

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 751 912**

51 Int. Cl.:

**A61N 1/05** (2006.01)

**A61N 1/32** (2006.01)

**A61N 1/36** (2006.01)

**A61B 18/12** (2006.01)

**A61B 18/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.06.2007 PCT/US2007/070799**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.12.2007 WO07146834**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.06.2007 E 07798341 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.07.2019 EP 2029223**

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

30 Prioridad:

**12.06.2006 US 451728**

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

**02.04.2020**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DEMARAIS, DENISE**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 751 912 T3

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

**DESCRIPCIÓN**

Aparato para neuromodulación renal multivaso

**Campo técnico**

La presente invención se refiere a aparatos para conseguir una neuromodulación renal.

**5 Antecedentes**

La insuficiencia cardíaca congestiva (Congestive Heart Failure, "CHF") es una afección que se produce cuando el corazón resulta dañado y reduce el flujo sanguíneo a los órganos del cuerpo. Si el flujo sanguíneo disminuye lo suficiente, la función renal resulta alterada, lo que resulta en retención de líquidos, secreciones anormales de hormonas y mayor constricción de los vasos sanguíneos. Estos resultados incrementan la carga de trabajo del corazón y reducen adicionalmente la capacidad del corazón para bombear sangre a través de los riñones y del sistema circulatorio.

Se cree que la reducción progresiva de la perfusión de los riñones es una causa no cardíaca principal que perpetúa la espiral descendente de la CHF. Además, la sobrecarga de líquidos y los síntomas clínicos asociados resultantes de estos cambios fisiológicos resultan en ingresos hospitalarios adicionales, mala calidad de vida y costes adicionales para el sistema sanitario.

Además de su papel en la progresión de la CHF, los riñones desempeñan un papel importante en la progresión de la insuficiencia renal crónica (Chronic Renal Failure, "CRF"), la enfermedad renal en etapa terminal (End-Stage Renal Disease, "ESRD"), la hipertensión (presión sanguínea patológicamente elevada) y otras enfermedades cardio-renales. Las funciones de los riñones pueden resumirse en tres amplias categorías: filtrar la sangre y excretar los productos de desecho generados por el metabolismo del cuerpo; regular las sales, el agua, los electrolitos y el equilibrio ácido-base; y secretar hormonas para mantener el flujo sanguíneo a los órganos vitales. Sin riñones que funcionen apropiadamente, un paciente sufrirá retención de agua, flujo de orina reducido y una acumulación de toxinas de desecho en la sangre y en el cuerpo. Estas afecciones son el resultado de una función renal reducida o de una insuficiencia renal (fallo renal) y se cree que incrementan la carga de trabajo del corazón. En un paciente con CHF, la insuficiencia renal causará que el corazón se deteriore adicionalmente a medida que se retienen líquidos y se acumulan toxinas en la sangre debido al mal funcionamiento de los riñones.

Se ha establecido en modelos animales que la afección de insuficiencia cardíaca resulta en una activación simpática anormalmente elevada de los riñones. Dichos elevados niveles de actividad nerviosa simpática renal conducen a una menor eliminación de agua y sodio desde el cuerpo, así como a una mayor secreción de renina. La mayor secreción de renina conduce a una vasoconstricción de los vasos sanguíneos que suministran a los riñones, lo que causa un menor flujo sanguíneo renal. La reducción de la actividad nerviosa renal simpática, por ejemplo, vía denervación, puede revertir estos procesos.

Los solicitantes han descrito anteriormente procedimientos y un aparato para tratar trastornos renales mediante la aplicación de un campo eléctrico pulsado a las fibras nerviosas que contribuyen a la función renal. Véanse, por ejemplo, las patentes US N° 7.653.438 y 8.145.316 del solicitante.

Un campo eléctrico pulsado (Pulsed Electric Field, "PEF") puede iniciar una denervación u otra neuromodulación renal vía electroporación irreversible, electrofusión u otros procesos. El PEF puede ser suministrado desde un aparato posicionado intravascularmente, extravascularmente, intra a extravascularmente o una combinación de los mismos. Otros procedimientos y aparatos adicionales para conseguir una neuromodulación renal mediante administración localizada de fármacos (tal como, por ejemplo, una bomba de fármacos o un catéter de infusión), un campo eléctrico de estimulación u otras modalidades, se describen, por ejemplo, en las patentes US N° 7.162.303 y 6.978.174, del solicitante. En los documentos US 2006/041277 A1 y US 2005/0288730 A1 se describen procedimientos y un aparato para la neuromodulación renal.

La electrofusión se refiere, en general, a la fusión de células vecinas inducida por la exposición a un campo eléctrico. El contacto entre las células vecinas diana para los propósitos de la electrofusión puede conseguirse de diversas maneras, incluyendo, por ejemplo, mediante dielectroforesis. En el tejido, las células diana pueden estar ya en contacto, facilitando de esta manera la electrofusión.

La electroporación y la electroporabilización se refieren, en general, a procedimientos de manipulación de una membrana celular o de un aparato intracelular. Por ejemplo, la porosidad de una membrana celular puede ser incrementada induciendo un voltaje suficiente a través de la membrana celular mediante pulsos cortos de alto voltaje. La extensión de la porosidad en la membrana celular (por ejemplo, el tamaño y el número de poros) y la duración del efecto (por ejemplo, temporal o permanente) son una función de múltiples variables, tales como la intensidad de campo, la anchura de los pulsos, el ciclo de trabajo, la orientación del campo eléctrico, el tipo o el tamaño de célula y/u otros parámetros.

Los poros de la membrana celular generalmente se cerrarán espontáneamente tras la terminación de los campos eléctricos de intensidad relativamente más baja o de anchura de pulso relativamente más corta (definidos en la presente memoria como

5 "electroporación reversible"). Sin embargo, cada célula o tipo de célula tiene un umbral crítico por encima del cual los poros no se cierran, de manera que la formación de poros ya no sea reversible; este resultado se define como "electroporación irreversible", "deterioro irreversible" o "daño irreversible". En este punto, se producen roturas y/o desequilibrios químicos irreversibles en la membrana celular causados por la alta porosidad. Dicha alta porosidad puede ser el resultado de un único orificio grande y/o de múltiples orificios más pequeños.

10 Un reto potencial del uso de sistemas de PEF intravasculares para tratar trastornos renales es la electroporación selectiva de las células diana sin afectar a otras células. Por ejemplo, puede ser deseable electroporar de manera irreversible las células nerviosas renales que se extienden a lo largo de o cerca de la vasculatura renal, pero puede no ser deseable dañar las células musculares lisas de las que está compuesta la vasculatura. Como resultado, un curso demasiado agresivo de la terapia con PEF puede lesionar de manera persistente la vasculatura renal, pero un curso demasiado conservador de la terapia con PEF puede no conseguir la neuromodulación renal deseada.

15 Los solicitantes han descrito anteriormente procedimientos y un aparato para supervisar la impedancia o la conductividad del tejido para determinar los efectos de una terapia con campos eléctricos pulsados, por ejemplo, para determinar una extensión de electroporación y/o su grado de irreversibilidad. Véase, por ejemplo, la publicación de patente de EE. UU. N° US US2007/0083239 A1 del solicitante.

20 La electroporación con campos eléctricos pulsados del tejido causa una reducción de la impedancia del tejido y un aumento de la conductividad del tejido. Si la electroporación inducida es reversible, la impedancia y la conductividad del tejido deberían aproximarse a los niveles de referencia tras el cese del campo eléctrico pulsado. Sin embargo, si la electroporación es irreversible, los cambios de impedancia y de conductividad deberían persistir después de terminar el campo eléctrico pulsado. De esta manera, la supervisión de la impedancia o de la conductividad del tejido diana y/o no diana puede ser utilizada para determinar el inicio de la electroporación y para determinar el tipo o la extensión de la electroporación. Además, los datos de supervisión pueden usarse en uno o más bucles de retroalimentación manuales o automáticos para controlar la electroporación.

25 En vista de lo indicado anteriormente, sería deseable proporcionar procedimientos y aparatos adicionales para conseguir una neuromodulación renal.

**Breve descripción de los dibujos**

30 La invención está definida por la reivindicación independiente adjunta. Las realizaciones preferibles de la invención se ilustran en las reivindicaciones dependientes. Varias realizaciones de la presente invención serán evidentes tras la consideración de la descripción detallada siguiente, tomada en conjunto con los dibujos adjuntos, en los que los caracteres de referencia similares hacen referencia a partes similares a lo largo de los mismos, y en los que:

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

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

35 Las Figuras 3A y 3B son vistas esquemáticas isométricas y desde un extremo, respectivamente, que ilustran la orientación de un campo eléctrico para afectar de manera selectiva a los nervios renales.

La Figura 4 es una vista lateral esquemática, parcialmente en sección, que ilustra un ejemplo de un aparato multivaso para la neuromodulación renal.

Las Figuras 5A y 5B son vistas laterales esquemáticas, parcialmente en sección, que ilustran un aparato multivaso para la neuromodulación renal, según la presente invención.

40 La Figura 6 es una vista lateral esquemática, parcialmente en sección, que ilustra un método no reivindicado de uso del aparato de la Figura 5A para neuromodulación renal multivaso.

Las Figuras 7A y 7B son vistas superiores esquemáticas, parcialmente en sección transversal, que ilustran aparatos multivaso para la neuromodulación renal, según la presente invención.

45 La Figura 8 es una vista superior esquemática, parcialmente en sección transversal, que ilustra una realización del aparato de la Figura 7 para evaluar la tasa de excedente ("spillover") renal de catecolamina.

La Figura 9 es una vista superior esquemática, parcialmente en sección transversal, que ilustra un ejemplo de un aparato multivaso para la neuromodulación renal que comprende campos eléctricos bipolares superpuestos.

**Descripción detallada**

A. Perspectiva general

El aparato de la presente invención puede ser usado para modular las fibras nerviosas que contribuyen a la función renal y puede aprovechar cualquier técnica neuromoduladora adecuada que consiga la neuromodulación deseada. Varias realizaciones de la presente invención son aparatos para la neuromodulación mediante un campo eléctrico pulsado ("PEF"), un campo eléctrico de estimulación, administración localizada de fármacos, ultrasonido de alta frecuencia, técnicas térmicas, técnicas atérmicas, combinaciones de las mismas y/u otras técnicas. La neuromodulación puede efectuar, por ejemplo, una electroporación o electrofusión irreversible, necrosis y/o inducción de apoptosis, alteración de la expresión génica, bloqueo o atenuación del potencial de acción, cambios en la regulación de las citoquinas y otras afecciones en las fibras nerviosas diana. En varias realizaciones, la neuromodulación se consigue mediante procedimientos y aparatos multivaso con elementos neuromoduladores posicionados en el interior de múltiples vasos y/o múltiples ramas de un único vaso.

En algunos pacientes, cuando los aparatos neuromoduladores multivaso de la presente invención se aplican a nervios renales y/o a otras fibras nerviosas que contribuyen a las funciones nerviosas renales, los solicitantes creen que la neuromodulación puede aumentar directa o indirectamente la producción de orina, disminuir los niveles plasmáticos de renina, disminuir el tejido (por ejemplo, riñón) y/o las catecolaminas en orina, causar una tasa de excedente de catecolamina renal (por ejemplo, norepinefrina), aumentar la excreción de sodio en la orina y/o controlar la presión arterial. Además, los solicitantes creen que estos u otros cambios pueden prevenir o tratar la insuficiencia cardíaca congestiva, la hipertensión, el infarto agudo de miocardio, la enfermedad renal en etapa terminal, la nefropatía inducida por contraste, otras enfermedades del sistema renal y/u otras anomalías renales o cardiorrenales. El aparato descrito en la presente memoria puede ser usado para modular señales nerviosas eferentes y/o aferentes.

La neuromodulación renal es realizada preferiblemente de manera bilateral, de manera que las fibras nerviosas que contribuyen a la función renal de ambos riñones derecho e izquierdo sean moduladas. La neuromodulación renal bilateral puede proporcionar un efecto terapéutico mejorado en algunos pacientes en comparación con la neuromodulación renal realizada de manera unilateral, es decir, en comparación con la neuromodulación renal realizada sobre tejido neural que inerva un único riñón. En algunas realizaciones, puede conseguirse una modulación concurrente de las fibras nerviosas que contribuyen a la función renal tanto derecha como izquierda; mientras que, en otras realizaciones, la modulación de las fibras nerviosas derecha e izquierda puede ser secuencial. La neuromodulación renal bilateral puede ser continua o intermitente, según se desee.

Cuando se utiliza un campo eléctrico para conseguir la neuromodulación renal deseada, los parámetros del campo eléctrico pueden ser alterados y combinados en cualquier combinación adecuada. Dichos parámetros pueden incluir, pero no se limitan a, el voltaje, la intensidad de campo, la frecuencia, la anchura de los pulsos, la duración de los pulsos, la forma de los pulsos, el número de pulsos y/o el intervalo entre pulsos (por ejemplo, el ciclo de trabajo), etc. Por ejemplo, cuando se utiliza un campo eléctrico pulsado, las intensidades de campo adecuadas pueden ser de hasta aproximadamente 10.000 V/cm y las anchuras de pulso adecuadas pueden ser de hasta aproximadamente 1 segundo. Las formas adecuadas de la forma de onda de los pulsos incluyen, por ejemplo, formas de onda de CA, ondas sinusoidales, ondas cosenoidales, combinaciones de ondas sinusoidales y cosenoidales, formas de onda de CC, formas de onda de CA con desplazamiento CC, formas de onda de RF, ondas cuadradas, ondas trapezoidales, ondas de decaimiento exponencial, o combinaciones. El campo incluye al menos un pulso y, en muchas aplicaciones, el campo incluye múltiples pulsos. Los intervalos de pulso adecuados incluyen, por ejemplo, intervalos de menos de aproximadamente 10 segundos. Estos parámetros se proporcionan como ejemplos adecuados y no deberían considerarse, en modo alguno, como limitativos.

Para comprender mejor las estructuras de los dispositivos de la presente invención para la neuromodulación renal, es instructivo examinar la anatomía renal en los seres humanos.

B. Realizaciones seleccionadas de procedimientos de neuromodulación

Con referencia ahora a la Figura 1, la anatomía renal humana incluye riñones **K** a los que suministran sangre oxigenada las arterias **RA** renales, que están conectadas al corazón mediante la aorta **AA** abdominal. La sangre desoxigenada fluye desde los riñones al corazón a través de las venas **RV** renales y la vena **IVC** cava inferior. La Figura 2 ilustra una parte de la anatomía renal en mayor detalle. Más específicamente, la anatomía renal incluye también nervios **RN** renales que, en general, se extienden longitudinalmente a lo largo de la dimensión **L** longitudinal de la arteria **RA** renal, generalmente en el interior de la adventicia de la arteria. La arteria **RA** renal tiene células **SMC** musculares lisas que generalmente rodean la circunferencia de la arteria y forman una espiral alrededor del eje  $\theta$  angular de la arteria. Por consiguiente, las células musculares lisas de la arteria renal tienen una dimensión longitudinal o más larga que se extiende de manera relativamente transversal (es decir, no paralela) a la dimensión longitudinal de la arteria renal. La desalineación de las dimensiones en la dirección longitudinal de los nervios renales y las células musculares lisas se define como "desalineación celular".

Con referencia a las Figuras 3A y 3B, la desalineación celular de los nervios renales y las células musculares lisas puede aprovecharse opcionalmente para afectar de manera selectiva a las células nerviosas renales con un efecto reducido sobre

las células musculares lisas. Más específicamente, debido a que las células más grandes requieren una menor intensidad de campo eléctrico para exceder el voltaje o la energía del umbral de irreversibilidad de la membrana celular para la electroporación irreversible, las realizaciones de la presente invención pueden estar configuradas opcionalmente para alinear al menos una parte de un campo eléctrico con o cerca de las dimensiones más largas de las células a ser afectadas. En realizaciones específicas, el dispositivo tiene un par de electrodos bipolares posicionados en diferentes vasos y configurados para crear un campo eléctrico alineado con o cerca de la dimensión **L** longitudinal de la arteria **RA** renal para afectar preferiblemente a los nervios **RN** renales. Alineando un campo eléctrico de manera que el campo se alinee preferiblemente con el aspecto longitudinal de la célula en lugar del aspecto diametral o radial de la célula, pueden usarse intensidades de campo inferiores para afectar a las células neuronales diana, por ejemplo, para necrosar o fusionar las células diana, para inducir la apoptosis, para alterar la expresión génica, para atenuar o bloquear los potenciales de acción, para cambiar la regulación de las citoquinas y/o para inducir otros procesos adecuados. Se espera que esto reduzca la energía total suministrada al sistema y mitigue los efectos sobre las células no diana en el campo eléctrico.

De manera similar, las dimensiones longitudinales o más largas de los tejidos que recubren o subyacen al nervio diana son ortogonales o si no están fuera del eje (por ejemplo, transversales) con respecto a las dimensiones más largas de las células nerviosas. De esta manera, además de alinear un campo eléctrico pulsado ("PEF") con las dimensiones longitudinales o más largas de las células diana, el PEF puede propagarse a lo largo de las dimensiones laterales o más cortas de las células no objetivo (es decir, de manera que el PEF se propague al menos parcialmente fuera de alineación con las células **SMC** musculares lisas no diana). Por lo tanto, tal como se observa en las Figuras 3A y 3B, la aplicación de un PEF con líneas **Li** de propagación generalmente alineadas con la dimensión **L** longitudinal de la arteria **RA** renal se espera que cause preferiblemente electroporación (por ejemplo, electroporación irreversible), electrofusión u otra neuromodulación en las células de los nervios **RN** renales objetivo sin afectar indebidamente a las células **SMC** musculares lisas arteriales no diana. El campo eléctrico pulsado puede propagarse en un único plano a lo largo del eje longitudinal de la arteria renal, o puede propagarse en la dirección longitudinal a lo largo de cualquier segmento  $\theta$  angular en un intervalo de 0°-360°.

Un sistema de PEF colocado en el interior de y/o en las proximidades de la pared de la arteria renal puede propagar un campo eléctrico que tiene una parte longitudinal que está alineada para extenderse con la dimensión longitudinal de la arteria en la región de los nervios **RN** renales y el células **SMC** musculares lisas de la pared del vaso de manera que la pared de la arteria permanezca al menos sustancialmente intacta mientras que las células nerviosas externas son destruidas, fusionadas o si no resultan afectadas. Opcionalmente, pueden utilizarse elementos de supervisión para evaluar una extensión, por ejemplo, de la electroporación, inducida en nervios renales y/o en células musculares lisas, así como para ajustar los parámetros de PEF para conseguir un efecto deseado.

### C. Realizaciones de sistemas para la neuromodulación multivaso

Con referencia a las Figuras 4-7, se describen ejemplos de sistemas de PEF multivaso. La Figura 4 muestra una realización de un aparato 100 de campo eléctrico pulsado multivaso que incluye múltiples electrodos 110 configurados para suministrar un campo eléctrico pulsado a las fibras nerviosas renales para conseguir la neuromodulación renal. Los electrodos 110 están posicionados intravascularmente en el interior de múltiples vasos que se ramifican desde la arteria **RA** renal principal. El aparato 100 puede comprender además un catéter 102 a través del cual pueden suministrarse los electrodos 110 a las ramificaciones de vasos. El catéter puede comprender también un elemento 104 de posicionamiento, tal como se describe más adelante. Los solicitantes han descrito anteriormente sistemas de PEF intravasculares, por ejemplo, en la patente de EE. UU. N° US 7.653.438 del solicitante.

La sección proximal del aparato 100 generalmente tiene uno o más conectores eléctricos para acoplar los electrodos 110 a un generador 101 de pulsos. El generador de pulsos está situado externo al paciente. El generador, así como cualquiera de las realizaciones de electrodo descritas en la presente memoria, puede ser utilizado con cualquier realización de la presente invención descrita a continuación para el suministro de un PEF con parámetros de campo deseados. Debe entenderse que los electrodos de las realizaciones descritas a continuación pueden ser conectados electrónicamente al generador, incluso aunque el generador no se muestre o describa explícitamente con cada realización.

Tal como se observa en la Figura 4, los electrodos 110 están posicionados en múltiples vasos que se ramifican desde una arteria **RA** renal en la vecindad de un riñón **K**. Las señales eléctricas pueden ser aplicadas de manera independiente y/o dinámica a cada uno de los electrodos 110 para facilitar un suministro de energía monopolar y/o bipolar entre cualquiera de los electrodos y/o una almohadilla de masa externa (no mostrada). Una almohadilla de masa, por ejemplo, puede ser fijada externamente a la piel del paciente (por ejemplo, a la pierna, a un lateral, a la espalda o al costado del paciente) cuando uno o más de los electrodos suministran energía monopolar. De manera adicional o alternativa, la almohadilla de masa opcional puede ser fijada externamente al paciente adyacente al riñón diana para inducir la direccionalidad deseada en un campo eléctrico monopolar. Un tratamiento de combinación con PEF bipolar y monopolar puede ser más efectivo que un tratamiento bipolar independiente y/o monopolar independiente para algunos pacientes o para algunas afecciones.

Se espera que la aplicación de un campo bipolar entre un par deseado de los electrodos 110 posicionados en diferentes

vasos, por ejemplo, entre el electrodo 110a y el electrodo 110b, pueda modular la función de las fibras nerviosas diana de una manera que al menos parcialmente denerve el riñón del paciente. Los electrodos 110a y 110b (así como los electrodos 110b y 110c) opcionalmente pueden estar separados lateralmente entre sí a lo largo de la dimensión longitudinal de la arteria **RA** renal, lo que se espera que alinee preferiblemente un campo eléctrico suministrado entre los electrodos con las fibras nerviosas diana. La neuromodulación puede conseguirse térmica o sustancialmente atérmicamente. Dicha terapia de PEF puede aliviar los síntomas clínicos de la CHF, la hipertensión, la enfermedad renal, el infarto de miocardio, la nefropatía inducida por contraste y/u otras enfermedades renales o cardio-renales durante un período de meses (por ejemplo, potencialmente hasta seis meses o más). Este período de tiempo puede ser suficiente para permitir que el cuerpo se cure para reducir potencialmente el riesgo de aparición de CHF después de un infarto agudo de miocardio y mitigar la necesidad de un nuevo re-tratamiento posterior. De manera alternativa, a medida que los síntomas vuelven a aparecer, o a intervalos programados regularmente, el paciente puede volver al médico para repetir la terapia.

La efectividad de la terapia inicial y, de esta manera, la potencial necesidad de repetir la terapia, puede ser evaluada mediante la supervisión de varios parámetros fisiológicos diferentes. Por ejemplo, los niveles plasmáticos de renina, la tasa de excedente de catecolamina renal (por ejemplo, la norepinefrina), las catecolaminas en la orina u otras neurohormonas que son indicativas de una mayor actividad nerviosa simpática pueden proporcionar una indicación de la extensión de la denervación. De manera adicional o alternativa, una prueba de obtención de imágenes nuclear, tal como una prueba que utiliza yodo-131 metayodobencilguanidina ("MIBG"), puede ser realizada para medir un grado de inervación adrenérgica. Como otra opción, pueden obtenerse imágenes con tecnecio-99m mercaptoacetilglicina ("Tc-99m MAG3") para evaluar la función renal. De manera alternativa, pueden realizarse maniobras provocativas que se conoce que aumentan la actividad nerviosa simpática, tales como pruebas de inmersión en agua con la cabeza fuera, para determinar la necesidad de repetir la terapia.

Opcionalmente, las realizaciones del sistema 100 de PEF pueden comprender uno o más elementos de posicionamiento para centrar o si no posicionar el sistema o partes del sistema en el interior de la vasculatura del paciente. El elemento de posicionamiento puede comprender, por ejemplo, globos inflables y/o cestas de alambre o jaulas expandibles. Opcionalmente, el elemento de posicionamiento puede comprender un elemento alterador de la impedancia configurado para alterar la impedancia en el interior de la vasculatura del paciente para dirigir mejor un campo eléctrico aplicado a través de la pared del vaso a las fibras nerviosas diana. Cuando el elemento de posicionamiento es un globo, puede bloquear temporalmente el flujo sanguíneo y, de esta manera, puede alterar la impedancia en el interior del vaso del paciente. De manera adicional o alternativa, el elemento de posicionamiento puede comprender además uno o más electrodos. En una realización, un elemento de posicionamiento de tipo globo tiene un exterior conductor y/o está fabricado en un polímero conductor que puede ser usado como un electrodo en un sistema de PEF multivaso.

En la Figura 4, el sistema 100 de PEF comprende un elemento 104 de posicionamiento expandible acoplado al catéter 102. El elemento 104 de posicionamiento está configurado para el suministro a y la recuperación desde un sitio de tratamiento en una configuración de suministro de perfil reducido, y para la expansión en el sitio de tratamiento a la configuración desplegada de la Figura 4. Con el elemento de posicionamiento en la configuración completamente expandida y desplegada de la Figura 4, las características de impedancia en el interior de la arteria **RA** renal pueden ser alteradas y/o puede facilitarse el suministro del electrodo o de los electrodos 110 a las múltiples ramificaciones de vasos y su recuperación desde las mismas.

Tal como se ha descrito anteriormente, se espera que una terapia de PEF multivaso pueda efectuar uno o más de entre los siguientes: electroporación o electrofusión irreversible; necrosis y/o inducción de la apoptosis; alteración de la expresión génica; bloqueo o atenuación del potencial de acción; cambios en la regulación de las citocinas; y otras condiciones en las fibras nerviosas diana. En algunos pacientes, cuando dichos procedimientos y aparatos neuromoduladores son aplicados a los nervios renales y/o a otras fibras nerviosas que contribuyen a las funciones neurales renales, los solicitantes creen que la neuromodulación puede denervar al menos parcialmente el riñón o los riñones del paciente. Esto puede resultar en un aumento de la producción de orina, una reducción de los niveles plasmáticos de renina, una reducción de tejido (por ejemplo, riñón) y/o catecolaminas en orina, una tasa de excedente de catecolamina renal (por ejemplo, norepinefrina), un aumento de la excreción de sodio en la orina y/o presión arterial controlada. Además, los solicitantes creen que estos u otros cambios pueden prevenir o tratar la insuficiencia cardíaca congestiva, la hipertensión, el infarto de miocardio, la enfermedad renal, la nefropatía inducida por contraste, otras enfermedades del sistema renal y/u otras anomalías renales o cardio-renales durante un período de meses (por ejemplo, potencialmente hasta seis meses o más).

El aparato descrito en la presente memoria podría ser usado para modular señales nerviosas eferentes o aferentes, así como combinaciones de señales nerviosas eferentes y aferentes. La neuromodulación según varias realizaciones de la presente invención puede conseguirse sin cortar físicamente por completo, es decir, sin cortar completamente, las fibras nerviosas diana. Sin embargo, debería entenderse que dicha neuromodulación puede conseguir funcionalmente resultados análogos al corte físico de las fibras nerviosas, incluso cuando las fibras no estén completamente separadas físicamente.

El aparato descrito en la presente memoria puede ser usado además para cuantificar la eficacia, la extensión o la selectividad celular de la terapia con PEF para supervisar y/o controlar la terapia. Cuando un campo eléctrico pulsado inicia la

electroporación, la impedancia del tejido electroporado empieza a disminuir y la conductividad del tejido empieza a aumentar. Si la electroporación es reversible, los parámetros eléctricos del tejido volverán a los valores de referencia o a los valores de referencia aproximados después de terminar el PEF. Sin embargo, si la electroporación es irreversible, los cambios en los parámetros eléctricos del tejido persistirán después de terminar el PEF. Estos fenómenos pueden ser utilizados para supervisar tanto el inicio como los efectos de la terapia de PEF. Por ejemplo, la electroporación puede ser supervisada directamente usando mediciones de conductividad o mediciones de impedancia, tales como tomografía de impedancia eléctrica (Electrical Impedance Tomography "EIT"), índices de impedancia o de conductividad eléctrica y/u otras mediciones de impedancia/conductividad eléctrica. Opcionalmente, dichos datos de supervisión de electroporación pueden ser usados en uno o más circuitos de retroalimentación para controlar la administración de la terapia de PEF.

Con el fin de recopilar los datos de supervisión deseados, opcionalmente, pueden proporcionarse electrodos de supervisión adicionales en la proximidad del tejido supervisado. Preferiblemente, la distancia entre dichos electrodos de supervisión sería especificada antes de la administración de la terapia y se usaría para determinar la conductividad a partir de mediciones de impedancia o de conductancia. Para los propósitos de la presente invención, la parte imaginaria de la impedancia puede ser ignorada de manera que la impedancia se defina como el voltaje máximo dividido por la corriente máxima, mientras que la conductancia puede definirse como la inversa de la impedancia (es decir, la corriente máxima dividida por el voltaje máximo), y la conductividad puede definirse como la conductancia por unidad de distancia. Los solicitantes han descrito anteriormente procedimientos y aparatos para supervisar una terapia de PEF y han proporcionado formas de onda de PEF ilustrativas, por ejemplo, en la publicación de patente de EE. UU. N° US 2007-0083239 A1.

Con referencia ahora a las Figuras 5A y 5B, se describen realizaciones adicionales de aparatos multivaso para la neuromodulación renal según la presente invención. El sistema 200 de PEF de la Figura 5A comprende un catéter 210 guía a través del cual puede hacerse avanzar un primer elemento 220 que tiene un primer electrodo 222 y un elemento 224 de posicionamiento opcional, así como un segundo elemento 230 que tiene un segundo electrodo 232. El primer electrodo 222 es posicionado en un primer vaso que se ramifica desde la arteria **RA** renal y el segundo electrodo 232 es posicionado en el interior de un segundo vaso o rama de un vaso. El elemento 224 de posicionamiento se expande en el interior de la primera rama del vaso para centrar o si no posicionar el primer electrodo 222 en el interior del vaso y/o para alterar la impedancia en el interior del vaso. El primer electrodo 222 puede ser, por ejemplo, un electrodo activo y el segundo electrodo 232 puede ser un electrodo de retorno para crear un campo eléctrico bipolar entre los electrodos para modular las fibras nerviosas diana que contribuyen a la función renal. La Figura 5B ilustra una realización alternativa en la que el primer elemento 220 comprende un catéter que tiene un lumen con un puerto 226 lateral. Tal como se muestra, el segundo elemento 230 puede ser posicionado en el lumen y puede pasar a través del puerto 226 lateral del primer elemento 220 para posicionar el segundo electrodo 232 en el interior de una bifurcación de un vaso de la arteria **RA** renal. Aunque no se requiere necesariamente un catéter guía separado para la realización mostrada en la Figura 5B, el primer elemento 220 en la Figura 5B puede hacerse avanzar opcionalmente a su posición mediante un catéter guía separado, tal como el catéter 210 guía de la Figura 5A.

Con referencia ahora a la Figura 6, se describe otro procedimiento multivaso no reivindicado de uso del aparato de la Figura 5A para la neuromodulación renal. Además de posicionar los electrodos en el interior de múltiples ramificaciones de la arteria **RA** renal, puede conseguirse una neuromodulación renal multivaso con los electrodos posicionados en el interior de vasos adicionales o alternativos. En la Figura 6, el primer elemento 220 ha sido avanzado a través del catéter 210 guía a una posición en el interior de la arteria **RA** renal. El segundo elemento 230 ha sido avanzado a una posición en el interior de la aorta **AA** abdominal. Puede suministrarse un campo eléctrico bipolar entre el primer electrodo 222 y el segundo electrodo 232 para conseguir la neuromodulación renal.

Con referencia ahora a las Figuras 7A y 7B, además de la colocación del electrodo o de los electrodos en el interior (a) de la arteria **RA** renal, (b) de las ramificaciones de la arteria renal y/o (c) de partes adicionales o alternativas de la vasculatura arterial del paciente, la neuromodulación renal multivaso puede conseguirse situando uno o más de los electrodos al menos parcialmente en el interior de la vasculatura venosa del paciente. En la Figura 7, según la presente invención, los electrodos son posicionados en el interior tanto de la arteria **RA** renal como de la vena **RV** renal del paciente. El sistema 300 de PEF puede comprender un catéter 310 posicionado en el interior de la arteria **RA** renal y un elemento 320 posicionado en el interior de la vena **RV** renal. El catéter 310 comprende un primer electrodo 312 y un elemento 314 de posicionamiento opcional. El catéter 310 puede hacerse avanzar a su posición en el interior de la arteria renal, por ejemplo, sobre un alambre **G** guía, a continuación, el elemento de posicionamiento puede ser expandido para centrar o si no posicionar el electrodo 312 en el interior del vaso y/o para alterar la impedancia en el interior del vaso. El elemento 320 comprende un segundo electrodo 330 que puede ser posicionado en el interior de la vena renal, y el elemento 320 puede incluir opcionalmente un elemento de posicionamiento.

Puede suministrarse un campo eléctrico bipolar entre el primer electrodo 312 posicionado en el interior de la arteria renal y el segundo electrodo 330 posicionado en el interior de la vena renal para modular las fibras nerviosas diana que contribuyen a la función renal mediante un enfoque multivaso. En la Figura 7A, los electrodos 312 y 330 están alineados de manera relativamente lateral entre sí. En la Figura 7B, los electrodos están separados lateralmente entre sí, lo que puede facilitar una alineación preferencial de un campo eléctrico bipolar suministrado a través de los electrodos con las fibras nerviosas diana.

5 Tal como se ha descrito anteriormente, una tasa de excedente de catecolamina renal (por ejemplo, norepinefrina) puede indicar la extensión de denervación u otra neuromodulación renal conseguida mediante los procedimientos según la presente invención. Una tasa de excedente de catecolamina renal se define como un desequilibrio entre una cantidad de catecolamina renal que entra al riñón a través de una arteria renal y una cantidad de catecolamina renal que sale del riñón a través de una vena renal. Por ejemplo, la neuromodulación puede inducir al riñón a excretar más norepinefrina a la vena renal que la que ha entrado al riñón a través de la arteria renal. Puede realizarse una medición de referencia de la tasa de excedente de catecolamina renal antes de la neuromodulación renal. A continuación, esta línea de referencia puede ser comparada con una medición de la tasa de excedente de catecolamina renal tomada después de la neuromodulación renal, y la diferencia puede ser atribuida a la neuromodulación renal.

10 Con el fin de medir la tasa de excedente renal de catecolamina, puede extraerse sangre del paciente. Por ejemplo, la sangre puede extraerse de la arteria renal y de la vena renal, y una diferencia en el volumen unitario de la catecolamina o de las catecolaminas renales supervisadas entre la sangre arterial y venosa puede ser usada para cuantificar tasa de excedente de catecolamina renal y evaluar de esta manera el grado de la neuromodulación renal. Dichas extracciones de sangre pueden conseguirse, por ejemplo, extrayendo sangre a través de uno o más catéteres de guía usados para administrar un sistema de PEF, tal como el sistema 300 de PEF de las Figuras 7, a la arteria renal y a la vena renal.

15 De manera adicional o alternativa, la extracción de sangre puede realizarse a través de uno o puertos de sangre integrados en el sistema de PEF. En la realización de la Figura 8, el catéter 310 del sistema 300 de PEF de las Figuras 7 comprende un puerto 316 de sangre arterial para extraer sangre arterial, y el elemento 320 comprende un catéter que tiene un puerto 322 de sangre venosa para extraer sangre venosa. Otros procedimientos y aparatos adicionales y alternativos para la supervisión de la tasa de excedente de catecolamina renal serán evidentes para los expertos en la técnica.

20 Además del suministro de un campo eléctrico bipolar entre un primer electrodo posicionado en el interior de un primer vaso o rama del vaso, y un segundo electrodo posicionado en el interior de un segundo vaso o rama del vaso, un campo eléctrico bipolar puede ser suministrado entre los electrodos primero y segundo posicionados únicamente en el interior de un único vaso o rama del vaso. Tal como se observa en la Figura 9, un primer campo eléctrico bipolar puede ser suministrado entre los electrodos 312a y 312b posicionados en el interior de un primer vaso, tal como la arteria **RA** renal, mientras que un segundo campo eléctrico bipolar puede ser suministrado entre los electrodos 330a y 330b posicionados en el interior de un segundo vaso, tal como la vena **RV** renal. Los campos eléctricos bipolares primero y segundo pueden ser suministrados de una manera que cree una zona **Z** de superposición entre los campos bipolares.

25 El tejido posicionado en el interior de la zona **Z** de superposición puede exhibir una intensidad localmente mejorada de un campo eléctrico inducido en el interior del tejido, en comparación con la intensidad en el interior del tejido posicionado fuera de la zona de superposición. Cuando una fibra nerviosa diana, tal como una fibra **RN** nerviosa renal diana, pasa a través de la zona **Z** de superposición, la intensidad localmente mejorada en el campo eléctrico inducido en el interior de la fibra nerviosa diana puede ser de una magnitud suficiente para modular de manera deseada la fibra nerviosa. Además, la intensidad de los campos eléctricos inducidos fuera de la zona de superposición puede ser, de manera deseada, de magnitudes insuficientes para causar daños a los tejidos no diana. De esta manera, los campos eléctricos superpuestos pueden reducir el riesgo de daños no deseados en los tejidos no diana, mientras que proporcionan localmente un campo eléctrico inducido de magnitud suficiente para conseguir la neuromodulación renal deseada.

30 La ablación de las vías de tejido conductor es otra técnica usada comúnmente para controlar la taquicardia arterial o ventricular del corazón. La ablación puede ser realizada mediante la introducción de un catéter en el sistema venoso, en estrecha proximidad al nervio renal simpático, después de la ablación del tejido. Los dispositivos de ablación basados en catéter han sido usados previamente para detener la estimulación eléctrica de los nervios mediante el calentamiento del tejido nervioso con energía de RF que puede ser suministrada por un sistema de electrodos. La energía de RF suministrada de esta manera detiene la conducción nerviosa. La patente US N° 6.292.695 describe en detalle un procedimiento y un aparato para el tratamiento transvascular de la taquicardia y la fibrilación con estimulación nerviosa y ablación. Pueden usarse aparatos similares basados en un catéter para ablacionar el nervio renal con la intención de tratar la CRF. El procedimiento descrito en la presente invención es aplicable a la ablación irreversible del nervio renal mediante energía eléctrica, frío o agentes químicos, tales como fenol o alcohol.

35 Pueden usarse medios térmicos para enfriar el nervio renal y el tejido adyacente para reducir la estimulación del nervio simpático del riñón. Específicamente, las señales del nervio renal pueden ser atenuadas bien enfriando directamente el nervio renal o el riñón, para reducir su sensibilidad, su actividad metabólica y su función, o bien enfriando el tejido circundante. Un ejemplo de este enfoque es el uso del efecto de enfriamiento del dispositivo Peltier. Específicamente, la unión de transferencia térmica puede ser posicionada adyacente a la pared vascular o a una arteria renal para proporcionar un efecto de enfriamiento. El efecto de enfriamiento puede ser usado para amortiguar las señales generadas por el riñón. Otro ejemplo de este enfoque es el uso del dispositivo de suministro de fluido para entregar un fluido frío (por ejemplo, solución salina).

55 Una vez que el catéter es posicionado en el interior del vaso en una ubicación deseada con respecto a las neuronas diana,

5 puede ser estabilizado en el interior del vaso (por ejemplo, apoyado contra la pared del vaso) y la energía es suministrada al nervio o a las neuronas diana. En una variante, la energía de RF es suministrada a la diana para crear un bloqueo nervioso no térmico, reducir la señalización neural o si no modular la actividad neural. De manera alternativa o adicional, puede emplearse refrigeración, criogénica, RF térmica, microondas térmicas o no térmicas, ultrasonido enfocado o no enfocado, CC térmicas o no térmicas, así como cualquier combinación de las mismas, para reducir o si no para controlar la señalización neural.

10 Otras realizaciones de sistemas de campo eléctrico pulsado incluyen electrodos que no hacen contacto físico con la pared del vaso. La energía de RF, tanto la energía térmica tradicional como RF pulsada relativamente no térmica, son ejemplos de campos eléctricos que pueden ser conducidos a un tejido a ser tratado desde una corta distancia desde el propio tejido. Pueden usarse también otros tipos de campos eléctricos en situaciones en las que los electrodos no hacen contacto físico con la pared del vaso. De esta manera, los campos eléctricos pueden ser aplicados directamente al nervio mediante un contacto físico entre los contactos de los electrodos y la pared del vaso u otro tejido, o los campos eléctricos pueden ser aplicados indirectamente al nervio sin contacto físico de los contactos de los electrodos con la pared del vaso. Por consiguiente, la expresión "contacto con el nervio" incluye el contacto físico de un elemento del sistema con el nervio y/o el tejido próximo al nervio, y también el contacto eléctrico solo sin contacto físico con el nervio o el tejido. Para aplicar indirectamente el campo eléctrico, el dispositivo tiene un elemento de centrado configurado para posicionar los electrodos en una región central del vaso o, si no, separar los electrodos desde la pared del vaso. El elemento de centrado puede comprender, por ejemplo, un globo o una cesta expandible. Uno o más electrodos pueden ser posicionados en un eje central del elemento de centrado, bien alineado longitudinalmente con el elemento o posicionado a cada lado del elemento. Cuando se utiliza un catéter de tipo globo, el globo inflado puede actuar como un aislante de impedancia aumentada para orientar o dirigir un campo eléctrico pulsado a lo largo de una trayectoria de flujo eléctrico deseada. Tal como será evidente, pueden utilizarse aislantes alternativos.

25 Un termopar puede ser incorporado a, o puede ser proporcionado cerca de, cada electrodo y un fluido o solución salina enfriado (es decir, temperatura más baja que la temperatura corporal) puede ser infundido proximalmente al termopar o los termopares. Puede usarse un intervalo de tiempo para que la disminución de la temperatura sea registrada entre el termopar o los termopares para cuantificar la característica o las características de flujo. Una estimación inicial de la característica o las características de flujo de interés puede ser determinada antes de la estimulación de los nervios renales y puede ser comparada con una segunda estimación de la característica o las características determinadas después de la estimulación.

30 Aunque anteriormente se han descrito variantes ilustrativas preferidas de la presente invención, será evidente para los expertos en la materia que pueden realizarse diversos cambios y modificaciones a las mismas sin apartarse del alcance de la invención. Por ejemplo, uno o más electrodos pueden ser posicionados en otras partes de la vasculatura venosa del paciente, tal como en el interior de la vena cava inferior del paciente o en el interior de las ramificaciones de los vasos de la vena renal del paciente. En las reivindicaciones adjuntas se pretende cubrir la totalidad de dichos cambios y modificaciones que se encuentran dentro del alcance de la invención.

35

**REIVINDICACIONES**

1. Aparato (200, 300) para realizar una neuromodulación renal de un paciente, en el que el aparato comprende:
- un generador (101) de campo eléctrico;
- 5 un primer elemento (220) configurado para su colocación en el interior de un primer vaso del paciente, en el que el primer elemento comprende un primer electrodo (222, 312) acoplado eléctricamente al generador de campo eléctrico; y
- un segundo elemento (230, 320) configurado para su colocación en el interior de un segundo vaso del paciente que es diferente del primer vaso, en el que el segundo elemento comprende un segundo electrodo (232, 330) acoplado eléctricamente al generador de campo eléctrico,
- 10 en el que el aparato está configurado para el suministro de un campo eléctrico entre el primer electrodo (222, 312) y el segundo electrodo (232, 330) para modular una fibra nerviosa que contribuye a la función renal mientras que el primer elemento (220) está situado en el interior del primer vaso y el segundo elemento (230, 320) está situado en el interior del segundo vaso,
- 15 en el que el primer vaso es un primer vaso de ramificación de una arteria (RA) renal y el segundo vaso es un segundo vaso de ramificación de una arteria (RA) renal, o en el que el primer vaso es una arteria (AR) renal y el segundo vaso es una vena (RV) renal.
2. El aparato (200) según la reivindicación 1, en el que el campo eléctrico suministrado al primer electrodo (222, 312) y al segundo electrodo (232, 330) está configurado para modular la función de la fibra nerviosa.
3. El aparato (200) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que el segundo elemento (230) está acoplado a un catéter (210, 310).
- 20 4. El aparato (200) según la reivindicación 3, en el que el catéter (210, 310) está configurado para su suministro al interior de un vaso sanguíneo renal del paciente.
5. El aparato (200) según la reivindicación 4, en el que el catéter (210, 310) está configurado para su suministro al interior de una arteria (AR) renal del paciente.
- 25 6. El aparato (200) según la reivindicación 5, en el que el catéter (210, 310) comprende un eje longitudinal y el eje longitudinal del catéter (210, 310) está configurado para ser posicionado a lo largo de la dimensión longitudinal de la arteria (AR) renal.
7. El aparato (200) según la reivindicación 6, en el que el primer electrodo (222, 312) y el segundo electrodo (232, 330) están configurados para estar separados lateralmente entre sí.
- 30 8. El aparato (200) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que el catéter (210, 310) comprende además un elemento (224, 314) de posicionamiento configurado para ser administrado intravascularmente en un perfil de suministro reducido y desplegado en un perfil de tratamiento expandido.
- 35 9. El aparato (200) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el primer electrodo (222, 312) y el segundo electrodo (232, 330) están configurados para el suministro bipolar del campo eléctrico entre el primer electrodo (222, 312) y el segundo electrodo (232, 330).

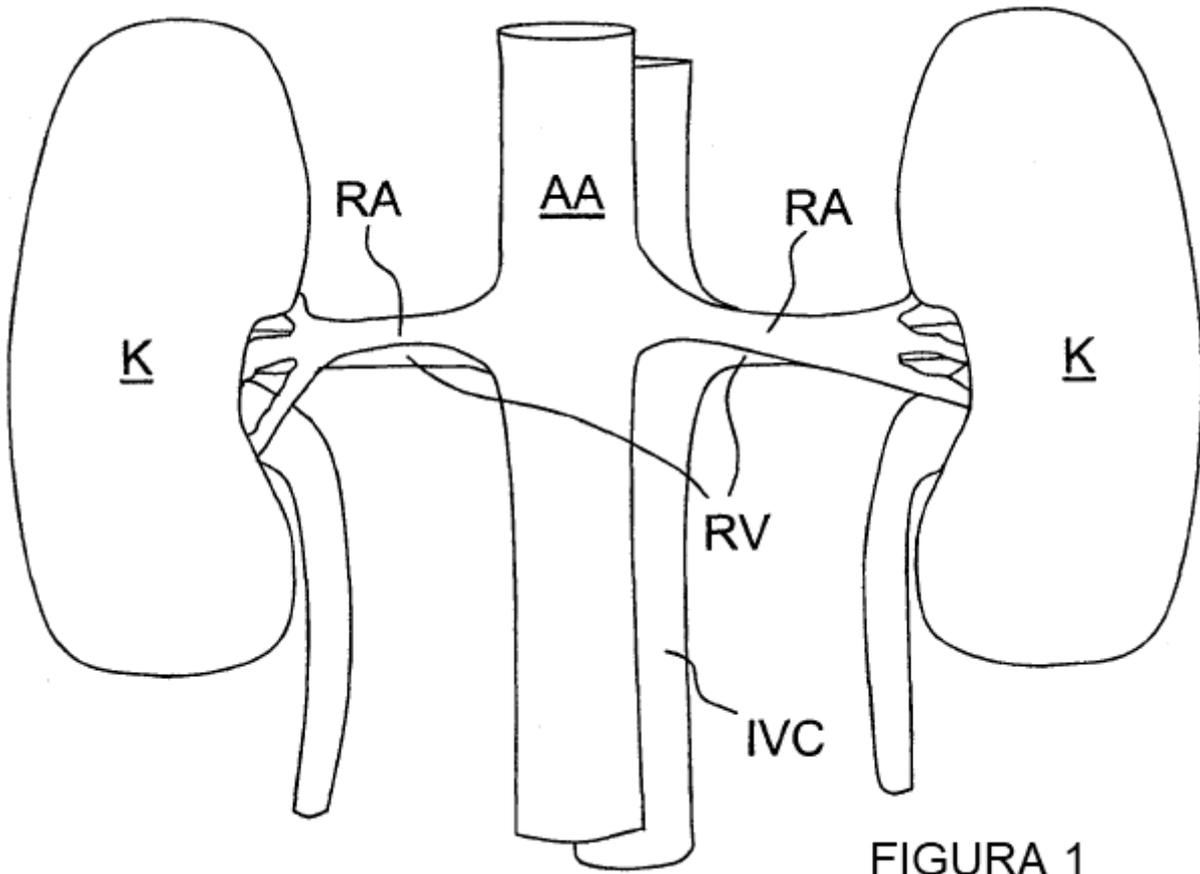
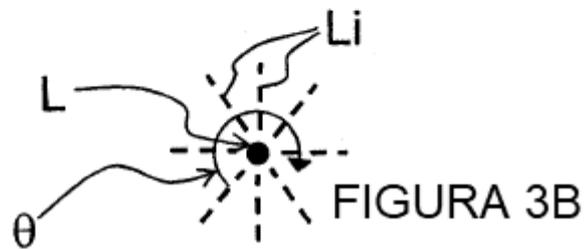
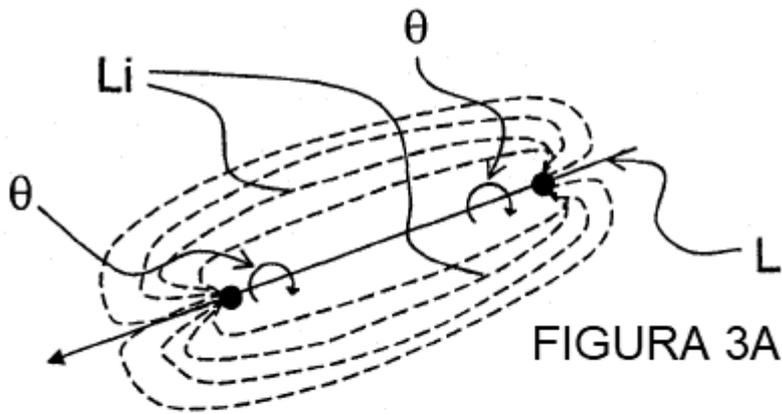
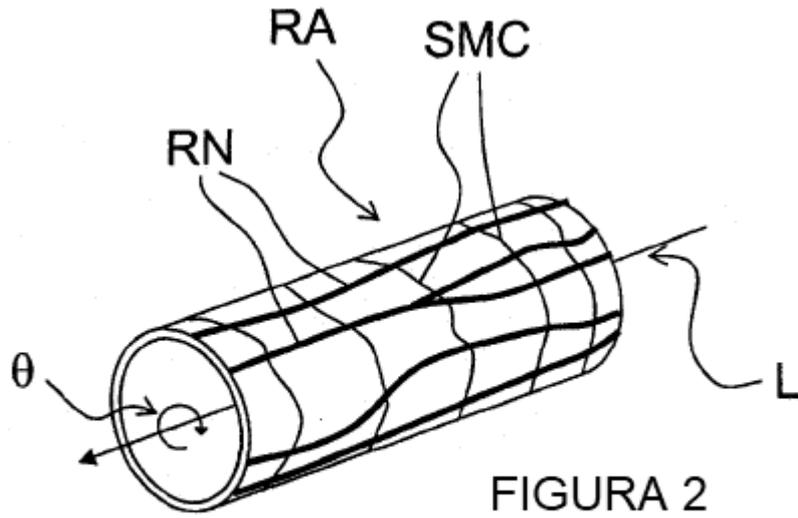


FIGURA 1



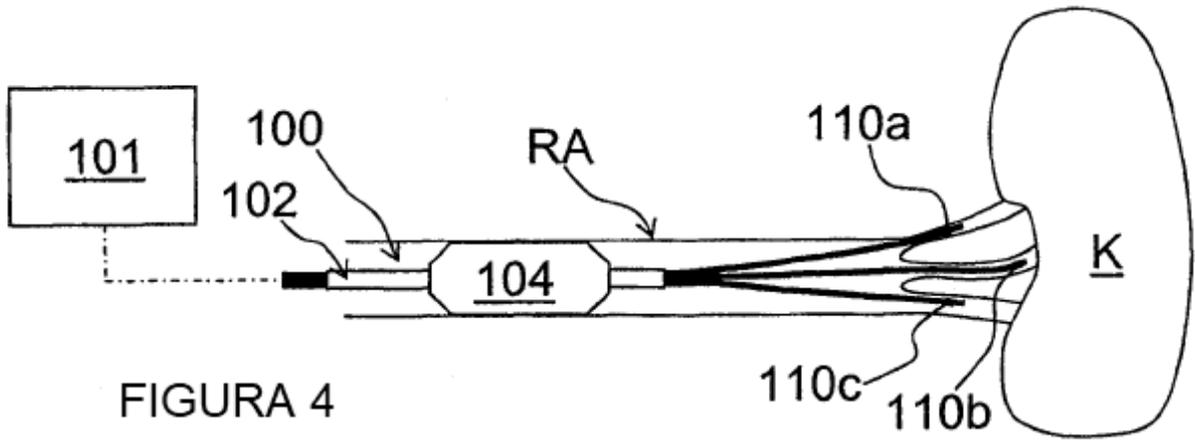


FIGURA 4

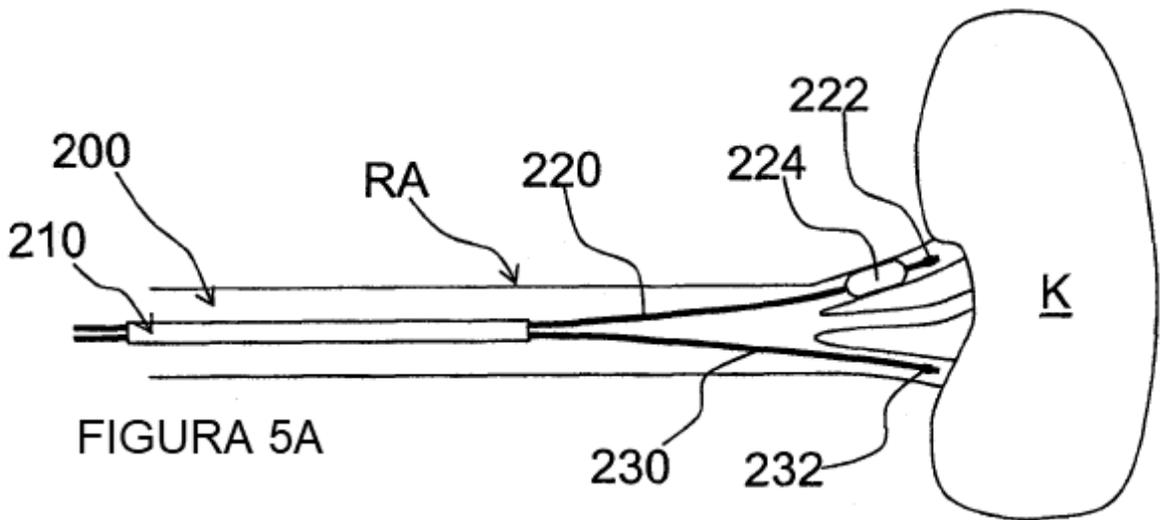


FIGURA 5A

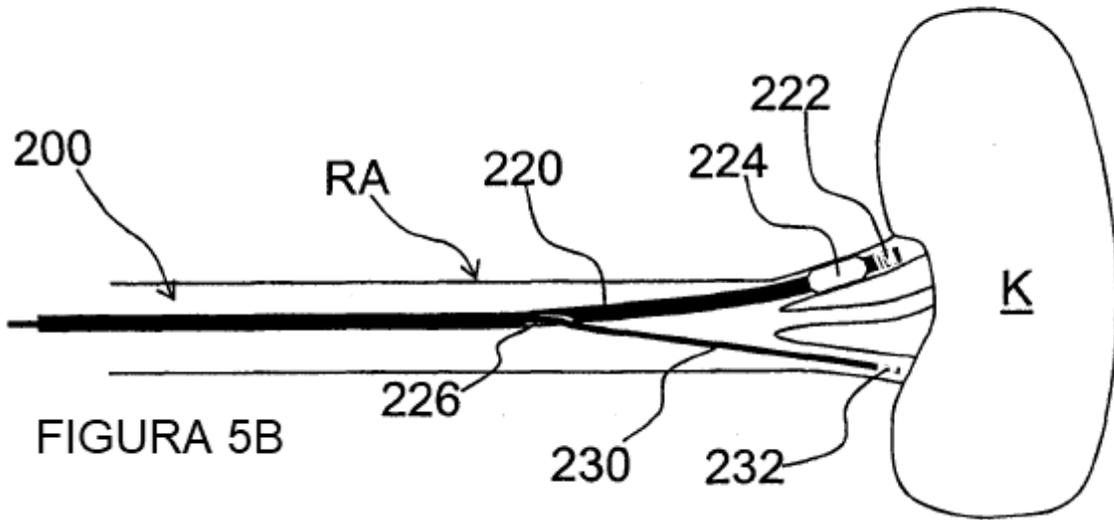


FIGURA 5B

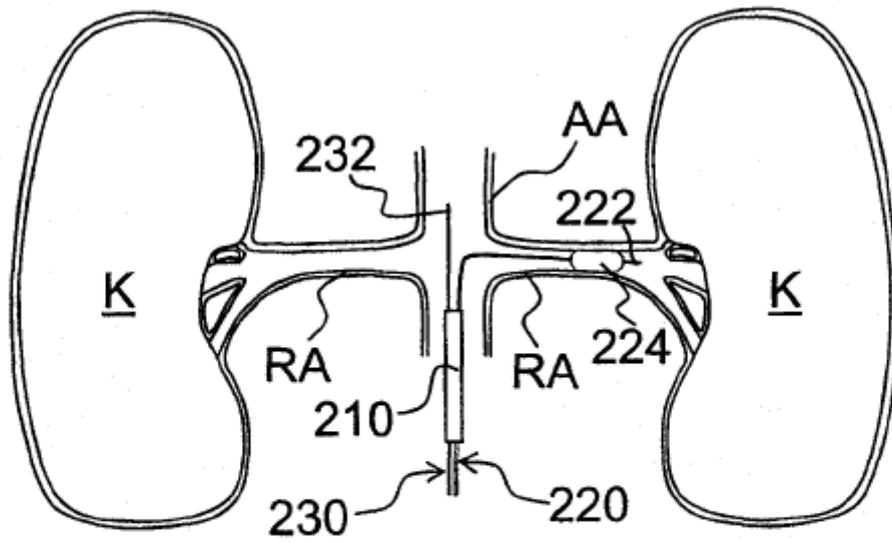


FIGURA 6

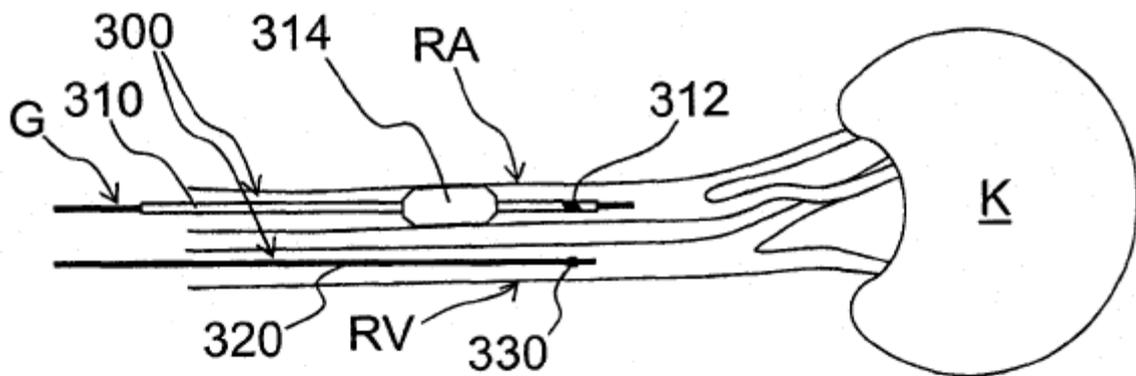


FIGURA 7A

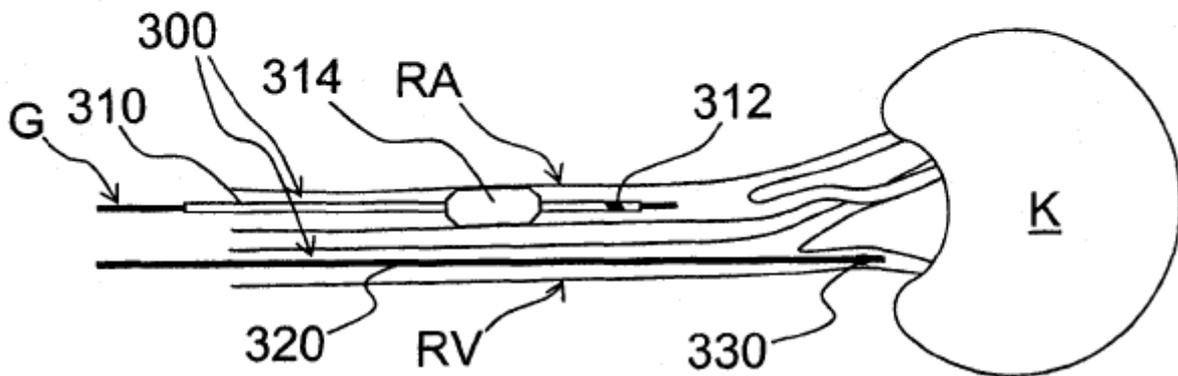


FIGURA 7B

