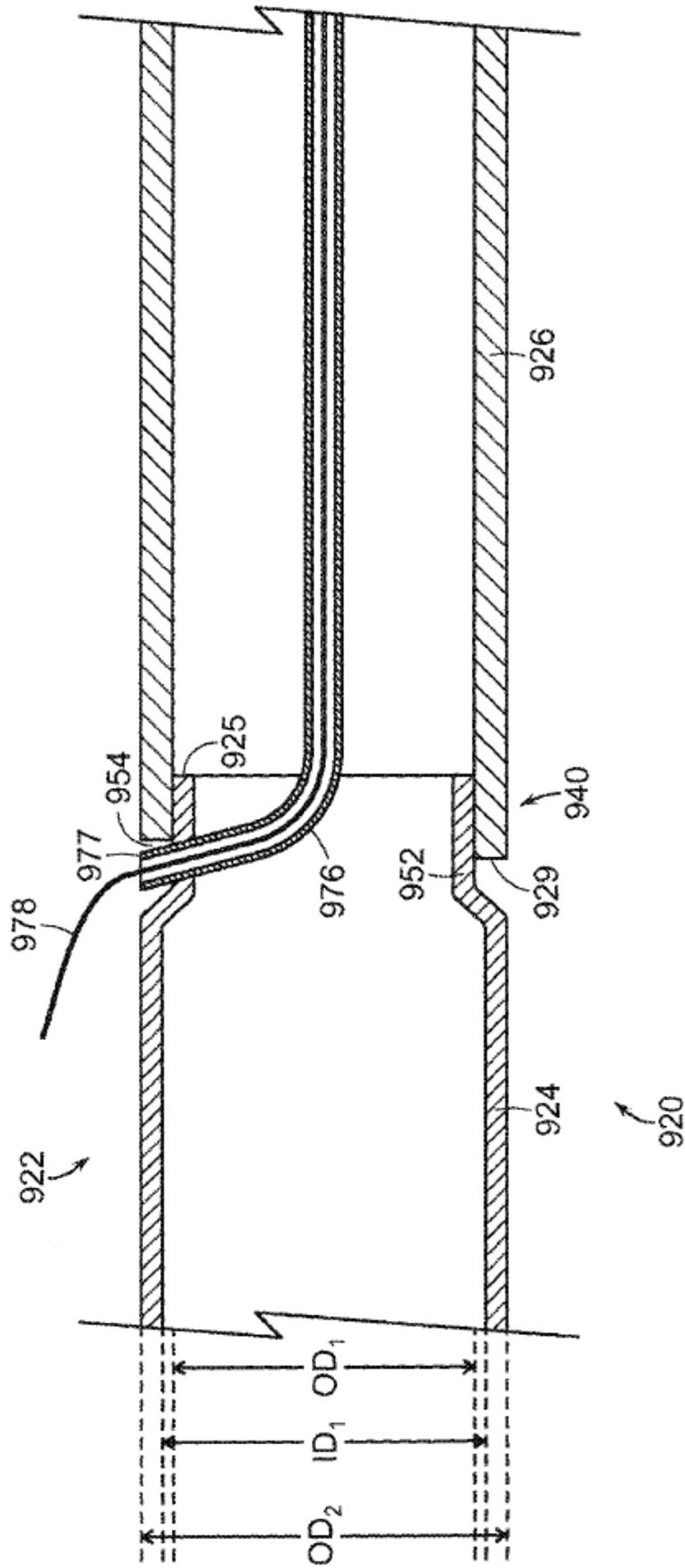


FIG. 9A

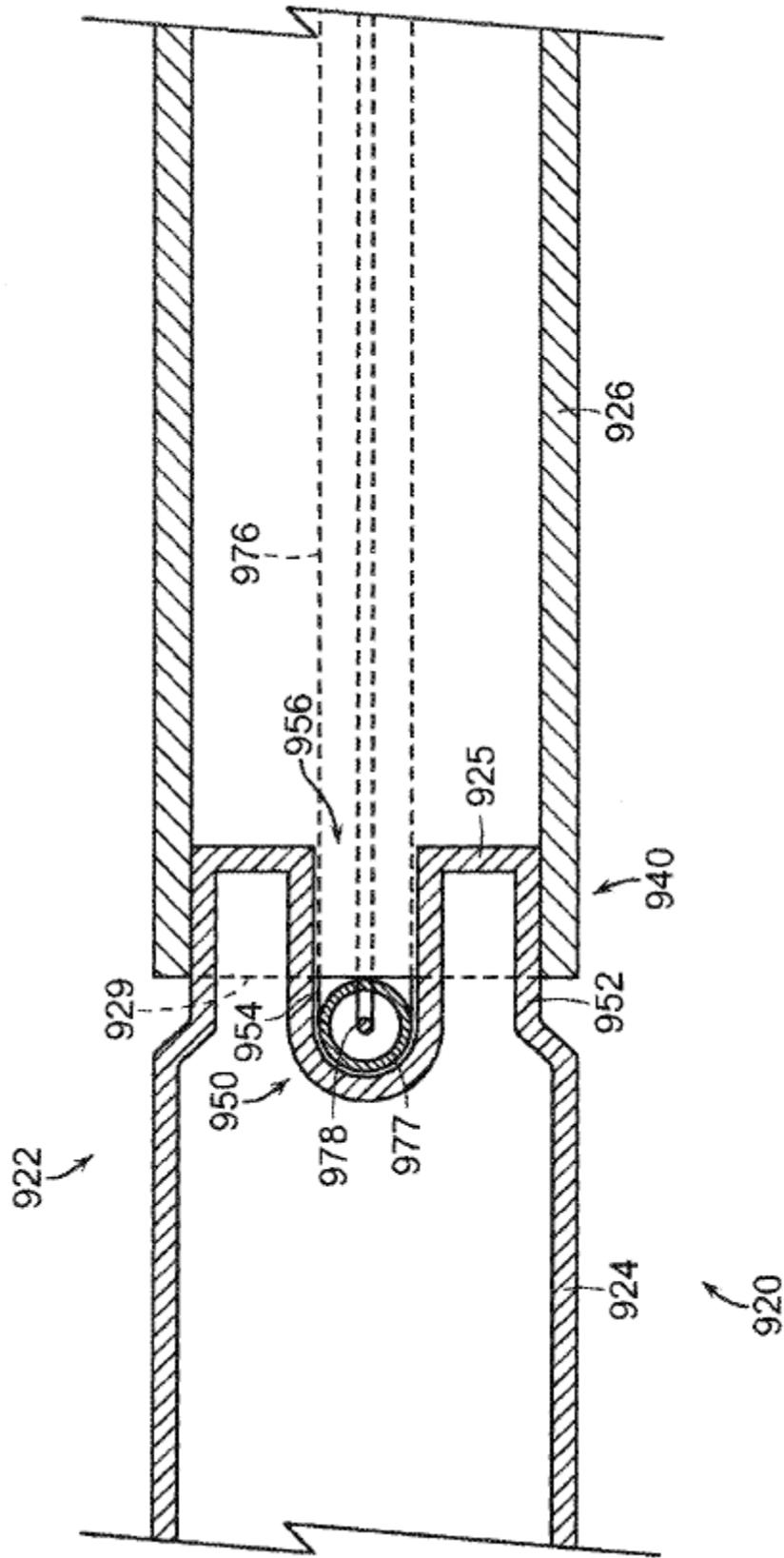


FIG. 9B

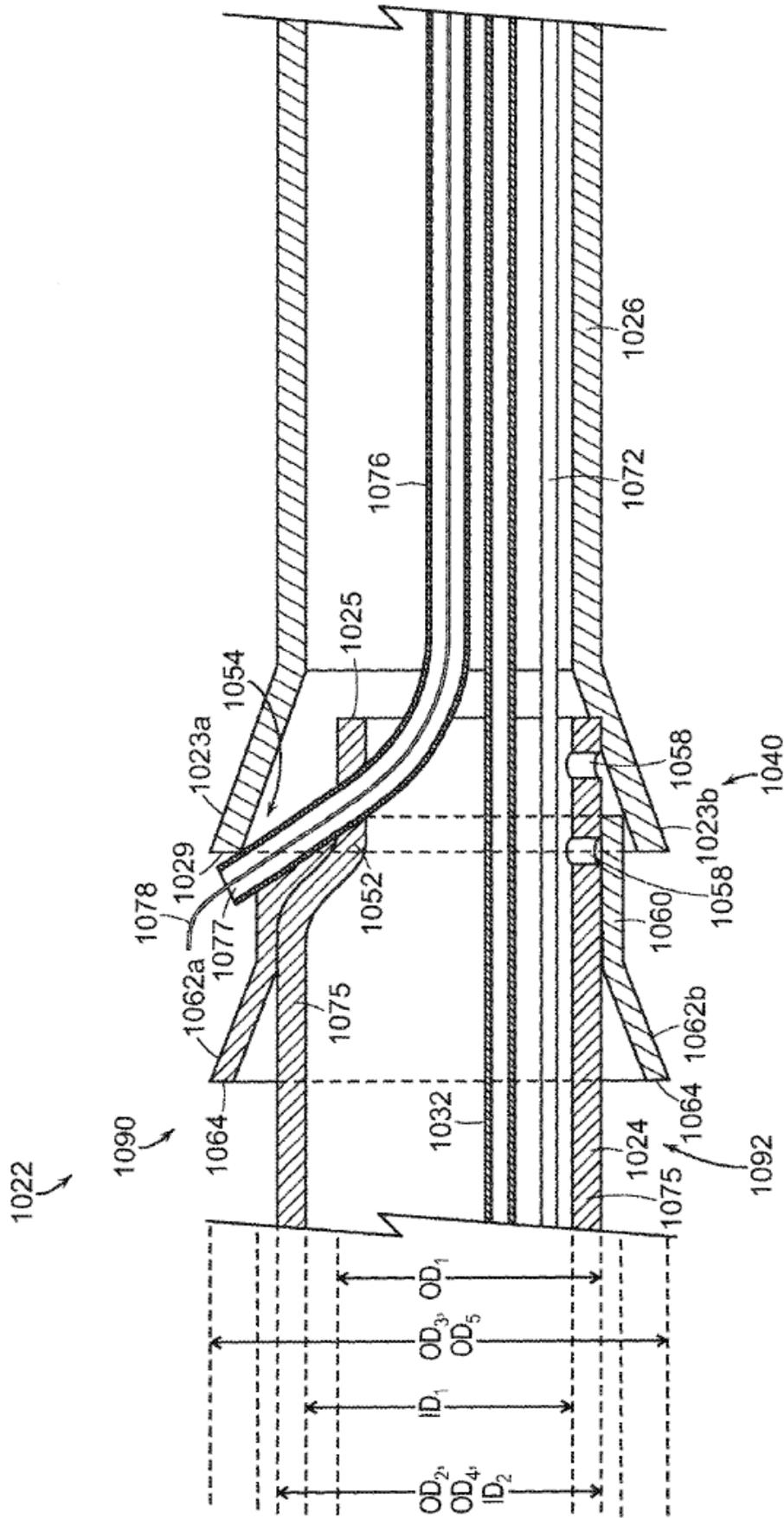


FIG. 10A

1020

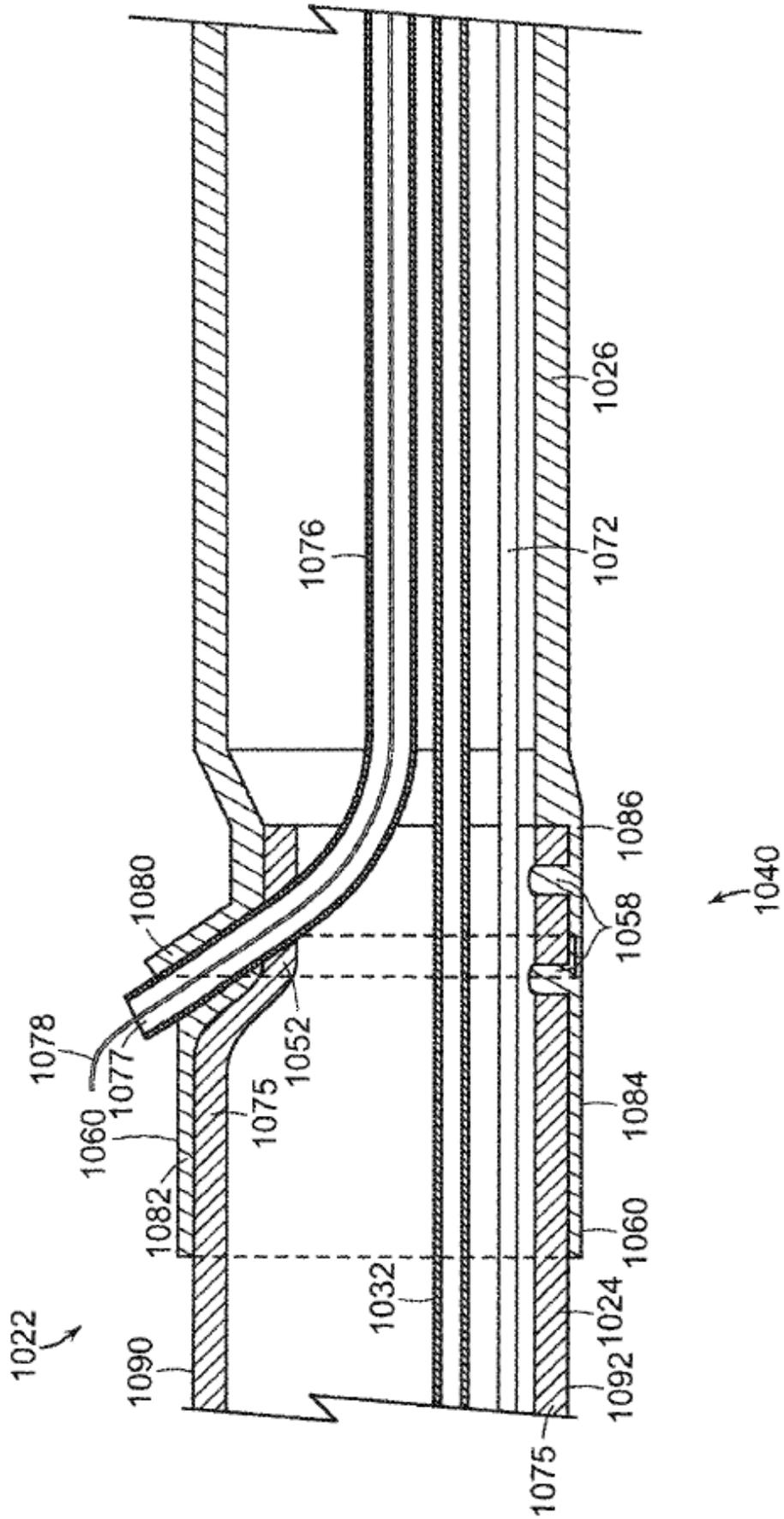


FIG. 10B

1020

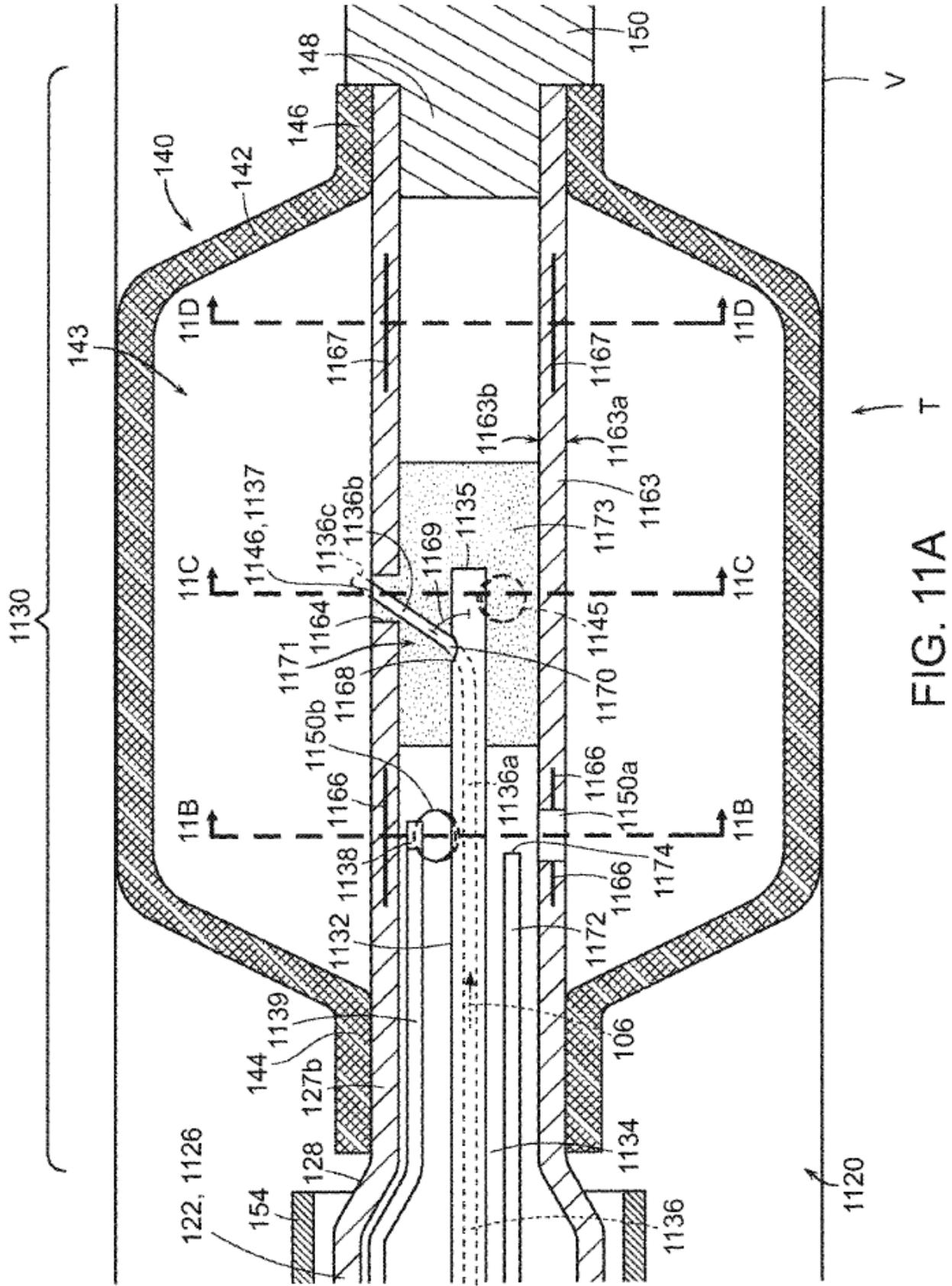


FIG. 11A

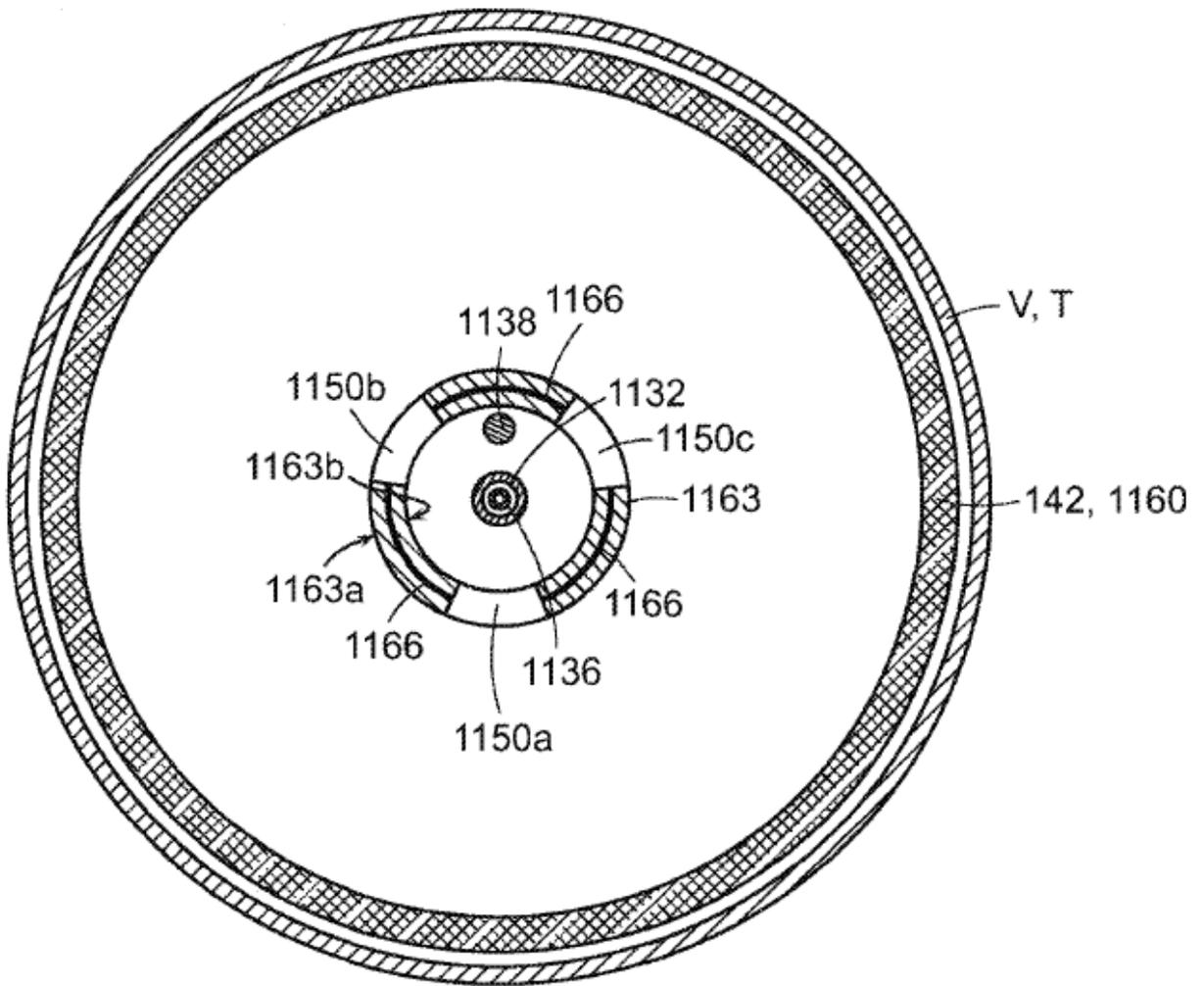


FIG. 11B

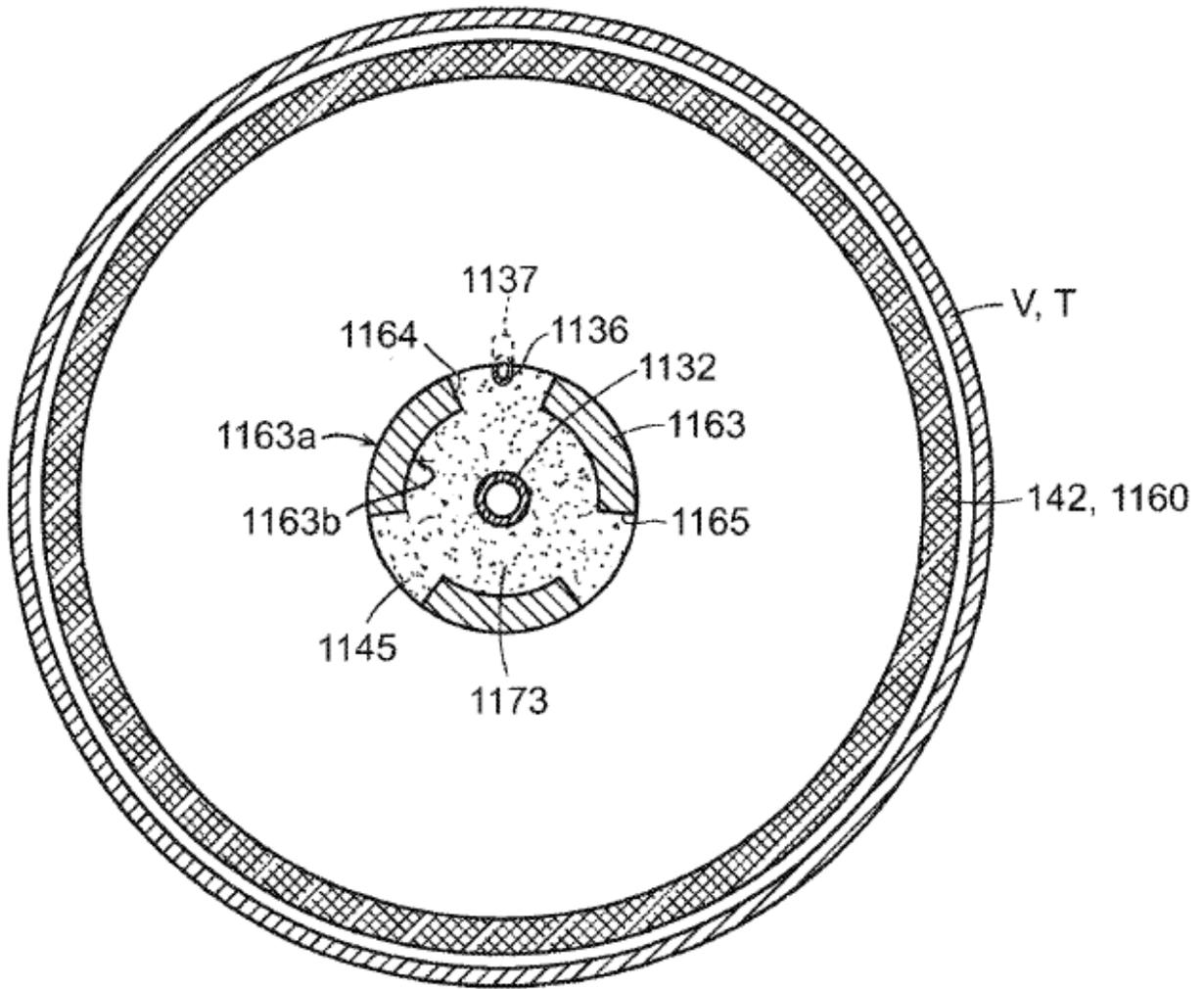


FIG. 11C

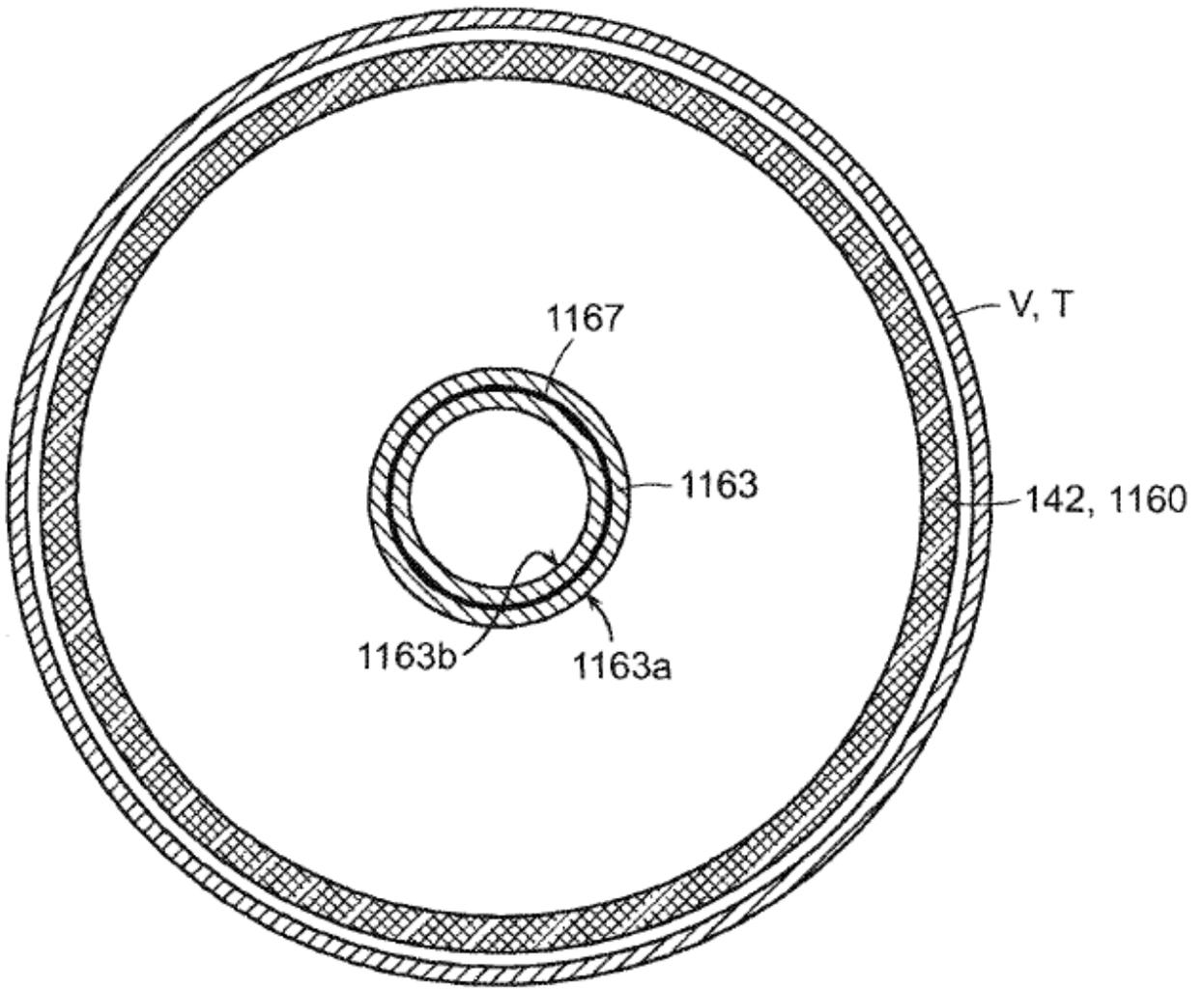


FIG. 11D

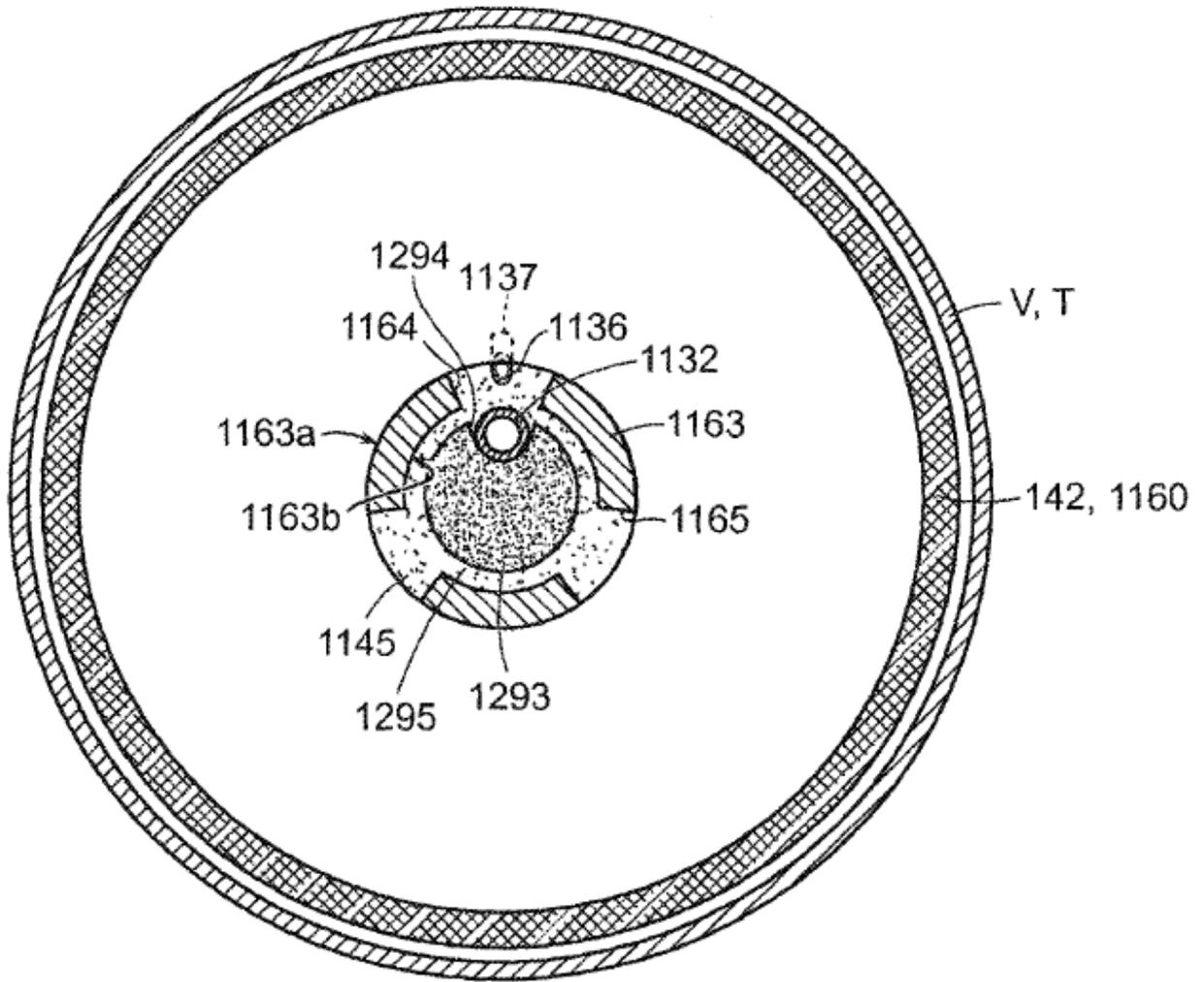


FIG. 12B

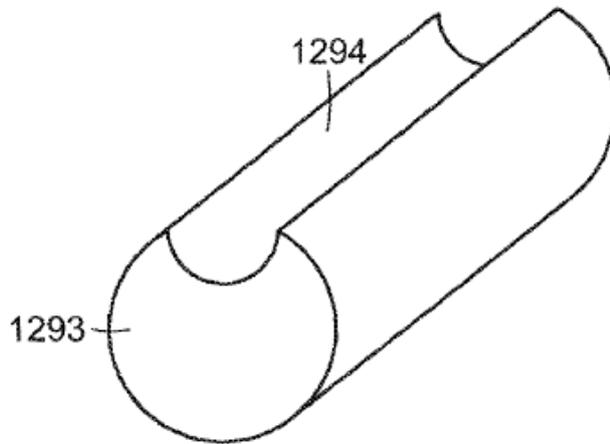


FIG. 12C

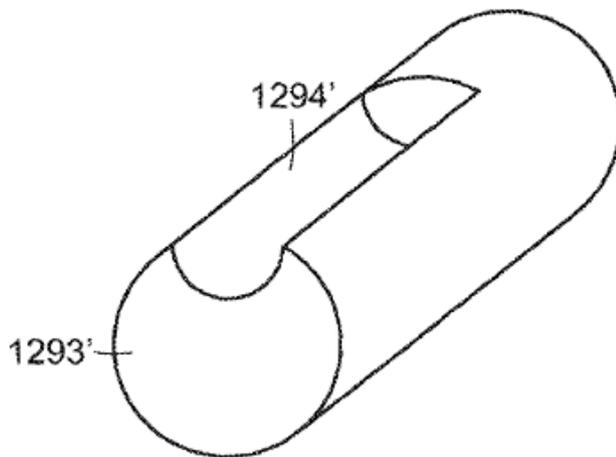


FIG. 12D

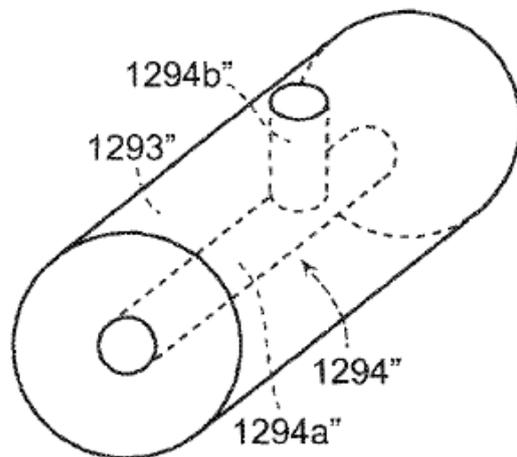


FIG. 12E

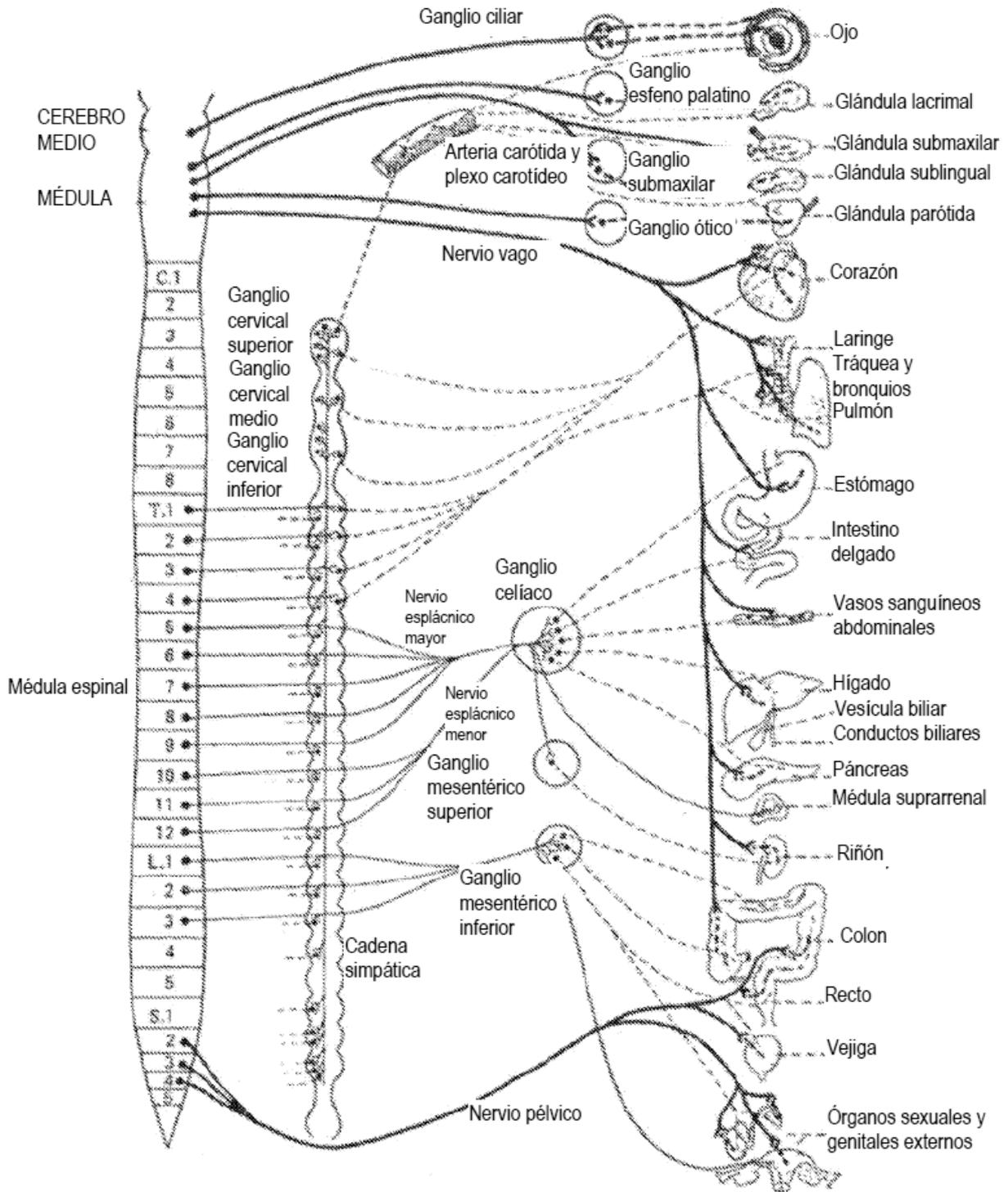


FIG. 13

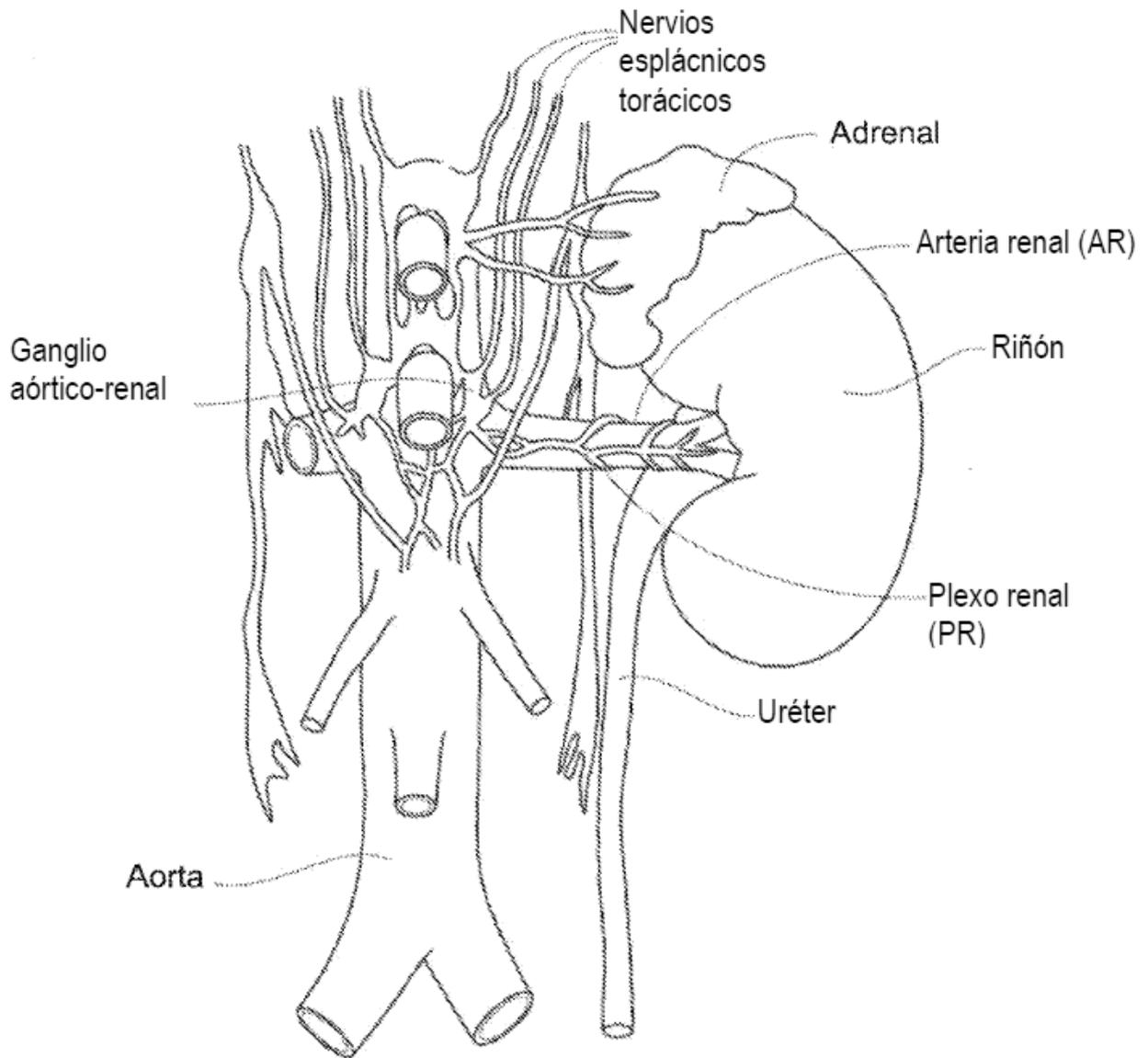


FIG. 14

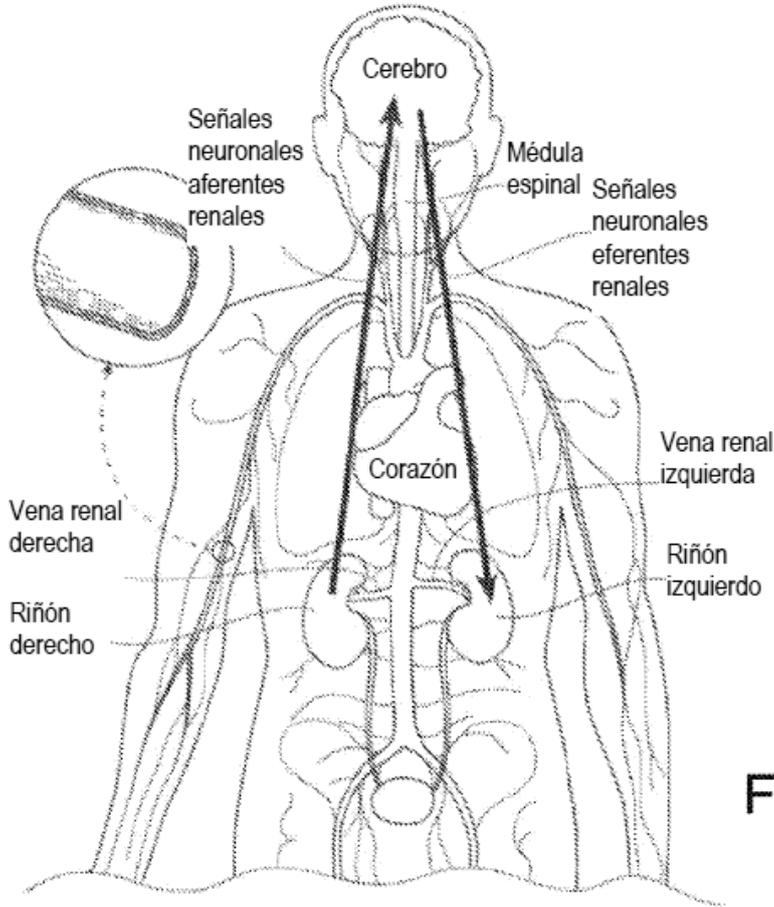


FIG. 15A

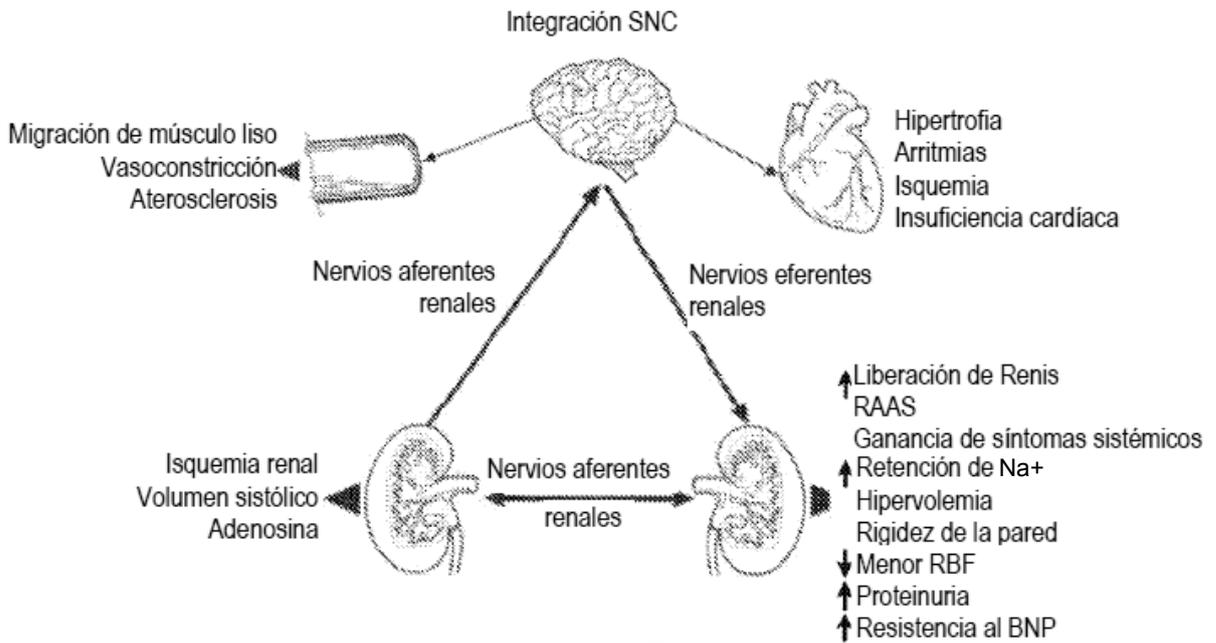


FIG. 15B

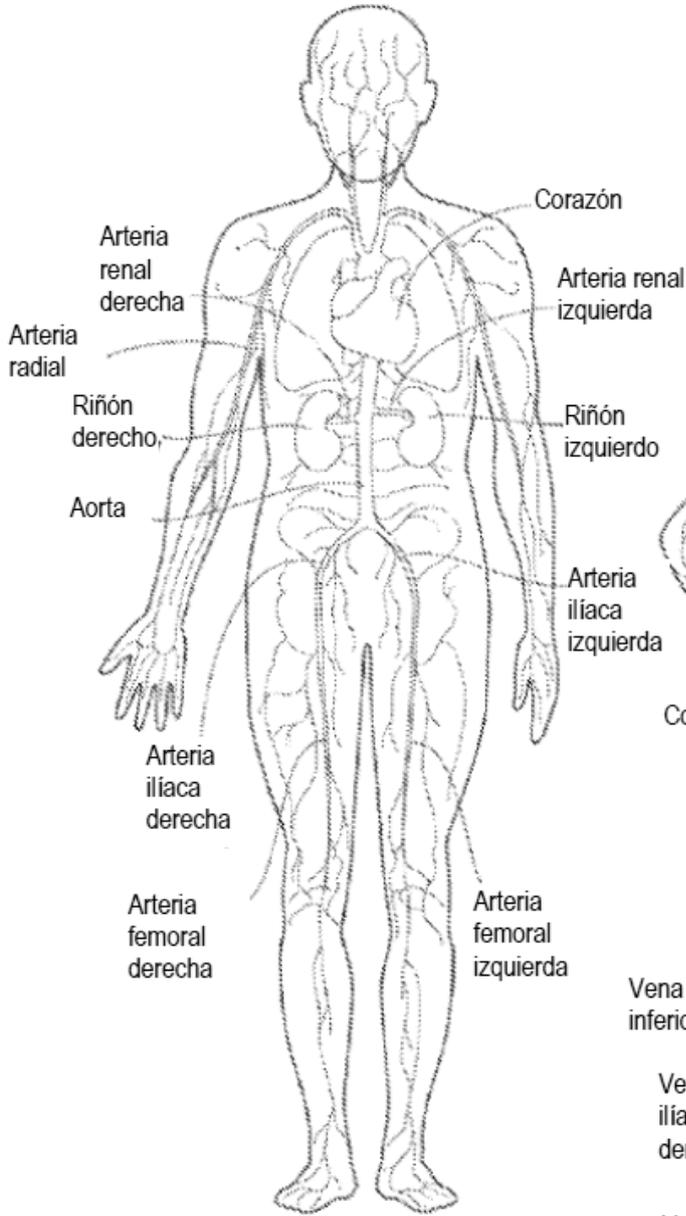


FIG. 16A
Vasculatura arterial

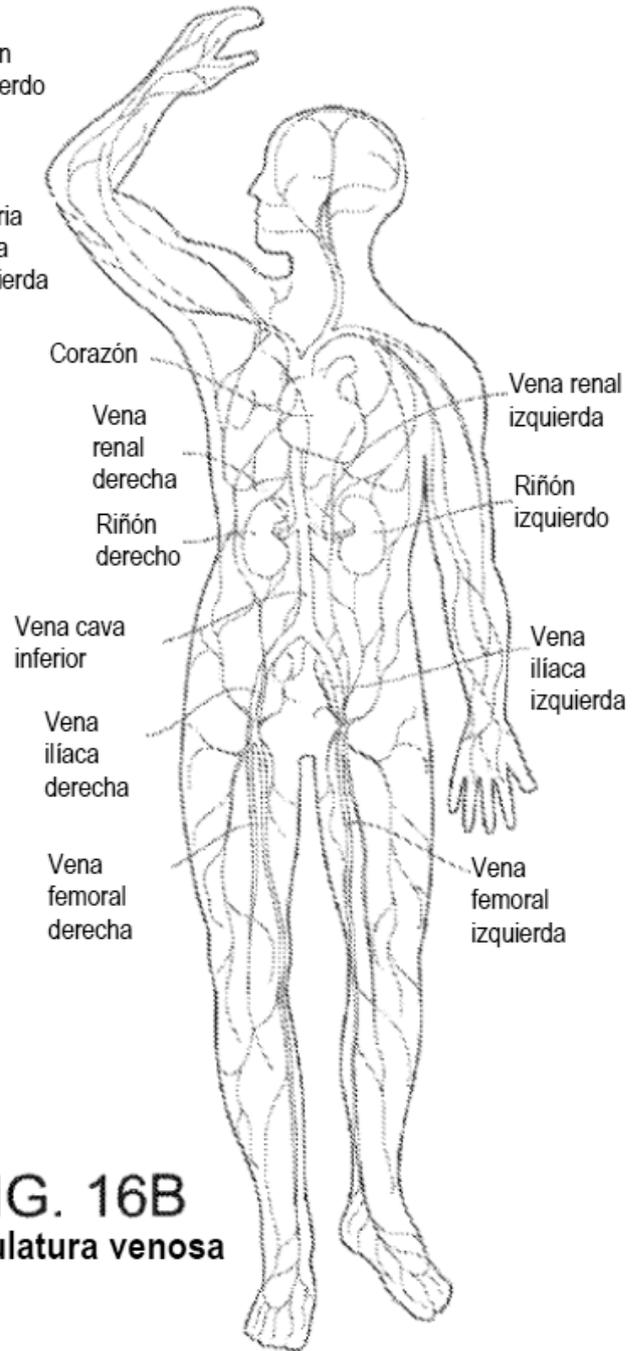


FIG. 16B
Vasculatura venosa