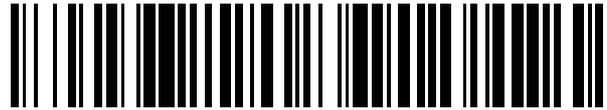


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 759 611**

51 Int. Cl.:

A61F 7/12 (2006.01)

A61B 18/02 (2006.01)

A61B 18/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.01.2012 PCT/US2012/023176**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.08.2012 WO12106260**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.01.2012 E 12742668 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2019 EP 2670328**

54 Título: **Aparato para el tratamiento criogénico de una cavidad o luz del cuerpo**

30 Prioridad:

01.02.2011 US 201161462328 P
22.06.2011 US 201161571123 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.05.2020

73 Titular/es:

CHANNEL MEDSYSTEMS, INC. (100.0%)
5858 Horton Street, Suite 200
Emeryville, CA 94608, US

72 Inventor/es:

BURNETT, DANIEL ROGERS;
NEIL, BRIAN MICHAEL;
MALECKI, WILLIAM WALTER;
KOCH, KATHLEEN MARIE y
LEE, GREGORY JIN-KENG

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 759 611 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 el tratamiento criogénico de una cavidad o luz del cuerpo

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a dispositivos médicos. En particular, la presente invención se refiere a un aparato para dispositivos terapéuticos capaces de exponer áreas del cuerpo a temperaturas elevadas o reducidas, en un modo altamente controlado.

10

Antecedentes de la invención

En las últimas décadas, se ha desarrollado rápidamente la intervención terapéutica dentro de una cavidad o luz del cuerpo con respecto al suministro de energía mediante ablación por radiofrecuencia. Aunque es satisfactoria en varias áreas, la ablación por radiofrecuencia tiene varias desventajas importantes, que incluyen ablación incompleta, ausencia frecuente de visualización durante la inserción del catéter, posibilidades de solapamiento durante el tratamiento (recibiendo algunas áreas dos veces más energía que otras áreas), carbonización de tejidos y requisitos de desbridamiento frecuente, frecuentes requisitos de dosis adicionales de energía después del desbridamiento, y posible perforación de la cavidad o luz del cuerpo debido a la rigidez de los electrodos de RF.

15

20

El actual estado de la técnica se beneficiaría de dispositivos y métodos mínimamente invasivos que suministraran energía térmica a un área deseada o extrajeran energía de un área deseada, en un modo controlado coherente que no carboniza ni congela involuntariamente ciertos tejidos, o crea excesivo riesgo de daño no deseado de órganos o luces.

25

El documento de patente US 2007/021741 A1 desvela un catéter criogénico que tiene un miembro externo alargado y una pluralidad de miembros internos dispuestos dentro del miembro externo alargado. Los miembros internos tienen una pluralidad de aberturas controlables formadas encima para la liberación selectiva de fluido criogénico. Se disponen una pluralidad de miembros de electrodo sobre una superficie externa del miembro externo. Los miembros internos se pueden situar en una configuración escalonada o alternativamente al menos un miembro interno se puede disponer dentro de otro miembro interno. En dicha configuración, uno de los miembros internos puede ser deslizable o giratorio con respecto al otro. El documento de patente EP1039838 es otro documento del estado de la técnica relevante para la presente invención.

30

35 Sumario de la invención

Según la presente invención, se proporciona el sistema de tratamiento de tejido de la reivindicación 1. Aspectos adicionales de la invención se explican en las reivindicaciones dependientes.

40

Cuando los tejidos corporales se exponen a temperaturas incluso ligeramente elevadas (por ejemplo, 42 °C o mayores), puede ocurrir daño focal. Si los tejidos se exponen a temperaturas superiores a, por ejemplo, 50 °C, durante un periodo de tiempo prolongado, ocurrirá muerte tisular. La energía suministrada por RF puede entonces ser excesiva, mientras que se puede lograr un tratamiento más controlado con fluidos y/o vapores calentados.

45

Generalmente, los dispositivos para administrar tratamiento controlado pueden comprender una fuente para un líquido y/o gas calentado, por ejemplo, agua caliente/vapor de agua, una o más bombas para administrar dicho agua caliente/vapor de agua, un catéter que tiene una o más luces definidas a su través y también que tiene uno o más puertos para administrar o hacer circular el líquido y/o gas calentado, por ejemplo, agua caliente y/o vapor, hasta un sitio controlado en un modo controlado. El catéter también puede tener elementos opcionales de detección de presión y temperatura. Los elementos opcionales de detección de presión y temperatura pueden permitir al operario monitorizar y/o controlar la presión y temperatura dentro de la zona de tratamiento y también prevenir que la presión llegue a ser demasiado alta. El sitio de tratamiento puede ser delineado por miembros inflables o expansibles que son presurizados o expandidos hasta una presión diana para formar un sellado con la cavidad/luz del cuerpo. El líquido y/o gas calentado se puede administrar entonces al área contenida por los miembros inflables/expansibles a una presión que es inferior a la de los miembros inflables/expansibles, conteniendo así eficazmente el área de tratamiento entre estos miembros inflables/expansibles. Opcionalmente, se puede usar entonces un líquido enfriado, a temperatura ambiente, o calentado, tal como agua, para terminar rápidamente la sesión de tratamiento.

50

55

60

El catéter que tiene los miembros inflables/expansibles y elementos opcionales de detección de presión o temperatura se puede ajustar dentro de la luz de un endoscopio u otro dispositivo de visualización, permitiendo que la terapia se administre bajo visualización directa. Además de la visualización directa, este avance permite que el videoscopio funcione como una aislante para el catéter de tratamiento, previniendo así la exposición no deseada de las cavidades/luces del cuerpo a las temperaturas elevadas encontradas en el líquido y/o gas calentado que fluye dentro del catéter de tratamiento.

65

Generalmente, el líquido y/o gas calentado se puede calentar hasta una temperatura de entre, por ejemplo, 50 y

100 °C. La exposición a estas temperaturas menos elevadas puede permitir daño tisular más controlado y puede obviar cuestiones normalmente asociadas a las formas de tratamiento de mayor energía. Se entiende y se conoce en la técnica que cuanto más baja sea la temperatura, más largo será el tiempo de residencia/tratamiento necesitado. Una modalidad de tratamiento puede ser administrar el líquido y/o gas calentado a una temperatura de, por ejemplo, aproximadamente 70 °C durante 5 minutos. Otra modalidad puede ser tratar el tejido con el líquido y/o gas calentado a una temperatura de, por ejemplo, 90 °C durante 30 s.

Entre otras características, el sistema también puede incluir 1) la capacidad de tratar minuciosamente el área de tratamiento debido al uso de globo(s) de confinamiento y/o al uso de un sellado de tipo paraguas y al uso de un líquido y/o gas calentado presurizado como medio de administración de energía, 2) la capacidad de tratar áreas relativamente grandes en un modo muy controlado debido a la relación ajustable entre los dos componentes inflables/expansibles que definen el área de tratamiento (por ejemplo globo(s) y/o un sellado de tipo paraguas), 3) la capacidad de formar un sellado estanco al líquido y/o gas entre el (los) globo(s) (y/o un sellado de tipo paraguas) debido a que el catéter para el globo distal que se desplaza dentro de la luz del catéter proximal con globo (evitación de fuga alrededor de los catéteres que los globos pueden sellar alrededor), 4) la capacidad opcional de monitorizar y controlar la presión dentro del área de tratamiento para garantizar que el área de tratamiento no se exponga a presiones excesivas y que se prohíba que la presión en el área de tratamiento supere una presión de los globos que definen el área de tratamiento, 5) la capacidad de ablacionar hasta una profundidad controlada de una manera fiable debido a la menor energía y tiempos de exposición más largos que permiten que la submucosa se enfríe ella misma con la circulación sanguínea entrante, 6) la capacidad opcional de ajustar dentro de un canal de trabajo un endoscopio de manera que no se necesite insertar el dispositivo de un modo ciego, 7) la capacidad de combinar terapia térmica o de enfriamiento con la administración de agentes activos (por ejemplo, anestésico para el pretratamiento del área diana o un quimioterapéutico para el tratamiento de cáncer o lesiones precancerosas, etc.), 8) la capacidad de llenar el área que define el tratamiento con fluido (por ejemplo, fluido frío, caliente o a temperatura ambiente) capaz de neutralizar la energía térmica o de enfriamiento en el área de tratamiento para prevenir el posible daño provocado por la rotura del globo o filtración alrededor del miembro de globo y/o expansible, 9) la capacidad de enfriar previamente (o calentar previamente) el área de tratamiento de manera que los tejidos submucosos se puedan proteger contra la temperatura elevada (o de enfriamiento) a la que se expone la luz u órgano corporal, 10) la capacidad de ajustar el tiempo de la temperatura de tratamiento y/o temperatura, 11) la capacidad de tener componentes y controles modulares, automáticos o semiautomáticos para manipular el enfriamiento, calentamiento, inflados, desinflados, infusiones y/o extracciones, 12) la capacidad de tratar a través del canal de trabajo de un endoscopio o a lo largo de un endoscopio, 13) la capacidad de tratar a través de una variedad de endoscopios, por ejemplo nasal, gastrointestinal, esofágico, etc., 14) la capacidad de usar componentes disponibles para venta y/o desechables para manipular los controles de fluido y presión, o para usar un sistema automático o semiautomático.

Además, el sistema también puede incorporar características que pueden permitir la terapia eficaz. Por ejemplo, el sistema puede utilizar un lavado con fluido a temperatura Celsius bajo cero. Este lavado frío puede permitir mucho mejor control que carbonizar y calentar el tejido y en su lugar puede proporcionar una profundidad coherente de ablación de un modo que permita la rápida recuperación y el mínimo dolor posoperatorio (a diferencia de los métodos de calentamiento). Además, usando lavado de un líquido en vez de esprays criogénicos (por ejemplo, esprays que se basan en el criterio del usuario para determinar el tiempo de aplicación del spray o la localización del spray, etc.), se pueden evitar las posibilidades de ablación excesiva. Por tanto, se han encontrado esprays criogénicos relativamente más fríos, en muchos casos, dando como resultado daño al endoscopio, mientras que se ha encontrado que es menos probable que las temperaturas más altas posibles con el sistema descrito en el presente documento (por ejemplo, cualquier lugar desde -5 grados Celsius hasta -90 grados Celsius) dañen el equipo de suministro.

En segundo lugar, el aparato puede utilizar un elemento de tipo paraguas en el espacio gástrico para permitir la ablación de regiones de tejido, tales como el esfínter esofágico inferior en la unión gastroesofágica. Esta ablación, en general, es difícil de realizar usando tecnologías de ablación basadas en globo debido a la expansión del esfínter en el estómago. Utilizando una estructura de tipo paraguas expansible para formar un sellado firme en este sitio, mientras que se permite que el líquido y/o gas de ablación (calentado o enfriado) se pongan en contacto con la unión gastroesofágica completa. Además, se puede incorporar un elemento accionado por muelle u otro mecanismo de fuerza externa para proporcionar presión estacionaria y un sellado firme contra el revestimiento del estómago.

El aparato también se puede utilizar con o sin a globo en luces o cavidades del cuerpo que pueden ser de otro modo selladas. Por ejemplo, se puede llevar a cabo un lavado con fluido hipotérmico del útero introduciendo un fluido bajo cero (Celsius) en el útero mediante canulación del útero con un tubo o cánula. Si el tubo es de diámetro suficiente, se puede prevenir el reflujo del lavado hipotérmico en el cuello uterino y la vagina sin la necesidad de un globo para contener el fluido. Se puede evitar el uso de globos para este tipo particular de aplicación. En la utilización de un lavado hipotérmico, se puede usar un fluido que permanece fluido incluso a temperaturas bajo cero. Este fluido se puede circular entonces en la luz (con o sin un globo) con el fin de lograr la ablación.

En el uso de un líquido hipotérmico en vez de un gas, se puede extraer repetidamente una mayor carga térmica del tejido en condiciones fisiológicas controladas usando un líquido más allá de la carga térmica que se puede extraer

usando un gas comprimido. Por otra parte, se pueden controlar un lavado líquido basándose en la temperatura y presión para proporcionar un efecto repetible sobre el órgano diana. Sin embargo, se puede utilizar el gas comprimido u otros mecanismos de enfriamiento rápido en combinación con esta terapia para enfriar una disolución hasta temperaturas bajo cero después de la introducción en el cuerpo. En esta variación, el líquido biocompatible capaz de retener las características líquidas en un estado bajo cero, o "disolución anticongelante", puede ser infundido en la luz o cavidad después de que se pueda introducir la sonda de enfriamiento. Se puede extraer calor de la disolución anticongelante hasta que se haya logrado la temperatura de ablación hipotérmica deseada para la duración de tiempo deseada. El fluido puede o puede no ser circulado durante este proceso mediante una bomba o elemento de agitación dentro del catéter para mejorar la distribución del fluido ablativo.

En otra variación más, el fluido de tratamiento puede servir para expandir el útero para ablación coherente, servir para distribuir la congelación crioablativa más uniformemente a través del útero, y posiblemente servir para ralentizar o prevenir la formación de hielo en la superficie de la luz o cavidad del cuerpo. El aparato se puede usar con, por ejemplo, disoluciones lipófilas, hidrófilas o anfipáticas, teniendo las dos últimas la capacidad de retirar cualquier fluido acuoso de la superficie de la cavidad o luz diana que pueda interferir con la conducción de calor de los tejidos diana en el fluido crioablativo.

Adicionalmente y/o alternativamente, el aparato y los métodos descritos en el presente documento se pueden usar como auxiliares a otros tratamientos, tales como la terapia Her Option® (American Medical Systems, Minnetonka, MN), utilizando un lavado de la cavidad o luz diana tal como el útero con la disolución anticongelante acuosa o antes de o durante el tratamiento para proporcionar transmisión superior de la crioablación con otras criosondas existentes sin la creación de la capa de hielo aislante en la superficie. Además, se puede realizar el lavado de la luz o cavidad diana con una disolución anticongelante biocompatible para mejorar la transmisión del efecto crioablativo como auxiliar a cualquier tratamiento de crioterapia en cualquier parte del cuerpo, si procede. Como se describe en el presente documento, el fluido crioablativo también se puede introducir y/o lavar dentro de la luz o cavidad diana del cuerpo dentro de un globo que se puede extender para ponerse en contacto con las paredes de la luz o cavidad del cuerpo. El fluido crioablativo de tratamiento se puede lavar activamente dentro y fuera del globo y/o enfriar profundamente por una criosonda dentro del globo después de la introducción en la cavidad o luz del cuerpo. Además, la disolución anticongelante también puede comprender diversas sales y/u otras moléculas biocompatibles capaces de llevar la temperatura de congelación de la disolución a por debajo de, por ejemplo, -10 grados Celsius. Además, el fluido puede ser capaz de resistir la congelación incluso a una temperatura de, por ejemplo, -90 grados Celsius. Se puede usar una combinación de sales, alcoholes, glicoles y/u otras moléculas para proporcionar esta resistencia a la congelación en una disolución acuosa.

En otra variación más, se puede utilizar una criosonda con, por ejemplo, una jaula protectora y/o un recirculador/agitador de fluido, para garantizar que el fluido hipotérmico sea uniformemente distribuido. La jaula se puede configurar en diversas formas, mientras que exponga el fluido a la superficie de la criosonda mientras que se prevenga el contacto directo de la criosonda con la pared de la luz o cavidad a ser ablacionada (tal como un útero). Un recirculador puede comprender, por ejemplo, un elemento de agitación en la punta de la criosonda, un sistema de flujo intermitente o continuo, u otro mecanismo de movimiento de fluido.

En otra variación, para facilitar el bloque que se extiende y conforma fácilmente contra las paredes de tejido del útero, el globo se puede inflar con un gas o líquido. Alternativamente, el globo se puede llenar parcialmente o completamente con un material conductor. Una vez se ha introducido el eje alargado a través del cuello uterino y en el útero, la abertura distal del eje se puede situar distal a la boca interna y el globo se puede desplegar o del interior del eje o de una funda externa. El globo se puede desplegar y permitir que se desdoble o desenvuelva dentro del útero. La sonda de enfriamiento se puede introducir a través del eje y en el globo interior (o introducir después de la inserción de los elementos conductores).

Los elementos conductores se pueden introducir en el globo interior a través de una abertura anular dentro del extremo distal del eje hasta que el globo sea al menos parcialmente o completamente llenado con los elementos. Los elementos conductores pueden comprender, en general, cualquier número de elementos térmicamente conductores tales como esferas de cobre o algún otro metal inerte tal como oro. Estos elementos conductores pueden ser de forma atraumática y son lo suficientemente pequeños como para llenar el globo interior y adaptar las paredes del globo contra las paredes uterinas para garantizar el coherente contacto con el tejido, por ejemplo, aproximadamente 20 ml de volumen de los elementos. Los elementos conductores también pueden ayudar a llenar cualquier bolsa de aire que se pudiera formar particularmente cerca de las porciones cónicas del globo y aislar el tejido de los efectos ablativos del fluido crioablativo. Por ejemplo, los elementos conductores se pueden formar en esferas que tienen un diámetro de, por ejemplo, 0,8 mm a 4 mm o más largas. Para garantizar que esos elementos conductores estén completamente y uniformemente dispersados a través del interior del globo, los elementos se pueden introducir a través del eje por un expulsor o varilla de empuje, barrena, aire comprimido, etc. En particular, los elementos conductores pueden llenar las porciones cónicas del globo para garantizar que el globo se sitúe próximo a y en contacto con el cuerno uterino para tratar completamente el interior del útero.

Con los elementos conductores situados dentro del globo, el fluido crioablativo se puede introducir dentro y a través del globo de forma que los elementos conductores faciliten la transferencia térmica de las paredes uterinas en

contacto. Una vez se ha completado el tratamiento crioablativo, los elementos conductores se pueden retirar a través del eje mediante una fuerza de vacío u otros mecanismos mecánicos o electromecánicos, y el globo, una vez vaciado, también se puede retirar del útero.

5 La sonda de enfriamiento introducida en el interior del globo puede comprender varias configuraciones diferentes que facilitan la introducción del fluido crioablativo en el globo. Una variación tal, el eje puede tener uno o más miembros de enfriamiento que sobresalen del extremo distal del eje a diversos ángulos. Otra variación de la sonda de enfriamiento puede tener una base giratoria y miembro de pulverización situado sobre el eje. El miembro de pulverización puede tener una superficie que es mallada, reticulada, perforada, etc., de forma que el fluido crioablativo introducido a través del eje pueda entrar en la base giratoria y el miembro de pulverización donde se puede dispersar uniformemente a través del miembro de pulverización y en el interior del globo para el tratamiento.

10 La sonda de enfriamiento situada dentro del globo se puede configurar de diversas formas y puede incluir variaciones adicionales. El ensamblaje de sonda de enfriamiento puede comprender un catéter de escape que tiene una punta atraumática y un instrumento de obtención de imágenes tal como un histeroscopio situado en su interior. El uno o más miembros de soporte o insertos se pueden situar a través de la longitud de la luz para proporcionar soporte estructural al catéter y para prevenir su colapso y se puede extender un soporte de sonda (por ejemplo, hilo plano, lazo, etc.) a través del interior del catéter.

15 El soporte de sonda puede ser soportado dentro de la luz por los insertos de forma que el soporte de sonda separe la luz en un primer canal y un segundo canal donde las luces de enfriamiento se pueden situar a lo largo del soporte de sonda dentro del segundo canal mientras que el primer canal puede seguir despejado para la inserción opcional de un histeroscopio. Debido al espesor del soporte de sonda con respecto a su anchura, el soporte de sonda se puede flexionar o curvar en un único plano mientras que sigue relativamente rígido en el plano transversal al plano.

20 La sonda puede incluir además una o más luces de enfriamiento que están situadas a lo largo del soporte de sonda dentro del segundo canal. Debido a que las luces de enfriamiento se localizan a lo largo del segundo canal, como separadas por el soporte de sonda, se pueden definir una o más ventanas o aberturas a lo largo de la longitud del soporte de sonda para permitir que proliferen el paso de cualquier fluido crioablativo a través de toda la luz definida por el catéter. También se puede variar el número de luces de enfriamiento hasta un número superior a tres luces que terminan en posiciones diferentes a lo largo de la porción activa.

25 A medida que se introduce el fluido crioablativo y se distribuye a través de la luz del catéter, el catéter de escape también puede definir una o más aberturas para permitir que el fluido crioablativo se ventile o escape del interior del catéter y en el interior del globo.

30 Un ejemplo de un ciclo de tratamiento usando un proceso de dos ciclos puede incluir la introducción del fluido crioablativo durante un tiempo de tratamiento de dos minutos donde se congela el tejido circundante. El fluido se puede retirar del globo y se puede dejar que el tejido se descongele durante un periodo de cinco minutos. Entonces se puede reintroducir el fluido crioablativo y el tejido congelado nuevamente durante un periodo de dos minutos y entonces se puede retirar nuevamente el fluido para permitir que el tejido se descongele durante un periodo de cinco minutos. Se puede inspeccionar visualmente el tejido, por ejemplo, por el histeroscopio, para comprobar la cobertura de la ablación. Si el tejido se ha ablacionado suficientemente, se puede retirar el ensamblaje del útero, si no, se puede repetir el ciclo de tratamiento según se necesite. En otras alternativas, se puede utilizar un único ciclo o se pueden utilizar más de dos ciclos, según se necesite, para tratar suficientemente el tejido. Además, durante el ciclo de tratamiento, se puede mantener opcionalmente una presión mínima de, por ejemplo, 40 a 80 mm Hg, por el líquido criogénico o por un gas (por ejemplo, aire, dióxido de carbono, etc.) para mantener el globo y el útero abiertos.

35 El globo se puede extender dentro del útero y particularmente en el cuerno uterino por una explosión inicial de gas o líquido. También se pueden usar otros mecanismos para facilitar la expansión del globo. Una variación puede utilizar uno o más brazos de soporte que se extienden desde un soporte que se puede desplegar dentro del globo. Los brazos de soporte se pueden configurar de diversas formas, aunque se muestran en este ejemplo en una configuración en Y. Otra variación más puede incluir los brazos de soporte incorporados en canales o bolsillos alargados definidos a lo largo del propio globo.

40 Aparte del propio globo y el uso de globos para obstruir la boca, boca interna, y/o boca externa, también se pueden usar globos o revestimientos inflables para aislar el fluido criogénico durante el suministro dentro del globo para proteger las estructuras de tejido circundante que no deben ser ablacionadas, tales como el cuello uterino.

45 En el control de los tratamientos ablativos descritos anteriormente, el ensamblaje de tratamiento se puede integrar en un único sistema de refrigeración contenido completamente dentro del ensamblaje de asa o se puede separar en componentes, según se necesite o se desee. En cualquier caso, el sistema de refrigeración puede comprender, en general, un microcontrolador para monitorizar y/o controlar parámetros tales como la temperatura de la cavidad, presión de la cavidad, presión de escape, etc.

Se puede acoplar de forma fluida un depósito de refrigerante, por ejemplo, botella de óxido nitroso, al asa y/o eje alargado por una válvula de refrigerante que puede ser opcionalmente controlada por el microcontrolador. El depósito de refrigerante puede estar en comunicación fluida con el ensamblaje de sonda de enfriamiento y con el interior del globo. Además, una luz de escape en comunicación con la sonda alargada y que tiene una válvula de contrapresión también puede incluir un sensor de presión donde uno o ambos del sensor y/o la válvula de contrapresión también pueden estar en comunicación con el microcontrolador.

Breve descripción de los dibujos

Para los fines de los dibujos y realizaciones preferidas, se mostrarán aplicaciones al esófago y útero. Sin embargo, el aparato y los métodos se pueden aplicar a cualquier cavidad/luz del cuerpo que se pueda visualizar con un endoscopio u otro mecanismo de visualización. En los dibujos, los sistemas de las FIGS. 21A-21B y 38A-42 son según la presente invención, pero las restantes figuras y su descripción asociada representan antecedentes técnicos que pueden ser útiles para el entendimiento del sistema de la presente invención.

La Figura 1 muestra un ejemplo de un dispositivo avanzado a través de un endoscopio, por ejemplo, un videoscopio insertado por vía nasal o por vía oral.

La Figura 2 muestra un ejemplo de un dispositivo avanzado a través del canal de trabajo del endoscopio nasal.

La Figura 3 muestra un ejemplo de un dispositivo unido a un controlador lógico.

La Figura 4 muestra un ejemplo de un dispositivo situado a través del canal de trabajo del endoscopio nasal y desplegado dentro de un esófago para el tratamiento.

La Figura 5 muestra un ejemplo de un dispositivo avanzado al lado de un endoscopio.

Las Figuras 6A a 6C muestran un dispositivo que se introduce mediante un endoscopio y se despliega para el tratamiento dentro del esófago.

Las Figuras 7A a 7C muestra ejemplos de un dispositivo introducido mediante un endoscopio para inserción dentro de una vejiga.

Las Figuras 8A a 8C muestran ejemplos de un dispositivo que prepara el área de tratamiento con un lavado pre-tratamiento antes del tratamiento.

La Figura 9 muestra un ejemplo de un ocluidor distal que tiene una forma de tipo paraguas desplegada en proximidad de una unión gastroesofágica para el tratamiento.

La Figura 10 muestra otro ejemplo de una funda de globo endoscópico que tiene un ocluidor distal expandido distal a la unión gastroesofágica para el tratamiento.

La Figura 11 muestra otro ejemplo donde el fluido de tratamiento se introduce entre los globos desplegados para el tratamiento.

La Figura 12 muestra otro ejemplo de un dispositivo de globo de tamaño ajustable para el tratamiento del esófago.

Las Figuras 13A y 13B muestran otro ejemplo de un único dispositivo de globo para el tratamiento de ablación dentro del útero y/o revestimiento endometrial.

Las Figuras 14A y 14B muestran otro ejemplo más de retícula / jaula conductora desplegada para tratamiento crioablativo.

La Figura 15 muestra otro ejemplo de un dispositivo de oclusión de la boca cervical externa.

La Figura 16 muestra otro ejemplo de un dispositivo de oclusión de la boca cervical interna.

Las Figuras 17A y 17B muestran otro ejemplo de un dispositivo que tiene un globo desplegable adaptable a baja presión usado para el tratamiento criogénico del útero.

Las Figuras 18A a 18D muestran otro ejemplo de un globo adaptable que también puede ser llenado parcialmente o completamente con un material conductor para tratamiento crioablativo.

La Figura 19 muestra otro ejemplo de una sonda de enfriamiento que tiene uno o más miembros de enfriamiento que sobresalen del extremo distal de un eje.

La Figura 20 muestra otro ejemplo de una sonda de enfriamiento que tiene una base giratoria y miembro de pulverización.

La Figura 21A muestra una vista lateral de un ensamblaje de tratamiento integrado.

La Figura 21B muestra un ejemplo del ensamblaje avanzado a través del cuello uterino y en el útero donde la funda puede ser retraída por el ensamblaje de asa para desplegar el globo.

La Figura 22A muestra una vista lateral de un sistema que permite establecer ajustablemente una longitud del globo a lo largo del eje.

La Figura 22B muestra una vista lateral del globo dado la vuelta dentro de la luz del eje para el suministro.

Las Figuras 23A y 23B muestran vistas en perspectiva y laterales, respectivamente, de otro ejemplo de un ensamblaje de sonda de enfriamiento que tiene un hilo plano integrado mediante la sonda.

La Figura 24 muestra una vista en perspectiva del ensamblaje de sonda de enfriamiento con una o más aberturas definidas a lo largo del ensamblaje de sonda.

Las Figuras 25A y 25B muestran vistas desde un extremo de una sección transversal de la sonda de enfriamiento y el extremo distal de la sonda.

Las Figuras 26A a 26L muestran vistas en perspectiva de diversos miembros tubulares que se pueden usar para el ensamblaje de sonda de enfriamiento.

Las Figuras 27A y 27B muestran vistas en perspectiva de un ensamblaje de sonda de enfriamiento que utiliza uno o más miembros de anillo discretos linealmente acoplados entre sí.

- Las Figuras 28A y 28B muestran vistas en sección transversal desde un extremo de otra variación de un ensamblaje de sonda de enfriamiento acoplado mediante miembros de cobertura y/o inserción.
- La Figura 29 muestra una vista en perspectiva de otra variación de un ensamblaje de sonda de enfriamiento que tiene uno o más miembros de inserción acoplados a lo largo de un cuerpo de muelle enrollado.
- 5 Las Figuras 30A y 30B muestran vistas laterales en sección transversal de otra variación de miembros de inserción soportada a lo largo de un cuerpo de muelle.
- La Figura 31 muestra una vista lateral detallada de una variación de un cuerpo de luz de enfriamiento giratorio.
- La Figura 32 muestra una vista lateral de otra variación de uno o más miembros de inserción que tienen una cubierta integrada.
- 10 La Figura 33 muestra una vista lateral de otra variación más de uno o más miembros de inserción que tienen una articulación deslizable unida.
- La Figura 34 muestra una vista lateral de otra variación de un cuerpo de muelle que tiene una o más luces de enfriamiento unidas directamente al muelle.
- La Figura 35 muestra una vista lateral de otra variación de un cuerpo de muelle que tiene el uno o más miembros de inserción.
- 15 La Figura 36 muestra una vista lateral de otra variación de un cuerpo de muelle que tiene la una o más luces de enfriamiento y una luz secundaria.
- La Figura 37 muestra una vista en sección transversal desde un extremo de variaciones de la luz secundaria.
- Las Figuras 38A y 38B muestran vistas en perspectiva de otra variación de la sonda de enfriamiento que utiliza una línea de suministro principal y al menos dos líneas de suministro laterales.
- 20 La Figura 38C muestra una vista detallada de la línea de suministro lateral que tiene un mandril ajustable situado deslizadamente en su interior.
- La Figura 39 muestra una vista lateral en sección transversal de otra variación del ensamblaje de sonda de enfriamiento donde la línea de suministro principal y las líneas de suministro laterales están en comunicación fluida mediante una cámara común.
- 25 La Figura 40A y 40B muestra una vista en sección transversal desde un extremo de variaciones de la luz de escape y las luces de enfriamiento respectivas.
- La Figura 41 muestra una vista lateral en sección transversal de otra variación de un ensamblaje de sonda de enfriamiento que tiene una única línea de introducción y una única línea de suministro.
- 30 La Figura 42 muestra una vista lateral en sección transversal de un ensamblaje de sonda de enfriamiento insertado dentro de un globo dentro del útero.
- Las Figuras 43A y 43B muestra vistas laterales de diversos ejemplos de líneas de suministro laterales que tienen las aberturas alineadas en diferentes direcciones.
- La Figura 44 muestra una vista lateral de una variación de sonda de enfriamiento que tiene una ventana cortada para facilitar la visualización.
- 35 La Figura 45 muestra una vista lateral de un ejemplo de un globo que tiene uno o más brazos de soporte extensibles dentro del globo.
- La Figura 46 muestra una vista lateral de otro ejemplo de un globo que tiene uno o más brazos de soporte unidos al ensamblaje de sonda de enfriamiento.
- 40 La Figura 47 muestra una vista lateral de otro ejemplo de un globo que tiene uno o más brazos de soporte que también definen una o más aberturas para administrar el fluido crioablativo.
- La Figura 48 muestra una vista lateral de otro ejemplo más de un globo que tiene el uno o más brazos de soporte situados dentro de canales alargados a lo largo del interior del globo.
- La Figura 49 muestra una vista lateral de un ejemplo de un revestimiento o globo inflable situado a lo largo de la superficie exterior distal de la funda.
- 45 La Figura 50 muestra una vista lateral de otro ejemplo de un revestimiento o globo inflable situado a lo largo de la superficie distal interior de la funda.
- La Figura 51 muestra una vista lateral de otro ejemplo donde se puede desplegar espuma expansible por la funda externa.
- 50 La Figura 52 muestra una vista lateral de otro ejemplo donde se puede localizar un elemento de calentamiento a lo largo de la superficie interna o externa del eje alargado.
- La Figura 53 muestra una vista lateral de otro ejemplo donde un globo de anillo se puede inflar a lo largo de o la funda o el eje para o aislar el tejido cervical circundante o para garantizar la colocación segura del eje y/o globo durante el tratamiento.
- 55 La Figura 54 muestra una vista lateral en sección transversal de otra variación donde la funda externa se puede formar como una estructura inflable.
- Las Figuras 55A y 55B muestra vistas laterales de variaciones de una funda externa que tienen un extremo distal reconfigurable.
- La Figura 56 muestra una vista lateral de otra variación de un globo situado a lo largo de una superficie externa de la funda externa.
- 60 La Figura 57 muestra una vista lateral en sección transversal de una variación de un diseño de doble funda.
- La Figura 58A y 58B muestra vistas en detalle en sección transversal del sellado entre las fundas internas y externas.
- La Figura 59 muestra una vista lateral parcial en sección transversal de otra variación de doble funda que tiene un globo expansible contenido entre las fundas.
- 65 La Figura 60 muestra una vista lateral de otra variación de una funda que tiene una estructura de refuerzo.

La Figura 61 muestra una vista lateral en sección transversal de otra variación de una funda externa que tiene un miembro de globo ajustable.

Las Figuras 62A y 62B muestran vistas laterales en sección transversal de otra variación de una funda externa que tiene un extremo distal reconfigurable.

5 La Figura 63 muestra una vista lateral en sección transversal del extremo distal reconfigurable que tiene una o más superficies lubricadas.

La Figura 64 muestra una vista lateral en sección transversal parcial de otra variación donde el extremo distal reconfigurable se puede unir como un componente separado.

10 La Figura 65 muestra una vista lateral en sección transversal de otra variación donde un extremo distal de la sonda de enfriamiento tiene un extremo distal cónico.

La Figura 66 muestra una vista lateral de otra variación de una funda externa que tiene una porción radialmente expansible.

Las Figuras 67A y 67B muestra vistas laterales en sección transversal de variaciones del mecanismo de bloqueo para la porción expansible.

15 Las Figuras 68A y 68B muestra vistas laterales en sección transversal de un ejemplo ilustrativo de un mecanismo de conexión equilibrada.

La Figura 69 muestra una vista lateral en sección transversal de otra variación de una funda externa que tiene uno o más miembros de leva distales.

20 La Figura 70 muestra una vista lateral en sección transversal del uno o más miembros de leva desplegados en su configuración expandida y asegurados contra el tejido cervical.

La Figura 71 muestra una vista lateral en sección transversal de otra variación donde el extremo distal de leva se sitúa en una funda externa cónica.

La Figura 72 muestra una vista lateral de un ejemplo de cómo la funda externa puede ser inicialmente desplegada y asegurada y el ensamblaje de sonda de enfriamiento avanzado por separado.

25 La Figura 73 muestra una vista lateral de otra variación donde la funda externa está configurada como estructura corrugada.

La Figura 74 muestra una vista lateral parcial en sección transversal de otra variación de la funda externa que tiene un globo inflable a lo largo de una superficie interna.

30 La Figura 75 muestra una vista lateral parcial en sección transversal de otra variación de la funda externa que tiene un globo inflable a lo largo de una superficie externa.

La Figura 76A a 76D muestra la vista desde un extremo en sección transversal de variaciones de la funda externa que tienen una característica integrada para proporcionar aislamiento adicional al tejido circundante.

La Figura 77 muestra una ilustración esquemática a modo de ejemplo del ensamblaje de tratamiento integrado en un único sistema de refrigeración.

35

Descripción detallada de la invención

La Figura 1 muestra una vista en perspectiva de un ejemplo del ensamblaje de tratamiento **10** situado dentro de un canal de trabajo **14** de un endoscopio **12** (por ejemplo, videoscopio insertable por vía oral o por vía nasal). En este ejemplo, el propio dispositivo de tratamiento **16** puede utilizar un primer catéter **18** que tiene un miembro de globo inflable o expansible **22** y un segundo catéter **20** que se puede deslizar libremente con respecto al primer catéter **18** y que también tiene un miembro de globo inflable **24** en su extremo distal. El primer catéter **18**, así como el segundo catéter **20**, pueden tener una junta estanca al líquido y/o gas **30** formada en el extremo proximal de los catéteres. Los miembros inflables y/o expansibles **22**, **24** (mostrados en este ejemplo como globos inflados) pueden ser presurizados para ocluir eficazmente y con seguridad la luz. Los globos pueden ser llenados con fluido enfriado o a temperatura ambiente para prevenir el posible daño provocado por la rotura del globo o filtración alrededor del globo. También se puede monitorizar la presión dentro de los miembros de globo inflables o expansibles para garantizar que se haya formado una junta estanca dentro de la luz o cavidad del cuerpo.

50 Además, el líquido se puede introducir en el área de tratamiento mediante un puerto de líquido y/o gas **28** y en la luz del catéter que termina con el globo proximal **22** y deja el catéter mediante perforaciones u orificios **32** dentro del segundo catéter **20** que termina en el globo distal **24**, aunque esta trayectoria de flujo se puede invertir fácilmente si fuera necesario. Alternativamente, se pueden diseñar uno o más puertos en la luz entre los globos distal **24** y proximal **22**, de forma que el fluido calentado o de refrigeración salga de uno o más puertos **32** en las luces cerca del globo distal **24**, y luego se evacúe en un puerto o puertos diseñados dentro de la luz del primer catéter **18** más cercano al globo proximal **22**. En esta variación, el endoscopio **12** puede aislar los catéteres permitiendo que los catéteres sean mucho más pequeños que lo que sería de otro modo posible y que permite que se ajusten dentro del canal de trabajo **14** de un endoscopio **12** estándar. Se pueden usar uno o más sensores de presión para detectar tanto las presiones de inflado de los globos y/o la presión observada por la cavidad del cuerpo/lumen que se expone al líquido/vapor de tratamiento. En el modo, se pueden controlar el flujo de líquido/vapor por los elementos de detección de presión dentro de la cavidad del cuerpo/lumen para garantizar que nunca se superan las presiones seguras. Se pueden usar controles manuales para la creación y/o mantenimiento de estas presiones (por ejemplo, jeringas con llaves de paso), o también se pueden usar sistemas automatizados y/o semiautomatizados (por ejemplo, bombas con bucles PID e interconectividad de detección de presión. Aunque el líquido y/o gas para el tratamiento de tejido se puede calentar o enfriar antes de la introducción en el área de tratamiento en contacto con el tejido, el líquido y/o gas se puede calentar o enfriar alternativamente después de la introducción en el área de

65

tratamiento y ya en contacto con el tejido.

La Figura 2 muestra un ejemplo donde el segundo catéter **20** y el miembro de globo distal **24** son deslizables con respecto al globo **22**. Este ejemplo ilustra el endoscopio insertado por la fosa nasal y avanzado a través del esófago **ES** donde los catéteres **18**, **20** pueden comprender catéteres de una sola luz o múltiples luces que tienen luces de inflado para los elementos inflables/expansibles distales **24** y proximales **22**, puerto de infusión y puerto de extracción. Al menos uno de los catéteres se puede ajustar con o un transductor de presión **42** o una luz para llevar la señal de presión desde el área de tratamiento de nuevo al controlador o reloj comparador. La detección de presión se puede llevar a cabo mediante una pequeña cápsula de aire proximal al globo distal **24**, pero dentro del área de tratamiento. Ambos de los globos **22**, **24** pueden ser inflados a lo largo del esófago **ES** en proximidad a la unión gastroesofágica **GJ** proximal al estómago **ST** para crear un espacio de tratamiento **40** que engloba la región de tejido que se va a tratar.

En un ejemplo alternativo, se puede omitir una luz de extracción ya que se puede suministrar una dosis preestablecida de líquido y/o gas calentado, se deja que permanezca y luego o se extrae por la misma luz o se convierte en inocua con la infusión de fluido frío. Este algoritmo de tratamiento proporcionaría una terapia incluso más simple y se basaría en la exclusión de un cierto área y exposición de esa área a un líquido o vapor con la energía deseada. Se puede controlar la infusión del líquido o vapor para garantizar que el área de tratamiento no se exponga a temperaturas excesivas.

La Figura 3 muestra otro ejemplo donde el ensamblaje de tratamiento **10** puede estar en comunicación con un controlador **50**, tal como un controlador lógico. El controlador **50** puede controlar ciertos parámetros tales como la presión de infusión **54** del fluido, así como la temperatura del fluido **56** y se puede acoplar al ensamblaje por uno o más cables **52**. También se pueden monitorizar y controlar la presión en el área de tratamiento, el tiempo transcurrido, la temperatura del fluido y la velocidad de extracción.

La Figura 4 muestra una vista en detalle del área de tratamiento **40** definida, en este caso, por dos globos **22**, **24**. El primer catéter **18** se puede abrir en la luz justo después del globo **22** y este catéter **18** se puede insertar junto con o antes de la inserción del segundo catéter **20**. El diámetro interno del primer catéter **18** es mayor que el diámetro externo del segundo catéter, que permite que el líquido (y/o vapor) sea infundido o extraído alrededor del diámetro externo del segundo catéter **20**. El segundo catéter **20**, una primera luz para el inflado del globo y una segunda luz para evacuar la región de tratamiento **40**. Con los globos inflados en contacto contra el esófago **ES**, el área de tratamiento **40** puede englobar la región de tejido que se va a tratar, por ejemplo, una lesión **60** tal como la lesión del esófago de Barrett o por cáncer de esófago y el extremo distal del endoscopio **12** se puede situar en estrecha proximidad al globo **22** y el líquido y/o gas de tratamiento **66** se puede infundir a través de la luz anular **70** definida por el primer catéter **18** y el segundo catéter **20** de forma que el fluido **66** pueda entrar a través de la abertura **62** en la región de tratamiento **40** mientras está contenida por los globos. Una vez se ha completado el tratamiento, el fluido se puede evacuar **68** por una o más aberturas **64** situadas a lo largo del segundo catéter **20** proximal al globo distal **24** y proximalmente por el segundo catéter **20** por la luz de evacuación **72**. Como se ha mencionado previamente, se puede situar un sensor de presión **42** (por ejemplo, cápsula de aire medidora de presión) a lo largo de o el primer **18** y/o segundo **20** catéter para detectar los diversos parámetros. Además, el líquido y/o gas de tratamiento puede incluir cualquier número de líquidos, vapores, u otros compuestos químicamente activos (por ejemplo, quimioterapéuticos) o inactivos para tratamientos adicionales al tejido.

En el supuesto caso de que el tratamiento se proporcione por una residencia cronometrada simple, las luces de extracción **72** e infusión **70** pueden no utilizarse ambas. Se puede localizar el elemento detector de presión **42** (método de estado sólido, piezoeléctrico, u otro método) en cualquiera del primer o segundo catéteres y el segundo catéter y puede comprender un globo deslizante simple. Se puede omitir un sensor de presión para el tratamiento mientras que la presión se pueda controlar por otros mecanismos, por ejemplo, una válvula de retención o una columna de fluido por gravedad simple. Sin embargo, una medición de presión activa puede garantizar que no se superen las presiones seguras.

El segundo catéter **20** se puede ajustar fácilmente dentro del primer catéter **18** y puede ser deslizado dentro del primer catéter **18** hasta que su globo distal **24** sea distal al primer globo **22**. Entonces se puede inflar el globo distal **24** precisamente más allá de la porción distal del área de tratamiento **40** y se puede replegar el endoscopio **12**. Entonces se puede identificar el grado más proximal de la lesión **60** y el globo **22** se puede inflar proximal a esta área. Una vez se ha encerrado el área de tratamiento **40** (que se puede verificar infundiendo líquido **66** y/o vapor con visualización y observación del sellado alrededor del globo, globos y/o miembro expansible), la luz o cavidad del cuerpo se puede llenar entonces con el líquido y/o vapor de tratamiento a una presión segura. El líquido y/o vapor también pueden contener agentes activos (por ejemplo, agentes quimioterapéuticos y/o anestésicos) y comprender más que simplemente un líquido y/o vapor inactivo. Las opciones serían que los agentes activos se administraran antes, durante y/o después del tratamiento del líquido y/o vapor de calentamiento (o enfriamiento).

Como el ensamblaje de tratamiento **16** no contiene el líquido o vapor de tratamiento dentro de un globo(s) o miembro expansible y permite que fluya libremente sobre el área de tratamiento, la terapia se puede aplicar coherentemente no dejando áreas sin tratar (como se observa frecuentemente con terapias basadas en infusión con

globo o de RF). Además, el tratamiento se puede llevar a cabo con un líquido calentado (en vez de un electrodo de alta energía o vapor excesivamente caliente) o se puede lograr un tratamiento más controlado mediante el uso de un líquido relativamente más frío con un tiempo de tratamiento más largo. Además, el esófago **ES** es un órgano (luz) de tipo transporte de fluido y puede ser más compatible con las terapias basadas en fluido que con las terapias basadas en RF. También se cree que el margen de seguridad de dichos tratamientos puede ser mejor que con una terapia basada en RF.

La Figura 5 muestra un ejemplo alternativo del dispositivo en que el primer catéter **18** y segundo catéter **20** del ensamblaje de tratamiento **16** se pueden insertar al lado de un endoscopio **12** que se puede usar para proporcionar visualización. Debido al pequeño tamaño de los catéteres, este ejemplo es factible.

Las Figuras 6A a 6C ilustran un ejemplo de un procedimiento de colocación para el ensamblaje para el tratamiento de una luz humana tal como el esófago **ES**. Los catéteres se pueden insertar simultáneamente o por separado mediante el canal de trabajo del endoscopio **12**. En un ejemplo, el primer catéter **18** grande se puede insertar primero seguido por la inserción del segundo catéter **20** dentro de la luz del primer catéter **18**. Una vez se han insertado tanto los catéteres con globo de una sola luz como de múltiples luces y después de que el endoscopio **12** haya avanzado a través del esófago **ES** y en proximidad a la región de tratamiento de tejido, el globo distal **24** puede ser avanzado para definir el extremo distal del área de tratamiento e inflarse (por ejemplo, con fluido enfriado, a temperatura ambiente o corporal), mientras está con visualización mediante el endoscopio **12**, como se muestra en la Figura 6A. Entonces se puede replegar el endoscopio **12** hasta que se haya identificado el extremo proximal del área de tratamiento deseado y el globo **22** pueda ser deslizado sobre el eje del segundo catéter **20** y inflado (por ejemplo, con fluido enfriado, a temperatura ambiente o corporal) en un sitio precisamente proximal a la porción más proximal de la lesión, como se muestra en la Figura 6B.

Con el área de tratamiento **40** ahora encerrada por estos globos, se puede inflar una cápsula de presión **42** opcional (por ejemplo, método de estado sólido, piezoeléctrico u otro método de detección de presión) y puede continuar el tratamiento, como se muestra en la Figura 6C. La sesión de tratamiento expone entonces la luz o cavidad del cuerpo a fluido presurizado a una presión positiva en el intervalo de, por ejemplo, 5-100 cmH₂O (aunque esta presión se puede mantener a un nivel por debajo de una presión de inflado de los globos de inflado) a temperaturas entre, por ejemplo, 50 y 100 grados Celsius, durante un periodo de, por ejemplo, 1 segundo a 10 minutos. Adicionalmente y/o alternativamente, el área de tratamiento **40** puede ser lavada durante un periodo de tiempo con un anestésico (por ejemplo, lidocaína o bupivacaína) para reducir el dolor con el procedimiento antes de la aplicación de energía térmica u otros compuestos activos. Por consiguiente, la ablación se puede llevar a cabo a una profundidad coherente de, por ejemplo, aproximadamente 0,5 mm, a través del esófago **ES**.

Las Figuras 7A a 7C ilustran otro ejemplo para el tratamiento de una cavidad del cuerpo encerrada (mostrada aquí como una vejiga **BL**). En este ejemplo, se puede usar un único globo para efectuar la infusión y extracción del fluido de tratamiento. La presión se puede monitorizar para garantizar que la terapia sea segura y se puede usar un fluido de temperatura relativamente más baja (por ejemplo, 42-100 °C) de manera que toda la cavidad pueda ver una carga térmica uniforme controlada. El orden o la colocación del catéter puede variar según pueda la secuencia para el inflado del globo o exposición a líquido activo o inactivo o vapores en este ejemplo o cualquier realización del dispositivo. Como se muestra en la Figura 7A, se puede insertar un endoscopio (o cistoscopia) **12** en el órgano diana **BL**, luego se puede avanzar el catéter de fluido **20** en la luz. Con el endoscopio **12** insertado y el globo de oclusión inflado **24** (por ejemplo, con fluido sin calentar) para sellar el órgano, también se puede inflar opcionalmente un sensor de presión **42** para medir la presión, como se muestra en la Figura 7B. Opcionalmente, se puede administrar un anestésico o medicación de pre-tratamiento en la vejiga **BL**, si así se desea. Entonces, se puede hacer circular un fluido de alta o baja temperatura **80** dentro de la vejiga **BL** a presión adecuada para hinchar de forma segura el órgano para garantizar el tratamiento completo, como se muestra en la Figura 7C.

Las Figuras 8A a 8C ilustran otro ejemplo para el tratamiento donde el uso de un lavado de fluido para preparar el área de tratamiento (mostrada aquí como la vejiga **BL**) se puede llevar a cabo antes de la aplicación de energía térmica (o enfriamiento) y/o compuestos activos. Como se describe previamente, el endoscopio **12** y el catéter **20** se pueden introducir en la vejiga **BL** y posteriormente sellar con el globo de oclusión **24**, como se muestra en las Figuras 8A y 8B. La preparación del área de tratamiento puede implicar el uso de un anestésico para reducir el dolor durante la terapia, o el uso de un constrictor arterial para reducir la circulación sanguínea al órgano o luz. Alternativamente, otros fluidos de pretratamiento **82** pueden incluir, por ejemplo, anestésico, constrictor vascular, fluido enfriado, antídoto de componente activo, etc. El fluido de pretratamiento **82** se puede evacuar (o dejar dentro de la vejiga **BL**) y el lavado con el fluido de tratamiento **80** se puede introducir en la vejiga **BL** para el tratamiento, como se muestra en la Figura 8C.

Alternativamente, el fluido de pretratamiento **82** también puede ser enfriado (o calentado) para enfriar (o calentar) la luz u órgano antes del tratamiento de manera que la energía térmica (o enfriamiento) se pueda aplicar a la superficie interna de la luz o cavidad del cuerpo con transmisión o conducción mínima de las elevadas temperaturas (o enfriamiento) a los tejidos submucosos (o tejidos que revisten el órgano o luz del cuerpo). La utilización de pretratamiento del área puede evitar daño a los tejidos subyacentes para así evitar muchas de las complicaciones de la terapia. Por ejemplo, se pueden evitar constricciones y/o estenosis (o estrecheces) del tejido controlando la

profundidad de penetración que se puede controlar pretratando el área con un fluido enfriado de manera que la submucosa pueda absorber cantidades significativas de calor sin llegar a temperaturas dañinas.

La profundidad de penetración también se puede controlar mediante el uso de un fluido de temperatura más baja para la ablación térmica de manera que la submucosa pueda enfriarse ella misma con su circulación vascular robusta (que es menos robusta en la mucosa y epitelio). En el supuesto caso de que se use un compuesto activo, también, se puede administrar un antídoto para este compuesto al paciente (o por vía sistémica o como un pretratamiento local), de manera que no se dañen los tejidos subyacentes y la submucosa. Un ejemplo de esto es el uso de poderosos antioxidantes (por vía sistémica o por vía local) antes del lavado del esófago con, por ejemplo, metotrexato. El metotrexato puede tener un poderoso efecto sobre los tejidos a los que se expone directamente en la luz o cavidad del cuerpo, pero los antioxidantes pueden prevenir la penetración más profunda del metotrexato. El compuesto neutralizante también se puede disponer dentro del globo o en la luz de luces o cavidades circundantes del cuerpo para prevenir la exposición de estas áreas en caso de rotura del globo.

La Figura 9 muestra otro ejemplo donde el miembro de oclusión distal se puede configurar en un elemento de tipo paraguas **90** que se puede extender en el estómago **ST** y situar sobre una región de tejido que normalmente es difícil de ocluir por un globo. Por ejemplo, dicha forma puede permitir la ablación del esfínter esofágico inferior **LES** en la unión gastroesofágica (u otra región de esfínter si se usa en cualquier parte). La estructura expansible de tipo paraguas **90** puede formar un sellado firme en este sitio mientras que permite que el fluido de ablación (caliente o frío) se ponga en contacto con toda la unión gastroesofágica. Una vez expandido, el elemento de tipo paraguas **90** se puede mantener firmemente contra el estómago **ST** por tracción sobre el endoscopio **12** o por un elemento de tensionado sobre el catéter y el propio globo.

Además, este elemento **90** puede incorporar opcionalmente un elemento polarizado o accionado por resorte u otro mecanismo de fuerza externa para proporcionar presión estacionaria y un firme sellado contra el revestimiento del estómago. Las estructuras alternativas también pueden incorporar una jaula de nitinol más compleja (u otro material rígido) conectada por una delgada película hermética al agua. Por ejemplo, se puede usar nitinol para reducir el perfil global del elemento de obstrucción y aumentar su resistencia y durabilidad.

La Figura 10 muestra otro ejemplo que utiliza una funda de globo endoscópico utilizada como ocluidor distal que permite la exposición y el tratamiento de la unión gastroesofágica distal. En este ejemplo, el segundo catéter **20** puede tener un globo de oclusión distal **100** que puede ser pasado a través del canal de trabajo del endoscopio **12** o a través de un canal incorporado en la propia funda del globo (fuera del endoscopio real). Una vez expandido en una forma alargada, el globo **100** se puede retraer para ajustarse completamente sobre la unión esofágica inferior **LES** para formar la junta distal por tracción sobre el endoscopio **12** o por un elemento de tensionado sobre el catéter y el propio globo. Este globo de oclusión gástrica puede permitir la exposición de la unión gastroesofágica mientras que se previene el flujo de fluidos en el estómago **ST**. El globo **22** se puede configurar para tener forma de silla de montar, circular, forma de cuña, etc. También puede ser autoexpansor y no inflable.

Además, el globo **22** se puede configurar para ser parte de la funda que se coloca sobre la punta del endoscopio **12** o se puede formar directamente sobre la propia punta del endoscopio. Una luz de inflado puede recorrer el interior del endoscopio **12** o puede recorrer el endoscopio **12** en una funda o catéter. La funda de globo también puede incorporar un sensor de temperatura, sensor de presión, etc. Además, el globo de oclusión proximal **22** puede incorporar opcionalmente un elemento detector de temperatura o presión para la terapia y se puede situar o a través del (de los) canal(es) de trabajo del endoscopio **12** o al lado del endoscopio **12** dentro de la funda del globo endoscópico.

En otro ejemplo más, para reducir los riesgos asociados al flujo de fluidos y lavado, se puede infundir un fluido o gel en el esófago entre los globos, luego se calienta o congela *in situ* para proporcionar el efecto ablativo deseado sin circular ningún fluido o gel. En un ejemplo de esta configuración, se puede infundir un gel en el esófago y presurizar hasta un nivel seguro (por ejemplo, 30-100 mmHg), que luego se puede enfriar rápidamente usando, por ejemplo, un gas comprimido y/o un elemento de enfriamiento de tipo unión de Peltier. El gel puede congelar a una temperatura por debajo de la del agua y permitir la rápida transmisión de la temperatura ablativa a los tejidos que están tratándose. Este gel también puede ser un líquido con un punto de congelación por debajo de aquél del agua, en cuyo caso la zona de tratamiento puede ser lavada con este fluido antes del tratamiento para retirar el agua libre y prevenir la formación de cristales durante la terapia. Una vez se ha completado la terapia, se pueden retirar el gel o líquido o dejar en el esófago para pasar al estómago. En el supuesto caso de que se use un elemento de enfriamiento o calentamiento de Peltier, se puede invertir la polaridad una vez se complete la terapia para invertir la temperatura y terminar la sesión de ablación.

La distancia desde el extremo inferior de la porción más distal del catéter puede ser del orden de aproximadamente 150 mm. La distancia entre los globos proximal y distal es ajustable por el operario, pero se puede ajustar, por ejemplo, desde tan pequeña como 0 mm hasta tan grande como 25 cm. La zona de tratamiento puede tener un intervalo de, por ejemplo, 3 a 15 cm.

Aún en un ejemplo adicional, se puede avanzar un generador de energía (por ejemplo, un electrodo de RF o

alambre caliente u otra fuente de energía) en el área de tratamiento en una funda protectora (para prevenir el contacto directo con tejidos del cuerpo) y se puede aplicar energía al fluido de tratamiento para calentarlo hasta la temperatura deseada. Una vez se ha calentado adecuadamente el fluido y ha pasado tiempo suficiente para lograr una ablación controlada, entonces se puede evacuar el fluido o neutralizar con la entrada de fluido más frío. Este ejemplo permitiría un diseño de perfil muy bajo y no requeriría ningún elemento de calentamiento fluido fuera del cuerpo.

En otra variación, se puede exponer la cavidad o luz al agua caliente a una temperatura inferior a, por ejemplo, 100 grados Celsius, pero superior a, por ejemplo, 42 grados Celsius, para permitir el control más fácil del tratamiento debido a un periodo de tratamiento más largo. Los intervalos para el tratamiento hipertérmico óptimo incluyen temperaturas entre, por ejemplo, 42 y 100 °C y periodos de exposición que varían desde, por ejemplo, 15 segundos hasta 15 minutos. En este ejemplo, el tratamiento se puede efectuar con un fluido activo (por ejemplo, metotrexato) o inactivo a una temperatura de, por ejemplo, 90 °C, durante un periodo de, por ejemplo, 5-60 segundos, dependiendo de la profundidad de penetración deseada.

La Figura 11 muestra otro ejemplo de una funda de globo endoscópico que se puede usar para proporcionar oclusión proximal del área de tratamiento **40** y puede alojar uno o más de los sensores de temperatura y presión. Esta variación puede incorporar un mecanismo de remover/agitación o recirculación **110** incorporado en el dispositivo que puede accionarse dentro del área de tratamiento **40** una vez el fluido de tratamiento se ha introducido para permitir el enfriamiento/calentamiento uniforme. El globo de oclusión distal **100** se puede inflar dentro del estómago **ST** y tirar proximalmente con tracción controlada contra la porción gástrica del esfínter esofágico inferior **LES**, como se ha descrito previamente.

En este ejemplo, se puede entonces iniciar un líquido de lavado enfriado (o infusión de vapor) y el tejido se ablaciona por congelación. Se puede introducir un pretratamiento de lavado, por ejemplo, una solución salina hiperosmótica hipertónica con las temperaturas de congelación anteriores, seguido por un lavado a temperatura bajo cero para ablacionar los tejidos dentro del área de tratamiento **40**. El fluido hiperosmótico hipertónico puede alcanzar temperaturas hasta, por ejemplo, -40 °C, sin crear cristales de hielo en el área de tratamiento **40** debido al pretratamiento de lavado que retira el agua libre. El fluido de tratamiento tras el pretratamiento de lavado puede tener temperaturas de, por ejemplo, -2 °C a -40 °C, para ablación o más particularmente un intervalo de temperatura de, por ejemplo, -5 °C a -20 °C. Este intervalo de temperatura puede permitir la congelación y formación de cristales en los tejidos expuestos sin dañar la submucosa subyacente (que se protege por la circulación de la sangre a temperatura corporal que previene la congelación). Este intervalo de temperatura también puede ser fácilmente alcanzado con la hipersalinación de fluido acuoso usando cloruro sódico y puede inhibir cualquier daño no deseado a tejidos con contacto breve. Por tanto, el uso de un lavado con disolución muy salina u otra bajo cero puede proporcionar el sellado óptimo de los globos de oclusión por que cualquier temperatura bajo cero fuera de la zona de tratamiento pre-lavado puede formar una compactación de cristales de hielo y prevenir cualquier flujo de fluidos adicional fuera de la zona de tratamiento. Esta disolución acuosa hipersalinada no es más que una disolución de congelación, sin embargo, y se podría usar cualquier líquido acuoso o no acuoso o vapor que se pueda infundir y extraer a esta temperatura. Alternativamente, el fluido crioblático puede comprender simplemente óxido nitroso (N₂O) o se forma por etanol refrigerante u otro fluido acuoso o lipófilo con temperaturas de enfriamiento bajo cero con gas comprimido o nieve carbónica. En otra alternativa, el CO₂ comprimido o nieve carbónica se puede introducir en el fluido (por ejemplo, etanol, butilenglicol, propilenglicol, etc.) para enfriarlo, por ejemplo, -50 °C o inferior.

A pesar de las posibilidades de toxicidad, se puede usar etanol para un lavado líquido puesto que el etanol resiste a la congelación hasta -118 °C y es relativamente biocompatible, aunque el etanol es dependiente de la dosis para la toxicidad. Se puede utilizar un lavado líquido con concentraciones de aproximadamente 75 % a 99,9 % para el buen efecto y se ha demostrado que muestra que una capa de congelación se desarrolla muy rápidamente que también inhibe la absorción adicional de etanol. Por ejemplo, se puede introducir una concentración de 95 % de etanol a una temperatura de aproximadamente, por ejemplo, -80 a -50 °C, durante un tiempo de tratamiento de aproximadamente, por ejemplo, 5 minutos, utilizando 0,25 a 0,5 litros de fluido criogénico. También puede ser muy útil una composición de etanol-cobre puesto que el etanol resiste a la congelación, mientras que los fluidos acuosos se congelarán y expandirán, moviendo así la partícula de metal fuera del contacto directo con el tejido.

En el supuesto caso de que se use óxido nitroso como fluido criogénico, el nitroso se puede introducir mediante un boquilla o espray a una presión de, por ejemplo, 4,14-5,52 N/mm² (600-800 psi), a una temperatura de aproximadamente -88 °C. Dicha temperatura y presión se pueden utilizar durante un tiempo de tratamiento de aproximadamente, por ejemplo, 3 minutos.

El uso de una disolución bajo cero dentro de este intervalo también puede permitir el buen control de la profundidad de tratamiento, ya que el daño tisular no empezaría a ocurrir hasta que se lograra un diferencial de temperatura de aproximadamente 37 °C (suponiendo una temperatura corporal de 37 °C), pero una vez se alcanza este umbral, ocurre rápidamente el daño tisular debido a la formación de cristales de hielo. A diferencia, el daño tisular está en un espectro continuo con la hipotermia y el daño puede empezar a ocurrir a un diferencial de temperatura de, por ejemplo, 5 °C. Así, la capacidad de la vasculatura para proteger los tejidos subyacentes del daño es enormemente reducida, debido a la pequeña diferencia entre la temperatura de la sangre protectora frente a la temperatura del

fluido de ablación. Con el lavado hipotérmico, la sangre protectora se puede diferenciar, por ejemplo, 37 °C, en temperatura y así permitir el control de la profundidad de ablación basándose en la temperatura del lavado de fluido y el tiempo de exposición.

5 La Figura 12 ilustra otra variación donde un globo de conformación **111** que tiene un tamaño ajustable de diámetro, así como de longitud, se puede situar a lo largo de o cerca del extremo distal del catéter **18**. El globo de conformación **111** puede ser avanzado dentro del esófago (mostrado aquí en el esófago pero aplicable a cualquier cavidad) en un estado colapsado. Una vez se ha situado deseablemente el globo **111** a lo largo de la longitud del esófago **ES** que se va a tratar, el catéter **18** puede utilizar opcionalmente un vacío que puede ser extraído a lo largo de la longitud entera del globo **111** mediante perforaciones o aberturas en el globo **111** para servir de salvoconducto para prevenir la migración de líquido de ablación, gas y/o material conductor en el caso de rotura del globo. El vacío también se puede utilizar para retirar aire, fluidos o partícula entre la pared externa del globo **111** y el tejido para mejorar el contacto y la transferencia térmica de fluido hipertérmico o criogénico y al tejido. Adicionalmente y/o alternativamente, se puede extraer un vacío distal mediante un puerto distal **117** distal al globo **111** tanto solo como conjuntamente con un puerto de vacío proximal **115** proximal al globo **115**.

Con el catéter **18** y el globo **111** deseablemente situados para el tratamiento, se puede avanzar una funda aislante **113** sobre el catéter **18** y sobre la longitud del globo **111** para variar una longitud de inflado del globo **111** que surge de la funda aislante **113**. Se puede ajustar la longitud variable del globo inflado **111** para permitir el tratamiento de cualquier longitud variable del esófago **ES** durante un tratamiento de ablación único. Dicho diseño puede prevenir las peligrosas zonas de solapamiento de ablación de tejido ablacionado.

El propio globo **111** puede estar comprendido de un material distensible o no distensible, pero en cualquier caso ser capaz de poner directamente en contacto los tejidos a ablacionar. El globo **111** se puede llenar, por consiguiente, con un material hipertérmico o criogénico y/o puede usar líquido, gas y/o sólidos conductores, como se describe en el presente documento.

Aunque se ilustra la terapia esofágica, esta terapia se podrían usar en cualquier cavidad/luz del cuerpo para fines terapéuticos que incluyen, pero no se limitan a, terapia gastrointestinal, contracción estomacal (por ejemplo, posterior a cirugía bariátrica), usos uroginecológicos (tratamiento de pre-cánceres o cánceres cervicales, tratamiento del revestimiento endometrial, terapia para incontinencia por estrés), terapia de próstata, terapia intravascular (por ejemplo, venas varicosas) o tratamiento de cualquier otra cavidad/luz del cuerpo. En el supuesto caso de que se esté tratando una cavidad completa del cuerpo (por ejemplo, todo el útero), un sistema de globo único puede ser suficiente para excluir toda la cavidad. La recirculación o residencia del fluido se puede entonces llevar a cabo con uso de una exposición de presión controlada de la cavidad o luz.

Las Figuras 13A y 13B muestran otro ejemplo de cómo el sistema se puede introducir en, por ejemplo, un útero **UT**, mediante el cuello uterino para el tratamiento por el catéter de lavado **20**. En este ejemplo, el catéter **20** puede tener un diámetro de aproximadamente, por ejemplo, 8 mm, o en otros ejemplos, un diámetro de aproximadamente, por ejemplo, inferior a 6 mm. La infusión del fluido de lavado puede distender completamente o distender parcialmente las paredes uterinas. Opcionalmente, el catéter **20** puede incorporar una punta **120** para realizar una o más funciones que incluyen, por ejemplo, una jaula o armazón expansible para prevenir la exposición directa de una criosonda a las paredes de tejido del útero **UT**, un agitador o recirculador para garantizar incluso la distribución del efecto de crioblación, etc. Como se describe previamente, el sistema se puede usar con lavado o con infusión, luego enfriamiento con criosonda de fluido. En un ejemplo alternativo, la infusión de un fluido anticongelante y la inserción de la criosonda se pueden hacer por separado, haciéndose el enfriamiento del anticongelante después de la inserción de criosonda.

En este y otros ejemplos, la terapia puede ser guiada por seguimiento o visualización de tiempo/temperatura (por ejemplo, histeroscopia, endoscopia, ultrasonidos, etc.). La presión se puede regular por un sensor de presión en línea con la luz de infusión o extracción o una luz de presión dedicada en un catéter de múltiples luces. Además, la presión también se puede regular limitando la presión de infusión (por ejemplo, altura de la bolsa de infusión, máxima presión de la bomba de infusión, etc.). Se puede tratar cualquier órgano, cavidad o luz del cuerpo usando la técnica descrita de lavado y/o infusión/criosonda descrita aquí para el útero.

Las Figuras 14A y 14B ilustran otra variación de un sistema de tratamiento que utiliza una matriz térmicamente conductora de fibras, jaula, o retícula **130** que se puede desplegar dentro del útero **UT**. En esta variación, el endoscopio **12** puede ser avanzado a través del cuello uterino y al menos parcialmente en el útero **UT** donde la matriz de fibras o retícula **130** se puede desplegar del extremo distal del endoscopio **12** donde la matriz **130** se puede situar en un estado comprimido para la administración, como se muestra en la Figura 14A. La matriz **130** puede avanzar en el útero **UT** donde entonces se puede expandir en una configuración desplegada **130'**, como se muestra en la Figura 14B. Las sondas criogénicas individuales de la matriz expandida **130'** pueden estar diseminadas con respecto al extremo distal del endoscopio **12** en diversas direcciones para ponerse en contacto directo o estrecha proximidad con el tejido que se va a tratar.

Tras el despliegue, la matriz desplegada **130'** se puede enfriar rápidamente para transmitir el calor dentro de las

paredes uterinas hasta la matriz **130'** para proporcionar un efecto crioablativo coherente a través de la cavidad o luz del cuerpo. Los miembros de la matriz **130'** se pueden enfriar o por enfriamiento conductor o por una infusión de un fluido de enfriamiento (como se describe en el presente documento) por los miembros de la matriz **130'**. Similar al fluido conductor, la matriz enfriada **130'** puede proporcionar la coherente ablación de toda la luz con una aplicación única de la matriz **130'**. Los miembros individuales de la matriz **130'**

Adicionalmente y/o alternativamente, la matriz **130'** se puede usar conjuntamente con una infusión y/o lavado de fluido para optimizar la terapia. Pueden estar disponibles uno o más tamaños y formas de la matriz **130'**, dependiendo del tamaño y la forma de la cavidad que se va a tratar. Además, la matriz **130'** se puede formar a partir de cualquier material, mientras que tenga una conductividad térmica superior a, por ejemplo, 2 W/m-K, tal como un metal con una conductividad térmica relativamente alta.

La Figura 15 muestra otra variación de un dispositivo que puede utilizar tratamiento de lavado criogénico dentro del útero **UT**. En este ejemplo, el extremo distal del endoscopio **12** puede ser avanzado a través del cuello uterino **CV** y en el útero **UT** donde se podría desplegar una criosonda **140**, como se muestra. Se pueden expandir uno o más globos inflables **144**, por ejemplo, dentro de la boca externa, o se puede inflar un globo **142** a lo largo de la superficie externa del endoscopio **12** dentro de la longitud de la propia boca. Alternativamente, se puede inflar un globo único (por ejemplo, que tiene un reloj de arena o forma de mancuerna) para bloquear tanto la boca externa como la longitud de la propia boca. Con el útero **UT** obstruido, se puede realizar el tratamiento criogénico o lavado dentro de la luz uterina.

Se ilustra otra variación en la Figura 16 que muestra el endoscopio **12** avanzado a través del cuello uterino **CV** con el extremo distal **156** situado dentro de la luz uterina. Se puede inflar dentro del útero **UT** un globo **152** opcional situado cerca del extremo distal del endoscopio y luego tirar proximalmente contra la boca interna con una cantidad fija de tensión para obstruir la abertura. Adicionalmente y/o alternativamente, un globo **154** situado a lo largo del endoscopio **12** proximalmente de donde se localiza el cuello uterino **CV** también se puede inflar para proporcionar adicionalmente la obstrucción de toda la boca. Entonces se puede fijar la porción de acoplamiento cervical externa, por ejemplo, globo **154**, en su sitio con respecto a la porción del endoscopio **12** que abarca la boca cervical para proporcionar la coherente tensión. El globo **154** también puede tener una función de tipo resorte para proporcionar la tensión coherente, independientemente de la relajación y acomodación de tejido.

Con el útero **UT** obstruido, el endoscopio **12** se puede usar entonces para proporcionar el tratamiento criogénico o lavado. Opcionalmente, el endoscopio **12** también puede incorporar uno o más puertos de vacío a lo largo de la longitud del eje para sellar y proporcionar un salvoconductor contra el flujo de fluidos fuera del útero **UT**.

Opcionalmente, el cuerno uterino puede ser temporalmente obstruido para bloquear las aberturas de una o ambas trompas de Falopio antes del tratamiento criogénico. El (Los) elemento(s) oclusivo(s) **158A**, **158B** puede(n) comprender, por ejemplo, globos, insertos, ablación basada en energía para contraer la abertura, disoluciones basadas en geles hidrófilos o hidrófobos, o cualquier otra modalidad que sea capaz de sellar reversible o irreversiblemente la trompa de Falopio. La oclusión opcional de la trompa de Falopio puede ser temporal o permanente (si se desea esterilidad).

Una vez se ha completado el procedimiento criogénico, los elementos oclusivos **158A**, **158B** se pueden retirar o dejar que erosionen pasivamente. Alternativamente, se pueden dejar ocluidos para los que desean esterilidad. La oclusión del cuerno uterino antes de un lavado puede permitir mayor presión de fluido y flujo de fluidos dentro del útero **UT**.

Las Figuras 17A y 17B ilustran otra variación de un globo de conformación a baja presión. En esta variación, se puede desplegar un globo de conformación **160** del extremo distal **156** del endoscopio **12** y entonces inflarse con el líquido/gas criogénico (como se describe en el presente documento), mientras que está en el útero **UT**. Se puede formar el globo **160** para resistir la rotura a bajas y altas temperaturas y se puede configurar adicionalmente para adaptarse bien a la anatomía del útero **UT**. Por ejemplo, el globo **160** cuando se infla puede tener una forma que se aproxima a la luz en la que se infla y/o viene en diversos tamaños para acomodar diferentes anatomías del paciente. En el presente ejemplo, el globo expandido **160'** se puede formar para estrecharse y tener dos porciones redondeadas para expansión en contacto íntimo en el cuerno uterino **UC**, como se muestra, sin deformación o distensión dolorosa del útero **UT** a una presión, por ejemplo, inferior a 150 mmHg.

Además, el globo expandido **160'** puede tener una pared que es relativamente delgada (por ejemplo, 1,016 mm (0,040 in.) o menos) para facilitar la conducción térmica mediante el globo. El globo **160** también puede ser suficientemente delgado tal que el plegamiento del globo **160** por sí mismo no cree una barrera térmica significativa que permita una ablación uniforme en el supuesto caso de que se use un globo no distensible. Para el tratamiento, el globo expandido **160'** se puede llenar con el líquido criogénico, gas o un compuesto térmicamente conductor (como se ha descrito anteriormente) para someter el tejido contactado a o lesión criogénica y/o hipertérmica (por ejemplo, vapor de agua, plasma, microondas, RF, agua caliente, etc). Adicionalmente y/o alternativamente, el globo **160'** también se puede usar para transmitir luz de terapia fotodinámica al útero **UT** o esófago **ES**. Esta modalidad se puede usar para lograr la ablación de cualquier cavidad o luz del cuerpo.

Además, se pueden usar uno o más puertos de vacío en cualquier parte a lo largo de la longitud del eje a sellar y proporcionar un salvoconducto contra el flujo de fluidos fuera del útero **UT** en caso de rotura del globo. Además, también se puede usar uno o más globos de boca inflable **160** para bloquear la boca interna o externa, como también se ha descrito anteriormente.

5 En otra variación, para facilitar expandir y conformar fácilmente el globo contra las paredes de tejido del útero **UT**, el globo se puede inflar con un gas o líquido. Alternativamente, como se muestra en las Figuras 18A a 18D, el globo se puede llenar parcialmente o completamente con un material conductor. Como se muestra en la Figura 18A, una vez se ha introducido el eje alargado **170** por el cuello uterino **CV** y en el útero **UT**, la abertura distal **172** del eje **170** se pueden situar distal a la boca interna y el globo **174** se puede desplegar o desde dentro del eje **170** o desde una funda externa (descrita más adelante con más detalle). El globo se puede desplegar y dejar que se desdoble o abra dentro del útero **UT**, como se muestra en la Figura 18B. La sonda de enfriamiento **178** se puede introducir a través del eje **172** y en el globo interior (o introducirse después de la inserción de los elementos conductores).

15 Debido a que el globo **174** se usa para ponerse en contacto con el tejido y conducir térmicamente el calor a través del globo, el material del globo puede estar comprendido de diversos materiales tales como poliuretano, etileno-propileno fluorado (FEP), poliéter éter cetona (PEEK), polietileno de baja densidad, poli(tereftalato de etileno) (PET), poli(fluoruro de vinilideno) (PVDF), o cualquier número de otros polímeros conformables. Además, el material del globo puede tener un espesor que sigue siendo flexible y fuerte, además de suficientemente térmicamente conductor, por ejemplo, aproximadamente 0,0127 mm a 0,381 mm (aproximadamente 0,0005 a 0,015 in.). Dicho espesor puede permitir que el globo siga lo suficientemente flexible para conformarse deseablemente a la anatomía del tejido subyacente y también puede proporcionar claridad suficiente para visualizar por el material con, por ejemplo, un histeroscopio.

25 Los elementos conductores **182** se pueden introducir en el globo interior mediante una abertura anular **180** dentro del extremo distal **172** del eje, como se muestra en la Figura 18C, hasta que el globo **174** sea al menos parcialmente o completamente llenado con los elementos **182**. Los elementos conductores **182** pueden comprender, en general, cualquier número de elementos térmicamente conductores tales como esferas de cobre o algún otro metal inerte tal como oro. Estos elementos conductores **182** pueden ser de forma atraumática y son lo suficientemente pequeños para llenar el globo interior y conformar las paredes del globo contra las paredes uterinas **UW** para garantizar el coherente contacto con el tejido, por ejemplo, aproximadamente 20 ml de volumen de los elementos **182**. Los elementos conductores **182** también pueden ayudar a llenar cualquier bolsa de aire que se pueda formar particularmente cerca de las porciones cónicas **176** del globo y aislar el tejido de los efectos ablativos del fluido crioablativo. Por ejemplo, los elementos conductores **182** se pueden formar en esferas que tienen un diámetro de, por ejemplo, 0,8 mm a 4 mm, o mayor. Para garantizar que esos elementos conductores **182** sean completamente y uniformemente dispersados por todo el globo interior, los elementos **182** se pueden introducir a través del eje **170** por un eyector o varilla de empuje, barrena, aire comprimido, etc. En particular, los elementos conductores **182** pueden llenar las porciones cónicas **176** del globo **174** para garantizar que el globo se sitúe próximo a y en contacto con el cuerno uterino **UC** para tratar completamente el interior del útero **UT**, como se muestra en la Figura 18D.

40 Con los elementos conductores **182** situados dentro del globo **174**, el fluido crioablativo se puede introducir dentro de y a través del globo **174** de forma que los elementos conductores **182** faciliten la transferencia térmica desde las paredes uterinas contactadas **UW**. Una vez se ha completado el tratamiento crioablativo, los elementos conductores **182** se pueden retirar a través del eje **170** mediante una fuerza de vacío u otros mecanismos mecánicos o electromecánicos y el globo **174**, una vez vaciado, también se puede retirar del útero **UT**.

50 La sonda de enfriamiento **178** introducida en el interior del globo **174** puede comprender varias configuraciones diferentes que facilitan la introducción del fluido crioablativo en el globo **174**. Dicha variación, similar a la variación mostrada anteriormente en la Figura 14B, se ilustra en la vista en detalle de la Figura 19. En esta variación, el eje **178** puede tener uno o más miembros de enfriamiento **190A**, **190B**, **190C**, **190D** que sobresalen del extremo distal del eje **178** a diversos ángulos. Aunque se ilustra con cuatro miembros de enfriamiento que se extienden desde el eje **178**, se puede usar cualquier número de miembros de enfriamiento en una variedad de ángulos y longitudes diferentes, según se desee. Además, los miembros de enfriamiento se pueden fabricar de varios materiales, por ejemplo, poliimida, nitinol, etc., que son suficientemente fuertes y resistentes a la temperatura para la temperatura relativamente baja del fluido. Cada uno de los miembros de enfriamiento **190A**, **190B**, **190C**, **190D** en este ejemplo puede tener cada uno una punta ocluida **192** y al menos una abertura **194** definida a lo largo de la cara del miembro de enfriamiento. El fluido crioablativo puede se circulado a través del eje **178** y en cada miembro de enfriamiento donde el fluido se pueda entonces pulverizar o expulsar mediante las aberturas **194** respectivas para la distribución a través del interior del globo para enfriar el tejido uterino contactado.

60 Otra variación de la sonda de enfriamiento se ilustra en la vista en detalle de la Figura 20 que muestra el eje alargado **178** que tiene una base giratoria **200** y miembro de pulverización **202** situado sobre el eje **178**. El miembro de pulverización **202** puede tener una superficie que es mallada, reticulada, perforada, etc., de forma que el fluido crioablativo introducido a través del eje **178** pueda entrar en la base giratoria **200** y el miembro de pulverización **202** donde se puede dispersar uniformemente por el miembro de pulverización **202** y en el interior del globo **174** para el tratamiento. La presión del fluido puede girar la base **200** alrededor de su eje longitudinal, como se muestra, para

facilitar adicionalmente la distribución del fluido crioblavativo dentro del globo **174**.

La sonda de enfriamiento **178**, así como el ensamblaje de globo, se pueden configurar de diversas formas, por ejemplo, en un ensamblaje de tratamiento integrado **210** como se muestra en la vista lateral de la Figura 21A. En esta variación, el ensamblaje **210** puede integrar el eje alargado **170** que tiene el globo **174** que se extiende desde el mismo con la sonda de enfriamiento **178** situada se forma trasladable dentro del eje **170** y el globo **174**. Se puede situar una funda trasladable separada **212** sobre el eje alargado **170** y tanto el eje alargado **170** como la funda **212** se pueden unir a un ensamblaje de asa **214**. El ensamblaje de asa **214** puede comprender además un actuador **216** para controlar una traslación de la funda **212** para el suministro y despliegue del globo **174**. La funda **212** se puede configurar para tener un diámetro de, por ejemplo, 5,5 mm o menos, para prevenir la necesidad de dilatar el cuello uterino.

Con la funda **212** situada sobre el eje alargado **170** y el globo **174**, el ensamblaje **210** puede avanzar a través del cuello uterino y en el útero **UT** donde la funda **212** puede ser retraída por el ensamblaje de asa **214** para desplegar el globo **174**, como se muestra en la Figura 21B. Como se ha descrito anteriormente, una vez se ha desplegado inicialmente el globo **174** de la funda **212**, se puede expandir por una explosión inicial de un gas, por ejemplo, aire, dióxido de carbono, etc., o por el fluido criogénico. En particular, se pueden extender las porciones cónicas del globo **174** para garantizar el contacto con el cuerno uterino. El ensamblaje de asa **214** también se puede usar para activar y controlar una posición longitudinal de la sonda de enfriamiento **178** con respecto al eje alargado **170** y el globo **174** como se indica por las flechas.

La Figura 22A muestra un ejemplo de una variación de un diseño de un sistema que se puede usar para desplegar el globo **174** en el útero **UT** después de establecer apropiadamente la profundidad de la cavidad uterina (o alguna otra medición anatómica). El eje alargado **170** puede tener el globo **174** unido a lo largo de o cerca del extremo distal del eje **170** mediante una pinza o una junta tórica **171** situada a lo largo del exterior del eje **170**. Uno o más indicadores **173** a lo largo de la superficie externa de la cánula pueden corresponder a mediciones clínicas de la longitud uterina que se puede medir por el profesional clínico antes de un procedimiento crioblavativo. Con la cavidad uterina medida conocida, el globo **174** se puede sujetar de manera ajustable a lo largo de la longitud del eje **170** en uno cualquiera de los indicadores **173** que se pueden corresponder a la longitud medida de la cavidad. Con el globo **174** adecuadamente sujeto en su lugar, se puede empujar en la luz del eje, como se muestra en la Figura 22B, usando un empujador o algún otro instrumento para el suministro en el útero **UT**. El eje alargado **170** y el globo **174** se pueden introducir entonces en el útero **UT** donde el globo **174** se puede desplegar del eje **170** y que tiene una longitud adecuada que se puede corresponder a la anatomía particular del paciente.

La sonda de enfriamiento situada dentro del globo **174** se puede configurar de diversas formas, como se ha descrito anteriormente, y puede incluir variaciones adicionales. Como se ilustra en las vistas en perspectiva y laterales de las Figuras 23A y 23B, respectivamente, el ensamblaje de sonda de enfriamiento **220** en esta variación puede comprender un catéter de escape **222** que puede definir una luz **224** a su través. Aunque el diámetro del catéter de salida **222** puede variar, su diámetro puede variar en cualquier lugar desde, por ejemplo, 4,5 hasta 4,75 mm. El catéter de salida **222** se puede formar de materiales diversos, tales como poliuretano extruido, que son suficientemente flexibles y capaces de resistir a las bajas temperaturas del tratamiento. El extremo distal del catéter **222** puede tener una punta atraumática **226** que puede ser clara y/o que también puede definir una ventana o abertura de visualización a través de la que se puede situar un instrumento de obtención de imágenes tal como un histeroscopia **246**. Se pueden situar uno o más miembros o insertos de soporte **228**, por ejemplo, hechos de un polímero tal como polisulfona, a través de la longitud de la luz **224** para proporcionar soporte estructural al catéter **222** y para prevenir su colapso. Los insertos **228** tienen una longitud relativamente corta y definen un canal a su través a través del cual se puede extender un soporte de sonda **230** (por ejemplo, hilo plano, cinta, etc.). El soporte de sonda **230** mostrado en esta variación puede comprender un hilo plano que define una o más muescas **232** a lo largo de cualquier lado que pueden bloquear con uno o más de los insertos **228** por soportes de inserto **240** para estabilizar el soporte de sonda **230**.

El propio soporte de sonda **230** se puede fabricar de un material tal como acero inoxidable y puede tener un espesor de, por ejemplo, 0,203 mm (0,008 in.). El soporte de sonda **230** puede ser soportado dentro de la luz **224** por los insertos **228** de forma que el soporte de sonda **230** separe la luz **224** en un primer canal **242** y un segundo canal **244** donde las luces de enfriamiento **236** se pueden situar a lo largo del soporte de sonda **230** dentro del segundo canal **244** mientras que el primer canal **242** puede quedar despejado para la inserción opcional de un histeroscopia **246**. En el supuesto caso de que se inserte un histeroscopia **246** dentro del primer canal **242**, el histeroscopia **246** puede ser avanzado selectivamente a lo largo de la luz del catéter **224** para visualizar el tejido circundante o el histeroscopia **246** puede ser avanzado a través de la longitud del catéter **222** hasta que se sitúe dentro de un videoscopia que recibe el canal **238** definido dentro de la punta de catéter **226**.

Debido al espesor del soporte de sonda **230** con respecto a su anchura, el soporte de sonda **230** se puede flexionar o curvar en un único plano, por ejemplo, en el plano definido por la dirección de flexión **254** mostrada en la Figura 23B, mientras que permanece relativamente rígido en el plano transversal al plano definido por la dirección de flexión **254**. Esto puede permitir que la sonda **220** sea avanzada dentro de y a través del cuello uterino **CV** del paciente y en el útero **UT** mientras que se adapta a cualquier característica anatómica por flexión a lo largo de la

dirección de flexión **254** (por ejemplo, hasta 90 grados o más), pero puede permitir además que la sonda **220** mantenga cierto grado con respecto a la rigidez y resistencia en el plano transversal. Adicionalmente y/o alternativamente, el catéter **222** puede ser activamente conducido a lo largo de la dirección de flexión **254**, por ejemplo, mediante uno o más hilos de tracción, para permitir el posicionamiento o reposicionamiento del catéter **222** dentro del globo **174** para facilitar la distribución y/o visualización de fluido.

La sonda **220** puede incluir además una o más luces de enfriamiento **236** que están situadas a lo largo del soporte de sonda **230** dentro del segundo canal **244**. En este ejemplo, se usan al menos dos luces de enfriamiento donde una primera luz de enfriamiento se puede extender mediante la sonda **220** y terminar en una primera terminación de luz de enfriamiento **248** cerca de la punta distal **226** y una segunda luz de enfriamiento también se puede extender a través de la sonda **220** adyacente a la primera luz de enfriamiento y terminar en una segunda terminación de luz de enfriamiento **250** en una localización proximal a la primera terminación **248**. Los puntos de terminación se pueden variar a lo largo de la longitud de la sonda **220** dependiendo de la longitud deseada de la porción de enfriamiento activa **252** de la sonda **220**, que se puede extender desde la punta distal **226** hasta una longitud que varía en cualquier lugar desde, por ejemplo, 2 hasta 14 cm, a lo largo de la longitud de la sonda.

Las luces de enfriamiento **236A**, **236B** pueden ser fabricadas de cualquier número de materiales adecuados para resistir los fluidos a baja temperatura, por ejemplo, nitinol, poliimida, etc. Además, el diámetro interno de las luces de enfriamiento se puede fabricar para variar en cualquier lugar desde, por ejemplo, 0,254 hasta 0,4572 mm (0,010 a 0,018 in.). En ciertas variaciones, las luces de enfriamiento pueden tener un diámetro externo de, por ejemplo, 0,508 mm (0,020 in.), y un diámetro interno que varía desde, por ejemplo, 0,4064 hasta 0,4572 mm (0,016 hasta 0,018 in.), con un espesor de pared que varía desde, por ejemplo, 0,0508 hasta 0,1016 mm (0,002 hasta 0,004 in.).

Debido a que las luces de enfriamiento **236** se localizan a lo largo del segundo canal **244**, como separadas por el soporte de sonda **230**, se pueden definir una o más ventanas o aberturas **234** a lo largo de la longitud del soporte de sonda **230** para permitir el paso de cualquier fluido crioablativo para pasar a través de las aberturas **234** y para entonces salir directamente del catéter **222** a través de las aberturas **260** definidas a lo largo del cuerpo de catéter **222** (como se describe a continuación) y en el globo interior. Alternativamente, el fluido crioablativo puede en su lugar proliferar a través de toda la luz **224** definida por el catéter **222** antes de salir del cuerpo de catéter **222**. Estas aberturas **234** pueden ser recortes a través del soporte de sonda **230** y pueden ascender a cualquier parte desde cero aberturas hasta seis o más, como se muestra, y se pueden configurar en cualquier número de tamaños y formas. Además, estas aberturas **234** se pueden distribuir en cualquier disposición de separación o se pueden separar uniformemente, por ejemplo, 8,128 mm (0,320 in.), dependiendo de la disposición de enfriamiento deseada.

El número de luces de enfriamiento **236** también puede variar hasta un número superior a tres luces que terminan en diferentes posiciones a lo largo de la porción activa **252**. Además, la activación de las luces de enfriamiento para pulverización o introducción de fluido crioablativo se puede llevar a cabo simultáneamente o secuencialmente a partir de cada una de las diferentes luces de enfriamiento dependiendo de las características de ablación deseadas. Mientras que las luces de enfriamiento pueden definir simplemente una abertura distal para el paso del fluido, se pueden configurar para definir varias aberturas a lo largo de sus longitudes para distribuir adicionalmente la introducción del fluido crioablativo. Las aberturas **260** a lo largo del cuerpo de catéter **222** para ventilar el fluido crioablativo en el globo **174** se omiten de la Figura 23A solo por fines de claridad, pero se muestran con más detalle en la siguiente Figura 24.

Como el fluido crioablativo es inicialmente introducido en la luz de catéter **242**, el catéter de escape **222** también puede definir una o más aberturas para permitir que el fluido crioablativo se ventile o escape del interior del catéter y dentro del interior del globo **174**. Como se muestra en la vista en perspectiva de la Figura 24, se ilustran una o más aberturas **260** para mostrar un ejemplo de cómo las aberturas **260** se pueden definir sobre el cuerpo de catéter **222**. Las aberturas **260** se pueden situar a lo largo de un único lado del catéter **222** o se pueden situar en un patrón transversal alterno, como se muestra, para distribuir adicionalmente el fluido de refrigeración a través del globo interior. En cualquier caso, se puede variar el posicionamiento de las aberturas **260** dependiendo de las características de crioablación deseadas.

Se muestra en la Figura 25A una vista desde un extremo en sección transversal del ensamblaje de sonda de enfriamiento **220** que ilustra el posicionamiento relativo del inserto de soporte **228** unido al soporte de sonda **230** dentro del catéter **222**. Las dos luces de enfriamiento **236A**, **236B** se ilustran situadas adyacentemente a lo largo del soporte de sonda **230**, aunque se pueden situar en cualquier parte dentro del catéter **222** y también pueden ascender a una luz o más de dos luces. Además, también se ilustra un histeroscopio **246** opcional situado dentro del catéter **222** a lo largo del soporte de sonda **230**. También se ilustra una vista desde un extremo de la punta distal **226** en la Figura 25B que muestra una variación donde la punta distal **226** puede definir una ventana de visualización **270** a través de la que se puede avanzar el histeroscopio **246** para visualizar dentro del globo **174** y útero **UT**. En otras variaciones, la ventana de visualización **270** puede ser omitida y la punta distal **226** puede ser transparente para permitir la visualización directamente mediante la punta **226** por el histeroscopio **246**.

Con dicha disposición del ensamblaje de sonda de enfriamiento **220** situado dentro del globo **174** (como se ilustra anteriormente en la Figura 21B), el ensamblaje **210** se puede usar para tratar el tejido uterino circundante en

estrecha conformidad contra la superficie exterior del globo **174**. La introducción del fluido crioblástico, por ejemplo, óxido nitroso, a través de la sonda de enfriamiento **220** puede permitir la ablación del tejido circundante hasta una profundidad de, por ejemplo, 4 a 8 mm.

5 Un ejemplo de un ciclo de tratamiento usando un proceso de dos ciclos puede incluir la introducción del fluido crioblástico durante un tiempo de tratamiento de dos minutos donde se congela el tejido circundante. El fluido se puede retirar del globo **174** y se puede dejar que el tejido se descongele durante un periodo de cinco minutos. El fluido crioblástico se puede reintroducir entonces y el tejido se congela nuevamente durante un periodo de dos minutos y el fluido se puede entonces retirar nuevamente para permitir que el tejido se descongele durante un
10 periodo de cinco minutos. El tejido puede ser visualmente inspeccionado, por ejemplo, por el histeroscopio **246**, para comprobar la cobertura de ablación. Si el tejido se ha ablacionado suficientemente, el ensamblaje **210** se puede retirar del útero **UT**, de otro modo, el ciclo de tratamiento se puede repetir según se necesite. En otras alternativas, se puede utilizar un único ciclo o se pueden utilizar más de dos ciclos, según se necesite, para tratar suficientemente el tejido. Además, durante el ciclo de tratamiento, se puede mantener opcionalmente una presión mínima de,
15 por ejemplo, 40 a 80 mm Hg, por el líquido criogénico o por un gas (por ejemplo, aire, dióxido de carbono, etc.) para mantener el globo **174** y el útero **UT** abiertos.

En otra alternativa más, aparte de tener un catéter **222** hecho como una luz extendida, el catéter se puede formar en la tubería **201** tal como un hipotubo fabricado de un material tal como, por ejemplo, acero inoxidable, nitinol, etc. Un tubo **201** formado de un metal puede proporcionar resistencia adicional al catéter y puede retirar la necesidad de cualquier inserto para mantener una luz evidente. Para aumentar la flexibilidad de la tubería **201**, se pueden formar o cortar una o más ranuras **203** a lo largo del cuerpo de la tubería **201**, como se muestra en el ejemplo de la Figura 26A, que ilustra una vista en perspectiva de la tubería **201** que tiene una o más ranuras **203** cortadas transversalmente con respecto a la tubería **201**. Aparte de la elevada flexibilidad, las ranuras **203** se pueden alinear
20 para proporcionar la flexión o curvatura preferencial a lo largo de planos predeterminados por la tubería, mientras que inhiben la flexión o curvatura a lo largo de otros planos, por ejemplo, planos transversales al plano de flexión, similar a la flexión o curvatura preferencial proporcionada por el soporte de sonda **230**.

Los extremos de las ranuras **203** se pueden formar para proporcionar una separación **205** entre los extremos de las ranuras **203**. La Figura 26B muestra otra variación donde cada una de las ranuras transversales **203** puede tener una característica de alivio de deformación **207** formada en los extremos distales de cada ranura **203** de forma que la flexión de la tubería **201** con respecto a la región ranurada pueda ocurrir con estrés reducido conferido a las ranuras **203** y la tubería **201**. Una característica adicional puede incluir lengüetas **209** opcionales que se pueden formar a lo largo del cuerpo de la tubería **201** para extender internamente para mantener una luz de enfriamiento dentro de la luz de la tubería **201**.
30

Otra variación se muestra en la Figura 26C que muestra ranuras transversales **203** formadas a lo largo del cuerpo de la tubería **201** donde las ranuras **203** se pueden formar en un patrón alterno con respecto entre sí. La Figura 26D muestra otra variación más donde se pueden formar ranuras angulosas **211** con respecto a la tubería **201**. La Figura 26E muestra otra variación que tiene una o más ranuras serpenteantes **213** para prevenir el pellizcado donde un extremo distal de cada ranura **213** puede tener una ranura transversal **215** formada. La Figura 26F muestra otra variación donde se pueden formar una o más ranuras **217** que tienen un patrón transversal y longitudinal a lo largo de la tubería **201**.
40

La Figura 26G muestra otra variación donde una ranura transversal **219** puede tener una ranura longitudinal **221** formada en su extremo distal. La Figura 26H muestra otra variación más donde una o más ranuras cónicas **223** se pueden formar a lo largo de la tubería **201**. La Figura 26I muestra otra variación donde una ranura transversal **219** pueden tener una ranura longitudinal **221** formada donde cada una de las ranuras longitudinales **221** se puede alinear longitudinalmente a lo largo del cuerpo de la tubería **201**. La Figura 26J muestra otra variación donde las ranuras transversales **219** pueden tener ranuras longitudinales **223** alineadas adyacentes entre sí y que tienen extremos redondeados. La Figura 26K muestra otra variación donde se pueden formar o una ranura serpenteante curvada **225** o una ranura angulada **227** a lo largo de la tubería **201**. Alternativamente, se pueden formar tanto la ranura serpenteada curvada **225** como la ranura angulada **227**. Otra variación muestra la tubería **201** que tiene una pluralidad de ranuras **229** formada en una estructura de retícula sobre el cuerpo de la tubería **201**.
50

Aparte de utilizar un cuerpo continuo de la tubería **201** para la longitud de la sonda de enfriamiento, el discreto anillo de refuerzo de la tubería **231** se puede formar en su lugar a partir de la tubería **201**. La Figura 27A muestra un ejemplo donde se pueden separar una pluralidad de anillos de refuerzo **231** en elementos de anillo discretos y unirse entre sí en un modo lineal con uno o más miembros de viga longitudinal **233** que se pueden unir a cada anillo de refuerzo **231** en un punto de unión **235**, por ejemplo, soldadura, adhesivo, etc. Uno o más de los anillos de refuerzo **231** se pueden formar para tener, por ejemplo, una lengüeta doblada **237**, para soportar la viga **233** en vez de utilizar una soldadura, adhesivo, etc., como se muestra en la vista en perspectiva en detalle de la Figura 27B. El ensamblaje del anillo de refuerzo **231** y las vigas **233** se pueden cubrir con una membrana u otra cobertura para formar una estructura uniforme.
60

Un ejemplo de una cobertura que se pueden usar se muestra en la vista desde un extremo de la Figura 28A que
65

muestra una porción de la tubería **201** o anillo de refuerzo **231** y luces de enfriamiento **236** situadas en cualquier lado de la tubería **201** o anillo de refuerzo **231**. Se puede colocar un material de encogimiento por calor **241** sobre el ensamblaje de sonda mientras se mantiene un espacio libre para las aberturas **239** para permitir la administración del fluido crioblático.

Otra variación se muestra en la vista desde un extremo en sección transversal de la Figura 28B que muestra la tubería **201** y luces de enfriamiento **236** respectivas situadas dentro de un inserto **243** que define aberturas de inserto **245** para introducir el fluido crioblático. Otra variación más se muestra en la vista en perspectiva de la Figura 29 que puede incorporar un muelle **247** que puede estar fuertemente enrollado o empaquetado para proporcionar flexibilidad y para proporcionar además una luz **249** para el escape. Se pueden situar uno o más insertos **243** longitudinalmente a lo largo de la longitud del muelle **247** y las luces de enfriamiento **236** pueden ser dirigidas mediante el muelle **247** y acopladas a cada inserto **243**.

Otra variación se muestra en la vista lateral parcial en sección transversal de la Figura 30A que ilustra cómo uno o más insertos **243** pueden cada uno definir una etapa **251** para asegurarse al muelle **247**. Todo el ensamblaje se puede cubrir entonces por una cobertura **253**, por ejemplo, extrusión flexible. Cada uno de los insertos **243** puede seguir sin cubrir por o el muelle **247** o la cubierta **253** para garantizar que el fluido crioblático tenga una vía sin obstáculos al globo interior. La Figura 30B muestra otra variación donde cada uno de los insertos **243** puede definir un canal receptor **257** respectivo en cualquier lado del inserto **243** para asegurarse al muelle **247**. Un ejemplo de una luz de enfriamiento **236** se muestra unida a cada uno de los insertos **243** mediante una unión **255**, por ejemplo, soldadura, adhesivo, etc.

Aparte de aumentar la flexibilidad de la tubería o sonda de enfriamiento, la luz de enfriamiento también se puede configurar para aumentar su flexibilidad. Un ejemplo se muestra en la Figura 31, que muestra una porción de una pared de luz de enfriamiento **261** que tiene una pluralidad de uniones pivotadas **263**. Dicha disposición puede permitir que cada segmento de la pared de luz de enfriamiento **261** gire de forma que la luz de enfriamiento proporcione acumuladamente flexibilidad suficiente para flexionar y curvar a medida que el ensamblaje de sonda de enfriamiento avanza y se sitúa dentro del útero. Dicha luz de enfriamiento se puede incorporar en cualquiera de las variaciones de sonda descritas en el presente documento.

Otro ejemplo de un ensamblaje de sonda de enfriamiento se ilustra en la vista en perspectiva de la Figura 32, que muestra el inserto incorporado discreto **265** y una o más luces de enfriamiento **236** unidas a cada inserto respectivo **265** cubierto con una cubierta **267**. En este ejemplo, la cubierta **267** se puede implementar sin ninguna característica o estructura adicional. La Figura 33 muestra otro ejemplo más donde insertos **265** individuales se pueden alinear y acoplar con una o más vigas **233**, como se describe previamente. Se pueden unir o integrar una junta de deslizamiento adicional **269** a lo largo de cada inserto **265** para proporcionar soporte a una o más luces de enfriamiento **236** que pueden estar situadas de forma trasladable a través de cada articulación de deslizamiento alineada **269**.

Otra variación más se ilustra en la vista lateral de la Figura 34, que muestra un elemento de muelle enrollado **271** que tiene una o más luces de enfriamiento **236** alineadas longitudinalmente a lo largo del elemento de muelle **271**. La una o más luces de enfriamiento **236** se pueden unir al elemento de muelle **271** por conectores **273** que se pueden alinear con respecto entre sí para recibir y asegurar las luces de enfriamiento **236**. Una cubierta se puede asegurar opcionalmente sobre el ensamblaje de resorte.

La Figura 35 muestra otra variación donde el elemento de resorte **271** puede incorporar uno o más insertos respectivos **243**. En esta variación, el elemento de resorte **271** tiene la una o más luces de enfriamiento **236** acopladas al propio elemento de muelle **271**. La Figura 36 muestra otra variación más donde el elemento de muelle **271** y la una o más luces de enfriamiento **236** (que se pueden acoplar directamente al muelle elemento **271**), pueden tener una luz secundaria opcional **275** que pasa a través del elemento de muelle **271** y opcionalmente unida al propio muelle. La segunda luz **275** puede estar dimensionada para recibir un instrumento tal como un histeroscopia **246**. La segunda luz **275** puede proporcionar una vía de líquido o gas redundante en caso de que la luz primaria se obstruya parcial o completamente. La vía redundante puede existir entre el instrumento opcional, por ejemplo el histeroscopia, y la luz primaria o dentro de toda la segunda luz **275**.

La luz secundaria **275** se puede mostrar en diversas secciones transversales en las vistas desde un extremo de la Figura 37. Una primera variación mostrada ilustra la luz secundaria **275** que tiene un área en sección transversal circular con un histeroscopia **246** que pasa a través de un centro de la luz **275**. Se ilustra una segunda variación donde el histeroscopia **246** puede pasar a lo largo de un lado de la luz **275** y se ilustra una tercera variación que muestra una luz secundaria **275A** que tiene un área en sección transversal elíptica.

Otra variación para un ensamblaje de sonda de enfriamiento se muestra en las vistas en perspectiva de las Figuras 38A a 38C. En esta variación, el cuerpo de catéter **222** se omite para fines de claridad solo, pero se muestra una línea de suministro principal **280** que se extiende a través del catéter con al menos dos líneas de suministro laterales **282**, **284** situadas cerca de la superficie del cuerpo de catéter, como se muestra en la Figura 38A. La línea de suministro principal **280** puede estar en comunicación fluida con las líneas de suministro laterales **282**, **284** mediante

una unión **288**, mostrada en la Figura 38B, cerca o dentro de la punta distal **226**. A medida que se introduce el fluido crioablativo en la línea de suministro principal **280**, el fluido en las líneas de suministro laterales **282, 284** puede ser ventilado mediante una o más aberturas **286** definidas lo largo para ventilar a través de y dentro del catéter y globo interior. Un mandril **290** opcional, como se muestra en la Figura 38C, puede ser deslizablemente ajustado dentro de cada una de las líneas de suministro laterales **282, 284** y activado automáticamente, junto con la retracción de la funda **212** o por el usuario para deslizar a lo largo del interior de una o ambas líneas de suministro laterales **282, 284** para obstruir selectivamente las aberturas **286** y así controlar la cantidad de fluido crioablativo suministrado. Como se muestra, se pueden bloquear por el mandril **290** una o más aberturas **292** obstruidas deslizando selectivamente el mandril **290** en consecuencia. En otras variaciones, en vez de usar mandriles insertados dentro de las líneas de suministro **282, 284**, se puede usar una funda o mandril situado sobre las líneas de suministro **282, 284** en lugar de lograr los mismos resultados.

Como se ha descrito anteriormente, la retracción del mandril **290** puede ser opcionalmente activada para seguir la retracción de la funda **212**. Por consiguiente, la retracción del mandril **290** puede ocurrir simultáneamente con la retracción de la funda **212**, pero la retracción puede ocurrir opcionalmente a diferentes velocidades, ya que la cantidad de fluido crioablativo suministrado se puede relacionar con la longitud de la cavidad uterina que se va a tratar. Por ejemplo, una retracción de la funda de, por ejemplo, 7 cm, puede resultar en 10 aberturas no obstruidas **286**, mientras que una retracción de la funda de, por ejemplo, 4 cm, puede resultar en, por ejemplo, 6 aberturas no obstruidas **286**.

Otra variación del ensamblaje de sonda de enfriamiento se ilustra en la vista lateral en sección transversal en detalle de la Figura 39. En esta variación, una única línea de suministro principal **280** puede atravesar y entrar en comunicación con la punta distal **226**. En vez de tener las líneas de suministro laterales **282, 284** acopladas directamente a la línea de suministro principal **280**, cada línea respectiva se puede acoplar a una cámara común **301** definida dentro de la punta distal **226**. Dicho ensamblaje se puede usar con variaciones alternativas de la luz de escape **303** como se muestra en un ejemplo en la vista desde un extremo en sección transversal de la Figura 40A. En este ejemplo, la luz de escape **303** se puede formar para tener un área en sección transversal indentada para acomodar las líneas de suministro laterales **282, 284**. Alternativamente, la luz de escape **303** se puede formar para tener un área en sección transversal elíptica en su lugar, como se muestra en la Figura 40B.

En otra alternativa más, las luces de enfriamiento se pueden formar para tener una única línea de introducción o infusión **305** y una única línea de suministro **307**, donde la línea de suministro **307** puede estar en comunicación fluida directamente con la línea de introducción o infusión **305** mediante la punta distal **226**, como se muestra en la vista lateral en sección transversal de la Figura 41. La línea de infusión **305** y la línea de suministro **307** se pueden formar como líneas separadas o se pueden formar como una única línea continua, donde la línea de infusión **305** entra en la punta distal **226** y se curva para redirigir el fluido ablativo proximalmente a través de la línea de suministro **307**. En esta variación, como en las variaciones previas, un mandril trasladable **290** puede estar deslizablemente situado dentro de la línea de suministro **307** u opcionalmente a lo largo de una superficie externa de la línea de suministro **307** para obstruir selectivamente las aberturas **286** definidas a lo largo de la línea **307**. En otras variaciones, una o más aberturas también se pueden alinear opcionalmente a lo largo de la línea de infusión **305**, además de las aberturas **286** a lo largo de línea de suministro **307**. Además, el mandril **290** puede ser accionado para deslizarse (o a la misma velocidad o a velocidad diferente) junto con la retracción de la funda. La Figura 42 ilustra un ejemplo donde el ensamblaje de sonda de enfriamiento se puede introducir en el interior del globo **174** cuando se despliega dentro del útero **UT**. Alternativamente, el globo **174** se puede unir directamente a lo largo de una superficie externa del propio ensamblaje de sonda de enfriamiento. La longitud de globo expandido **174** se puede fijar a lo largo de la superficie externa del ensamblaje de sonda de enfriamiento proximal a la punta distal o puede ser opcionalmente ajustable mediante el posicionamiento de la funda externa. Como se muestra, la línea de introducción **305** puede introducir el fluido crioablativo a lo largo del ensamblaje de sonda de enfriamiento donde se puede entonces circular proximalmente a lo largo de la línea de suministro **307** para introducción en el interior del globo **174**. A medida que se introduce el fluido crioablativo, se pueden usar un tubo ranurado **311** que tiene una o más ranuras direccionales **313** para dirigir opcionalmente el flujo del fluido crioablativo en el interior del globo.

Las Figuras 43A y 43B ilustran variaciones adicionales para controlar selectivamente la configuración de las direcciones del orificio a lo largo de las líneas de suministro laterales para controlar opcionalmente las profundidades de ablación apropiadas y la conicidad, según se necesite o desee. En la variación de la Figura 43A, las líneas de suministro laterales adyacentes **282, 284** de la punta distal **226** se pueden configurar de forma que las aberturas **300** se configuren en una configuración arriba / abajo, las aberturas **302** se configuren en una configuración abajo/arriba, las aberturas **304** se configuren en una configuración izquierda/derecha, las aberturas **306** se configuren en una configuración arriba/abajo, y las aberturas **308** se configuren en una configuración abajo/arriba. Las direcciones de orificios de arriba/abajo/izquierda/derecha son con respecto a las figuras mostradas y se presentan para fines ilustrativos.

Asimismo, la variación mostrada en la Figura 43B ilustra cómo las líneas de suministro laterales adyacentes **282, 284** se pueden configurar de forma que las aberturas **310** se configuren en una configuración arriba/abajo, las aberturas **312** se configuren en una configuración izquierda/derecha, las aberturas **314** se configuren en una configuración abajo/arriba, las aberturas **316** se configuren en una configuración izquierda/derecha, y las aberturas

318 se configuren en una configuración arriba/abajo. Estas variaciones se ilustran como variaciones a modo de ejemplo y otras variaciones de las direcciones de orificios se pueden llevar a cabo según se desee.

Aparte del posicionamiento de las aberturas de fluido, el propio cuerpo de catéter **222** puede incorporar opcionalmente una ventana de visualización cortada **320**, como se muestra en la vista lateral de la Figura 44, para facilitar la visualización del globo circundante **174** y tejido por el histeroscopio **246**, que puede ser avanzado en proximidad a la ventana **320** o completamente mediante según se desee.

Como se describe previamente, el globo **174** se puede extender dentro del útero **UT** y particularmente en el cuerno uterino **UC** por una explosión inicial de gas o líquido. También se pueden usar otros mecanismos para facilitar la expansión del globo. Una variación se muestra en la Figura 45, que ilustra un globo **174** que tiene uno o más brazos de soporte **330A**, **330B** que se extienden desde un soporte **334** que se puede desplegar dentro del globo **174**. Los brazos de soporte **330A**, **330B** pueden estar configurados de diversa forma, aunque en este ejemplo se muestran en una configuración en Y. Cada uno de los extremos distales de los brazos se puede extender desde una configuración lineal en la configuración en Y expandida, por ejemplo, mediante un mecanismo de polarización **332**, que puede polarizar los brazos para extenderse una vez se retrae la funda **212**. Los extremos distales de los brazos **330A**, **330B** se pueden extender dentro de las esquinas cónicas del globo **174** para facilitar la expansión del globo **174** en el cuerno uterino **UC** y también pueden ayudar a centrar el globo **174** dentro del útero **UT**.

La Figura 46 muestra una vista lateral parcial en sección transversal de otra variación de un mecanismo de expansión contenido dentro del globo **174**, donde uno o más brazos de soporte **342A**, **342B** pueden ser mecánicamente activados para extenderse, por ejemplo, mediante un mecanismo de polarización, hilos de empuje/tracción, etc. Además, los brazos **342A**, **342B** se pueden integrar en el diseño de la sonda de enfriamiento **340** como un ensamblaje integrado.

La Figura 47 muestra una vista lateral parcial en sección transversal de otra variación donde los brazos de soporte **350A**, **350B** también pueden integrar una o más aberturas **352** para la infusión del fluido crioablativo. En este ejemplo, los brazos **350A**, **350B** se pueden integrar con la sonda de enfriamiento **340** o pueden estar separados. En cualquier caso, la inclusión de las aberturas **352** puede facilitar la distribución del fluido en el globo **174** interior.

La Figura 48 muestra otra variación más donde los brazos de soporte **360A**, **360B** se pueden incorporar en canales o bolsillos alargados **362A**, **362B** definidos a lo largo del propio globo **174**. En esta y otras variaciones mostradas, los miembros de brazo de soporte pueden integrar opcionalmente la una o más aberturas para el suministro de fluido crioablativo y también se pueden integrar en canales alargados, según sea practicable.

Aparte del propio globo y el uso de globos para obstruir la boca, la boca interna, y/o la boca externa, como se ha descrito anteriormente, los globos o revestimientos inflables también se pueden usar para aislar el fluido crioablativo durante la administración en el globo para proteger las estructuras de tejido circundante que no deben ser ablacionadas, tales como el cuello uterino **CV**. La Figura 49 muestra una sección transversal parcial de una variación donde un globo inflable **370** se puede localizar a lo largo de la superficie exterior distal de la funda **212** para poner en contacto contra y aislar directamente el cuello uterino **CV**. El revestimiento o globo **370** se puede llenar con un gas o líquido tal como aire, agua, dióxido de carbono, etc., para actuar de aislante para prevenir el contacto entre el fluido crioablativo suministrado que pasa a través del eje **170** y el tejido cervical circundante. El globo **370** puede ser inflado antes o durante un tratamiento de ablación y luego desinflado una vez se ha completado el tratamiento para facilitar la retirada del dispositivo. El tamaño del globo **370** puede ser opcionalmente variado, por ejemplo, por la localización de la colocación de la funda.

La Figura 50 muestra una vista lateral en sección transversal de otra variación de un revestimiento o globo inflable **380** situado a lo largo de la superficie distal interior de la funda **212**. En esta variación, el globo **380** se puede inflar para aislar el fluido crioablativo del tejido cervical. La Figura 51 muestra otra variación donde la espuma expansible **390** se puede desplegar por la funda externa **212** para aislar contra el cuello uterino **CV**. La Figura 52 muestra otra variación más donde un elemento de calentamiento **400** se puede localizar a lo largo de la superficie interna o externa del eje alargado **170** para calentar el tejido cervical circundante a medida que se suministra el fluido crioablativo durante el tratamiento. La Figura 53 muestra otra variación más donde se puede inflar un globo de anillo **410** a lo largo de o la funda **212** o el eje **170** para o aislar el tejido cervical circundante o garantizar la colocación segura del eje **170** y/o globo **174** durante el tratamiento.

La Figura 54 muestra una vista lateral en sección transversal de otra variación más de una funda **411** que se puede formar a partir de, por ejemplo, uretano que tiene una delgada pared de aproximadamente 0,0254 mm (aproximadamente 0,001 in.), que puede ser doblada y sellada de forma que la funda **411** contenga un volumen de líquido o gas **413** tal como solución salina, aire, etc. También se puede observar el ensamblaje de sonda de enfriamiento que tiene la tubería **201** y el globo **174** en su estado colapsado. El extremo distal de la funda **415** puede incorporar opcionalmente un miembro deformable tal como un anillo elástico o expansible **417** contenido circunferencialmente dentro del extremo distal **415**, como se muestra en la vista lateral de la Figura 55A. Alternativamente, un miembro circular polarizado tal como un anillo **419** que comprende un muelle circularmente formado puede estar contenido circunferencialmente dentro del extremo distal **415**, como se muestra en la Figura

55B. Con la funda **411** situada con su extremo distal **415** distal a la tubería **201**, el anillo **417** se puede configurar en un anillo que tiene un primer diámetro que cubre al menos parcialmente la abertura distal de la funda **411**. Sin embargo, cuando la tubería **201** se avanza desde la funda **411**, el anillo **417** se puede estirar o deformar en un segundo diámetro más grande a medida que se adapta a la superficie externa de la tubería **201**. El anillo aumentado **417** puede formar, por consiguiente, un tope o dispositivo de frenado para prevenir la retirada en exceso proximal de la funda **411** con respecto al cuello uterino **CV**, así como facilitando el posicionamiento de la funda **411** con respecto al cuello uterino **CV** para proporcionar el aislamiento durante un procedimiento. A medida que la funda externa **411** y el anillo aumentado **417** se sitúa proximalmente a lo largo de la tubería **201** para asegurar una posición del anillo **417** contra el tejido cervical, la retracción de la funda puede, por consiguiente, ajustar una longitud expandida del globo **174** dentro del útero **UT**.

Además, puesto que el posicionamiento de la funda **411** también puede activar y ajustar una posición de un mandril **290** dentro de la una o más líneas **307** para obstruir o abrir selectivamente un número seleccionado de aberturas **286** (como se ilustra en la Figura 41), la retirada individual y el posicionamiento de la funda externa **411** pueden no solo proporcionar una protección ajustable del dispositivo con respecto al tejido cervical, sino que también puede ajustar correspondientemente la longitud de globo expandido y además controlar la longitud activa de la línea de suministro **307** por el posicionamiento del mandril **290**. La retracción y protección de la funda se pueden utilizar no solo en esta variación, sino en cualquiera de las variaciones mostradas y descritas en el presente documento, según sea practicable.

La Figura 56 muestra otra variación de un globo de protección cervical **421** que puede tener una longitud, por ejemplo, 4 a 8 cm, que también puede estar situada a lo largo de la superficie externa de la funda **212** (como se muestra) o a lo largo del interior de la superficie para colocación contra el tejido cervical. La Figura 57 muestra una vista lateral en sección transversal de otra variación más de un ensamblaje de funda dual que tiene una funda interna **423** y una funda externa **425** que son longitudinalmente trasladables la una con respecto a la otra. Se puede unir un globo anular **427** a los extremos distales de tanto la funda interna **423** como la funda externa **425** de forma que el tamaño y la configuración del globo **427** se puedan alterar por el movimiento relativo y posicionamiento de las fundas **423,425**. Las Figuras 58A y 58B muestran vistas laterales en sección transversal en detalle de un ejemplo de una disposición para varias juntas **429** que se pueden situar entre cada funda **423, 425** respectiva. Las juntas tóricas **431** correspondientes se pueden incorporar en las juntas **429** para proporcionar sellado estanco al fluido. Por tanto, se puede pasar una línea de fluido **433** a través de una o más juntas **429**, como se muestra, para proporcionar el inflado y desinflado del globo **174** o globo anular **427**.

Se muestra otra variación en la vista lateral en sección transversal de la Figura 59 que muestra otro diseño de funda dual donde el globo anular puede estar comprendido de un globo confinado **441** que tiene una porción de globo expansible **443**. El globo, por ejemplo, uretano, puede estar contenido entre cada funda **423, 425** respectiva mientras que una porción doblada se puede situar para extenderse entre los extremos distales de las fundas **423, 425**. A medida que se introduce el fluido de inflado en el globo, la porción del globo restringida entre las fundas **423, 425** puede seguir colapsada, pero la porción de globo expansible **443** sin restringir se puede expandir en una forma anular como se muestra.

La Figura 60 muestra otra variación más donde la funda **445** se puede formar para tener un miembro de refuerzo **447**, por ejemplo, hilo, trenza, malla, etc., integrado a lo largo de su cuerpo para proporcionar resistencia añadida y espacio entre la funda **445** y el tejido adyacente. Cualquiera de los ejemplos de globo descritos en el presente documento se puede incorporar con la funda **445** como se muestra.

La Figura 61 muestra otra variación de una funda que tiene un globo anular **449** situado a lo largo del extremo distal de la funda interna **423**, mientras que se restringe por el extremo distal de la funda externa **425**. El globo **449** puede ser dimensionado según el posicionamiento relativo entre las fundas internas y externas.

Las Figuras 62A y 62B muestran vistas laterales en sección transversal parcial de otro ejemplo más de una funda externa **451** situada de forma deslizante sobre la tubería **201** donde el extremo distal de la funda externa **451** puede incorporar un anillo expansible integrado **453**, por ejemplo, elastomérico, espuma, etc. Como se describe previamente en un ejemplo similar, el anillo expansible **453** puede tener un primer diámetro que cierra el extremo distal de la tubería **201** cuando la funda externa **451** se avanza distal a la tubería **201**. A medida que la funda externa **451** se retrae con respecto a la tubería **201**, el anillo **453** se puede expandir hasta un segundo diámetro más grande a medida que se adapta la superficie externa de la tubería **201**. El perfil aumentado de la funda externa **451** puede así funcionar como un tope con respecto al tejido cervical durante un procedimiento.

La Figura 63 muestra una variación similar donde el anillo expansible **453** puede incorporar una o más superficies lubricadas **455** para facilitar la retracción de la funda externa **451**, por ejemplo, pelando la capa externa con respecto a la capa interna, y la conformidad del anillo **453** con respecto a la tubería **201**. La Figura 64 muestra una vista lateral de otra variación más donde la funda externa **451** puede en su lugar incorporar una sección de anillo discreto **461** que tiene el anillo expansible **453** situado con respecto a la tubería **201**. La Figura 65 muestra otra variación más donde el extremo distal de la tubería **201** puede definir un extremo distal cónico **463** para facilitar la expansión del anillo expansible **453** cuando se retrae la funda externa **451**.

En otra variación más de la funda externa, la Figura 66 muestra un ejemplo donde la funda externa **465** puede tener una porción radialmente expansible **467** formada cerca de o en un extremo distal de la funda externa **465**. Antes o durante un procedimiento para asegurar una posición de la funda externa **465** con respecto al tejido cervical, se puede utilizar la porción expansible **467** en vez de un globo inflable. La porción expansible **467** puede comprender, en general, una o más longitudes de la funda externa **465** que son reconfigurables a lo largo de una porción giratoria o flexible de forma que a medida que se retrae el extremo distal de la funda externa **465** con respecto al resto de la funda **465**, la una o más longitudes pueden girar y reconfigurarse en su configuración radial.

Se puede acoplar una conexión **475** (tal como hilo, varilla, cadena, cinta, etc.) al extremo distal de la funda externa **465** en un primer tope **469**, como se muestra en la vista lateral parcial en sección transversal de la Figura 67A. Un segundo tope **471** se puede situar proximalmente del primer tope **469** que limita la retirada proximal de la conexión **475** en una distancia predeterminada. Cuando la conexión **475** acopla el primer tope **469** y retrae el extremo distal de la funda para extender radialmente la porción expansible **467**, la retracción adicional de la conexión **475** se puede detener por el segundo tope **471**. La funda externa **465** puede definir la luz mediante la que el ensamblaje de sonda de enfriamiento puede ser avanzado sin interferencia del ensamblaje de retracción. Otra variación se ilustra en la Figura 67B, que muestra un mecanismo similar, pero donde el segundo tope **471** se puede sustituir por un elemento de polarización **473**, por ejemplo, resorte, situado proximalmente del primer tope **469**.

Otra variación más se muestra en las vistas laterales de las Figuras 68A y 68B que ilustran una representación de un mecanismo de conexión equilibrada **481** a modo de ejemplo que se puede incorporar con el mecanismo de retracción. Se puede acoplar una conexión **483** y el elemento de polarización **485** correspondiente, por ejemplo, resorte, al miembro de conexión **475** unido al tope **469**. A medida que la conexión **475** se retrae para configurar la porción expansible **467**, el mecanismo de equilibrado **481** también se puede retraer y activar para acoplar una posición de la conexión **475** de forma que la retracción de la porción expansible **467** pueda ser selectivamente mantenida. El mecanismo de equilibrado **481** puede ser selectivamente desacoplado para liberar y reconfigurar la porción expansible **467**.

La Figura 69 muestra una vista lateral de otra variación más donde la funda externa **491** puede incorporar uno o más miembros de leva distales **493A**, **493B**. Con la funda externa **491** situada distalmente de la tubería **201**, los miembros de leva **493A**, **493B** se pueden configurar en una primera configuración colapsada. A medida que se retrae la funda externa **491** con respecto a la tubería **201**, los miembros de leva **493A**, **493B** pueden girar a lo largo de la funda externa **491** cuando se impulsa por la superficie externa de la tubería **201** y reconfigura en una configuración expandida como se indica. Los miembros de leva reconfigurados **493A**, **493B** expandidos se pueden usar entonces como un tope para la funda externa **491** con respecto al tejido cervical.

Un ejemplo de los miembros de leva reconfigurados **493A**, **493B** usados como tope se ilustra en la vista lateral en sección transversal a modo de ejemplo de la Figura 70. Como se indica, a medida que se retrae la funda externa **491** y se reconfiguran los miembros de leva **493A**, **493B**, la funda externa **491** se puede retraer además hasta que se asegure contra el cuello uterino **CV**. La Figura 71 muestra otro ejemplo donde la funda externa **501** que tiene los miembros de leva **503A**, **503B** de la punta distal se puede configurar para tener un extremo distal cónico **505** para permitir el giro adicional de los miembros de leva **503A**, **503B** durante la retracción de la funda.

La Figura 72 muestra una ilustración a modo de ejemplo de cómo la funda externa **465** se puede desplegar primero y asegurarse en posición con, por ejemplo, la porción expansible **467**, situada en contacto contra el cuello uterino **CV**. El ensamblaje de sonda de enfriamiento y el globo colapsado **174** se pueden insertar entonces a través de la funda externa **465** en un momento posterior y avanzar en el útero **UT** para el tratamiento. En esta y cualquiera de las otras variaciones descritas en el presente documento, según sea practicable, la funda externa se puede desplegar independientemente de la sonda de enfriamiento si así se desea.

La Figura 73 muestra otra variación más donde la funda externa se puede configurar como una funda externa corrugada **511** para proporcionar una estructura que es fuerte además de flexible. Las Figuras 74 y 75 muestran variaciones adicionales donde la funda externa **513** puede comprender un globo anular **517** situado a lo largo de la superficie interna de la funda **513**. El extremo distal de la funda puede definir una o más ranuras longitudinales **515** para la expansión selectiva del globo **517**. Alternativamente, el globo anular **519** se puede localizar a lo largo de la superficie externa de la funda **513**, como también se ha descrito previamente.

Las Figuras 76A a 76D muestran otra variación más donde la funda **521** puede incorporar una característica integrada para proporcionar aislamiento adicional entre el fluido crioblático y el tejido cervical circundante creando o formando bolsas de aire aislantes. La variación mostrada en la vista desde un extremo en sección transversal de la Figura 76A muestra una funda **521** que define una pluralidad de superficies elevadas y curvadas **523** a lo largo de la superficie interna de la funda **521**. La Figura 76B muestra otra variación donde se puede formar una pluralidad de superficies elevadas y curvadas **525** a lo largo de la superficie externa de la funda **521**. Otro ejemplo más se muestra en la Figura 76C que muestra una funda **521** formada para tener tanto superficies elevadas tanto internas como externas **527**, mientras que la variación de la Figura 76D muestra una variación donde la superficie de la funda interna puede tener una pluralidad de proyecciones elevadas o dedos que se extienden hacia adentro.

En el control de los tratamientos ablativos descritos anteriormente, el ensamblaje de tratamiento se puede integrar en un único sistema de refrigeración **420**, como se muestra en la ilustración esquemática a modo de ejemplo de la Figura 77. El sistema de refrigeración **420** puede estar completamente contenido dentro del ensamblaje de asa **214** como se ha descrito anteriormente, o se puede separar en componentes, según se necesite o desee. En cualquier caso, el sistema de refrigeración **420** puede comprender, en general, un microcontrolador **422** para monitorizar y/o controlar parámetros tales como la temperatura de la cavidad, presión de la cavidad, presión de escape, etc. Un visualizador **424**, por ejemplo, un visualizador digital que se puede localizar a lo largo del ensamblaje de asa **214**, puede estar en comunicación con el microcontrolador **422** para visualizar parámetros tales como la presión de la cavidad, temperatura de la cavidad, tiempo de tratamiento, etc. Cualquier error también puede ser mostrado en el visualizador **424** también. Un indicador **426** separado, por ejemplo, alarma visual o auditiva, también puede estar en comunicación el microcontrolador **422** para alertar al usuario de recordatorios, errores, etc.

Un depósito de refrigerante **428**, por ejemplo, botella de óxido nitroso en este ejemplo, puede estar fluidamente acoplada al asa **214** y/o eje alargado **170** por una válvula de refrigerante **430** que puede ser opcionalmente controlada por el microcontrolador **422**. El depósito de refrigerante **428** puede estar en comunicación fluida con el ensamblaje de sonda de enfriamiento **220** y con el interior del globo **174**. Uno o más sensores de presión **432** pueden estar en comunicación con una luz de presión **434** contenida dentro del ensamblaje de sonda de enfriamiento **220** o eje alargado **170** y se pueden incorporar uno o más sensores de temperatura **436** en comunicación con un hilo de termopar/termistor **438** también contenidos dentro del ensamblaje de sonda de enfriamiento **220** o eje alargado **170**. El uno o más sensores de presión **432** y/o sensores de temperatura **436** pueden estar en comunicación con el microcontrolador **422** también. Además, los sensores de presión **432** pueden comprender opcionalmente un sensor situado dentro del globo **174** donde el sensor se diseña para medición a baja temperatura. Dicho sensor de presión puede incorporar una columna de líquido cerrada o abierta (por ejemplo, etanol, etc.) o gas (por ejemplo, aire, dióxido de carbono, etc.) que se extiende a través del ensamblaje de sonda de enfriamiento.

El fluido crioablativo contenido dentro del depósito de refrigerante **428**, tal como óxido nitroso, puede ser bombeado (o dejar que fluya si el depósito **428** está bajo presión) por, por ejemplo, una válvula accionada por motor tal como válvula de refrigerante **430**, para controlar la entrada de óxido nitroso. La válvula **430** también se puede usar para mantener una cantidad deseada de retropresión para separar las paredes del útero. Por ejemplo, se puede usar una retropresión relativamente baja de, por ejemplo, 40 a 60 mm Hg. Alternativamente, una restricción de flujo de escape simple pero precisa podría ser todo lo que se necesita, por ejemplo, tal como una válvula fija no ajustable. En otra alternativa más, se puede usar presión de vacío para controlar la tasa a la que se recupera el gas de escape, por ejemplo, un filtro de desactivación de óxido nitroso.

La velocidad a la que se suministra el fluido crioablativo, tal como el óxido nitroso, se pueden controlar por la temperatura medida dentro del globo **174** y/o la cavidad uterina. El intervalo diana de temperatura puede variar, por ejemplo, entre -65 y -80 °C. Limitando la temperatura medida dentro del globo **174** a un valor que es inferior al punto de ebullición del óxido nitroso, aproximadamente -88,5 °C, la probabilidad de óxido nitroso líquido formado en el globo **174** puede ser enormemente reducida para prevenir cualquier presión intrauterina excesiva si se bloquea el tubo de escape.

En el supuesto caso de que se mida excesiva presión dentro del globo **174** o la presión diferencial entre dos sensores sea demasiado grande, el sistema se puede programar para detener automáticamente el flujo del fluido crioablativo. Se puede usar una válvula de corte separada en el sitio de la válvula de refrigerante **430**. Además, si se interrumpe la energía eléctrica al sistema, se puede accionar automáticamente la válvula de corte separada. Además, el indicador **426** puede comunicar por señales al usuario que se alcanzaron presiones excesivas y se desconectó el sistema.

El diámetro interno de la línea de suministro también se puede dimensionar para administrar fluido crioablativo hasta, pero que no supere, por ejemplo, una velocidad anticipada máxima para un útero grande bien perfundido. Limitando la velocidad de la infusión de fluido crioablativo y dimensionando apropiadamente el tubo de escape, el sistema puede ser capaz de evacuar el gas expandido incluso en el caso de un fallo catastrófico de la línea de suministro.

Además, una luz de escape **440** en comunicación con la sonda alargada **170** y que tiene una válvula de retropresión **444** también puede incluir un sensor de presión **442** donde uno o ambos del sensor de retropresión **442** y/o la válvula **444** también pueden estar en comunicación con el microcontrolador **422**. Aunque el microcontrolador **422** se puede usar para controlar la presión de fluido crioablativo introducido, la presión del fluido crioablativo dentro del globo **174** interior también se puede controlar automáticamente por el microcontrolador **422** ajustando la válvula de retropresión **444** o ajustando manualmente la válvula de retropresión **444**. En el supuesto caso de que el microcontrolador **422** se use para controlar la retropresión por la válvula **444**, el microcontrolador **422** se puede configurar o programar de otro modo para ajustar la válvula **444** basándose en la retroalimentación de otros sensores, tales como los parámetros medidos del uno o más sensores de presión **432** y/o los sensores de temperatura **436** para crear un sistema de bucle de retroalimentación cerrado.

La luz de escape **440** se puede conectar de forma fluida, por ejemplo, con un depósito **446** para recoger o desactivar el fluido crioblástico de escape. El depósito **446** puede incorporar opcionalmente un filtro en el asa **214** o llegar a integrarse en una consola reutilizable. Alternativamente, el fluido crioblástico de escape puede ser simplemente recogido en un depósito **446** o lanzado a la atmósfera.

Generalmente, líneas y sensores de presión redundantes, tales como presión luz **434**, que terminan en el globo **174**, pueden corresponder a sensores situados en el asa **214** para hacer mediciones de comparación. Las líneas de presión se pueden llenar con un fluido tal como etanol para prevenir la congelación durante un procedimiento. Alternativamente, se puede usar un gas tal como aire en las líneas de presión, pero pueden utilizar compensación de temperatura.

Como al menos un termopar se puede localizar dentro del globo **174** y usar para medir la temperatura durante el procedimiento, opcionalmente se pueden incluir termopares adicionales en otras localizaciones internas o externas al globo **174** para proporcionar mediciones de temperatura adicionales. Por ejemplo, un termopar puede estar opcionalmente situado en la porción distal de la funda **212** para monitorizar la temperatura dentro del cuello uterino **CV**.

Después de completarse el procedimiento, todo el fluido crioblástico sin usar todavía contenido en el depósito **428** o dentro del sistema puede ser automáticamente o manualmente ventilado, por ejemplo, al filtro de desactivación o depósito de recogida **446**.

El sistema **420** puede incorporar opcionalmente además un sistema de interrupción de emergencia que puede ser activado en el supuesto caso de que se fuera la energía eléctrica, si un usuario activa manualmente el sistema de interrupción, o en el supuesto caso de que el microcontrolador **422** detecte una alta presión dentro del sistema **420**. Un ejemplo del sistema de interrupción de emergencia puede incorporar una válvula de interrupción de emergencia que puede incluir la válvula **430** o que puede incorporar alternativamente otra válvula separada de la válvula **430**. Además, en la detección de la presión dentro del sistema **420**, también se puede utilizar un sensor de presión redundante junto con el uno o más sensores de presión **432**, o en la misma localización o en una localización diferente a lo largo del sistema **420**.

En cualquiera de los ejemplos descritos en el presente documento, el sistema puede emplear un fluido térmicamente conductor que tiene una conductividad térmica superior a la de la solución salina. Esta conductividad térmica puede ayudar a garantizar que el fluido dentro de la cavidad o luz del cuerpo esté a la misma temperatura en todo él incluso sin agitación o lavado. Dicho fluido se puede usar con el lavado de fluido y/o la infusión de fluido, seguido por la aplicación de una criosonda. Se puede lograr conductividad térmica mejorada mediante una variedad de diferentes opciones que incluyen, pero no se limitan a, elección de un fluido o gel térmicamente conductor, adición de compuestos térmicamente conductores al fluido o gel (por ejemplo, metales o iones metálicos, etc.), y/o agitación del fluido dentro de la cavidad para ayudar a lograr el equilibrio de la temperatura. Además, el fluido puede ser infundido como un fluido o gel hasta que se logre una presión establecida. La criosonda se puede introducir entonces en la cavidad/luz del cuerpo y se puede retirar calor del fluido/gel. Antes de o en sintonía con el logro de una temperatura crioterapéutica (ablativa o no ablativa), el fluido o puede formar un gel o un sólido. Esto se puede utilizar de forma que el fluido o gel dentro de la cavidad pueda ser atrapado dentro de la luz o cavidad diana del cuerpo con su cambio en viscosidad o estado, previniendo así la fuga del fluido o gel y la exposición no deseada de tejidos adyacentes al efecto crioterapéutico. Debido a la mayor conductividad térmica o el fluido o gel gelificado o congelado, la retirada continuada de calor de la masa gelificada o congelada puede ser rápida y uniformemente distribuida a través de la cavidad o luz del cuerpo. La disolución también puede ser parcialmente congelada o gelificada y luego agitada o recirculada para garantizar incluso mayor distribución del efecto crioterapéutico.

Además, el fluido o gel se puede hacer térmicamente conductor mediante la adición de un metal biocompatible o ión metálico. Se puede usar cualquier metal o material conductor para este fin, por ejemplo, plata, oro, platino, titanio, acero inoxidable, u otros metales que sean biocompatibles. Alternativamente, el fluido térmicamente conductor se puede usar para transmitir la energía térmica a tejidos para proporcionar ablación térmica, a diferencia de la extracción de energía con crioblación. En cualquier ejemplo, con conductividad térmica suficiente, el fluido puede actuar como una extensión de la fuente de energía ablativa y proporcionar una punta de ablación personalizada para la aplicación o retirada de energía de cualquier tejido del cuerpo, cavidad del cuerpo, o luz del cuerpo. Otro beneficio es la coherencia del tratamiento, puesto que la crioblación puede requerir el uso de ultrasonidos en el establecimiento de la ablación uterina. Cualquiera de los dispositivos en el presente documento puede permitir el uso de seguimiento de temperatura o tratamiento cronometrado simple para automatizar la ablación (con o sin monitorización ultrasónica). Por ejemplo, se ha mostrado que la aplicación de $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 3 minutos proporciona la correcta profundidad de ablación para muchas cavidades uterinas. Los dispositivos en el presente documento pueden permitir el seguimiento de la temperatura de forma que una vez se alcance una temperatura deseada (por ejemplo, $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$) se pueda activar un temporizador que interrumpa automáticamente la terapia y caliente la cavidad basándose en el tiempo solo. Esto se puede usar en el ámbito de una infusión de volumen fijo (por ejemplo, 10 a 15 ml de fluido/gel térmicamente conductor para todos los pacientes) o en el ámbito de infusión de un fluido/gel a una presión establecida (con volúmenes variables). Esta ablación cronometrada también se puede usar en sintonía con cualquier dispositivo en el presente documento para permitir la eliminación del engorroso requisito del

seguimiento ultrasónico de las regiones criogénicamente tratadas.

5 Alternativamente, este fluido térmicamente conductor (que puede incluir opcionalmente partículas sólidas de metal) puede ser infundido en un globo que se adapta al útero, esófago, u otra cavidad o luz del cuerpo a presiones relativamente bajas (por ejemplo, inferiores a 150 mmHg), como también se ha descrito anteriormente. El material térmicamente conductor puede estar alternativamente completamente comprendido de un sólido (por ejemplo, esferas de cobre o una cadena de cobre) dentro del globo de conformación en donde el sólido y/o fluido térmicamente conductor puede ser reversiblemente suministrado dentro del globo de conformación bajo baja presión después de que una criosonda, líquido criogénico y/o gas criogénico se pueda administrar en el globo y activar hasta 10 ablacionar la totalidad del útero **UT** de una vez. La fuente criogénica también puede estar situada dentro del globo para obtener la máxima crioablación dentro del cuerpo de útero con menos efecto ablativo proximalmente y en el cuerno. También se pueden usar vaselina, aceites u otros materiales térmicamente resistivos conjuntamente con esta u otras modalidades para proteger ciertas áreas del útero, cuello uterino y vagina.

15 En la creación del fluido conductor y/o gel térmicamente óptimo, se puede añadir cualquier material conductor al fluido o gel, que incluye, por ejemplo, oro, plata, platino, acero, hierro, titanio, cobre o cualquier otro metal conductor, ión, o molécula. Si se usa un metal como dopante para aumentar la conductividad térmica, el metal añadido puede adoptar cualquier tipo o forma que incluye esferas, varillas, polvo, nanofibras, nanotubos, nanoesferas, filamentos finos, o cualquier otra forma que se pueda suspender en una disolución o gel. El fluido o gel también puede él mismo 20 ser térmicamente conductor y puede ser infundido y luego retirado o se puede dejar en la cavidad y permitir que circule naturalmente desde el útero, como con la menstruación normal. El polímero térmicamente conductor también puede ser biocompatible, además, pero esto puede no ser necesario si el fluido/gel se extrae inmediatamente tras el procedimiento.

25 A pesar de las posibilidades de toxicidad, el etanol puede ser muy apto para un lavado líquido en el que resiste a la congelación hasta -110 °C y es biocompatible, en vez de toxicidad dependiente de la dosis. Se pueden usar disoluciones de concentraciones al 75 % a 99,9 % de etanol para un buen efecto y se ha demostrado que muestran que una capa de congelación se desarrolla muy rápidamente inhibiendo la absorción de etanol adicional. También se puede usar una composición de etanol-cobre puesto que el etanol resiste a la congelación, mientras que los 30 fluidos acuosos se congelan y expanden, moviendo así la partícula metálica fuera del contacto directo con el tejido.

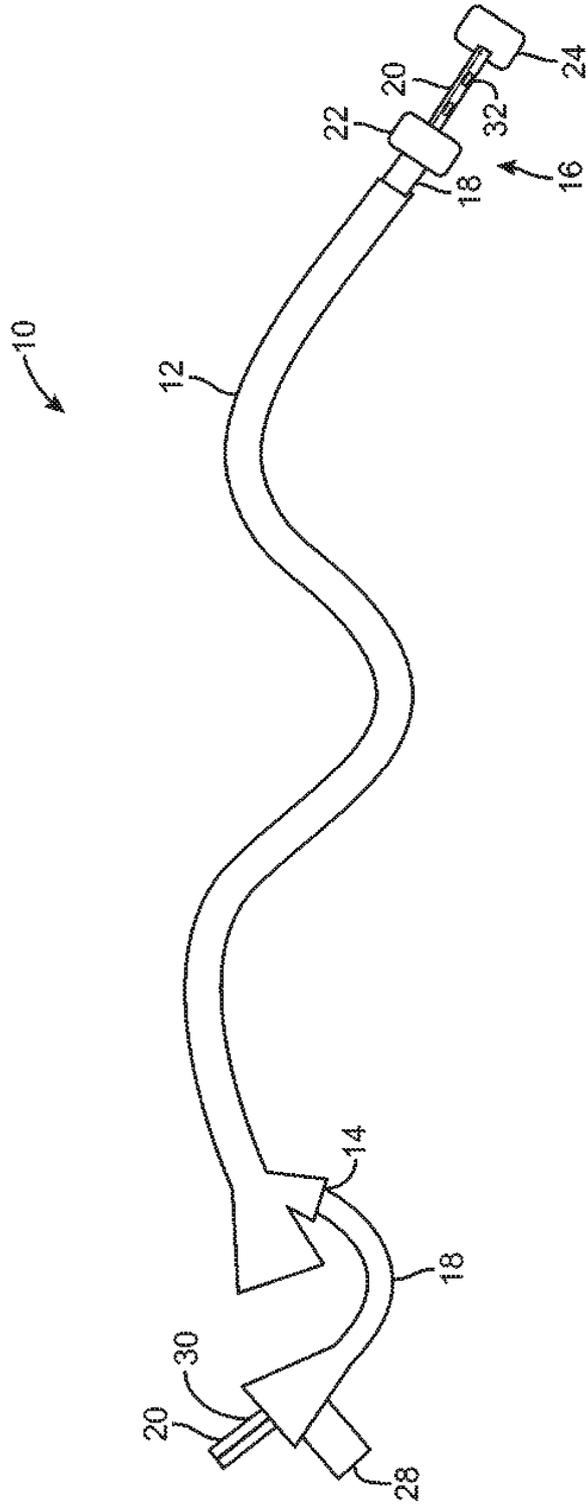
Aunque los ejemplos ilustrativos son como se han descrito anteriormente, será evidente para un experto en la técnica que se pueden hacer diversos cambios y modificaciones en ellos y todavía entrar dentro del alcance de las reivindicaciones.

35

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de tratamiento de tejido, que comprende:

- 5 una sonda que incluye un catéter que define una luz alargada y que tiene una punta distal (226);
al menos una línea de suministro principal (280) situada a través de o a lo largo de la luz alargada;
al menos una línea de suministro (282, 284) que se extiende a lo largo de al menos una línea de suministro
principal y en comunicación fluida con la porción distal de la al menos una línea de suministro principal, en donde
la al menos una línea de suministro define una o más aberturas (286) a lo largo;
- 10 un revestimiento inflable en el que se puede situar la sonda;
una funda (212) trasladable sobre el catéter, en donde la traslación distal o proximal de la funda ajusta
selectivamente una longitud expandida del revestimiento;
un mandril (290) ajustado de forma deslizante dentro de la al menos una línea de suministro o una segunda
funda situada sobre la al menos una línea de suministro, en donde el mandril o la segunda funda se acciona para
15 seguir la traslación de la funda (212) para controlar varias de la una o más aberturas que quedan sin obstruir; y
un depósito que tiene un fluido ablativo en comunicación fluida con la al menos una línea de suministro principal,
en donde la introducción del fluido ablativo dentro de la al menos una línea de suministro pasa el fluido ablativo a
través de la una o más aberturas sin obstruir y en contacto contra una superficie interior del revestimiento.
- 20 2. El sistema de la reivindicación 1, en donde la sonda comprende una luz de escape para el fluido ablativo.
3. El sistema de la reivindicación 1, en donde la al menos una línea de suministro principal (280) y la al menos una
línea de suministro (282, 284) forman una única luz continua.
- 25 4. El sistema de la reivindicación 1, en donde la al menos una línea de suministro principal (280) y la al menos una
línea de suministro (282, 284) están en comunicación fluida por la punta distal (226).
5. El sistema de la reivindicación 1, en donde la sonda está configurada para flexionarse dentro de un único plano.
- 30 6. El sistema de la reivindicación 1, en donde el fluido ablativo comprende un fluido crioablativo o hipertérmico.
7. El sistema de la reivindicación 6, en donde el fluido crioablativo comprende óxido nítrico.
8. El sistema de la reivindicación 1, en donde la sonda define una porción de tratamiento activo cerca o en la punta
35 distal (226).
9. El sistema de la reivindicación 1, en donde el revestimiento comprende un material polimérico que tiene un
espesor que permite al revestimiento seguir suficientemente flexible para adaptarse a una anatomía de tejido
subyacente.
- 40 10. El sistema de la reivindicación 9, en donde una porción del revestimiento se une a un extremo distal de un eje.
11. El sistema de la reivindicación 9, en donde el revestimiento comprende al menos dos porciones cónicas que se
extienden desde el extremo distal del eje de forma que las porciones cónicas se configuren para ponerse en
45 contacto con un cuerno uterino correspondiente.
12. El sistema de la reivindicación 1 que comprende además un mecanismo de parada situado a lo largo de la funda.



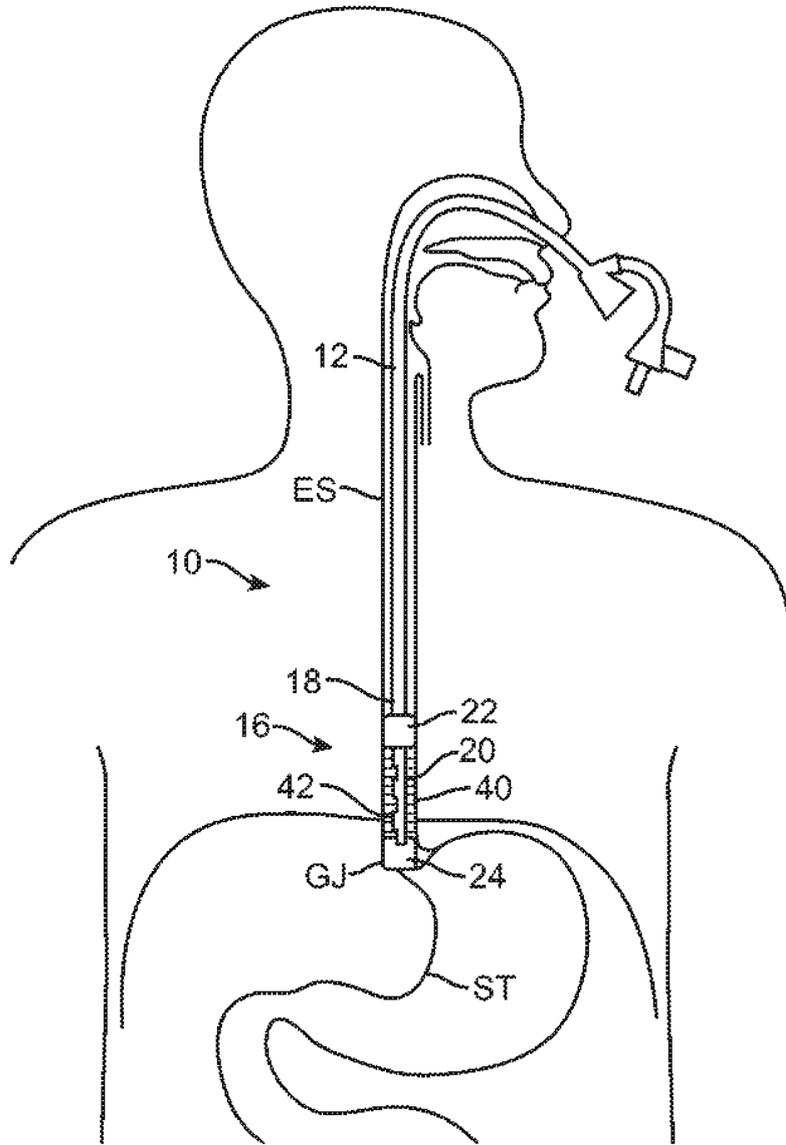


FIG. 2

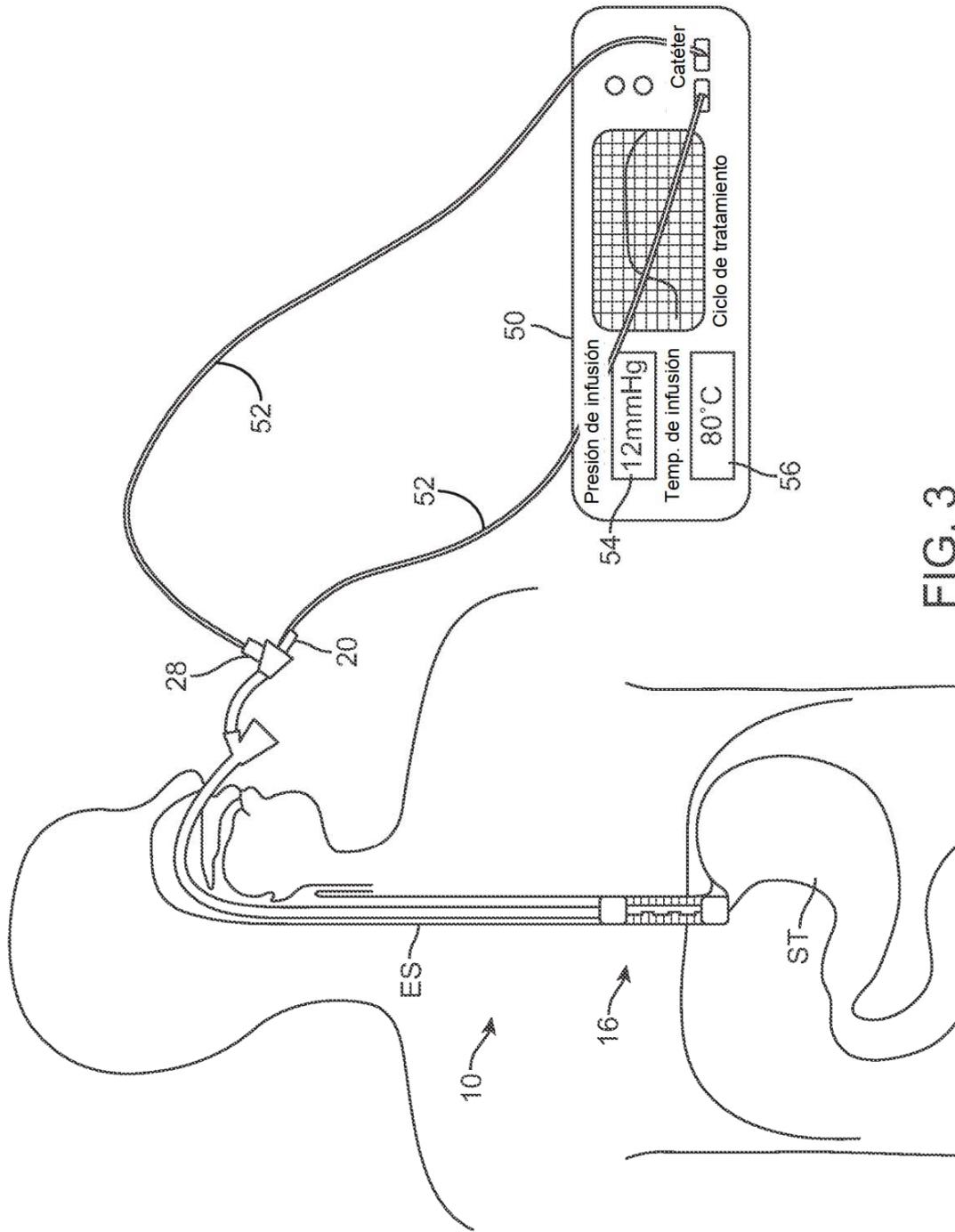


FIG. 3

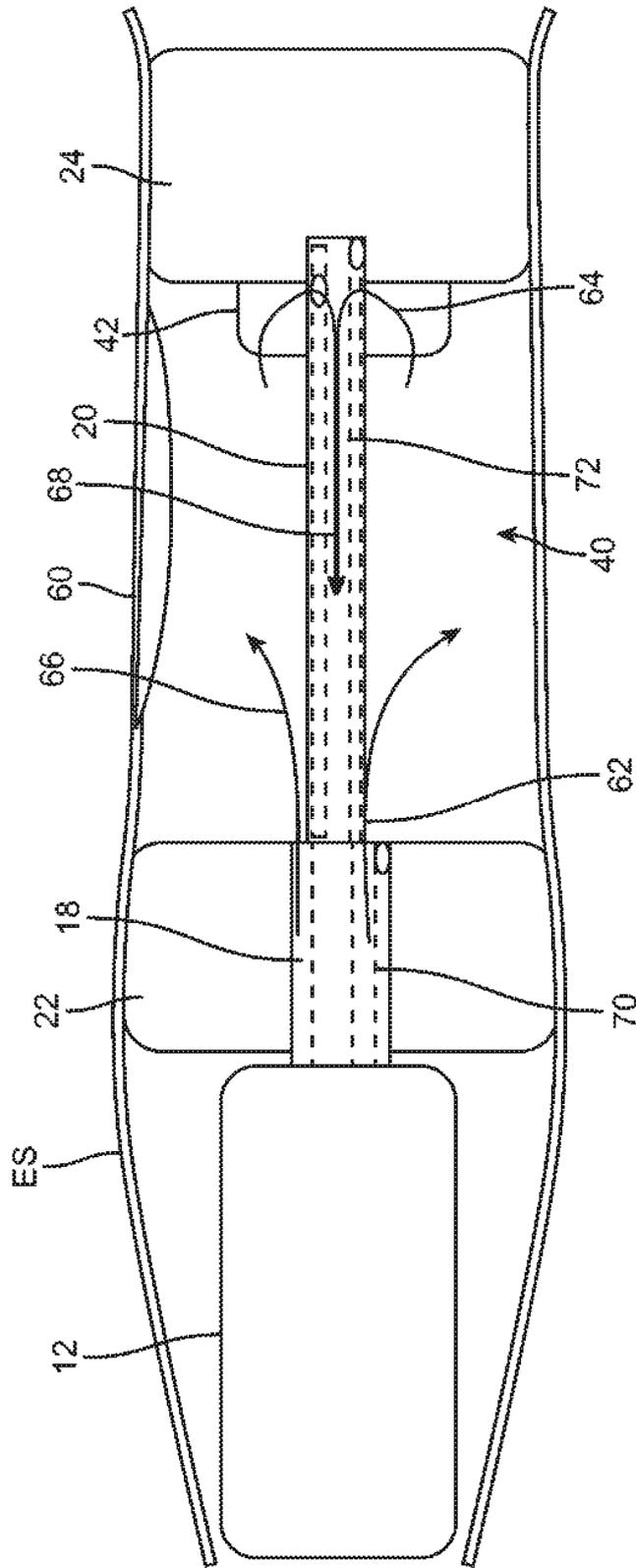


FIG. 4

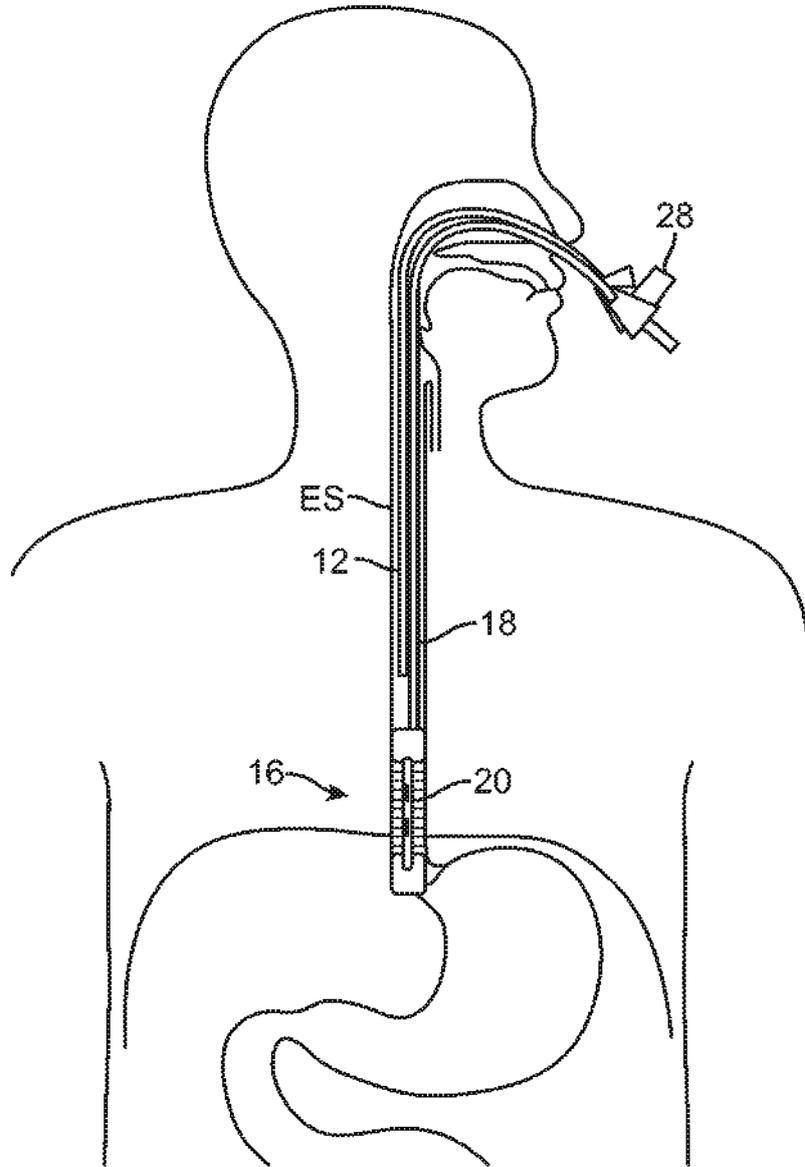


FIG. 5

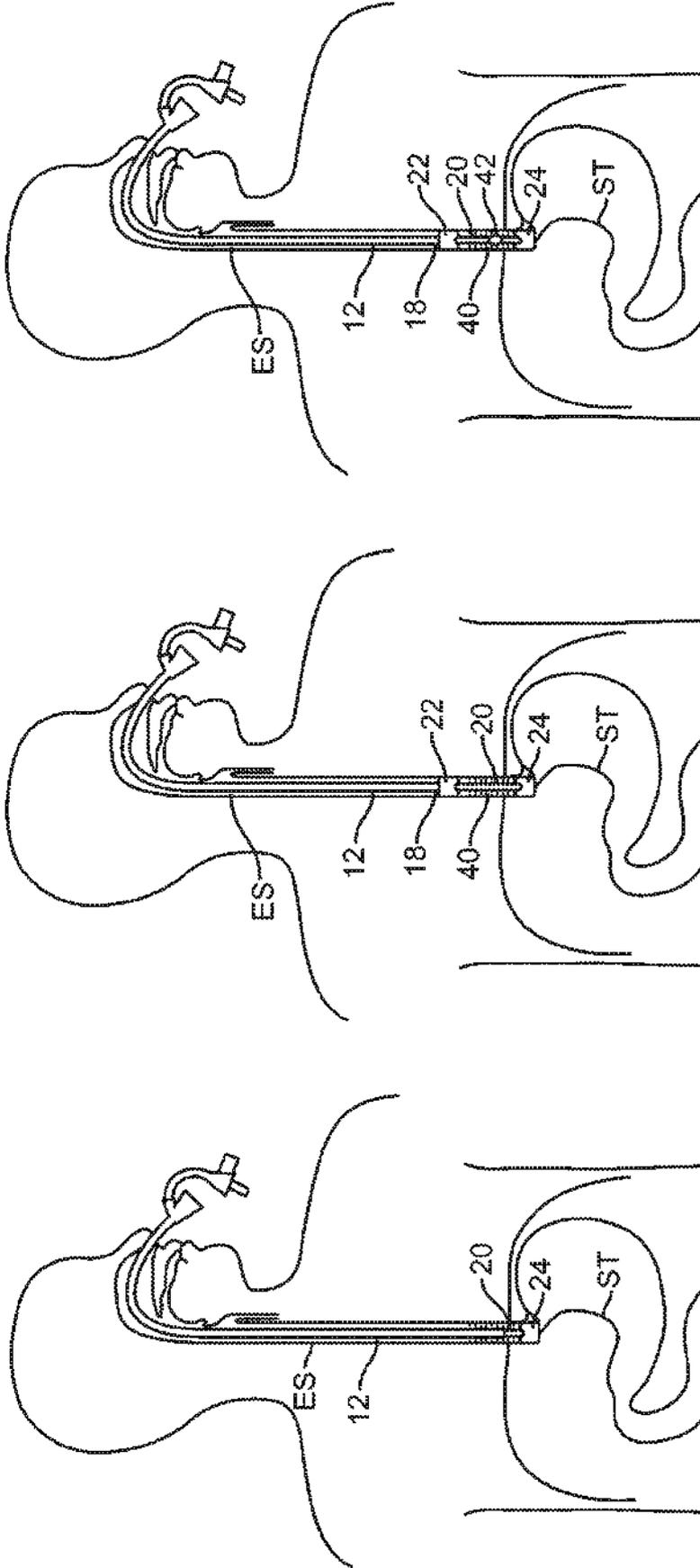


FIG. 6A

FIG. 6B

FIG. 6C

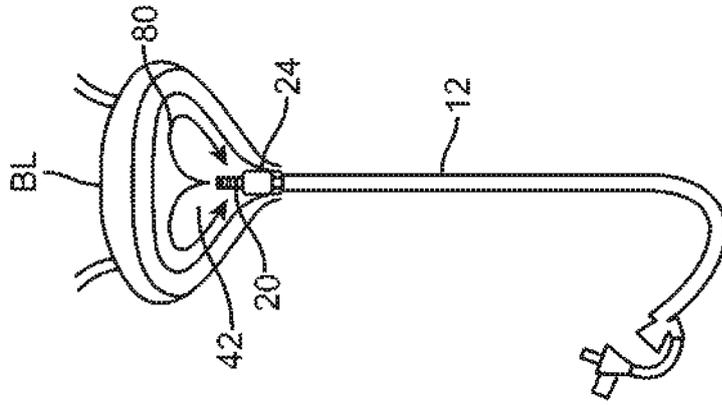


FIG. 7A

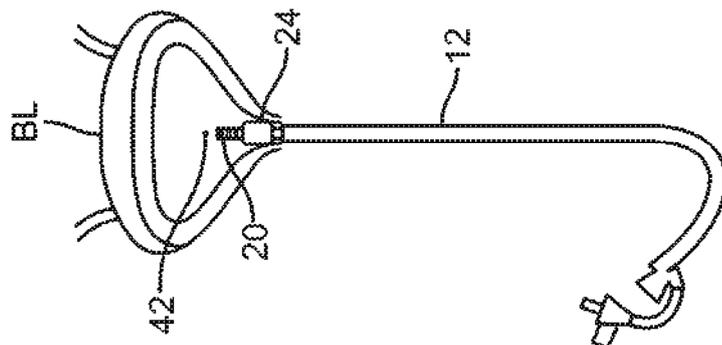


FIG. 7B

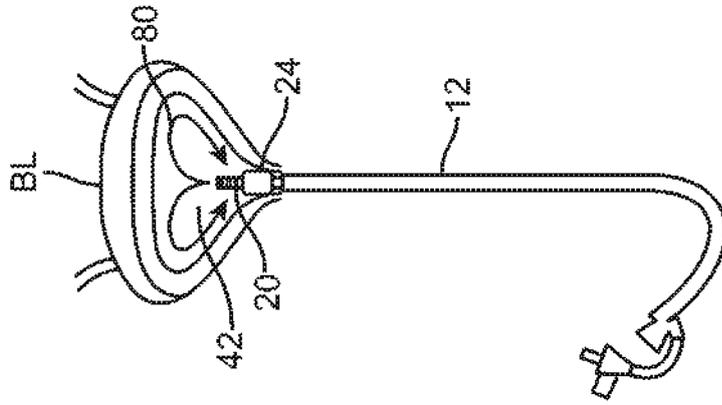


FIG. 7C

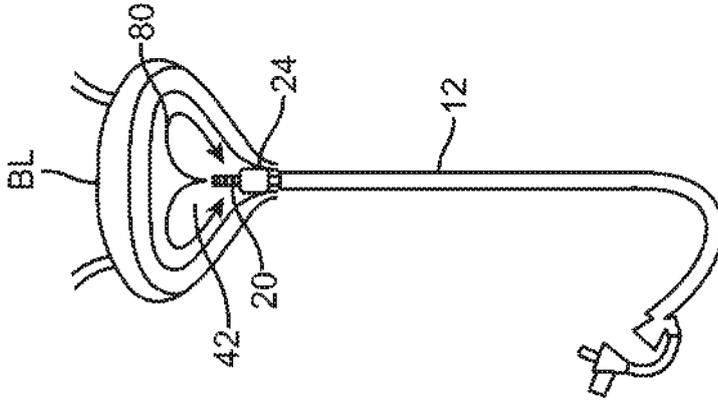


FIG. 8A

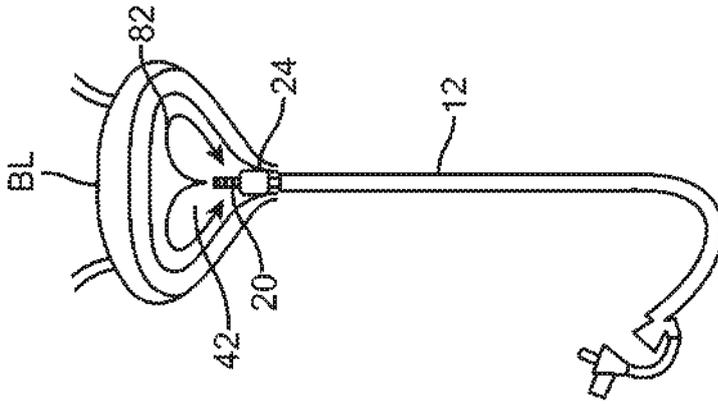


FIG. 8B

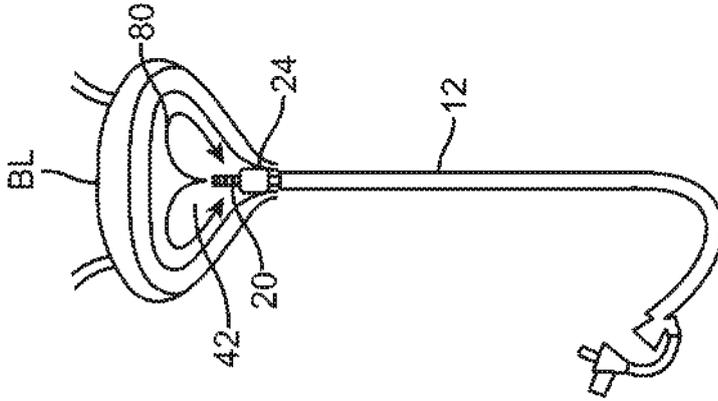


FIG. 8C

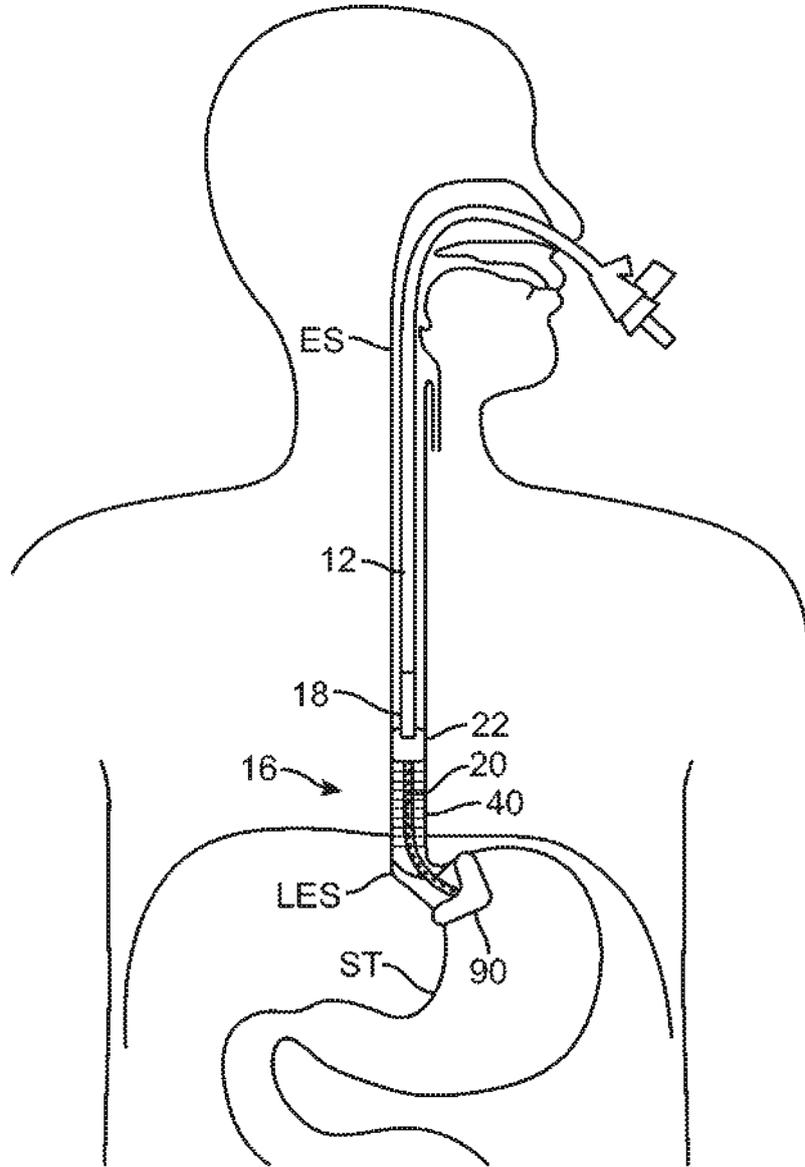


FIG. 9

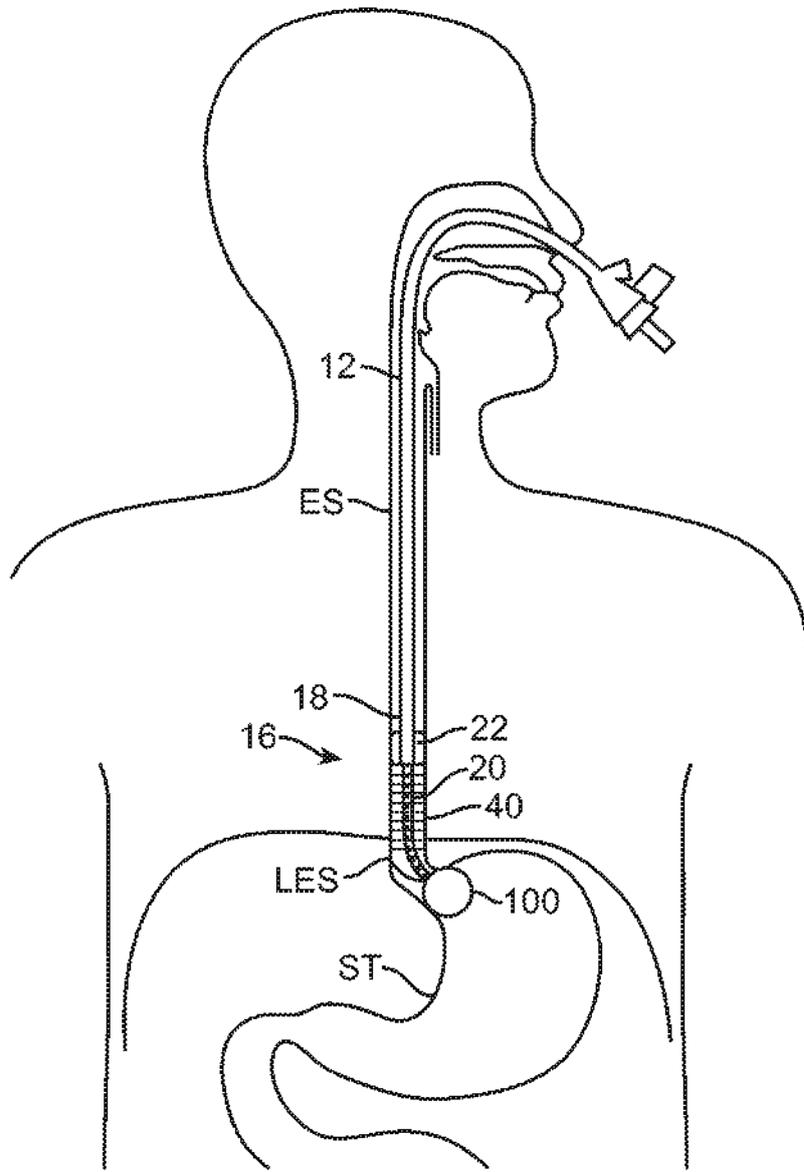


FIG. 10

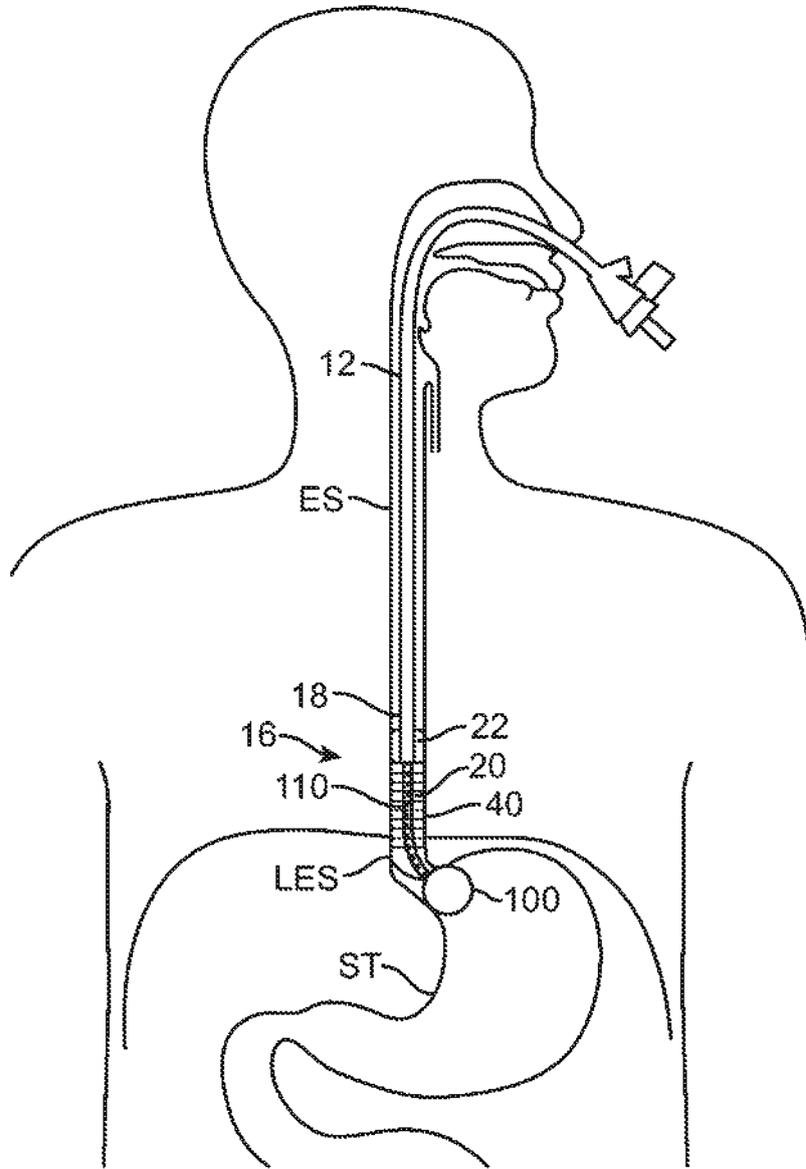


FIG. 11

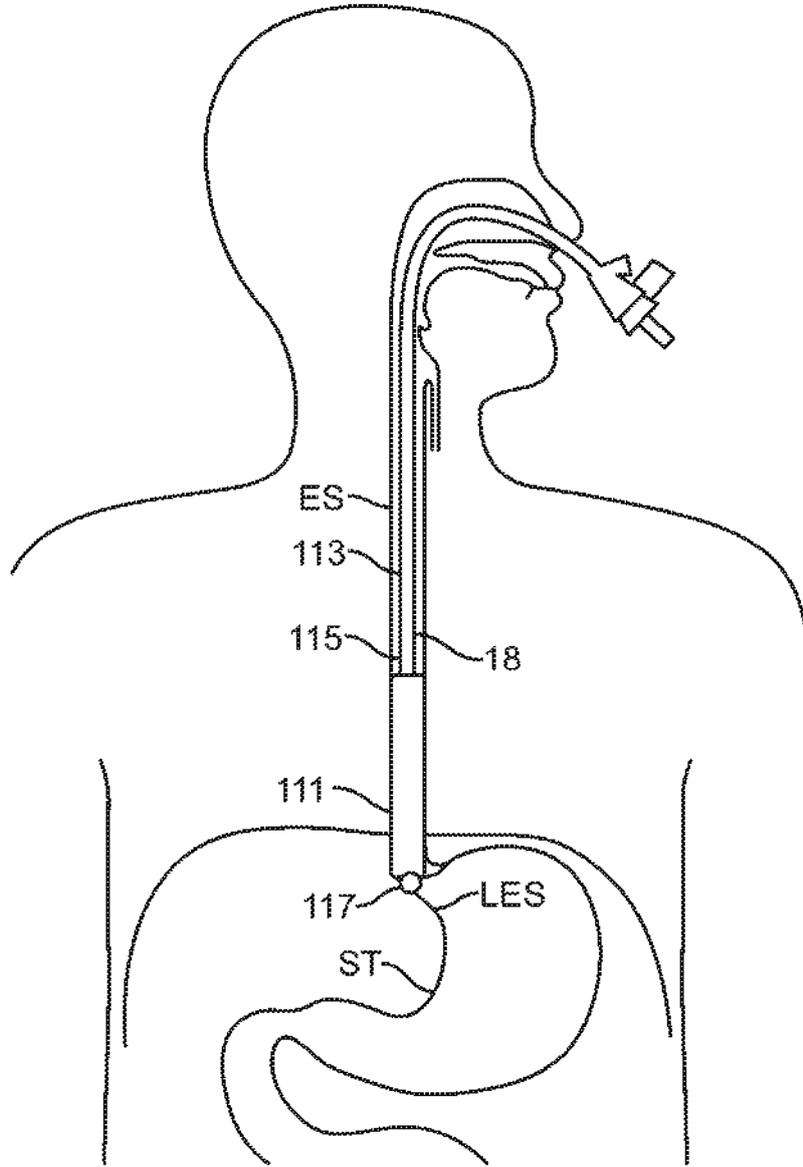


FIG. 12

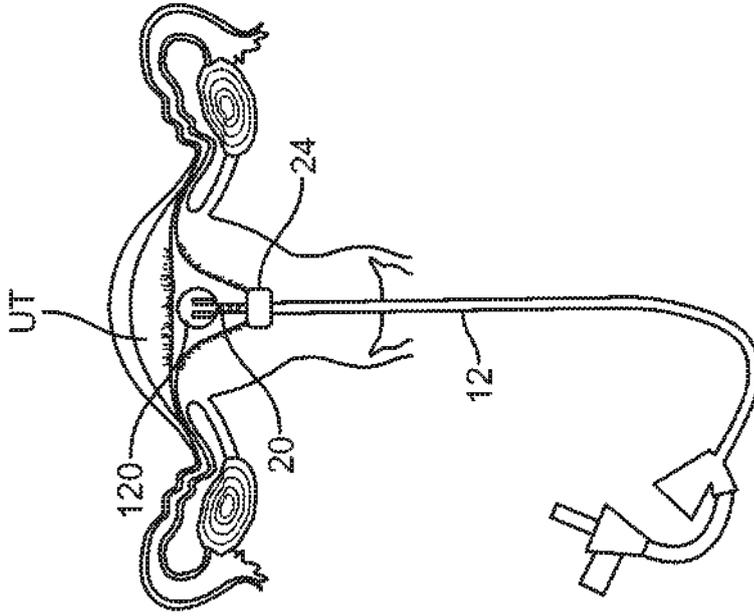


FIG. 13B

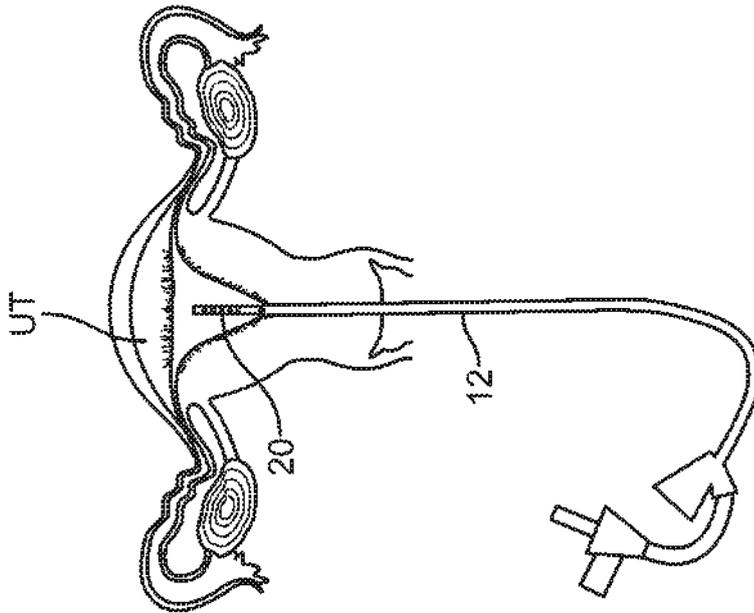


FIG. 13A

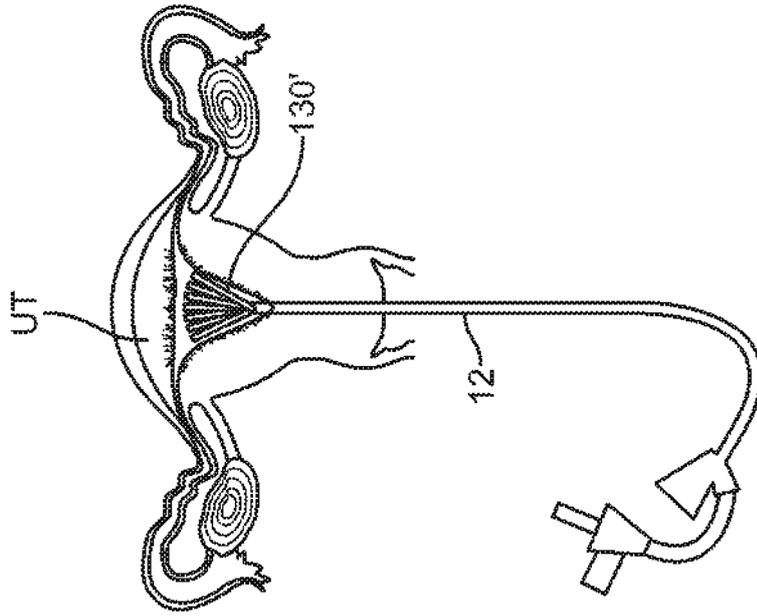


FIG. 14B

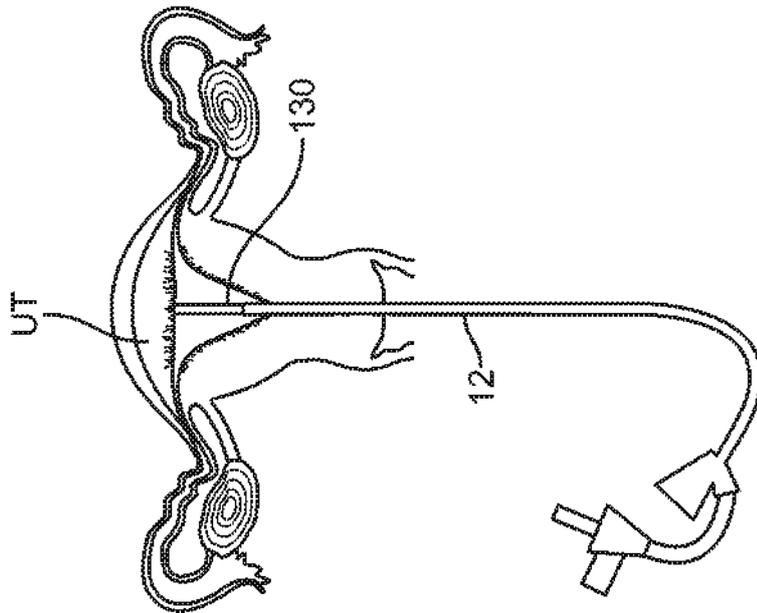


FIG. 14A

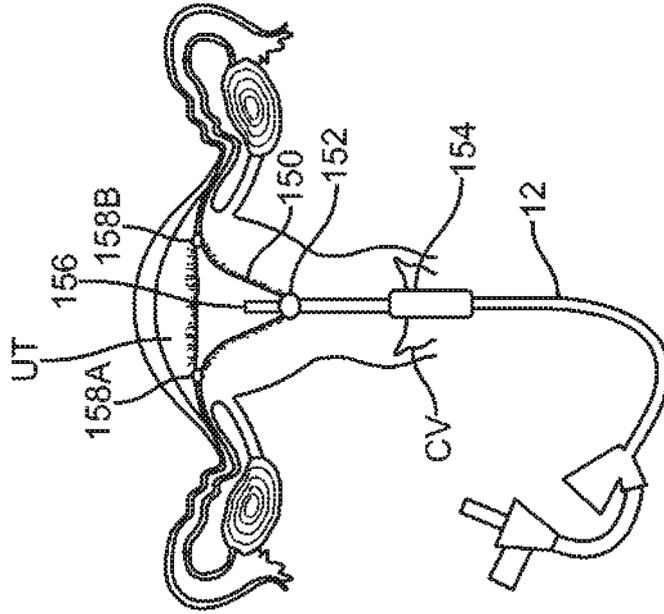


FIG. 15

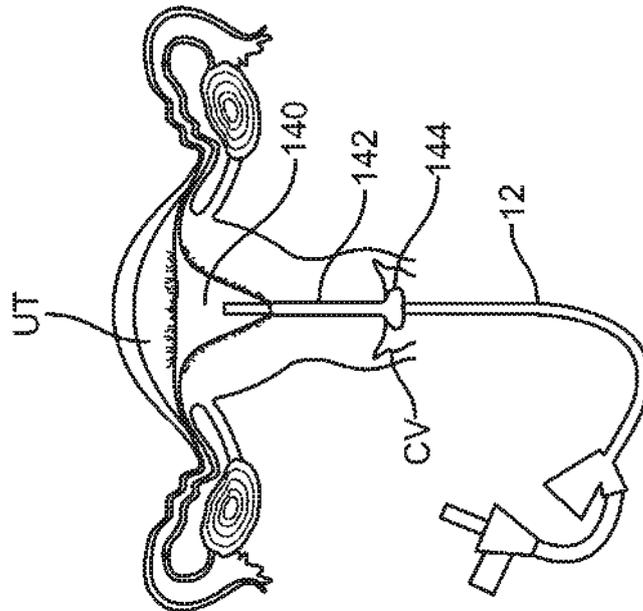


FIG. 16

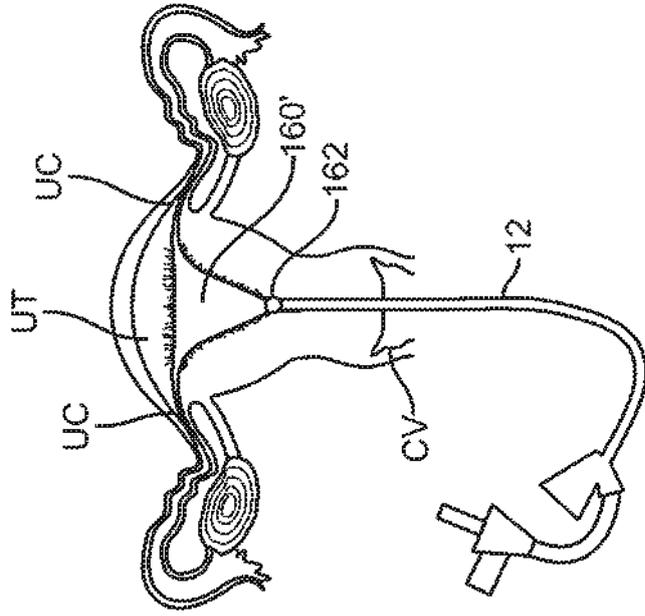


FIG. 17B

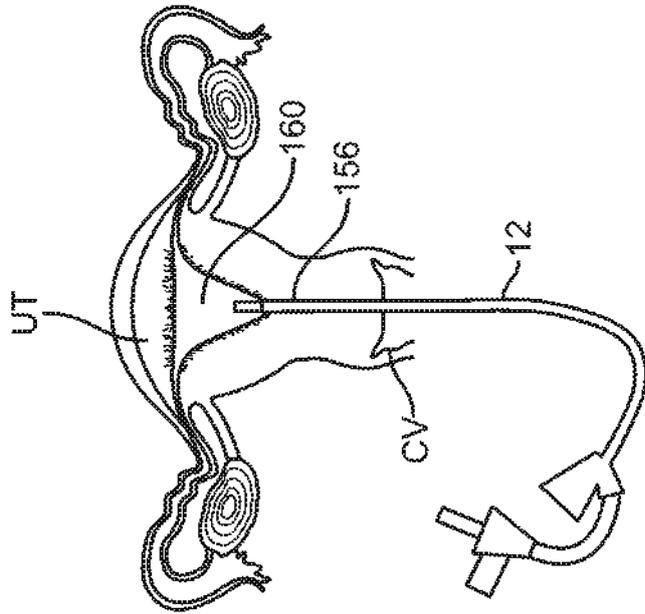


FIG. 17A

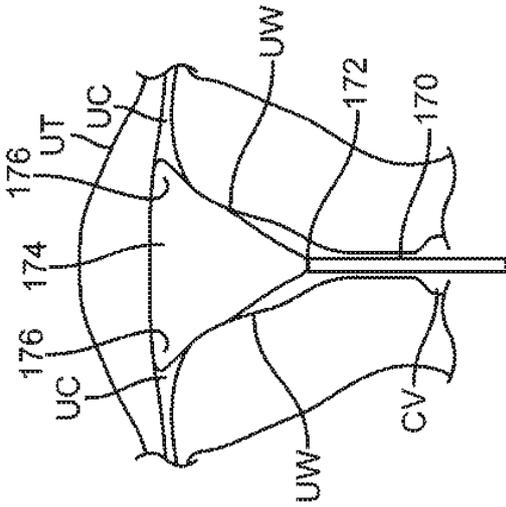


FIG. 18B

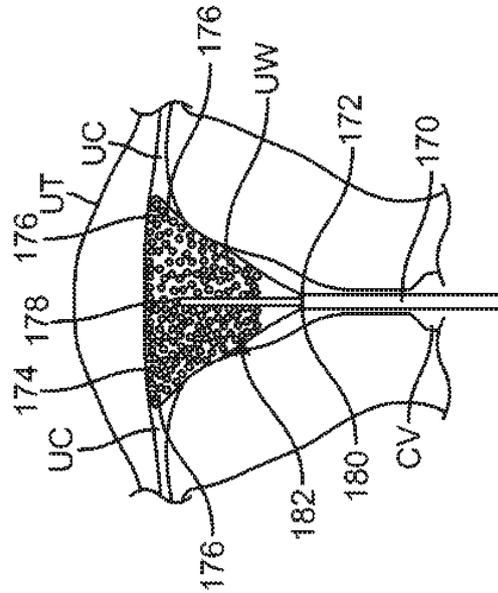


FIG. 18D

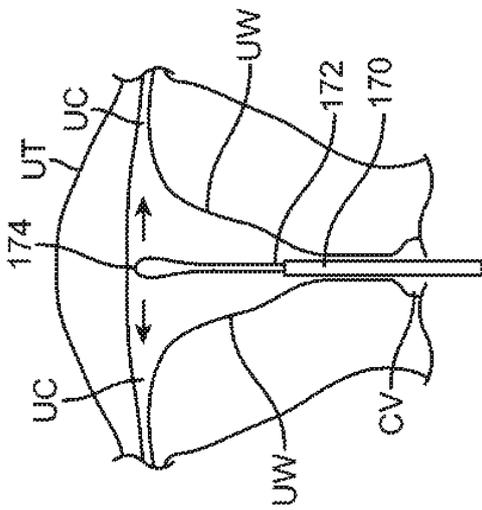


FIG. 18A

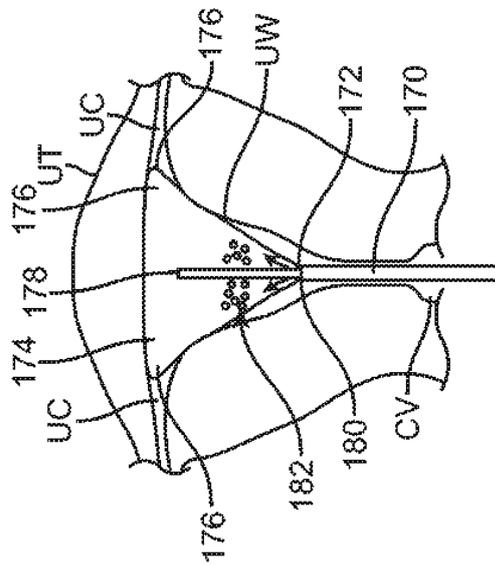


FIG. 18C

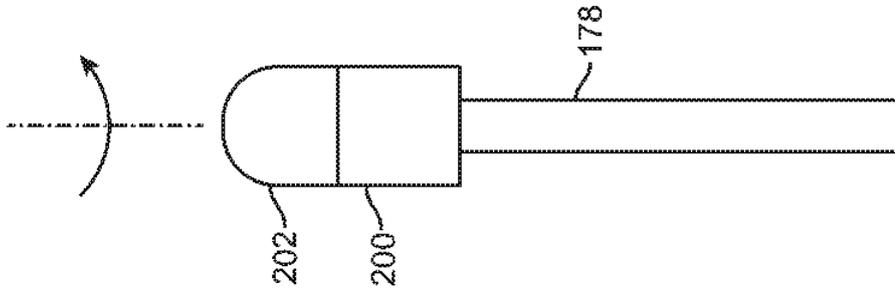


FIG. 20

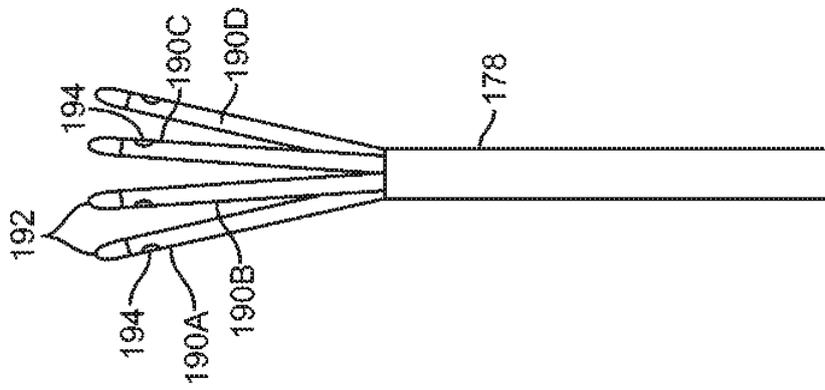
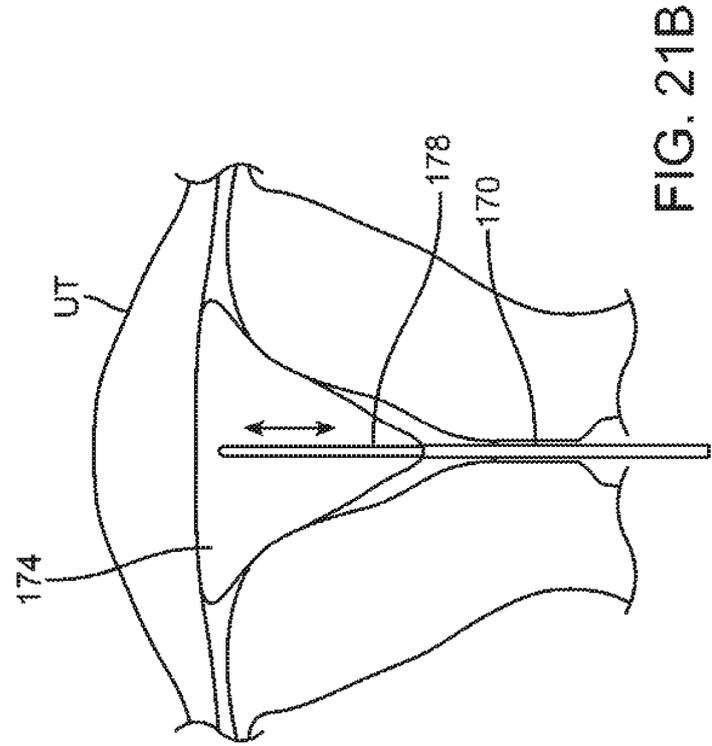
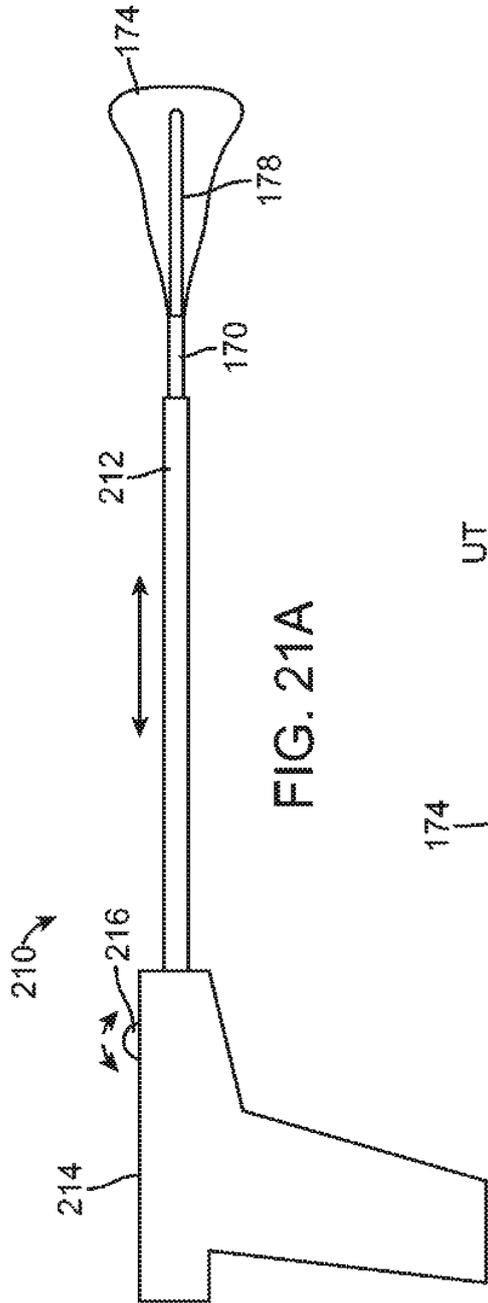


FIG. 19



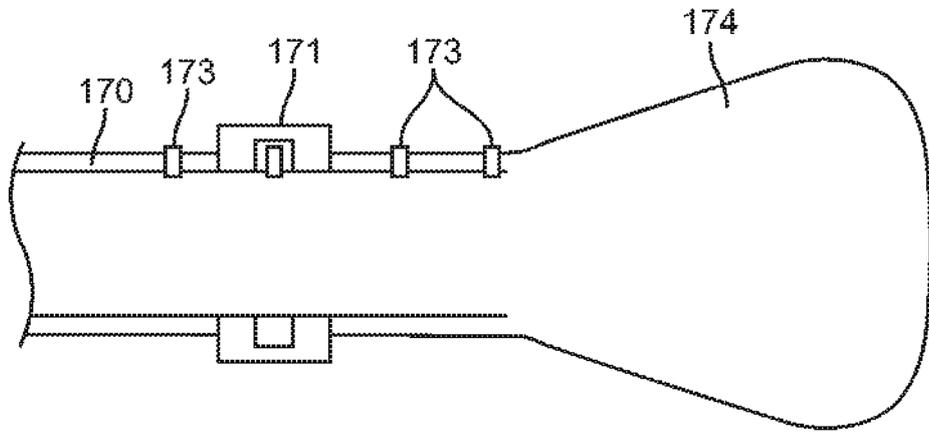


FIG. 22A

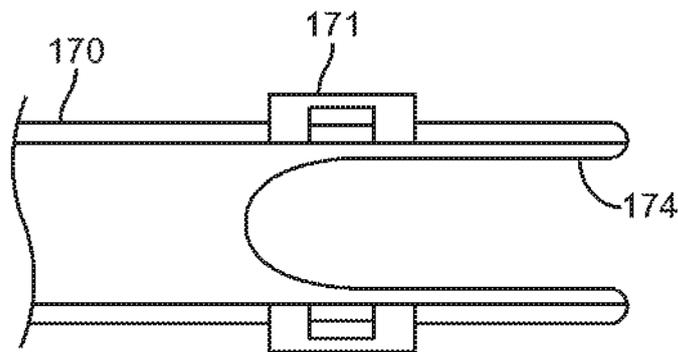


FIG. 22B

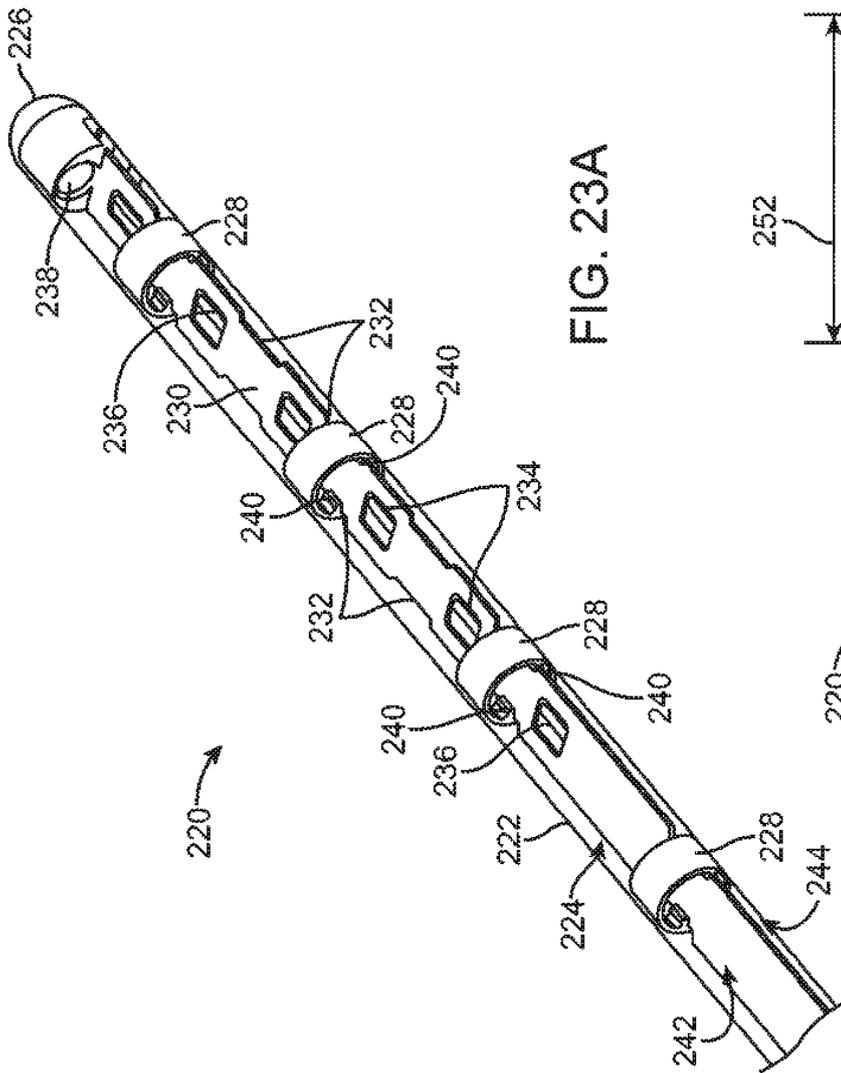


FIG. 23A

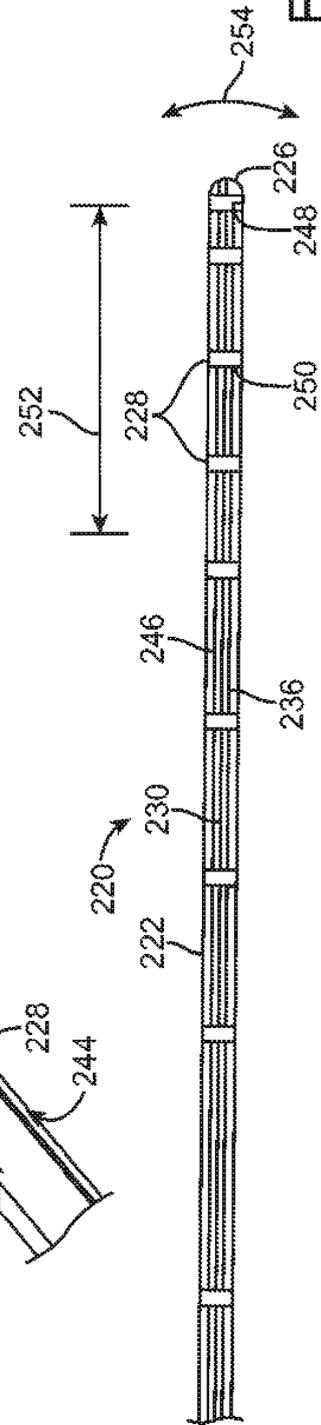


FIG. 23B

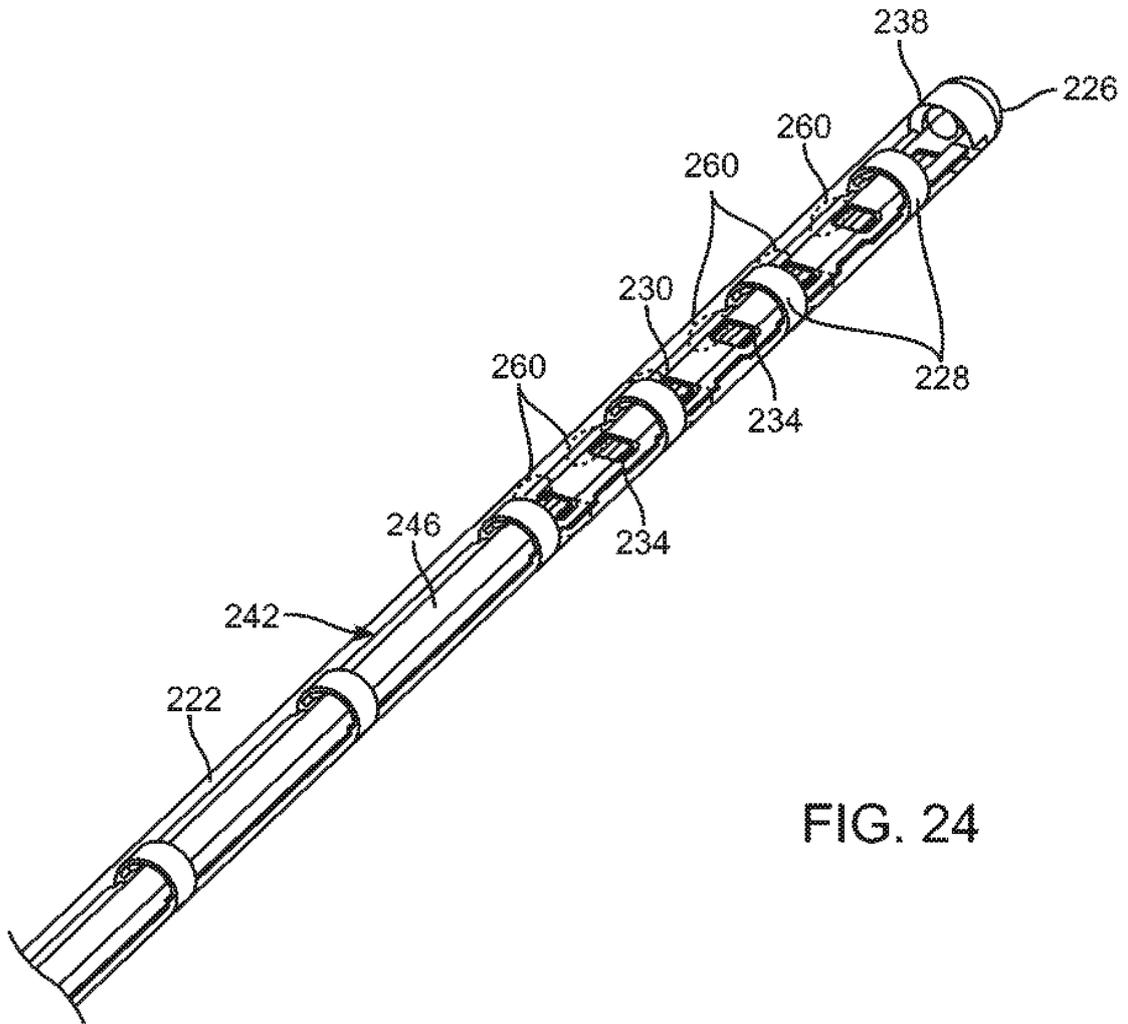


FIG. 24

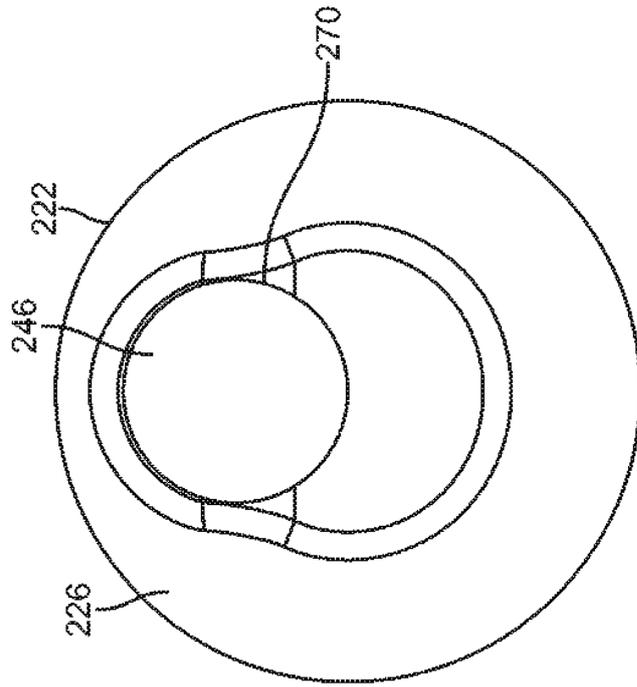


FIG. 25B

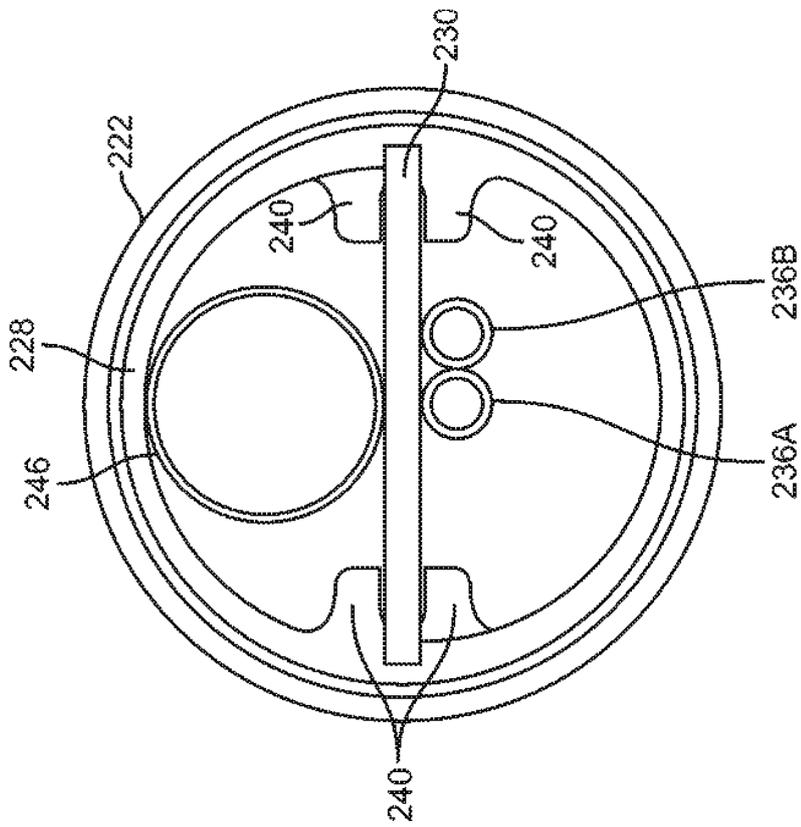


FIG. 25A

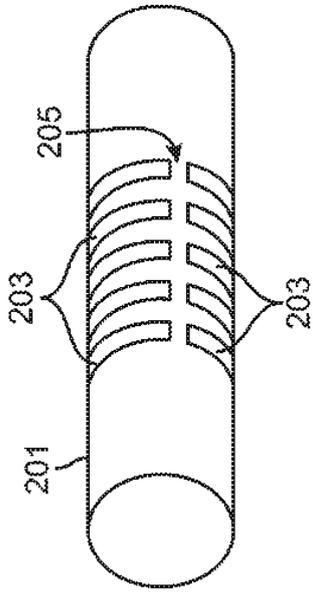


FIG. 26A

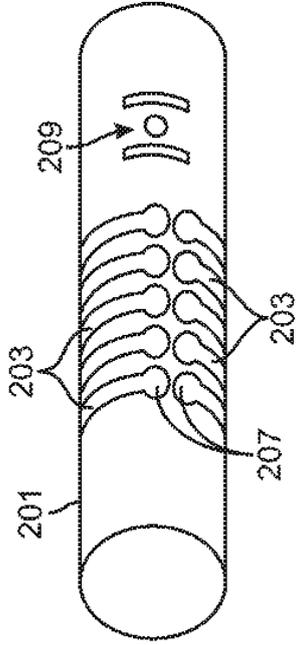


FIG. 26B

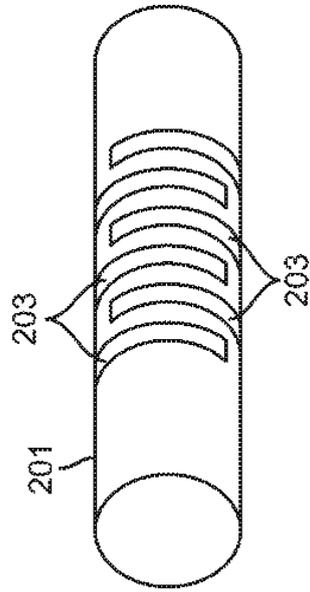


FIG. 26C

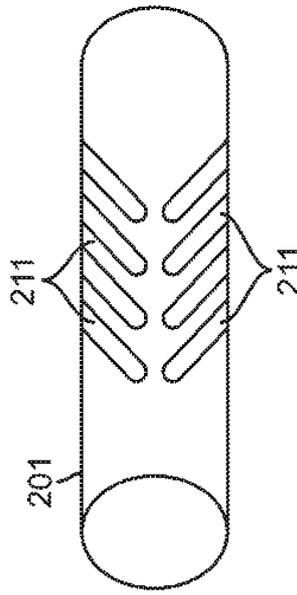


FIG. 26D

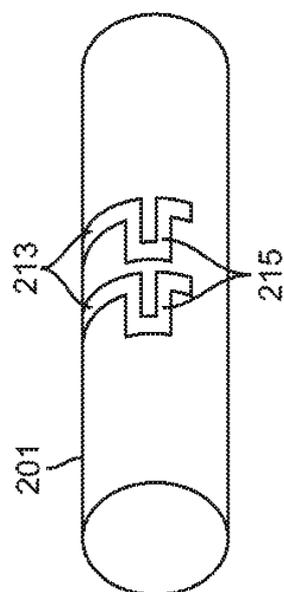


FIG. 26E

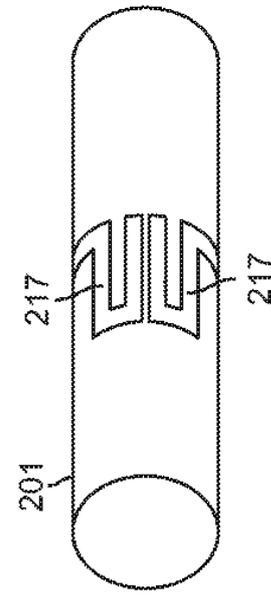


FIG. 26F

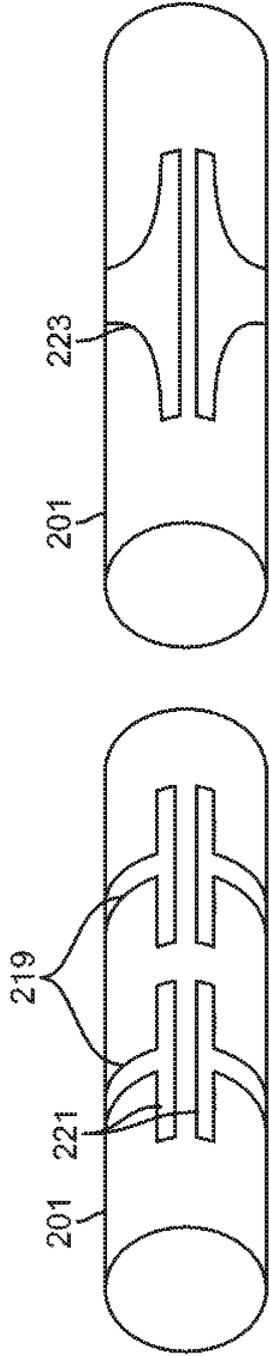


FIG. 26G

FIG. 26H

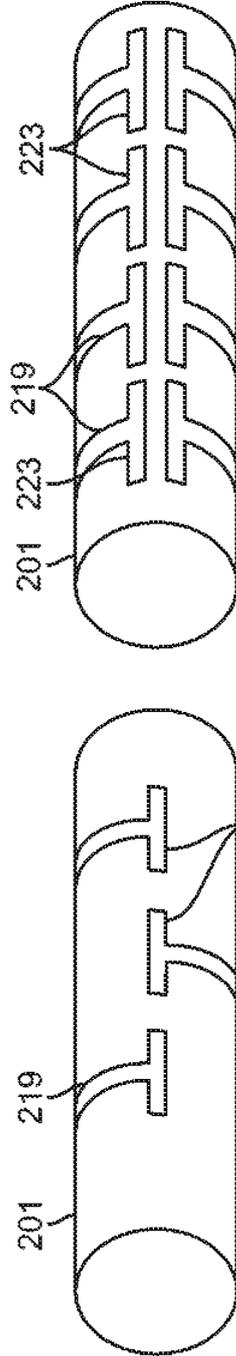


FIG. 26I

FIG. 26J

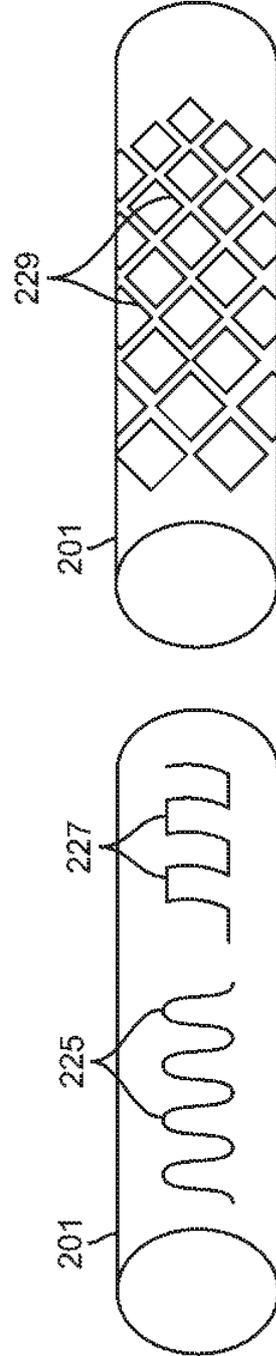


FIG. 26K

FIG. 26L

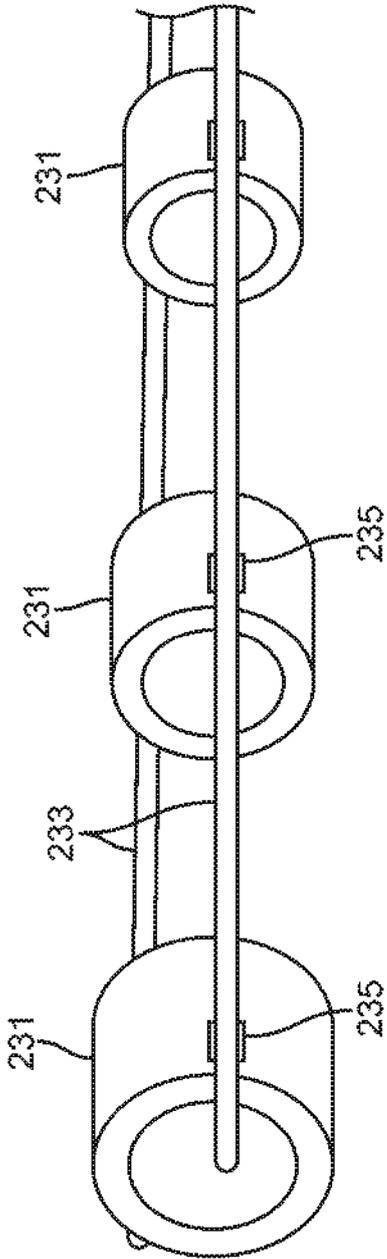


FIG. 27A

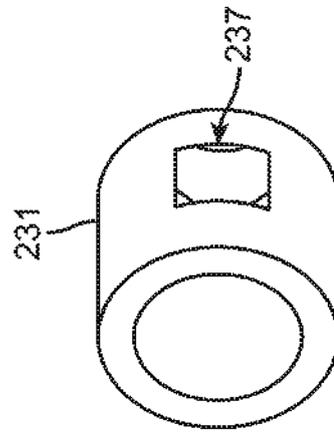


FIG. 27B

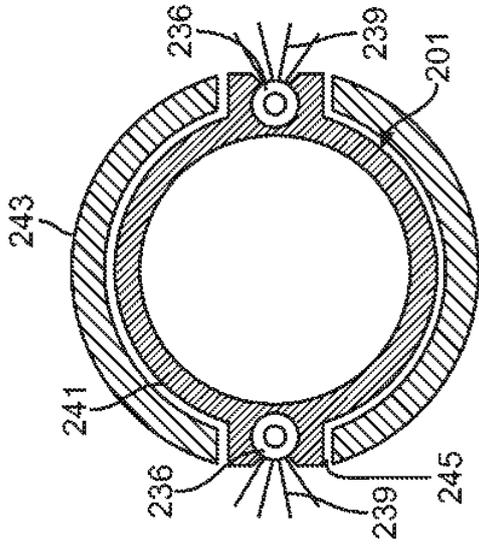


FIG. 28B

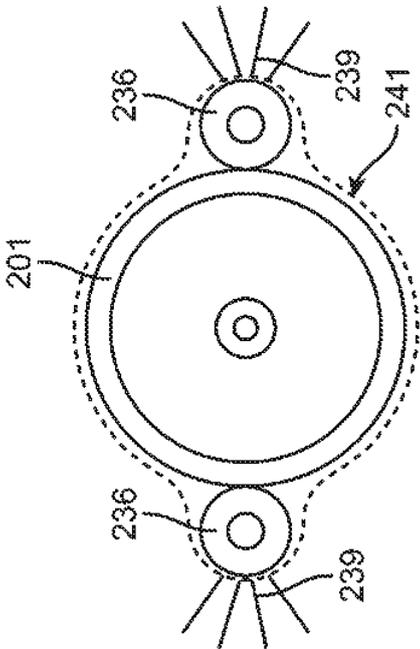


FIG. 28A

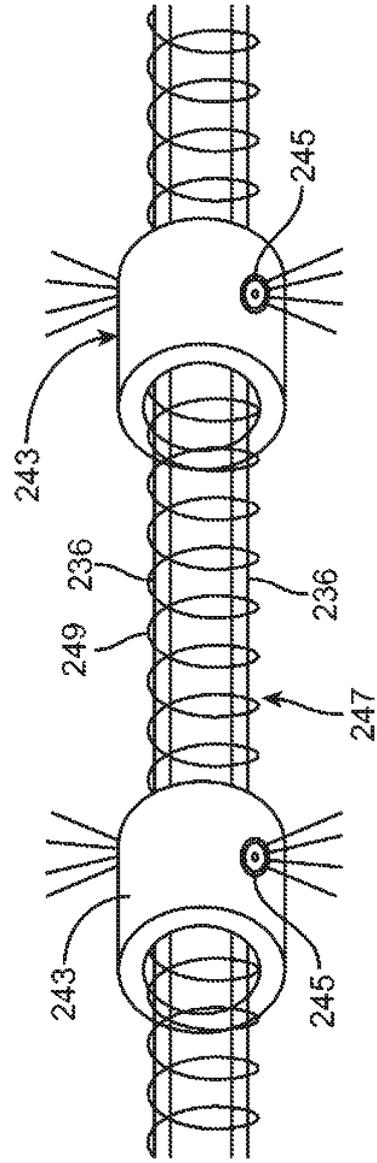


FIG. 29

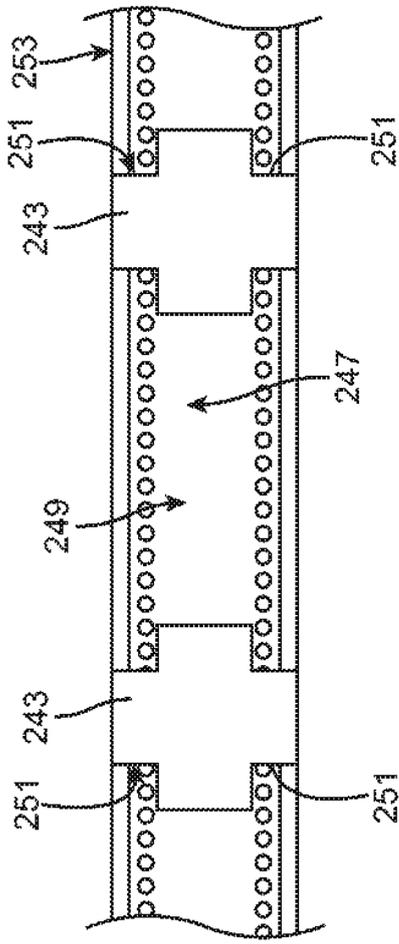


FIG. 30A

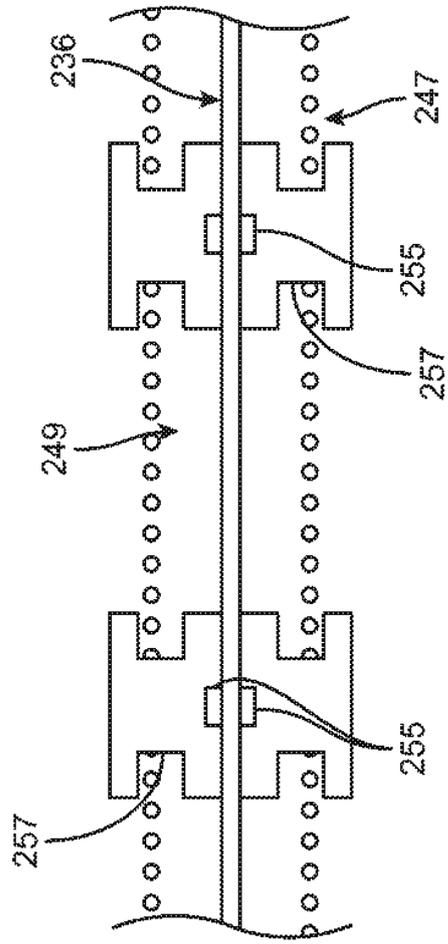


FIG. 30B

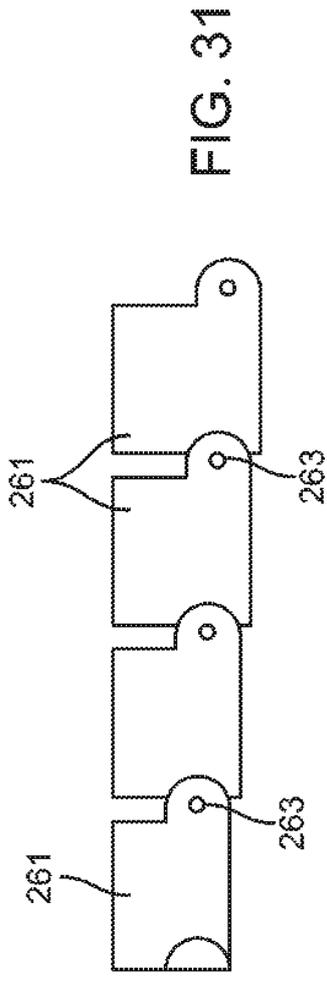


FIG. 31

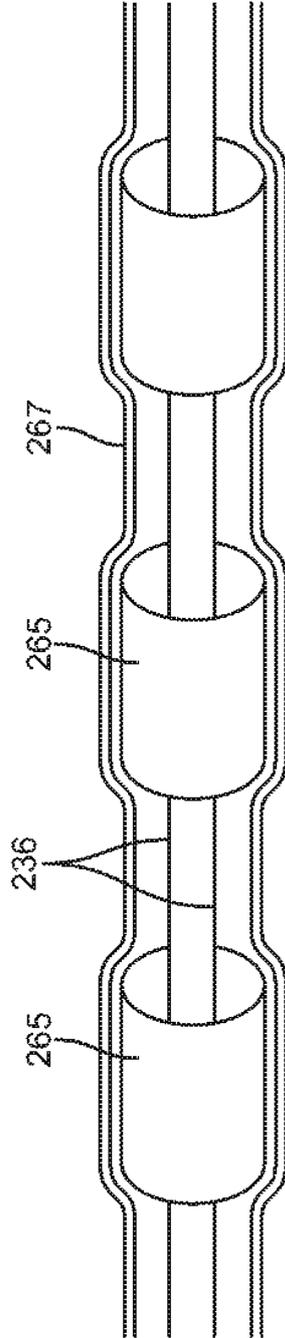


FIG. 32

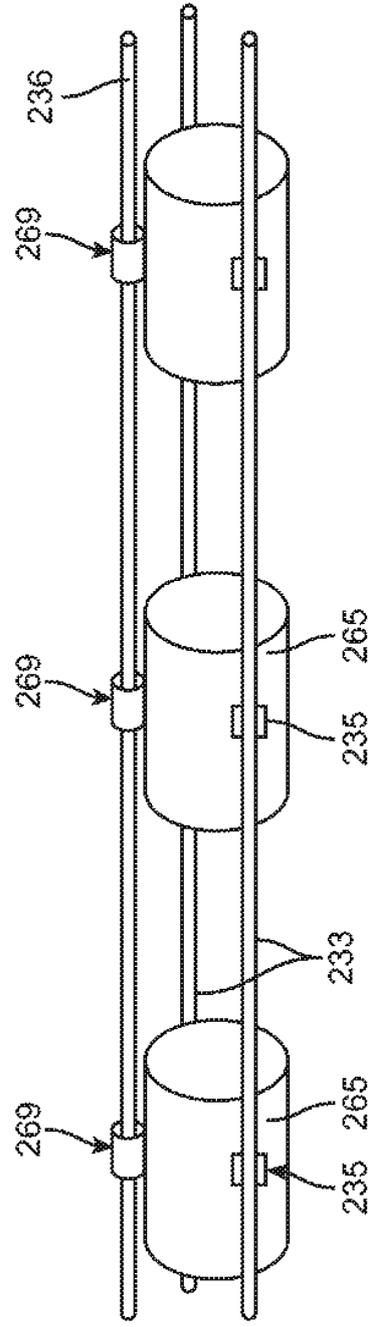


FIG. 33

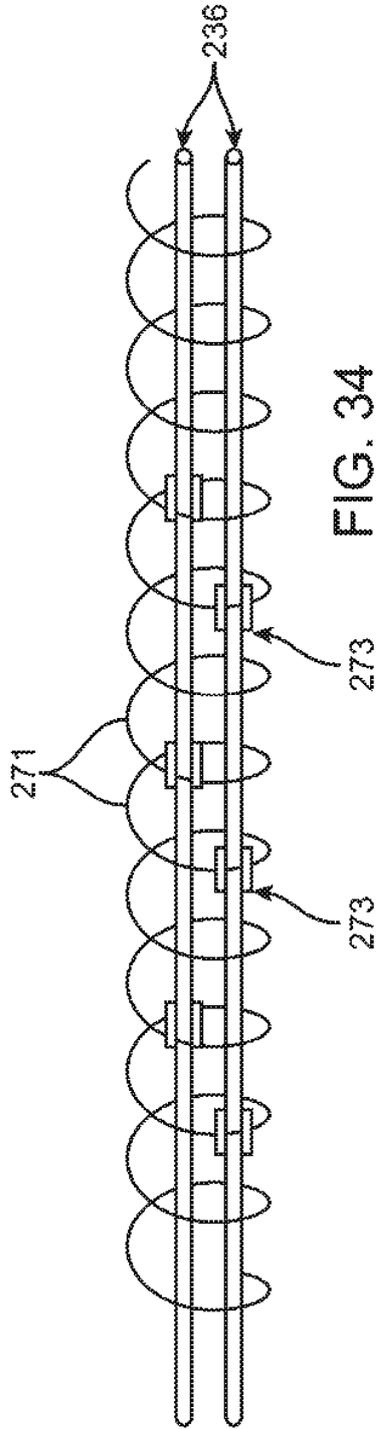


FIG. 34

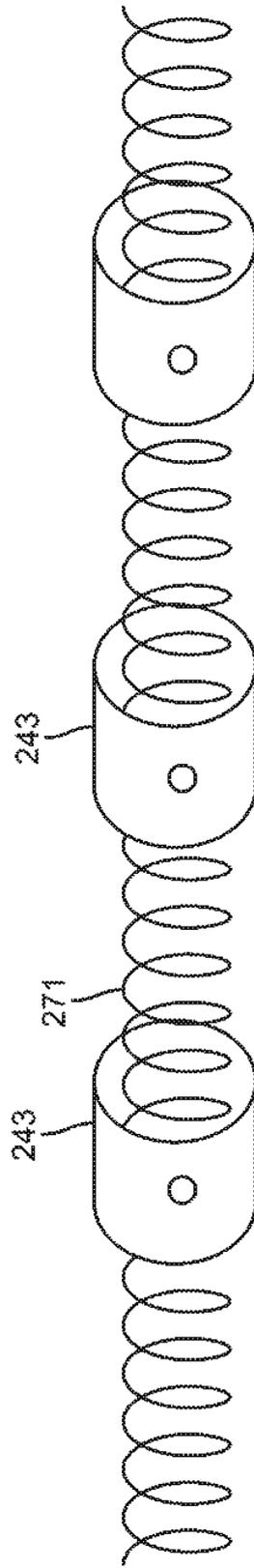


FIG. 35

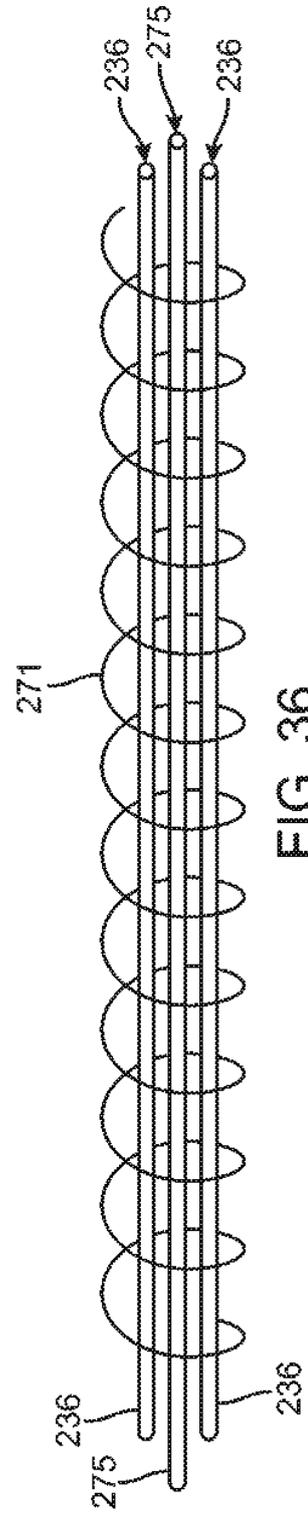


FIG. 36

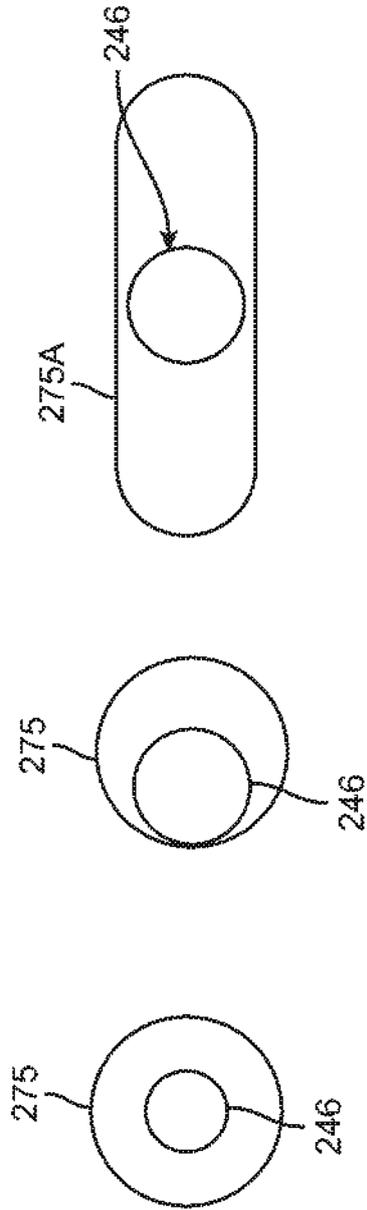
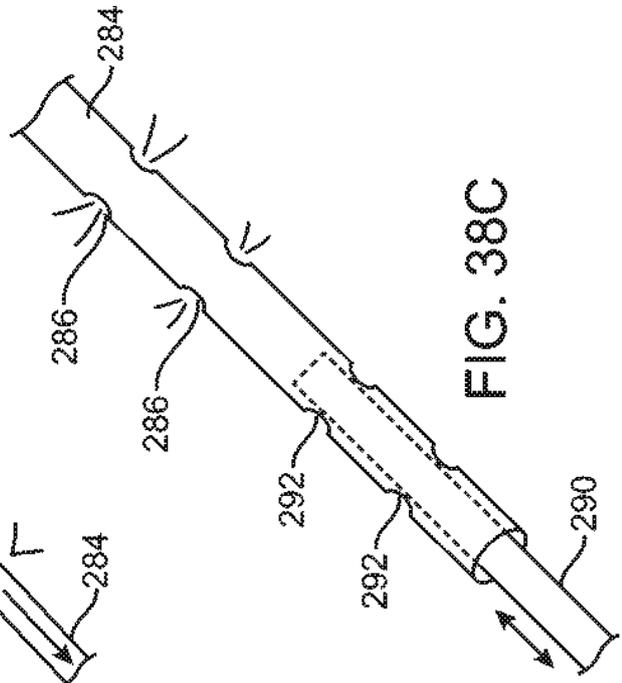
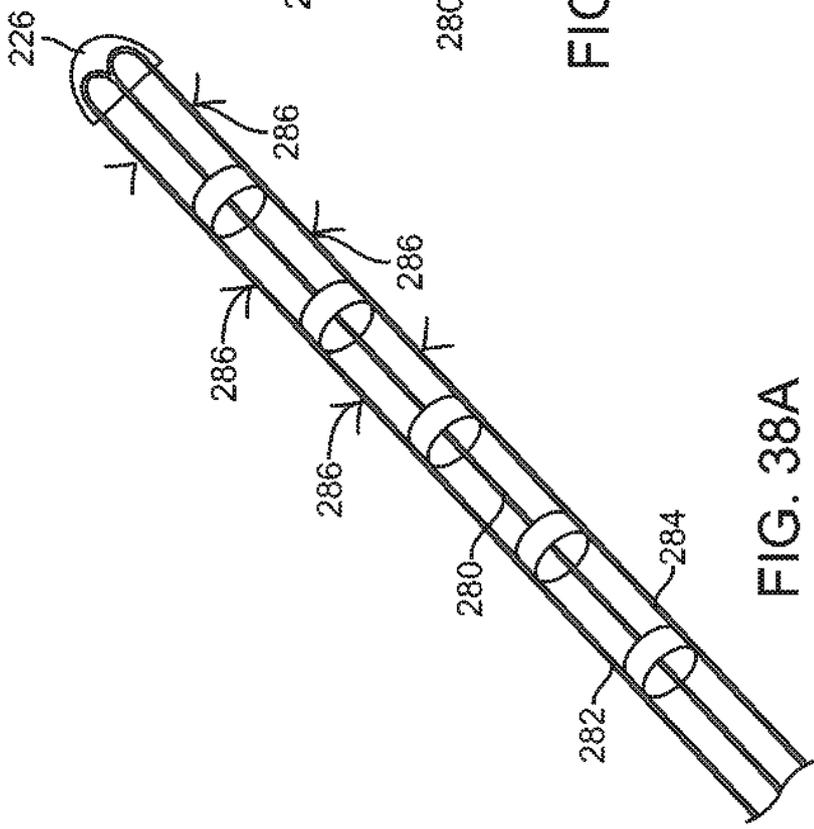
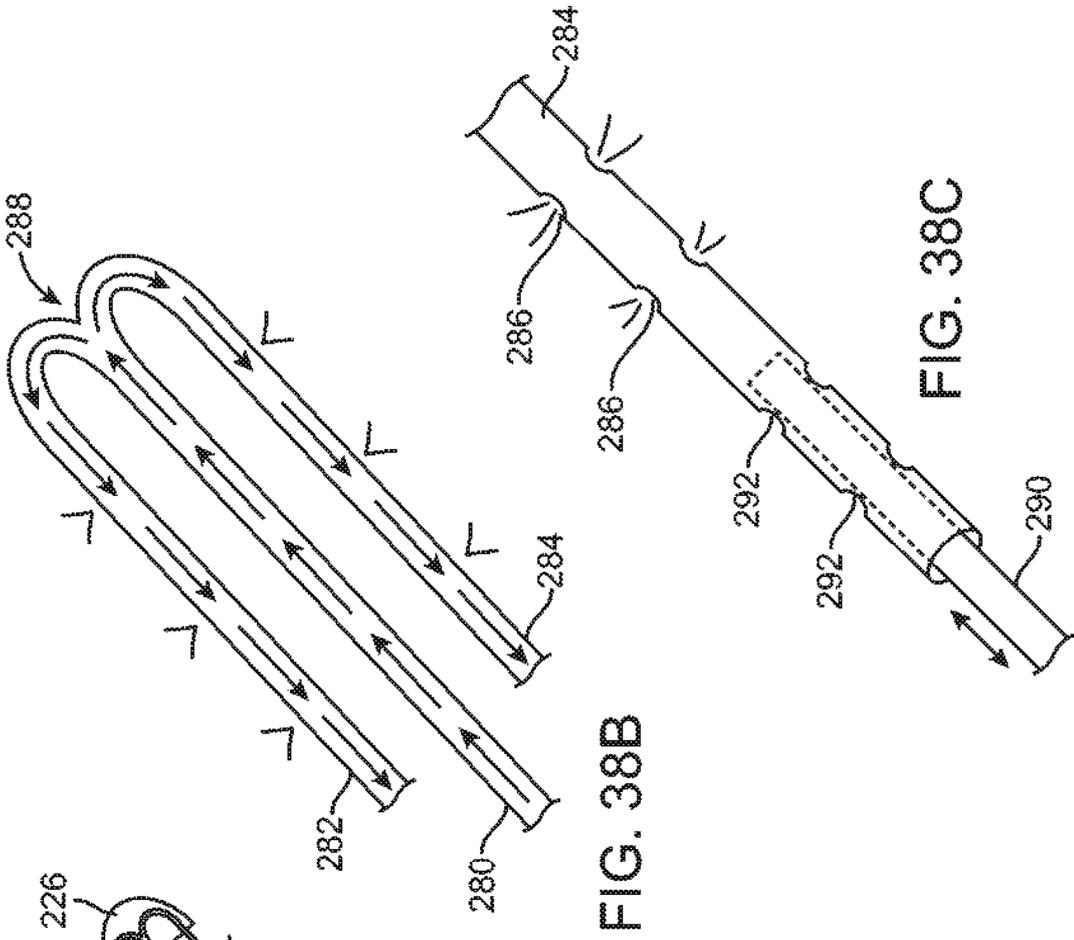
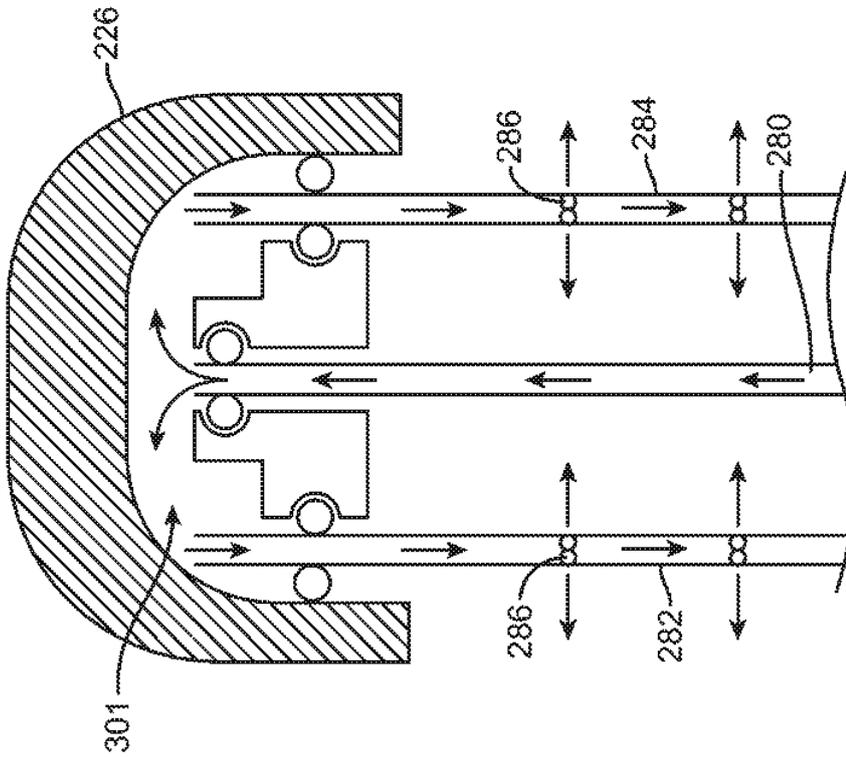
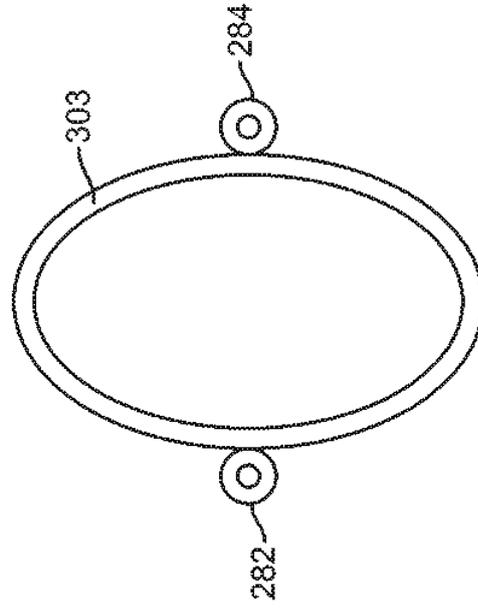
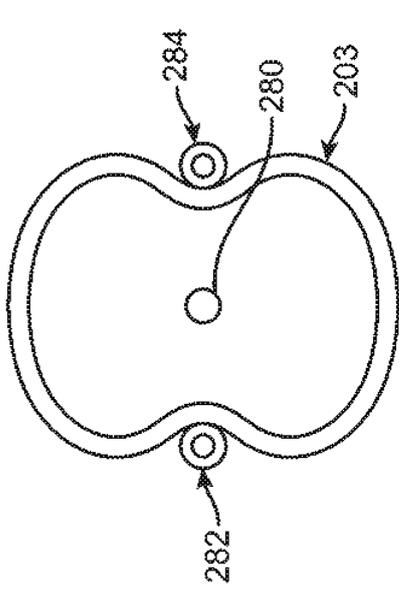


FIG. 37





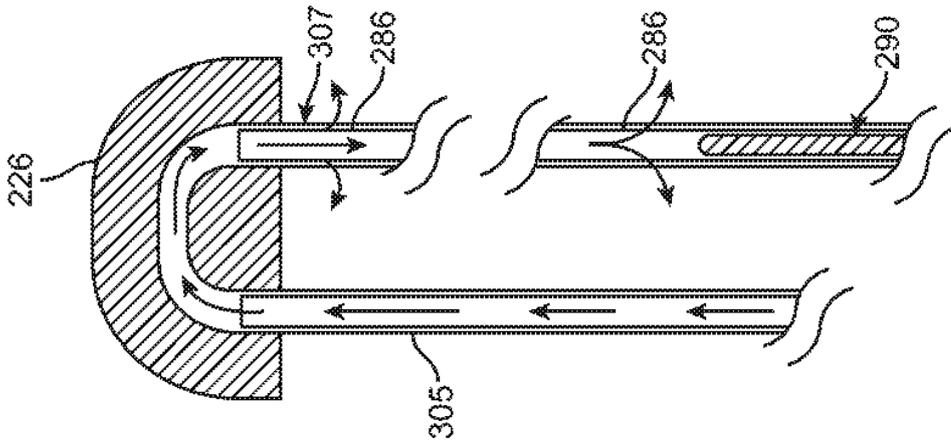


FIG. 41

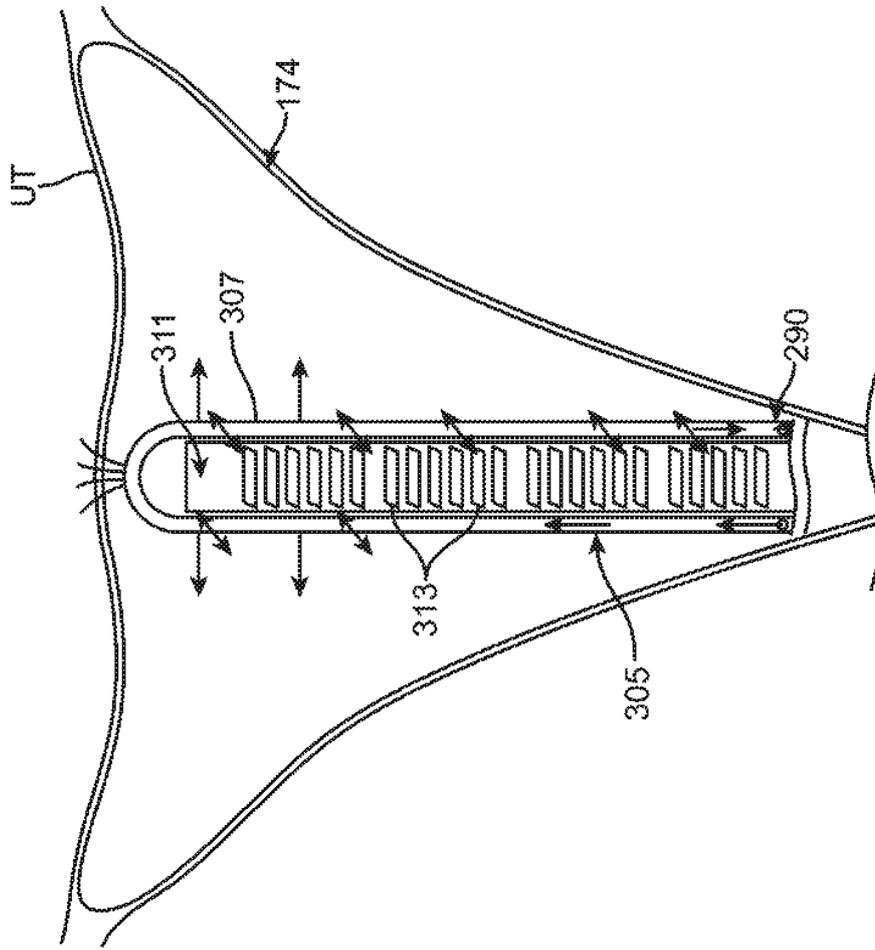


FIG. 42

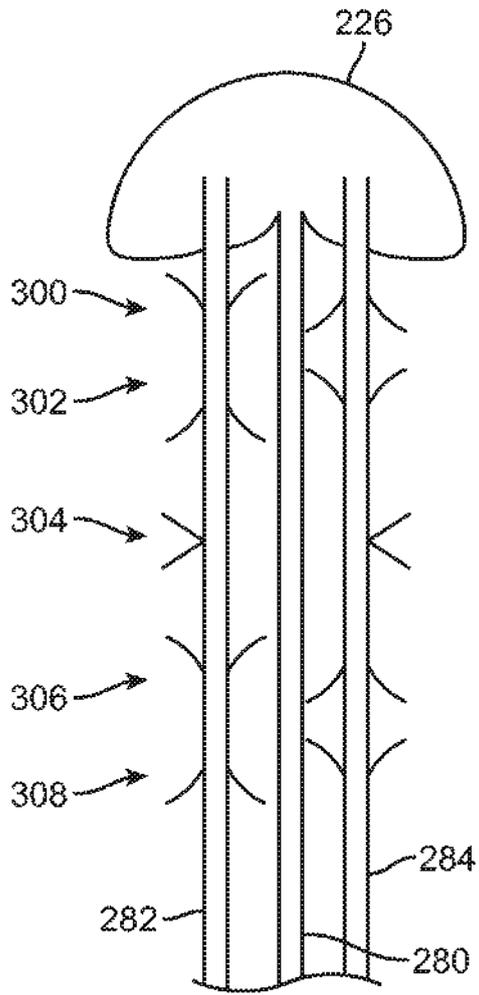


FIG. 43A

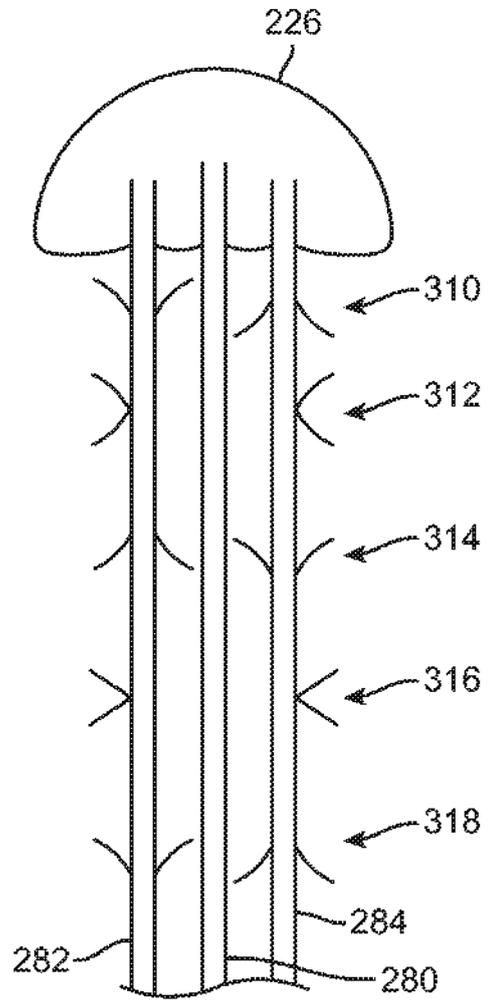


FIG. 43B

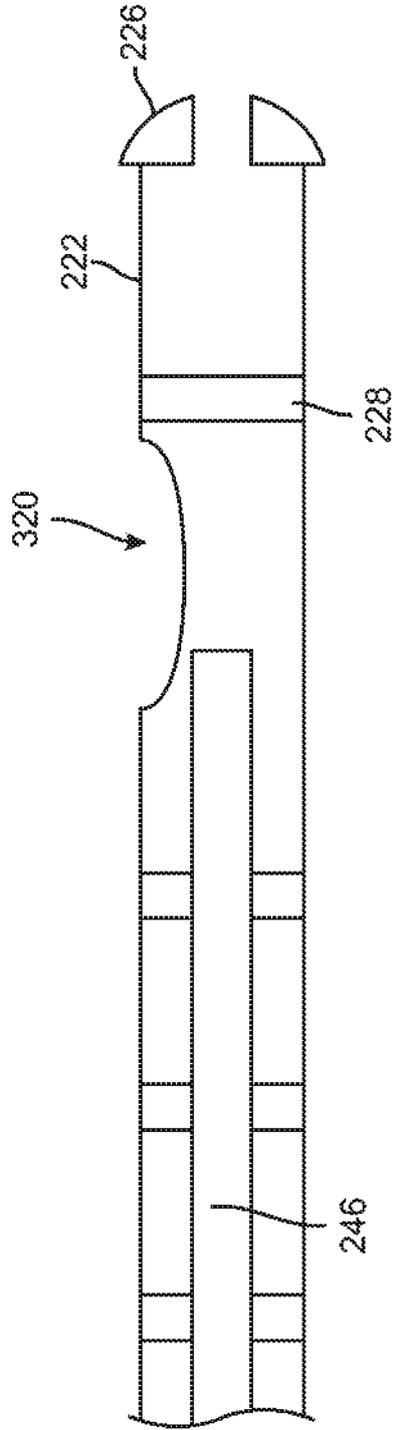


FIG. 44

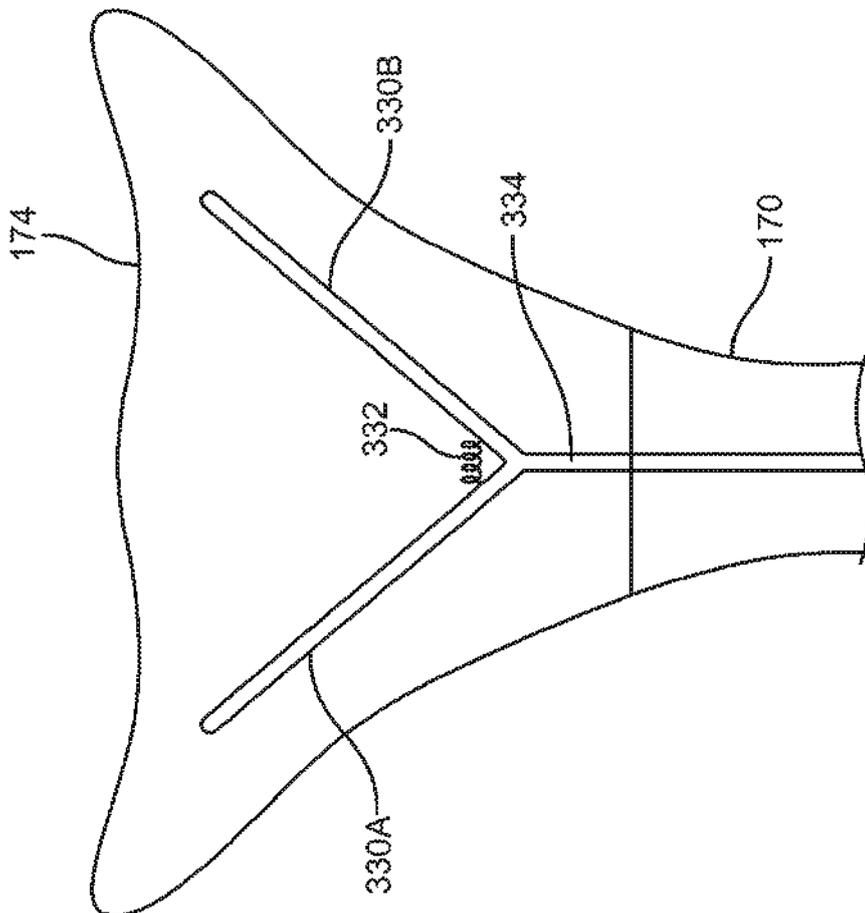


FIG. 45

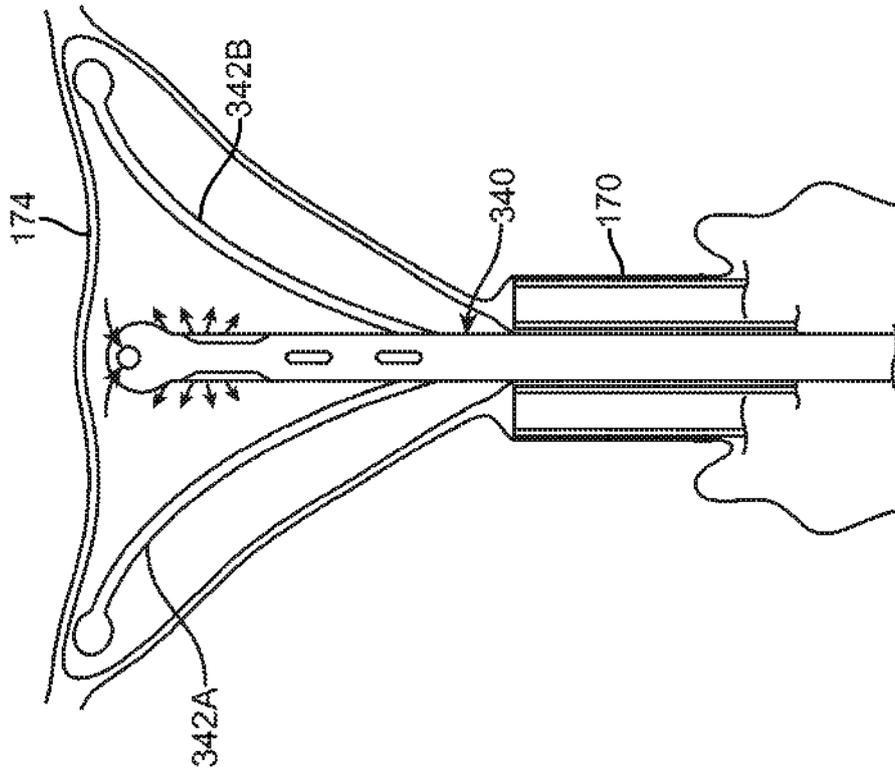


FIG. 46

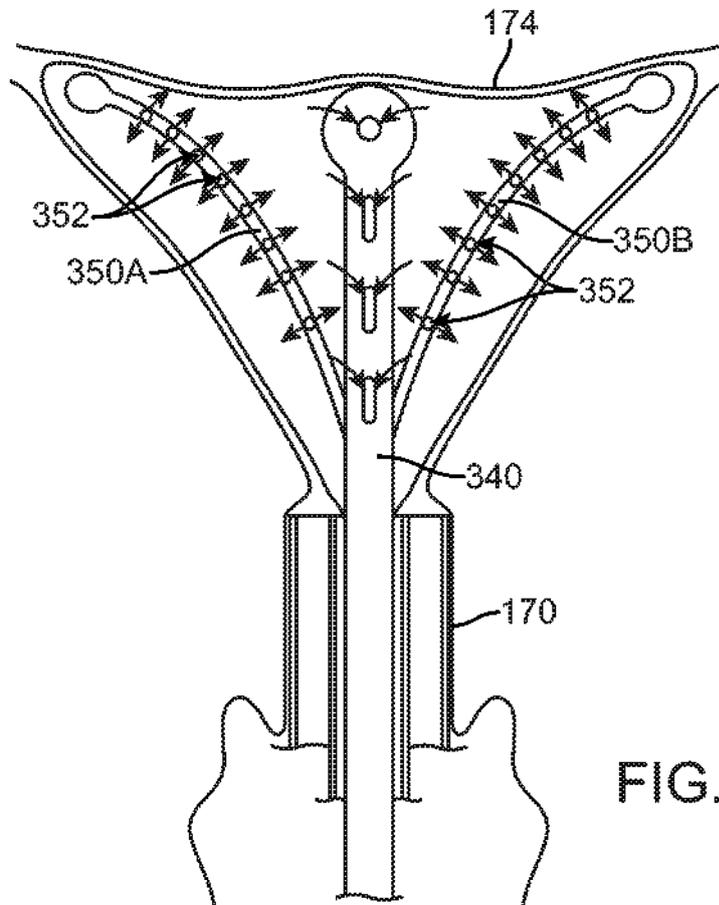


FIG. 47

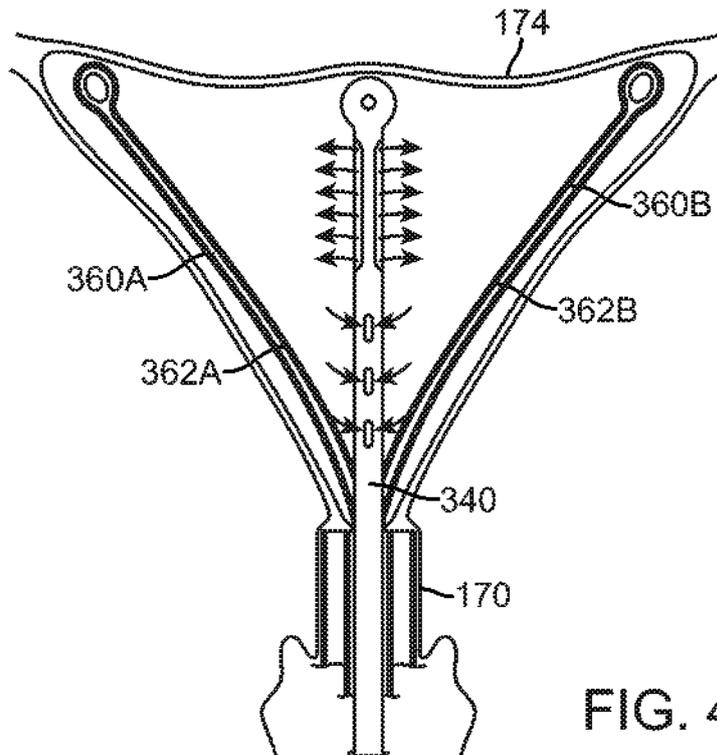


FIG. 48

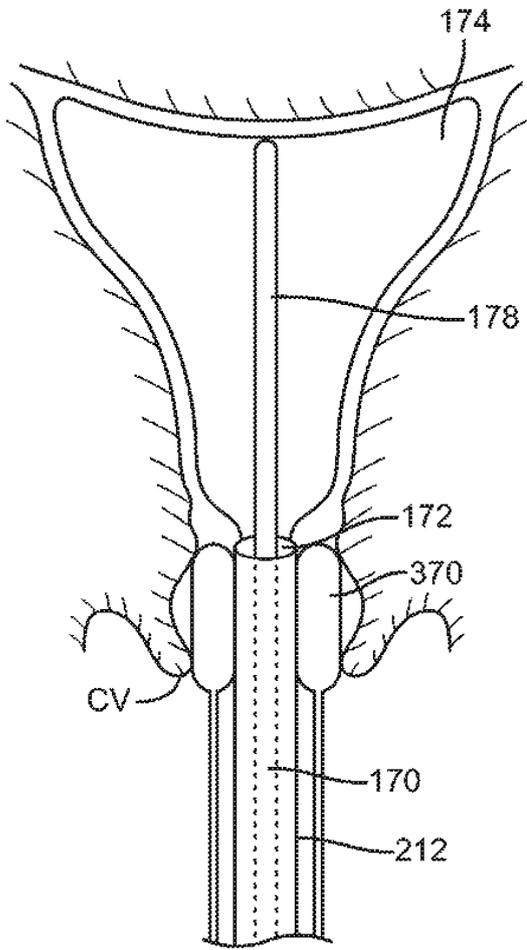


FIG. 49

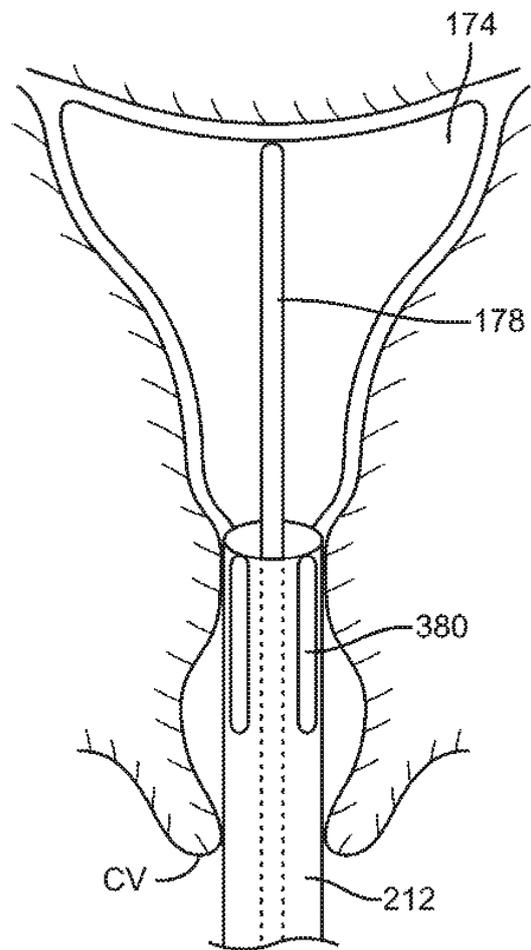


FIG. 50

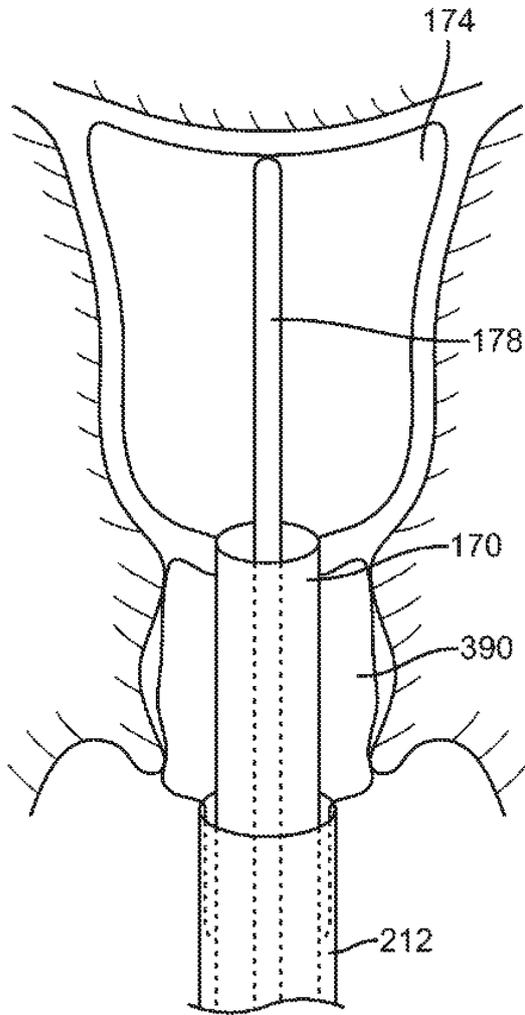


FIG. 51

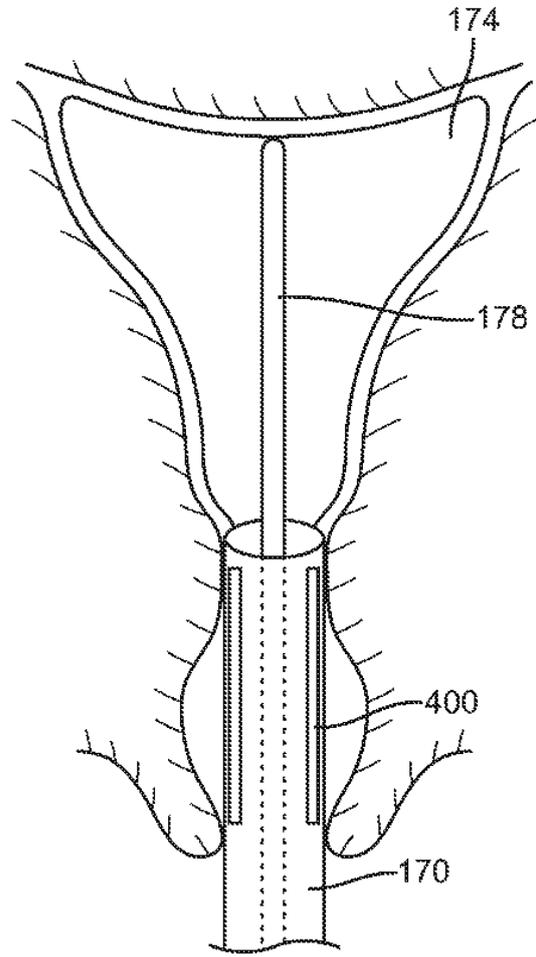


FIG. 52

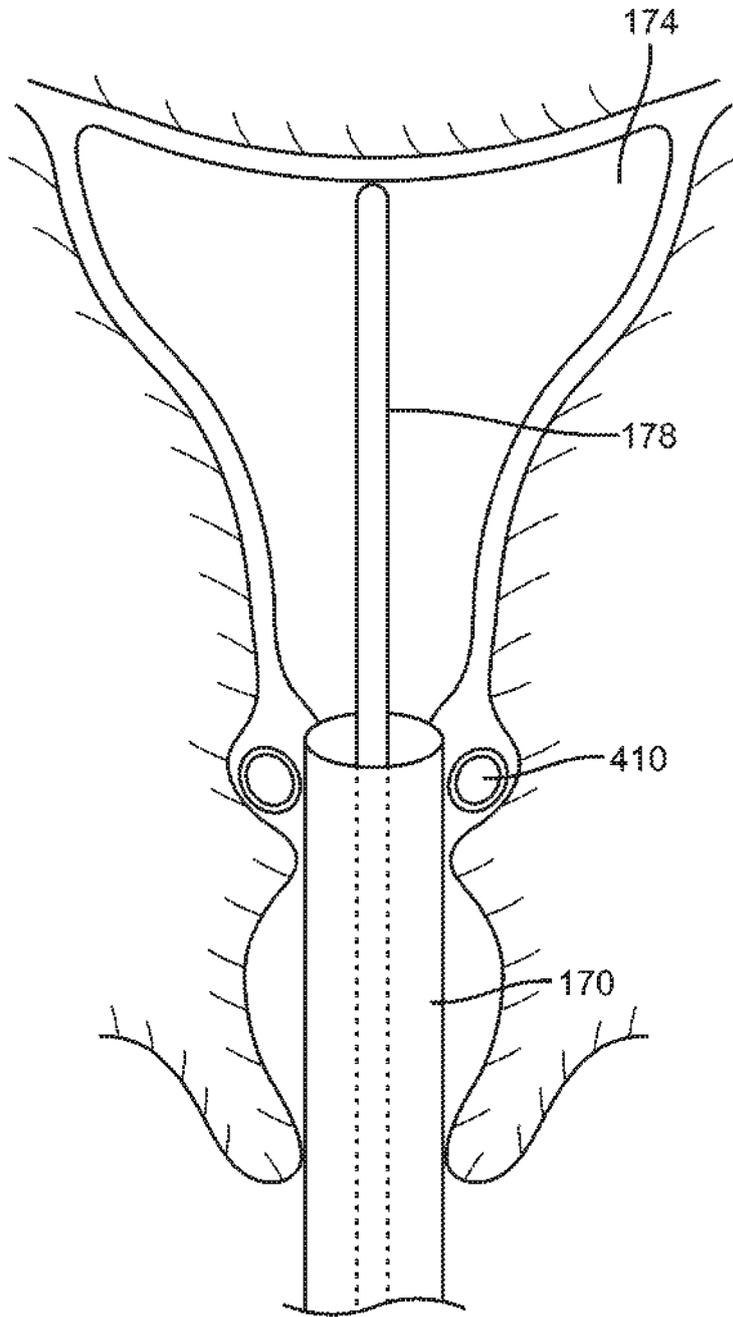


FIG. 53

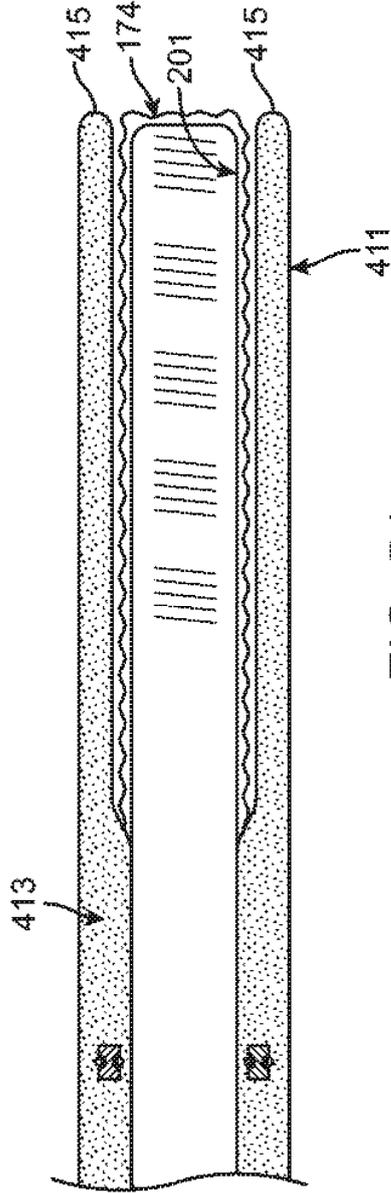


FIG. 54

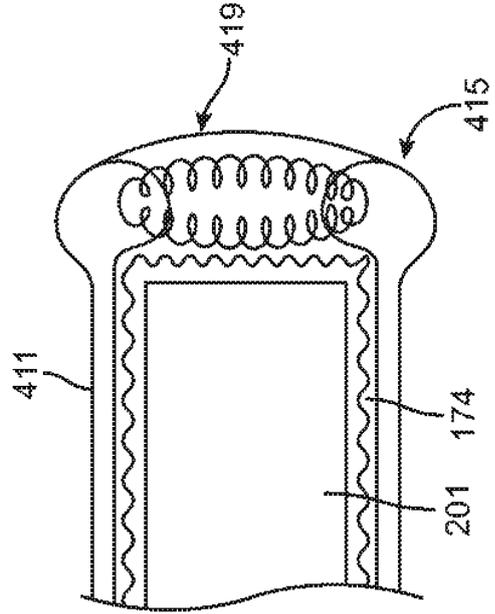


FIG. 55B

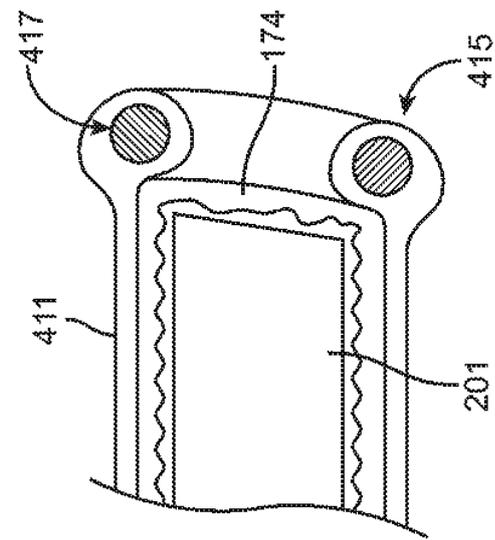


FIG. 55A

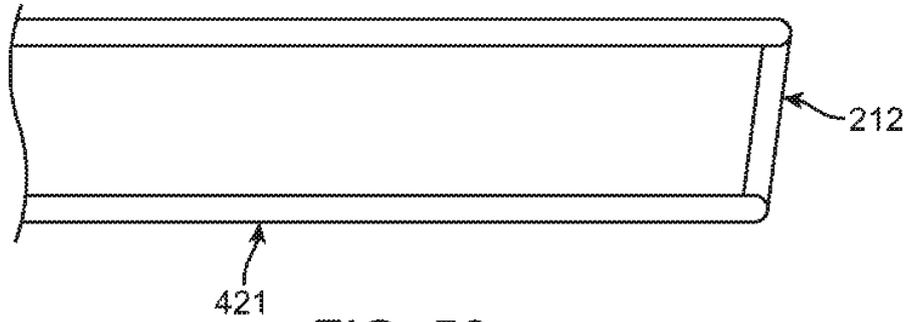


FIG. 56

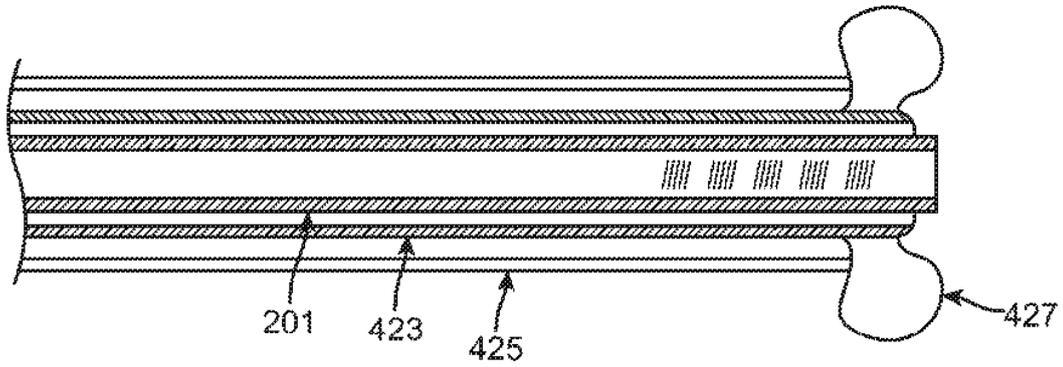


FIG. 57

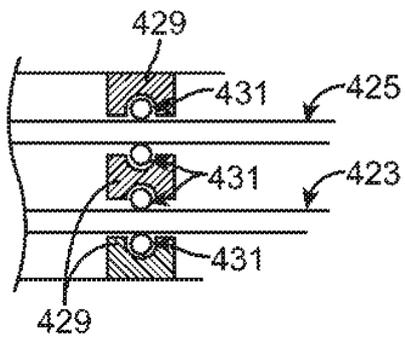


FIG. 58A

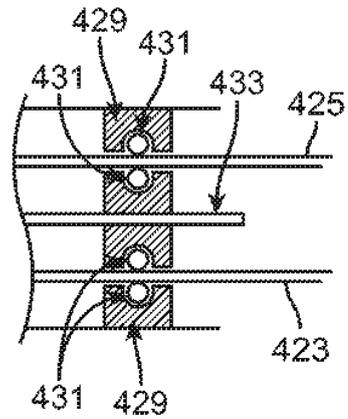
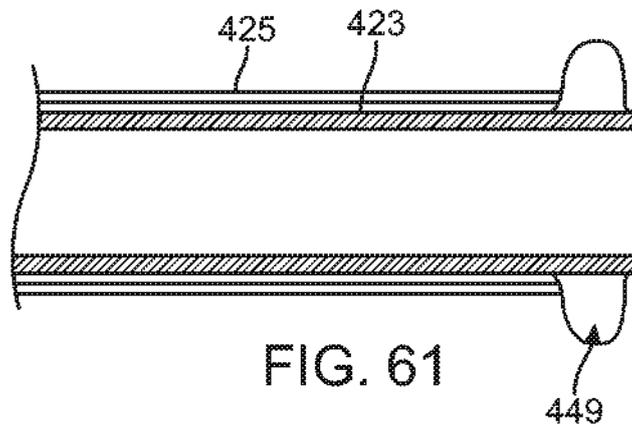
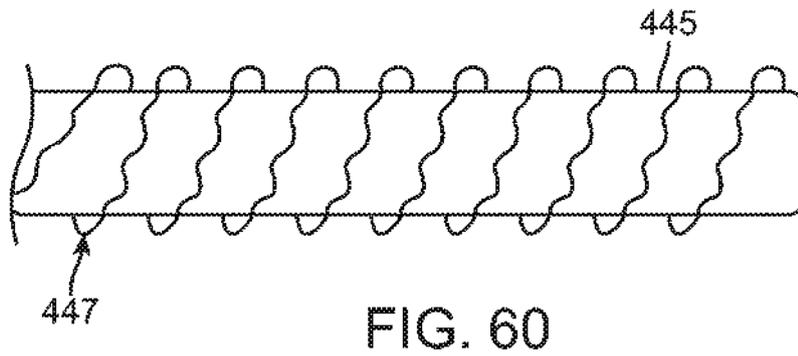
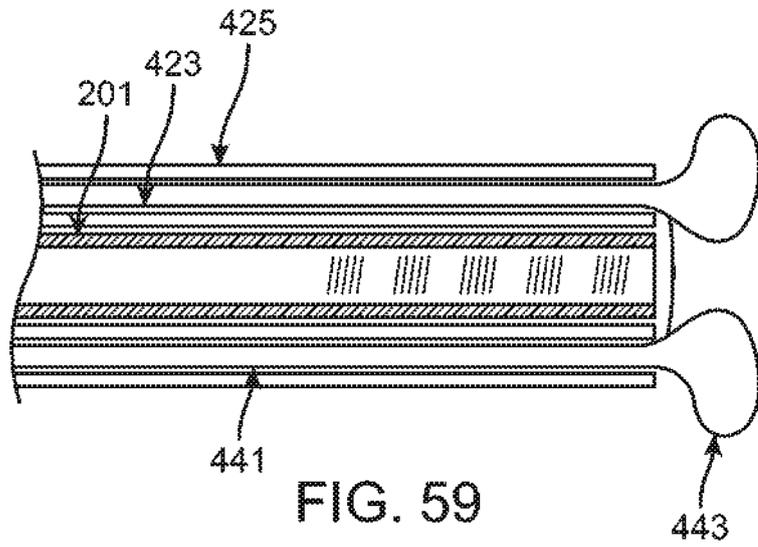


FIG. 58B



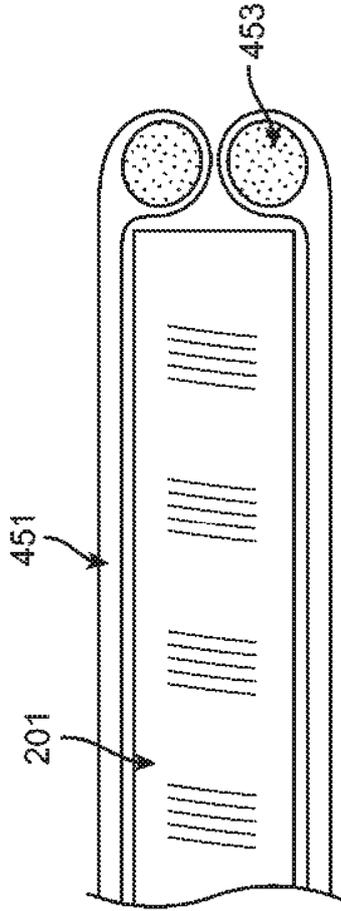


FIG. 62A

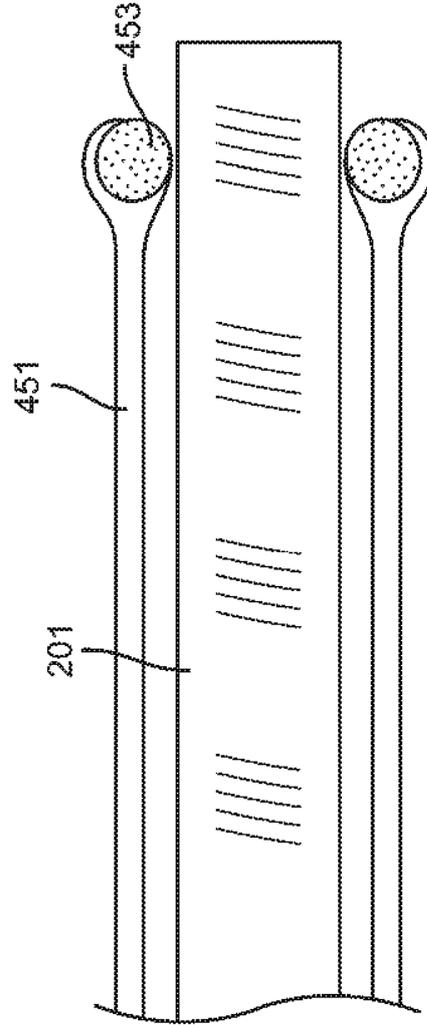


FIG. 62B

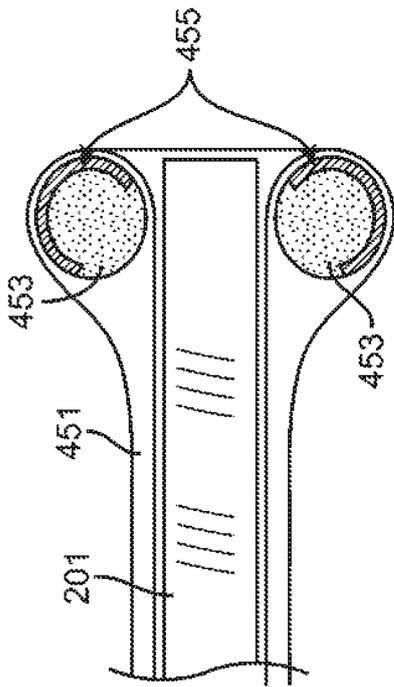


FIG. 63

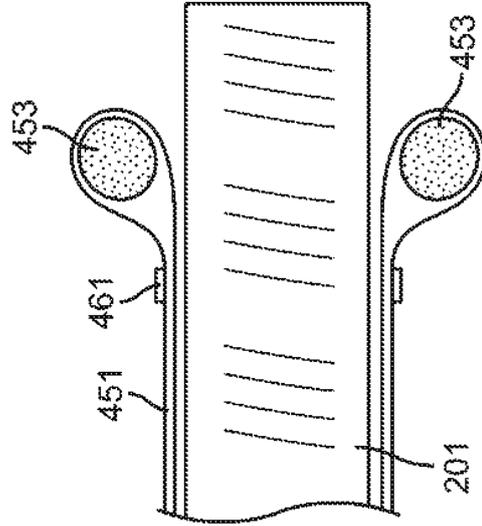


FIG. 64

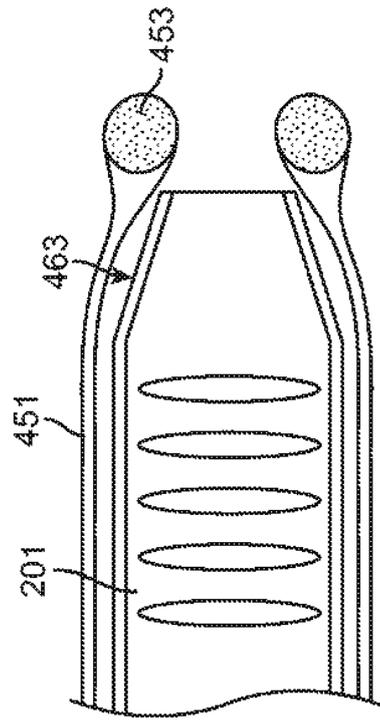


FIG. 65

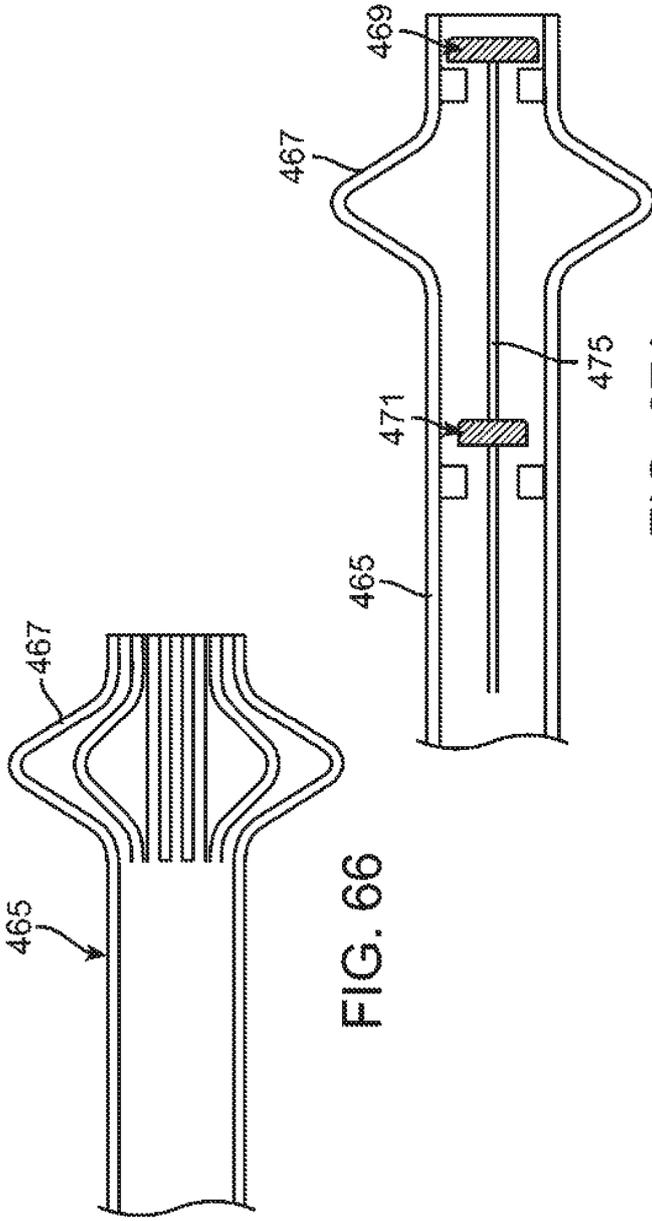


FIG. 66

FIG. 67A

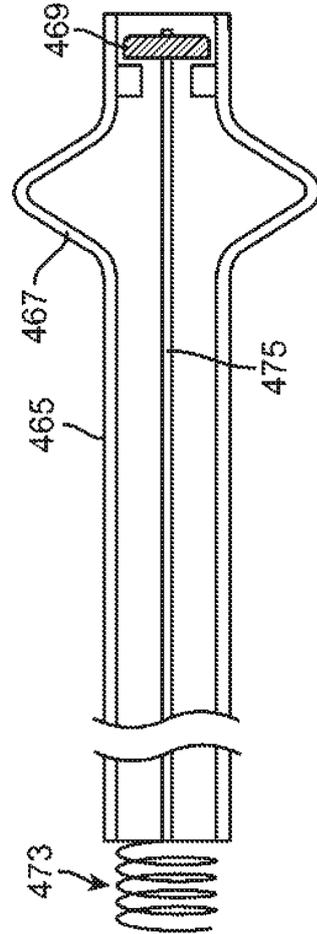


FIG. 67B

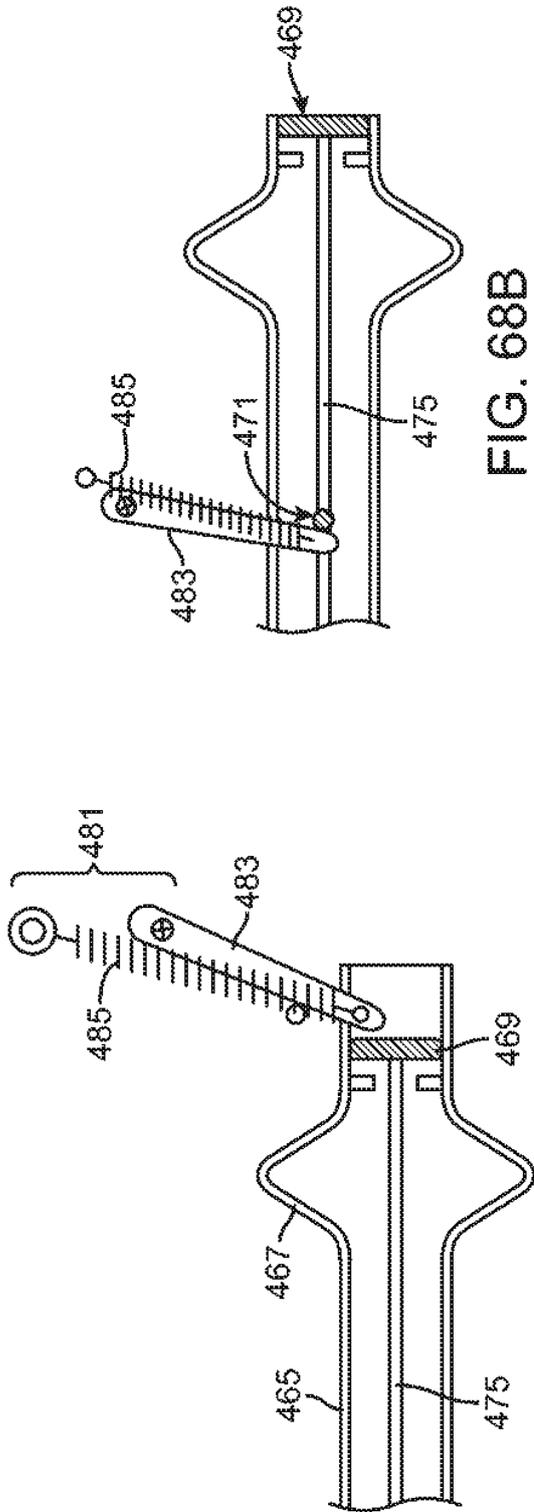


FIG. 68B

FIG. 68A

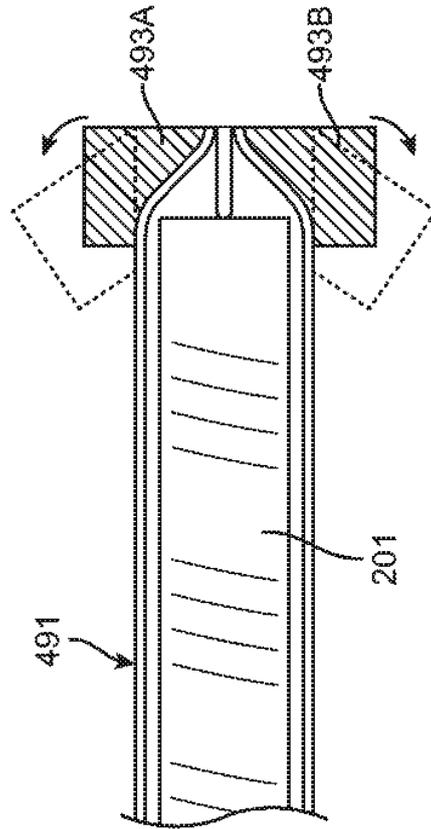


FIG. 69

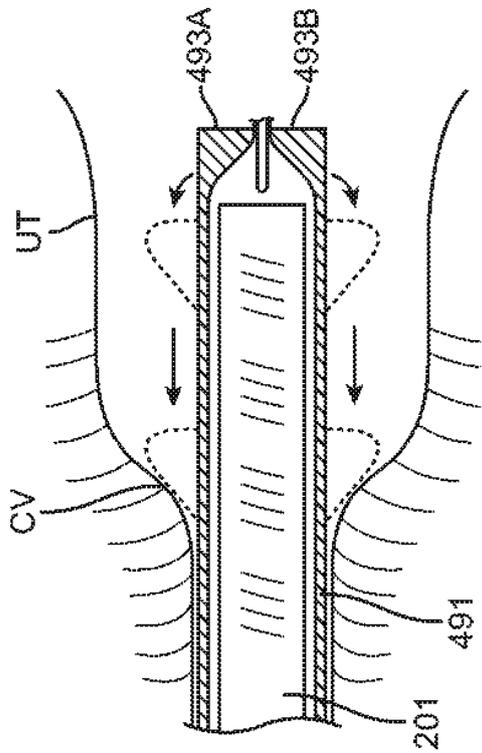


FIG. 70

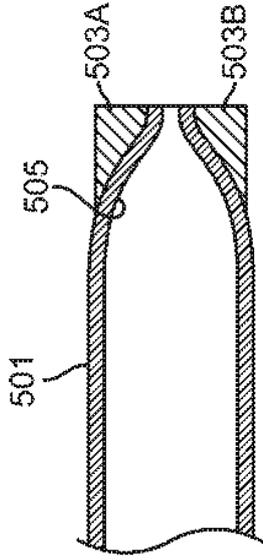


FIG. 71

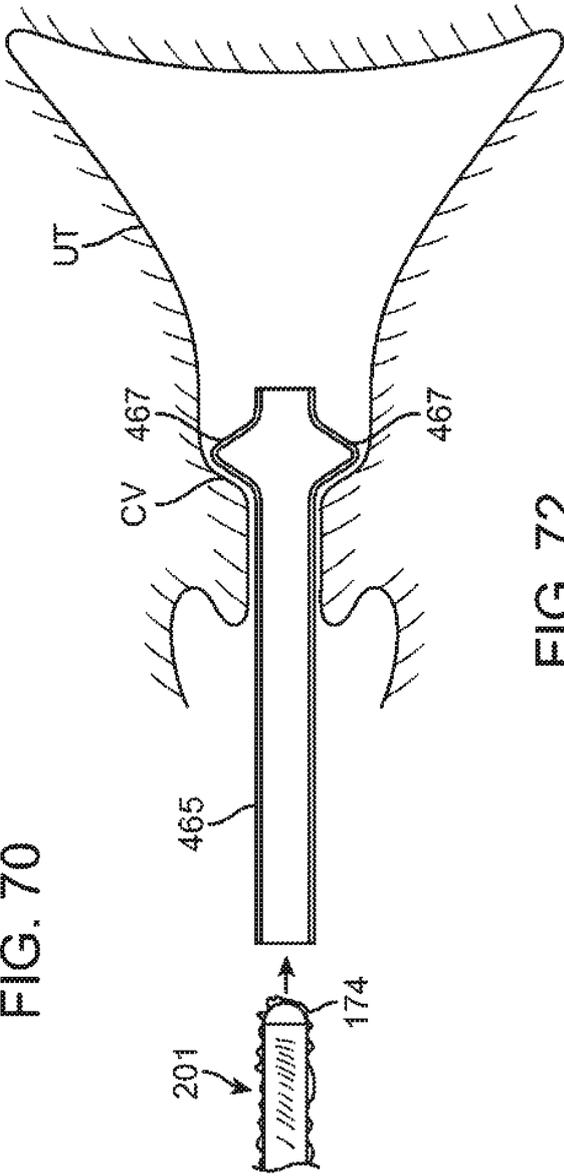


FIG. 72

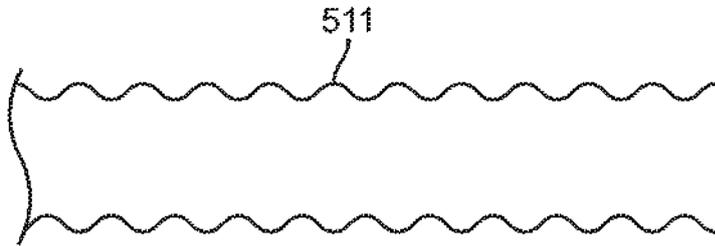


FIG. 73

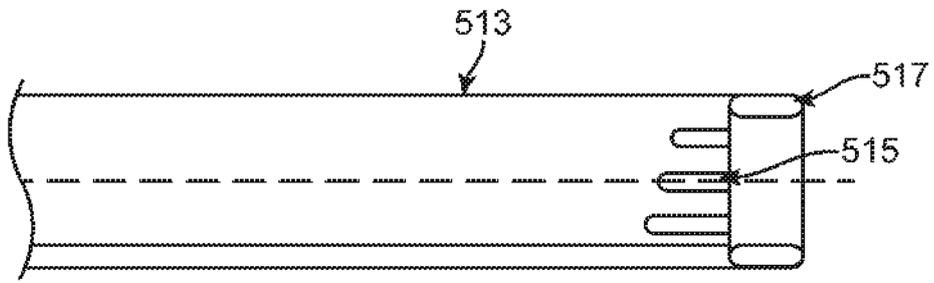


FIG. 74

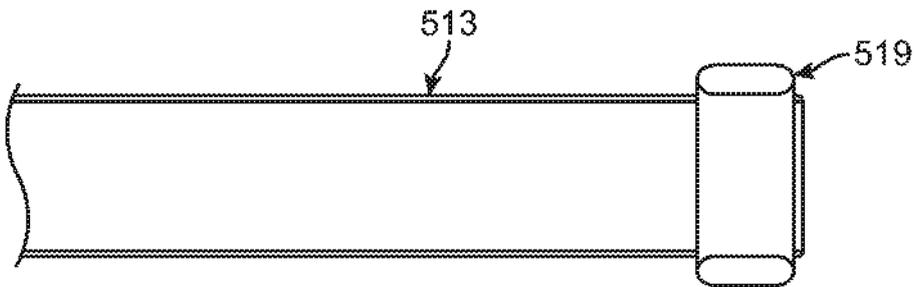


FIG. 75

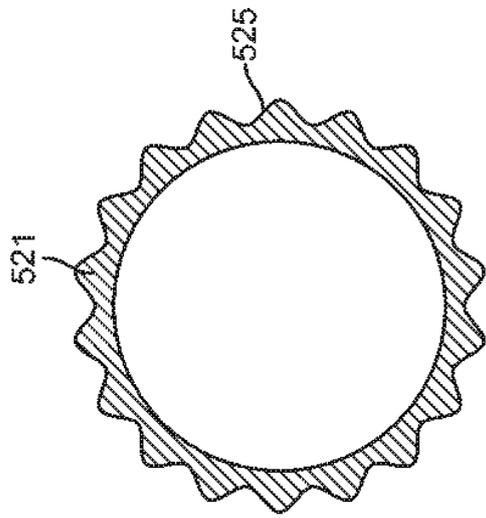


FIG. 76B

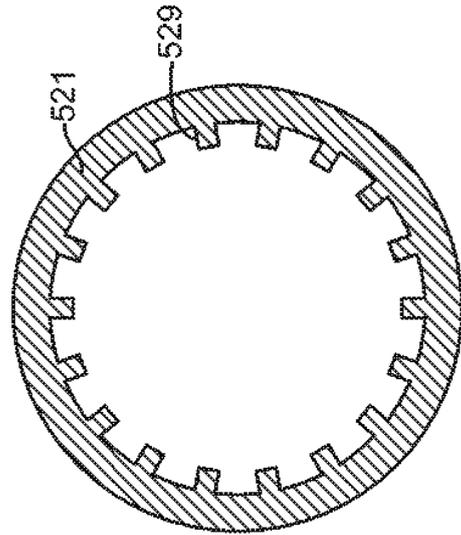


FIG. 76D

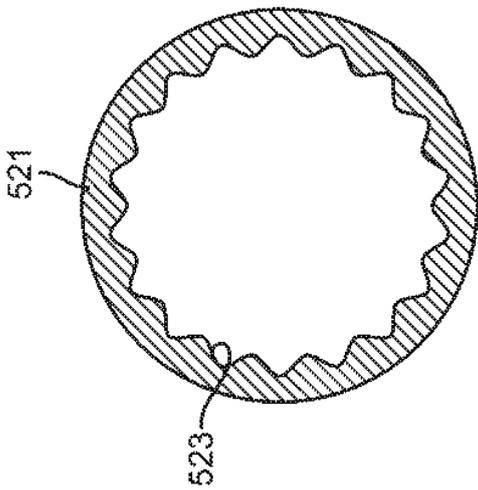


FIG. 76A

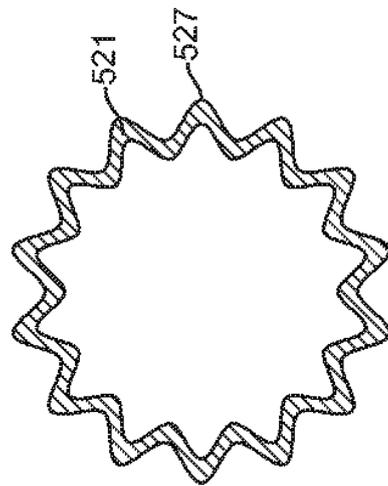


FIG. 76C

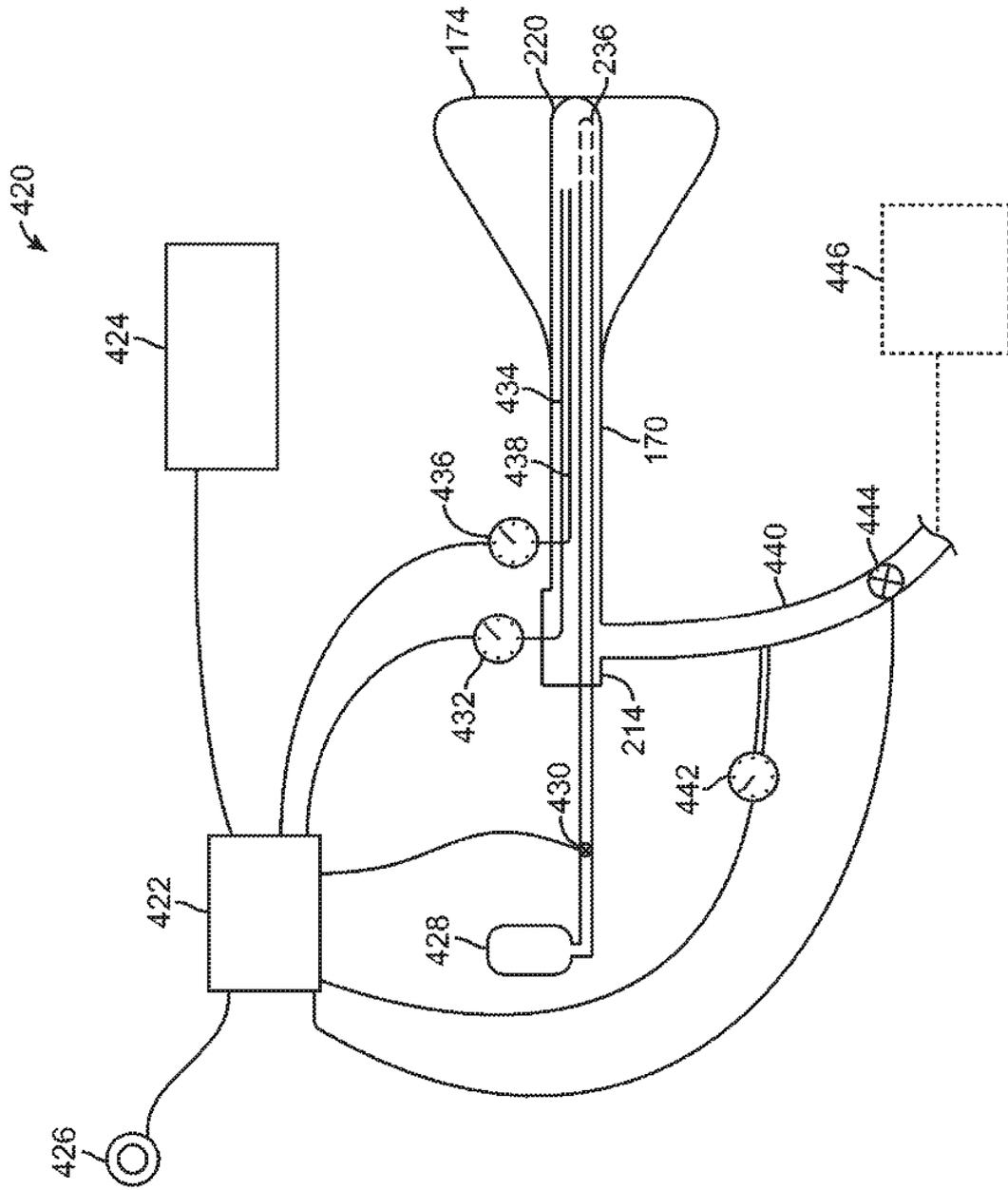


FIG. 77