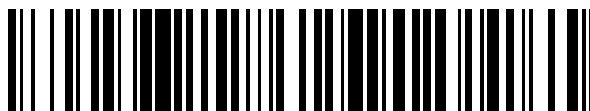


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 765 011**

51 Int. Cl.:

A61B 18/14	(2006.01)
A61B 5/00	(2006.01)
A61N 1/36	(2006.01)
A61B 5/0205	(2006.01)
A61B 5/04	(2006.01)
A61B 5/20	(2006.01)
A61B 18/00	(2006.01)
A61B 18/18	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.08.2012 PCT/IB2012/054310**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **07.03.2013 WO13030743**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.08.2012 E 12828954 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.10.2019 EP 2747691**

54 Título: **Sistema para localizar e identificar nervios funcionales que inervan la pared de las arterias**

30 Prioridad:

26.08.2011 US 201161527893 P
12.03.2012 US 201261609565 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.06.2020

73 Titular/es:

SYMAP MEDICAL (SUZHOU) LTD (100.0%)
Unit 601, Building B3, 218 Xinghu Street, Suzhou
Industrial Park
Suzhou, Jiangsu 215123, CN

72 Inventor/es:

WANG, JIE

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 765 011 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

Sistema para localizar e identificar nervios funcionales que inervan la pared de las arterias

5 **Campo de la invención**

Esta invención se refiere a un sistema para la localización exacta y precisa y la identificación de áreas inervadas con nervios simpáticos y parasimpáticos relacionados en una pared arterial durante y después de un proceso de suministro de energía. Esta invención también se refiere a sistemas de catéter diseñados específicamente para su uso en el mapeo y la ablación del nervio renal.

Antecedentes de la invención

La insuficiencia cardíaca congestiva, la hipertensión, la diabetes y la insuficiencia renal crónica tienen muchas causas iniciales diferentes; sin embargo, todas siguen un camino común en su progresión hacia enfermedades terminales. La ruta común es la hiperactividad del nervio simpático renal. Los nervios simpáticos renales sirven como la ruta de entrada de señal a los centros simpáticos superiores ubicados en la médula espinal y el cerebro a través de la actividad del nervio renal aferente, aumentando el tono simpático sistémico; mientras tanto, a través de la actividad eferente, los nervios y arterias renales participan en la hiperactividad simpática en respuesta a las señales del cerebro, aumentando adicionalmente el tono simpático sistémico (Dibona y Kopp, 1977). La activación simpática puede ser inicialmente beneficiosa pero eventualmente se vuelve desadaptativa. En un estado de hiperactividad simpática, se producen una serie de eventos patológicos: anomalías de la secreción hormonal, tal como aumento de los niveles de catecolamina, renina y angiotensina II, aumento de la presión sanguínea debido a la constricción vascular periférica y/o retención de agua y sodio, insuficiencia renal debido a filtración glomerular alterada y pérdida de nefronas, disfunción cardíaca e insuficiencia cardíaca debido a hipertrofia ventricular izquierda y pérdida de miocitos, ictus e incluso diabetes. Por lo tanto, la modulación (reducción/eliminación) de esta actividad simpática aumentada puede retrasar o prevenir la progresión de estas enfermedades. Recientemente, la denervación del nervio renal usando altas radiofrecuencias se ha convertido en un método reconocido para tratar la hipertensión resistente a los medicamentos (Esler et al., 2010 y Krum et al., 2009) y la anormalidad del metabolismo de la glucosa (Mahfoud, 2011). Sin embargo, ciertas metodologías mediante las cuales se realizan la ablación o denervaciones del nervio renal son primitivas, o se llevan a cabo de manera tal que el profesional médico opera con indebida incertidumbre con respecto a la ubicación de los nervios renales críticos en la trayectoria de la enfermedad. La presente invención busca rectificar algunos de estos problemas.

35 **Hiperactividad e hipertensión del nervio simpático renal**

La contribución de la hiperactividad del nervio simpático renal al desarrollo y la perpetuación de la hipertensión se ha investigado sistemáticamente. Esta conexión ha sido explorada debido en gran parte al hecho de que, a pesar de la disponibilidad de diversos productos farmacéuticos y productos farmacéuticos combinados, y recursos para ayudar a los cambios de estilo de vida de los pacientes, la tasa de tratamiento de la hipertensión se ha mantenido sorprendentemente baja. En particular, aproximadamente 1/3 de los pacientes hipertensos no responden completamente a la terapia farmacológica optimizada, y el intervalo de presión sanguínea medido entre esta cohorte sigue siendo anormal. Esta manifestación se denomina hipertensión resistente a los medicamentos. En aproximadamente la mitad de los pacientes hipertensos, la presión sanguínea permanece más alta que los niveles objetivo de tratamiento aceptados. Entre estos pacientes con hipertensión "esencial" (es decir, hipertensión arterial persistente y patológica para la cual no se puede encontrar una causa específica), se ha sugerido que existen fisiopatologías subyacentes que no responden a los regímenes de tratamiento actuales. Además, se ha observado en tales pacientes que la salida del nervio renal simpático eferente estimula la liberación de renina, aumenta la reabsorción tubular de sodio y reduce el flujo sanguíneo renal, mientras que las señales nerviosas aferentes del riñón modulan el flujo simpático central y, por lo tanto, contribuyen a la regulación del metabolismo del sodio y el agua, tono vascular/resistencia y presión sanguínea.

Diversos datos han confirmado los efectos positivos del bloqueo del nervio renal en la disminución de la hipertensión; los datos han confirmado adicionalmente la conexión entre el aumento de la actividad del sistema nervioso simpático y la hipertensión. En particular, los estudios han demostrado la disfunción renal como un mecanismo de aumento de la actividad del sistema nervioso simpático que conduce a la hipertensión (Campese, 2002; Ye, 2002), que el bloqueo de la actividad del nervio renal controla la hipertensión en animales con insuficiencia renal crónica (Campese, 1995), y que la denervación renal quirúrgica realizada para eliminar el dolor intratable en pacientes con enfermedad renal poliquística también elimina la hipertensión (Valente 2001). Estudios adicionales han identificado el aumento del derrame de noradrenalina en la vena renal como el culpable de la hipertensión esencial (Esler et al., 1990), y han demostrado que la denervación por nefrectomía elimina la hipertensión en seres humanos en diálisis con hipertensión severa refractaria a la terapia con múltiples medicamentos (Converse 1992). También se ha demostrado que la denervación renal retrasa o previene el desarrollo de muchas formas experimentales de hipertensión en animales (por ejemplo, ratas espontáneamente hipertensas (SHR), SHR propensas a ictus, SHR New Zealand, ratas hipertensas al límite (BHR), Goldblatt 1K, 1C (rata), Goldblatt 2K, 2C (rata), coartación aórtica (perros), transección del nervio aórtico (rata), DOCA-NaCl (rata, cerdo), Angiotensina II (rata, conejo), alimentación con grasa - obesidad (perro), envoltura

renal (rata)) (DiBona y Kopp, 1997).

Hiperactividad del nervio simpático renal, sensibilidad a la insulina y metabolismo de la glucosa

5 La hiperactividad del nervio renal también se postula para desempeñar un papel en la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de la glucosa. Específicamente, un aumento en la liberación de noradrenalina que acompaña a la hiperactividad del nervio renal da como resultado un flujo sanguíneo reducido, que a su vez se asocia con una reducción en la absorción de glucosa. Esto indica una capacidad deteriorada de las células para transportar glucosa a través de sus membranas. La hiperactividad del nervio renal está relacionada con una reducción mediada
10 neuralmente en el número de capilares abiertos, para que haya una mayor distancia que la insulina debe viajar para alcanzar la membrana celular desde el compartimento intravascular. Los aumentos mediados por la insulina en la perfusión muscular se reducen en aproximadamente un 30 % en los estados resistentes a la insulina. En consecuencia, existe una relación directa entre la actividad del nervio simpático muscular y la resistencia a la insulina, y una relación inversa entre la resistencia a la insulina y el número de capilares abiertos. (Mahfoud, et al., 2011). La
15 hiperactividad del nervio simpático renal se asocia así con ciertos aspectos de la diabetes mellitus y/o el síndrome metabólico; la hiperactividad simpática induce resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, que a su vez produce una activación simpática adicional. Se han realizado estudios que evalúan los efectos de la denervación renal en los criterios diabéticos.

20 Un estudio de Mahfoud et al. (2011) ensayó el efecto de la denervación renal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, así como presión sanguínea alta de ≥ 160 mm Hg (o ≥ 150 mm Hg para pacientes con diabetes mellitus tipo 2) a pesar de haber sido tratados con al menos 3 fármacos antihipertensivos (incluido 1 diurético). Al inicio y en las visitas de seguimiento que tienen lugar uno (1) y tres (3) meses después del procedimiento, se midieron compuestos químicos en sangre y glucosa, insulina, péptido C y HbA1c en ayunas, mientras que se realizó un ensayo oral de tolerancia a la
25 glucosa (OGTT) al inicio del estudio y después de 3 meses. Tres meses después de la denervación, los indicadores diabéticos habían mejorado sustancialmente. La sensibilidad a la insulina aumentó significativamente después de la denervación renal. Después del procedimiento, 7 de 25 pacientes mostraron mejoría en OGTT. El estudio de Mahfoud et al. demostró, por tanto, de manera concluyente que el sistema nervioso simpático renal es un regulador importante de la resistencia a la insulina y muestra que la ablación del nervio renal mejora sustancialmente la sensibilidad a la
30 insulina y el metabolismo de la glucosa. Durante la década de los 50, la simpatectomía quirúrgica se utilizó en seres humanos como tratamiento para la hipertensión severa antes de la disponibilidad de medicamentos antihipertensivos (Smithwick y Thompson, 1953). Sin embargo, dicha denervación renal quirúrgica era extremadamente invasiva e implicaba un procedimiento quirúrgico mayor; por lo tanto, tuvo grandes limitaciones en la práctica clínica (DiBona, 2003).

35 Recientemente, las tecnologías de catéter endovascular se han utilizado preferiblemente para crear una desnervación selectiva en el riñón humano. Los nervios renales se encuentran principalmente fuera de la túnica media del vaso, dentro del espacio adventicial de la arteria renal, Por consiguiente, puede suministrarse energía de radiofrecuencia, energía láser, ultrasonido focalizado de alta intensidad y alcohol a las paredes de la arteria renal, y las técnicas criobláticas también se utilizan en las paredes de la arteria renal, a través de la luz de la arteria renal, para extirpar
40 nervios renales simpáticos. El primer estudio en seres humanos de la ablación del nervio renal por metodologías de catéter tuvo lugar en sujetos de ensayo de pacientes hipertensos en 2009. Se inscribieron sujetos de ensayo de pacientes cuya presión sanguínea de pie (SBP) era mayor o igual a 160 mmHg a pesar de que el paciente estaba tomando más de tres medicamentos antihipertensivos (incluidos diuréticos) o que tenían una intolerancia confirmada
45 a los medicamentos antihipertensivos (Krum et al., 2009). En este estudio de cuarenta y cinco (45) pacientes, la presión sanguínea global inicial del paciente consistió en (mmHg) de $177/101 \pm 20/15$.

Para evaluar si la denervación renal se había realizado efectivamente, después de la ablación del nervio renal, se midió el derrame renal de noradrenalina para determinar el éxito de la denervación simpática. La presión sanguínea
50 se midió al inicio del estudio y 1 mes, 3 meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses después del procedimiento. En cada punto de tiempo, se registraron disminuciones en la presión sistólica y diastólica, con disminuciones que continúan con el paso del tiempo. Tras el procedimiento, se mostró una disminución general en el derrame de noradrenalina total del cuerpo del 28 % ($p = 0,043$) entre los 45 sujetos de ensayo, de los cuales aproximadamente un tercio era atribuible a la denervación simpática renal.

Protocolos actuales en la denervación renal

Después del estudio de Krum et al., se han establecido ciertas metodologías aceptadas para realizar la ablación del nervio renal a través de catéteres, aunque dichas metodologías comprenden alguna variación. Normalmente, la
60 ablación del nervio renal comprende métodos basados en catéter en los que se administra a un paciente de cuatro (4) a seis (6) tratamientos de radiofrecuencia (RF) de dos minutos por arteria renal, con la radiofrecuencia generada por un generador de radiofrecuencia (RF), que está automatizado, es de baja potencia y tiene algoritmos de seguridad incorporados. Las radiofrecuencias, generalmente de 5-8 vatios, se administran por catéter en la arteria renal a través del movimiento del catéter distal a la aorta hasta la proximidad de la aorta con la aplicación de las radiofrecuencias en
65 incrementos espaciados de 5 mm o más.

En el estudio sobre la diabetes de Mahfoud et al. mencionado anteriormente, se siguió el siguiente protocolo específico de ablación: se introdujo un catéter de tratamiento en cada arteria renal mediante el uso de una doble curva renal o un catéter guía izquierdo de la arteria mamaria interna; Se aplicaron ablaciones por radiofrecuencia que duraron hasta 2 minutos cada una con una baja potencia de 8 vatios para obtener hasta 6 ablaciones separadas longitudinalmente y rotacionalmente dentro de cada arteria renal. Los tratamientos se suministraron desde la primera bifurcación de la arteria renal principal distal hasta el orificio. La impedancia y la temperatura de la punta del catéter se supervisaron constantemente, y el suministro de energía de radiofrecuencia se reguló de acuerdo con un algoritmo predeterminado.

Funcionalmente, el objetivo optimizado de la ablación de las arterias renales es deshabilitar selectivamente los nervios simpáticos renales (tanto aferentes como eferentes) sin perjudicar la señalización simpática a otros órganos, y suministrar energías con precisión a las ubicaciones en las que se distribuyen los nervios simpáticos renales para denervar los nervios. En la actualidad, la ablación del nervio renal se realiza de manera "ciega", es decir, antes de que se suministre la radiofrecuencia de ablación, el médico que realiza el procedimiento no sabe dónde se distribuyen los nervios simpáticos renales, de modo que se extirpa toda la longitud de la arteria renal; además, si los nervios renales realmente se han extirpado o no, solo se puede confirmar midiendo un efecto secundario, es decir, el derrame de noradrenalina, después de completar el procedimiento. En la actualidad, aproximadamente el 89 % de los pacientes responden al tratamiento de desnervación renal en una población de pacientes pequeña y muy selectiva (Krum et al., 2009 y Esler et al. 2010). Sin embargo, datos recientes mostraron que la tasa de respuesta puede ser tan baja como menos del 50 % entre los pacientes tratados (Medical devices: pág. 1-2, 22 de febrero de 2012). En algunos casos, los fracasos del tratamiento pueden deberse a la regeneración de los nervios renales (Esler et al., Lancet 2010, pág. 1908), mientras que en otros, los fracasos del tratamiento pueden deberse a un fallo en el objetivo correcto y una ablación suficientemente completa de los nervios renales. Por lo tanto, métodos para detectar con precisión dónde se produce la distribución del nervio renal a lo largo de las arterias renales, para que los objetivos de ablación se puedan proporcionar a los médicos y para supervisar índices clínicamente relevantes (tales como la presión sanguínea, La frecuencia cardíaca y la actividad nerviosa simpática muscular) para evaluar si se realizan ablaciones eficientes, se necesitan con urgencia. Como se ha analizado anteriormente, el sistema nervioso aferente y eferente renal sirve como una ruta común para la hiperactividad simpática, por lo tanto, la estimulación del nervio renal puede causar aumentos en la presión sanguínea y cambios en la frecuencia cardíaca. Los cambios en la frecuencia cardíaca pueden aumentarse debido a la estimulación directa de los nervios simpáticos o disminuir la presión sanguínea debido a una regulación refleja indirecta a través de barorreflejo,

Una metodología mejorada implicaría un enfoque de mapeo del nervio renal mediante el cual los segmentos individuales de la arteria renal son estimulados por una corriente eléctrica de baja potencia mientras se miden la presión sanguínea, la frecuencia cardíaca y la actividad del nervio simpático muscular. Si se detectan cambios medibles en la presión sanguínea, la frecuencia cardíaca y la actividad del nervio simpático muscular, tales como aumentos en la presión sanguínea o cambios en la frecuencia cardíaca o disminuciones en la actividad del nervio simpático muscular, existe una expectativa razonable de que la ablación en ese sitio debe realizarse para destruir las fibras nerviosas de manera más precisa y, en consecuencia, mejorar las medidas clínicas deseadas. Estas tecnologías mejoradas de mapeo y cateterismo del nervio renal buscarían minimizar la ablación innecesaria en los tipos de procedimientos de denervación descritos, guiar a los operadores para que realicen procedimientos de ablación renal y para optimizar los resultados clínicos de la ablación del nervio renal para el tratamiento de la hipertensión, la insuficiencia cardíaca, la insuficiencia renal y la diabetes.

Mapeo anatómico y focalización en la ablación del nervio renal

Anatómicamente, los nervios que llevan fibras que van hacia o desde el riñón se derivan del plexo celíaco (el plexo solar a/k/a) y sus subdivisiones, los nervios espláquicos lumbares y el plexo intermesentérico (DiBona y Kopp, 1997, pág. 79). El plexo celíaco consiste en el ganglio suprarrenal (es decir, el ganglio aorticorenal), el ganglio celíaco y los nervios espláquicos mayores. El ganglio celíaco recibe contribuciones del tronco simpático torácico (nervios espláquicos torácicos) y los nervios vagos (DiBona y Kopp, 1997, pág. 79).

El ganglio suprarrenal emite muchas ramas hacia la glándula suprarrenal, algunas de las cuales se extienden a lo largo de la arteria suprarrenal hasta los haces neurales perivasculares alrededor de la arteria renal que entran en el hilio renal; otras ramas entran al riñón fuera de la región hilar renal. El nervio espláquico principal en el camino hacia el ganglio celíaco se ramifica hacia el riñón en un punto más allá del ganglio suprarrenal. El ganglio celíaco se ramifica al riñón que corren en los haces neurales perivasculares alrededor de la arteria renal que ingresa al hilio renal (DiBona y Kopp, 1997, pág. 79).

Los nervios espláquicos lumbares y torácicos se derivan del tronco simpático paravertebral torácico y lumbar, respectivamente. Proporcionan inervación renal a través de ramas que van al ganglio celíaco, pero también a través de ramas que van a los haces neurales perivasculares alrededor de la arteria renal que entran en el hilio renal (DiBona y Kopp, 1997, pág. 79).

El plexo intermesentérico, que contiene el ganglio mesentérico superior, recibe contribuciones de los nervios espláquicos lumbares y da lugar a ramificaciones que a menudo acompañan a la arteria ovárica o testicular antes de llegar al riñón (DiBona y Kopp, 1997, pág. 79). Los nervios renales entran en el hilio del riñón en asociación con la

arteria y la vena renales (DiBona y Kopp, 1997, pág. 81). Posteriormente se distribuyen a lo largo de los segmentos vasculares arteriales renales en la corteza renal y la médula externa, incluyendo las arterias interlobar, arqueada e interlobular, y las arteriolas glomerulares aferentes y eferentes (DiBona y Kopp, 1997, pág. 81).

5 Si bien la arquitectura del nervio renal es de suma importancia antes de que la ablación pueda tener lugar, la arquitectura renal individual debe considerarse cuidadosamente antes de que se pueda contemplar el cateterismo para la denervación. Como se ha señalado con respecto a los estudios de Krum et al./Esler et al., la elegibilidad para el cateterismo se determinó en parte por una evaluación de la anatomía de la arteria renal, estenosis de la arteria renal, estenosis o angioplastia renal previa, y arterias renales duales. La arquitectura renal aberrante o inusual no solo es un impedimento para el cateterismo en sí mismo, sino que la variación normal en la arquitectura renal puede resultar desafiante, especialmente cuando se usa un sistema de catéter fuera del uso contemplado (es decir, un catéter no diseñado específicamente para la ablación de la arteria renal *per se*). Los riesgos de la cateterización renal con sistemas de catéter subóptimos pueden incluir la ruptura de arterias renales debido a la manipulación gruesa o irregular de tales puntas de catéter a través de tejido delicado, ruptura y/o daño a la pared de la arteria o al endotelio de la arteria renal debido a la energía de ablación excesiva aplicada y a la disección de la arteria. Por lo tanto, son deseables sistemas de catéter especialmente diseñados para la arquitectura renal y las aberraciones comunes en la arquitectura renal, para que se pueda tratar un amplio espectro de la población de pacientes refractarios elegibles.

Sistemas de catéter

20 Ciertos sistemas de catéter diseñados para sistemas de arterias coronarias son similares a los que pueden usarse en la ablación del nervio renal; en particular, los sistemas de catéter ablativo diseñados para el uso de la arteria coronaria que están diseñados para remediar la taquicardia pueden usarse para los procedimientos de ablación del nervio renal. Por tanto, estos sistemas normalmente contienen electrodos que están diseñados para evaluar la corriente eléctrica preexistente en el tejido cardíaco a través del cual se pasan los electrodos del catéter. A diferencia de ello, los sistemas de catéter ideales para la denervación renal se diseñarían de manera óptima con funciones duales: mapear la distribución del nervio renal y estimular la actividad del nervio renal al proporcionar estimulación eléctrica para que un operador médico pueda evaluar en tiempo real los cambios fisiológicos del paciente que ocurren como resultado de dicha estimulación eléctrica y denervación renal. Sin embargo, tales catéteres no se han desarrollado previamente.

30 Los sistemas de catéter conocidos a menudo poseen múltiples funcionalidades para usos cardíacos. Algunos sistemas de catéter notables en el mercado incluyen los siguientes:

Sistema de catéter Ardian Symplicity®

35 El sistema de catéter actual utilizado para la ablación renal, que comprende un catéter de ablación y un generador de radiofrecuencia, es decir, el sistema de catéter Symplicity®, está especialmente diseñado por Ardian Inc. (Mountain View, CA, EE. UU.). Sin embargo, el catéter Symplicity® no posee funciones de mapeo y la ablación es su única función; y, en segundo lugar, dichos sistemas de catéter (así como la angioplastia y los dispositivos de protección distal para la angioplastia) se diseñaron para los sistemas de arterias coronarias y carótidas, por lo tanto, estos sistemas se usarían "fuera del uso contemplado" para la ablación del nervio renal y la denervación para tratar la hipertensión, la insuficiencia cardíaca, la insuficiencia renal y la diabetes.

45 El hecho de que algunos casos de hipertensión sean resistentes al tratamiento por medios farmacológicos puros ha reavivado el uso de técnicas invasivas en el tratamiento de estos casos. Históricamente, la denervación renal quirúrgica fue el tratamiento destacado para los casos graves de hipertensión antes de la introducción de fármacos antihipertensivos administrados por vía oral (Smith-wick y Thompson, 1953). Este tipo de cirugía convencional era, sin embargo, extremadamente invasiva e involucraba un procedimiento quirúrgico importante que limita enormemente su utilización práctica (DiBona, 2003). Al menos dos estudios clínicos, en cierta medida, han brindado apoyo al uso de la ablación del nervio renal por radiofrecuencia (RF) mínimamente invasiva basada en un catéter en el tratamiento de la hipertensión resistente (Krum et al., 2009; Esler et al., 2009). Se seleccionaron pacientes con hipertensión resistente a los fármacos antihipertensivos disponibles para estos estudios y este procedimiento de intervención demostró una tasa de éxito clínico del 89 % en la reducción de su presión sanguínea en una población de pacientes pequeña y muy selectiva.

55 Si bien existe un creciente interés en el uso de técnicas de intervención mínimamente invasivas para el tratamiento de la hipertensión, todos los sistemas en el mercado, incluido el sistema de catéter Ardian Symplicity®, no están diseñados de manera óptima para este propósito. Hay deficiencias aparentes, incluso en el sistema de catéter Ardian Symplicity®, que limitan la certeza del resultado intervencionista.

60 Un aspecto importante no considerado en los sistemas y técnicas de intervención actuales, es la precisión y exactitud en la localización y suministro de una dosis efectiva de energía a un punto de ablación adecuado en la pared arterial. Los procedimientos actuales comúnmente aceptados para realizar la ablación del nervio renal a través de catéteres generalmente consisten en las etapas de administrar a la pared arterial de 4 a 6 ablaciones, cada una de las cuales consiste en 2 minutos de energía de RF y espaciadas tanto longitudinal como rotacionalmente a lo largo de la pared interna de cada arteria renal. Las ablaciones tuvieron que suministrarse "a ciegas" de esta manera helicoidal porque

se desconoce la ubicación exacta de los nervios que inervan la arteria renal con respecto al catéter de ablación antes y durante el suministro de la energía de ablación. Una dosis de energía dirigida de manera imprecisa no solo causa daños innecesarios a los tejidos sanos y a los nervios no simpáticos sino que, lo que es más importante, no puede proporcionar la solución prometida para la hipertensión a la que se destina el procedimiento de intervención. De hecho, en ciertos entornos clínicos que no sean los dos estudios publicados, la tasa de respuesta del tipo de procedimiento de intervención "ciego" actual podría ser tan baja como 50 % (Medical devices: pág. 1-2, 22 de febrero de 2012).

Teóricamente, la ablación nerviosa precisa en la pared de una arteria podría conseguirse mapeando la localización de los nervios que inervan la pared arterial antes de suministrar la dosis de energía. Al supervisar los parámetros fisiológicos asociados con los sistemas nerviosos autónomos, tales como la presión sanguínea, frecuencia cardíaca y actividad muscular mientras se administra un estímulo a una ubicación seleccionada en la pared arterial, la presencia de nervios autónomos en las inmediaciones de esta ubicación se reflejará a partir de los cambios en los parámetros fisiológicos supervisados (Wang, documento US 2011/0306851A1).

Además, los nervios simpático y parasimpático del sistema nervioso autónomo a menudo ejercen efectos opuestos en el cuerpo humano, incluido su control sobre la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca. Si bien la ablación de los nervios simpáticos que inervan las paredes arteriales aliviará la hipertensión, existe la posibilidad igualmente posible de que otros tejidos, tales como los nervios parasimpáticos, sean extirpados en el tipo de procedimiento de intervención "ciego". El resultado de la disminución o eliminación de la actividad nerviosa a ciegas puede empeorar la hipertensión, como podría inferirse de varios estudios en animales (Ueda et al., 1967; Beacham y Kunze, 1969; Aars y Akre, 1970; Ma y Ho, 1990; Lu et al. 1995).

La causa del fracaso en el tratamiento actual se atribuyó a la regeneración de los nervios después de la ablación (Esler et al., 2010) y también puede estar relacionada tanto con la incapacidad de suministrar la dosis de energía al nervio objetivo como con una dosis insuficiente de energía administrada para una ablación efectiva. En la actualidad, el éxito de la denervación renal solo se evalúa mediante la medición de un efecto secundario conocido como derrame de noradrenalina al menos días después del procedimiento de intervención (Krum et al., 2009) y se carece de un método para la evaluación inmediata posterior al procedimiento. Para mejorar la tasa de éxito del procedimiento de intervención, es importante no solo ubicar los puntos de ablación adecuados en la pared arterial, sino también asegurarse de que la energía se suministre de manera precisa y exacta a un nervio objetivo durante el proceso de ablación, y confirme inmediatamente después de la ablación que la dosis de energía suministrada ha ablacionado efectivamente el nervio objetivo. El documento WO2006041881A2 divulga un catéter para supervisar la ubicación del nervio.

En respuesta a las deficiencias del sistema actual y los métodos para la ablación nerviosa, la presente invención introduce mejoras al proporcionar un sistema para la localización exacta y precisa de puntos de ablación adecuados en una pared arterial renal; garantizando que una energía de ablación suficiente se dirige con precisión a un nervio objetivo y realizando una evaluación inmediata posterior al procedimiento de la ablación del nervio. Esta invención también proporciona un sistema de catéter óptimo para el mapeo del nervio renal.

Sumario de la invención

Fue teniendo en cuenta las necesidades anteriores que se desarrolló la presente invención. Las realizaciones de la divulgación están dirigidas al sistema para la localización exacta y precisa de áreas inervadas con nervios en una pared arterial; asegurando que una energía suficiente se dirige con precisión a un nervio objetivo para suscitar una respuesta deseada, tal como la estimulación y la ablación; y para realizar una evaluación inmediata posterior al procedimiento de una ablación nerviosa suficiente. Además, las realizaciones de la divulgación también están dirigidas a proporcionar una interfaz para una representación clara de la ubicación y el tipo de nervios que inervan la ubicación que se sondea en la pared arterial.

La presente divulgación proporciona un método para identificar la presencia de nervios simpáticos y parasimpáticos funcionales que inervan las paredes arteriales en un cuerpo humano con respecto a la ubicación de una dosis de energía. El método comprende una o más de las etapas de preparar un valor inicial de uno o más parámetros fisiológicos antes del suministro de una dosis de energía a la pared arterial; suministrar una dosis de energía a la pared arterial; detectar los cambios fisiológicos como resultado de la energía suministrada; calificar el cambio en función de un conjunto de valores empíricos predeterminados; y determinar si el área donde se suministró la energía se encuentra cerca de los nervios simpáticos o parasimpáticos en función de las clasificaciones.

Dicho método se usa para localizar sitios de ablación nerviosa adecuados relevantes para barorreflejo, incluyendo los sistemas simpático y parasimpático, en paredes arteriales antes de un procedimiento de ablación nerviosa. En determinadas realizaciones, el procedimiento de ablación nerviosa es para la denervación de la arteria renal. En otro ejemplo, el método se utiliza para garantizar el suministro preciso de energía de ablación a un nervio objetivo en la pared arterial durante un proceso de ablación nerviosa. En otro ejemplo, el método se utiliza para la evaluación inmediata posterior al procedimiento del proceso de ablación nerviosa para garantizar que el nervio objetivo haya sido ablacionado por la energía suministrada en un procedimiento de ablación nerviosa.

La energía se suministra a la pared arterial a una dosis adecuada para la estimulación nerviosa.

Los parámetros fisiológicos comprenden la presión sanguínea, la frecuencia cardíaca.

5 En algunas realizaciones, un área en la pared arterial que, tras la estimulación, provoca un aumento de la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca se considera inervada con nervios simpáticos mientras que, por el contrario, un área en la pared arterial que, tras la estimulación, causa disminución de la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca se considera inervada con nervios parasimpáticos.

10 La presente invención también proporciona un sistema para localizar e identificar los nervios que inervan una pared arterial. El sistema comprende uno o más dispositivos capaces de suministrar una dosis de energía a una pared arterial; uno o más sensores para recibir señales de parámetros fisiológicos; uno o más dispositivos para el análisis de señales de los sensores; y uno o más indicadores o paneles capaces de mostrar los resultados del análisis.

15 En una realización, la dosis de energía suministrada por el dispositivo de suministro de energía se puede controlar para lograr la estimulación nerviosa o la ablación nerviosa. En otra realización, se utilizan dos dispositivos diferentes para llevar a cabo la estimulación nerviosa y la ablación nerviosa de forma independiente,

20 En otra realización, la energía suministrada es una o más de energía eléctrica, mecánica, de ultrasonidos, radiación y térmica.

En algunas realizaciones, dichos sensores detectan parámetros fisiológicos que comprenden la presión sanguínea, la frecuencia cardíaca. En determinadas realizaciones, las señales correspondientes a los parámetros fisiológicos se detectan con tecnologías disponibles en el mercado conocidas en el campo.

25 En otra realización, el dispositivo para el análisis digital de las señales fisiológicas es un microcontrolador u ordenador.

En una realización, los resultados analizados se muestran utilizando diferentes indicadores de colores. Un área inervada con nervios simpáticos se representa con un indicador verde y un área inervada con nervios parasimpáticos se representa con un indicador rojo. En otra realización, los datos analizados se muestran en un panel de visualización digital.

30 En una realización, el conjunto de indicadores o paneles puede integrarse en dispositivos del sistema, como el dispositivo de suministro de energía. En determinadas realizaciones, el conjunto de indicadores o paneles puede existir como una entidad separada en el sistema.

35 La presente invención también proporciona catéteres especialmente diseñados con un extremo distal (es decir, la punta del catéter) en formas personalizadas a la arquitectura renal, que poseen uno o más electrodos para mapear la distribución del nervio renal, realizar ablaciones renales, realizar una evaluación posterior a la ablación y realizar una angiografía. En determinadas realizaciones, los electrodos de tales catéteres están espaciados secuencialmente a lo largo de la punta de la sonda, donde las caras del electrodo hacen contacto con porciones segmentadas de la luz de la arteria renal. En determinadas realizaciones, la punta del catéter es orientable y tiene un solo electrodo para emitir energía de radiofrecuencia. En determinadas realizaciones, la forma de la punta del catéter es una hélice única en donde la bobina de la hélice tiene forma redonda o plana. En otras realizaciones, la punta del catéter es una doble hélice en donde las bobinas de las hélices tienen forma redonda o plana. En realizaciones adicionales, la punta del catéter puede comprender un globo alrededor del cual se enrolla una bobina helicoidal, en donde hay electrodos espaciados a lo largo de la longitud de la bobina helicoidal; alternativamente, la punta del catéter puede comprender un globo alrededor del cual hay un componente paraguas que encapsula el globo, y en donde hay electrodos espaciados a lo largo del componente paraguas. En variaciones de ambas realizaciones, el componente de la bobina o del paraguas puede ser de forma redonda o plana; en consecuencia, los electrodos espaciados a lo largo de la bobina o paraguas pueden ser redondos o planos, dependiendo de la forma subyacente de la bobina o paraguas.

40 En realizaciones adicionales, la punta del catéter puede comprender una forma o marco de paraguas con un extremo cerrado, o un paraguas con un extremo abierto.

55 En determinadas realizaciones, las puntas de catéter anteriores pueden introducirse en la arquitectura arterial para realizar las funciones de un stent.

60 En una realización, el diámetro de estas puntas de catéter puede variar de 0,5 mm a 10 mm; la longitud de las puntas del catéter puede variar de 20 mm a 80 mm; los diámetros de la bobina pueden variar de 3,0 mm a 7,5 mm; las distancias entre cada bobina pueden variar de 4 mm a 6 mm; y las longitudes completamente desenrolladas de las bobinas pueden variar de 31 mm a 471 mm.

65 Los electrodos de los catéteres pueden activarse independientemente entre sí o pueden activarse en cualquier combinación para emitir estimulación eléctrica o energía de radiofrecuencia. Cada uno de los electrodos tiene dos funciones: suministrar estimulación eléctrica o energía de radiofrecuencia. La estimulación eléctrica se usa para

identificar y mapear segmentos de la luz de la arteria renal debajo de los cuales se encuentran los nervios renales de importancia. Dicha identificación y mapeo se logra a través de la supervisión de una respuesta o respuestas fisiológicas a la estimulación eléctrica aplicada, tales como cambios en la respuesta de la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca o la actividad nerviosa simpática muscular (Schlaich et al., NEJM 2009), o derrame renal de noradrenalina (Esler et al. 2009, y Schlaich et al., J Htn. 2009), en donde los cambios en la respuesta fisiológica indican la presencia de una distribución nerviosa simpática subyacente en las inmediaciones del electrodo activado. En otra realización, los electrodos individuales de los catéteres pueden activarse en combinaciones seleccionadas por el operador médico para evaluar la respuesta fisiológica máxima y las ubicaciones consiguientes de los nervios renales subyacentes. Los electrodos de los catéteres pueden emitir no solo corriente eléctrica de fuerza suficiente para estimular el nervio renal, sino energía térmica, tal como la energía de radiofrecuencia, para extirpar el tejido del nervio renal subyacente según los resultados del mapeo del nervio renal. En otras realizaciones, los electrodos separados de los catéteres pueden activarse selectivamente para emitir energía ablativa, tal como energía de radiofrecuencia alta, en donde la elección de los electrodos activados se basa en los resultados del mapeo de los nervios. En realizaciones adicionales, basado en el mapeo de los nervios renales, se pueden utilizar técnicas ablativas que utilizan otros tipos de energía ablativa, tal como la energía láser, técnicas de ultrasonido focalizado de alta intensidad o crioblativas en las paredes de la arteria renal para extirpar los nervios renales simpáticos.

En determinadas realizaciones, estos catéteres se usan indistintamente con los generadores de radiofrecuencia existentes que se utilizan actualmente con los sistemas de catéter cardíacos existentes.

En una realización, los sistemas de catéter mencionados anteriormente pueden utilizarse con cualquier variedad de cable de guía de catéter aceptable previamente insertado en el cuerpo del paciente para guiar la punta del catéter a la ubicación deseada. También pueden usarse con dispositivos y otros instrumentos que pueden usarse para facilitar el paso de dispositivos similares dentro de los sistemas vascular cardiovascular y renal, tales como vainas y dilatadores. Cuando se requiera, los sistemas de catéter mencionados anteriormente también se pueden utilizar con un cable extractor para colocar la punta del catéter.

La presente divulgación también proporciona métodos para usar los catéteres descritos en el presente documento para mapear la distribución del nervio renal, que comprende las etapas de usar la estimulación eléctrica mientras se supervisan los cambios en las respuestas fisiológicas, tales como la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca, para mapear la distribución del nervio renal e identificar los puntos de ablación dentro de las arterias renales para la denervación ideal de los nervios renales. Estos métodos comprenden activar los electrodos independientes de los catéteres descritos para emitir una carga eléctrica para estimular el nervio renal subyacente mientras se supervisan las respuestas fisiológicas tales como la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca; La presencia de cambios en la respuesta fisiológica indica la presencia de un nervio simpático subyacente en las inmediaciones del electrodo activado y una ubicación superior para la ablación. Una aglomeración de datos de mapeo puede tomar la forma de una guía clínicamente útil que respete la distribución del nervio renal para ayudar a los médicos a realizar la ablación.

Breve descripción de las figuras

La **Figura 1** es un esquema de un sistema de la presente invención para localizar e identificar nervios funcionales que inervan la pared de una arteria. El sistema comprende el dispositivo **101** para el suministro de energía a la pared arterial; una fuente de alimentación **102** para alimentar el dispositivo **101**; un sensor **103** para detectar señales de parámetros fisiológicos; un dispositivo **104** para analizar los datos del sensor **103**; y un indicador **105** para mostrar los resultados del dispositivo **104**.

La **Figura 2** es un diagrama esquemático que muestra las etapas del método para determinar si los nervios simpáticos o parasimpáticos que funcionan están cerca de una dosis de energía suministrada a la pared arterial. Los gráficos ilustran posibles señales fisiológicas registradas.

La **Figura 3A** muestra una vista en alzado de la porción distal (punta del catéter) de un único catéter de ablación de hélice de acuerdo con una realización de la presente invención en donde los electrodos **301** se colocan a intervalos de 90° a lo largo de la longitud de la hélice, en donde la bobina helicoidal **303** en sí misma es redonda, y en donde "L" designa la longitud de la porción distal, "l" designa la longitud de una vuelta de una sola bobina, "d" designa el diámetro de la punta del catéter y "D" designa el diámetro de la bobina helicoidal.

La **Figura 3B** muestra la distribución de electrodos **301** en una sola bobina completa en la hélice del catéter de ablación que se muestra en la Figura 3A.

La **Figura 3C** muestra una vista de conjunto de la porción distal de un único catéter de ablación de hélice de acuerdo con la realización mostrada en la Figura 3A desde la dirección de suministro del cable, mostrando solo la primera vuelta de la bobina con electrodos **301**.

La **Figura 3D** muestra una vista en alzado de la porción distal de un único catéter de ablación de hélice de acuerdo con una realización de la presente invención en donde los electrodos **305** se colocan a intervalos de 120° a lo largo de la longitud de la hélice, y en donde la bobina helicoidal **307** en sí misma es redonda.

La **Figura 3E** muestra la distribución de electrodos **305** en una sola bobina completa en la hélice del catéter de ablación que se muestra en la Figura 3D.

5 La **Figura 3F** muestra una vista de conjunto de la porción distal de un único catéter de ablación de hélice de acuerdo con la realización mostrada en la Figura 3D desde la dirección de suministro del cable, mostrando solo la primera vuelta de la bobina con electrodos **305**.

10 La **Figura 3G** muestra una vista en alzado de la porción distal de un único catéter de ablación de hélice de acuerdo con una realización de la presente invención en donde los electrodos **309** se colocan a intervalos de 90° a lo largo de la longitud de la hélice, y en donde la bobina helicoidal **311** en sí misma es aplanada.

15 La **Figura 3H** muestra la distribución de electrodos **309** en una sola bobina completa en la hélice del catéter de ablación que se muestra en la Figura 3G.

La **Figura 3I** muestra una vista en alzado de la porción distal de un único catéter de ablación de hélice de acuerdo con la realización de la presente invención en donde los electrodos **313** se colocan a intervalos de 120° a lo largo de la longitud de la hélice, y en donde la bobina helicoidal **315** en sí misma es aplanada.

20 La **Figura 3J** muestra la distribución de electrodos **313** en una sola bobina completa en la hélice del catéter de ablación que se muestra en la Figura 3I.

25 La **Figura 4A** muestra una vista en alzado de una porción distal de un catéter de ablación de doble hélice de acuerdo con una realización de la presente invención en donde los electrodos **417** se colocan a intervalos de 90° a lo largo de cada hélice separada, en donde las bobinas helicoidales **419** son redondas, y en donde "L" designa la longitud de la porción distal, y "l" designa la longitud de una vuelta de cada bobina helicoidal.

30 La **Figura 4B** muestra una vista de conjunto de la porción distal de un catéter de ablación de doble hélice de acuerdo con la realización mostrada en la Figura 4A desde la dirección de suministro del cable, mostrando solo la primera vuelta de cada bobina con electrodos **417**.

35 La **Figura 4C** muestra una vista en alzado de una porción distal de un catéter de ablación de doble hélice de acuerdo con una realización de la presente invención en donde los electrodos **421** están espaciados a intervalos de 120° a lo largo de la longitud de cada hélice separada, en donde las bobinas helicoidales **423** son redondas, y en donde "L" designa la longitud de la porción distal, y "l" designa la longitud de una vuelta de cada bobina helicoidal.

40 La **Figura 4D** muestra una vista de conjunto de la porción distal de un catéter de ablación de doble hélice de acuerdo con la realización mostrada en la Figura 4C desde la dirección de suministro del cable, mostrando solo la primera vuelta de cada bobina con electrodos **421**.

45 La **Figura 4E** muestra una vista en alzado de la porción distal de un catéter de ablación de doble hélice de acuerdo con una realización de la presente invención en donde los electrodos **425** están espaciados a intervalos de 90° a lo largo de cada hélice separada, y en donde las bobinas helicoidales **427** son planas.

La **Figura 4F** muestra una vista en alzado de la porción distal de un catéter de ablación de doble hélice de acuerdo con una realización de la presente invención en donde los electrodos **429** están espaciados a intervalos de 120° a lo largo de cada hélice separada, y en donde las bobinas helicoidales **431** son planas.

50 La **Figura 5A** muestra una vista en alzado de una porción distal de un catéter de ablación con globo de acuerdo con una realización de la presente invención, en donde el globo **533** está inflado, y en donde los electrodos **535** están espaciados uniformemente a intervalos a lo largo de una bobina helicoidal **537** que tiene forma redonda y se envuelve alrededor del globo.

55 La **Figura 5B** muestra una vista en alzado de una porción distal de un catéter de ablación con globo de acuerdo con una realización de la presente invención que incorpora un componente en forma de paraguas **539** que encapsula el globo **541**, en donde el globo está inflado, y en donde los electrodos **543** están espaciados a intervalos a lo largo del paraguas que encapsula el globo.

60 La **Figura 6A** muestra una vista en alzado de una porción distal de un catéter de ablación de acuerdo con una realización de la presente invención que incorpora un marco tipo paraguas de extremo cerrado **645** en donde los electrodos **647** están espaciados a intervalos a lo largo del marco tipo paraguas.

65 La **Figura 6B** muestra una vista de conjunto de la porción distal de un catéter de ablación de acuerdo con la realización como se muestra en la Figura 6A desde la dirección de suministro del cable.

La **Figura 6C** muestra una vista en alzado de una porción distal de un catéter de ablación de acuerdo con una realización de la presente invención que incorpora un marco tipo paraguas de extremo abierto **649** en donde los electrodos **651** están espaciados a intervalos a lo largo del marco tipo paraguas.

5 La **Figura 6D** muestra una vista de conjunto de la porción distal de un catéter de ablación desde la dirección de suministro del cable.

10 La **Figura 7A** muestra una vista en alzado de una porción distal de un catéter de ablación de acuerdo con una realización de la presente invención en donde un electrodo único **755** está ubicado en una punta **753** de catéter orientable.

La **Figura 7B** muestra una vista de conjunto de la porción distal de un catéter de ablación de acuerdo con la realización mostrada en la Figura 7A desde la dirección de suministro del cable, mostrando el electrodo **755**.

15 La **Figura 8** muestra la configuración experimental para experimentos agudos con cerdos utilizados en experimentos de mapeo de nervios.

20 La **Figura 9A** muestra los efectos máximo y mínimo de la estimulación de la arteria renal izquierda sobre la presión sistólica arterial (ASP). Se muestra la presión sistólica arterial (ASP, medida en mmHg) después de una estimulación eléctrica en la arteria renal izquierda (LRA); se muestran también las medidas del valor inicial, así como las respuestas máxima y mínima después de la estimulación.

25 La **Figura 9B** muestra los efectos máximo y mínimo de la estimulación de la arteria renal izquierda sobre la presión arterial diastólica (ADP). Se muestra la presión arterial diastólica (ADP, medida en mmHg) después de una estimulación eléctrica en la arteria renal izquierda (LRA); se muestran también las medidas del valor inicial, así como las respuestas máxima y mínima después de la estimulación.

30 La **Figura 9C** muestra los efectos máximo y mínimo de la estimulación de la arteria renal izquierda sobre la presión arterial media (MAP). Se muestra la presión arterial media (MAP, medida en mmHg) después de una estimulación eléctrica en la arteria renal izquierda (LRA); se muestran también las medidas del valor inicial, así como las respuestas máxima y mínima después de la estimulación.

35 La **Figura 9D** muestra los efectos máximo y mínimo de la estimulación de la arteria renal izquierda sobre la frecuencia cardíaca (HR). Se muestran los cambios máximo y mínimo en la frecuencia cardíaca después de la estimulación eléctrica de la arteria renal izquierda (LRA); medidas del valor inicial, así como también se muestran las frecuencias cardíacas máxima y mínima después de la estimulación.

40 La **Figura 10A** muestra los efectos máximo y mínimo de la estimulación de la arteria renal derecha sobre la presión arterial sistólica (ASP). Se muestra la presión sistólica arterial (ASP, medida en mmHg) después de la estimulación en la arteria renal derecha (RRA); se muestran también las medidas del valor inicial, así como las respuestas máxima y mínima después de la estimulación eléctrica.

45 La **Figura 10B** muestra los efectos máximo y mínimo de la estimulación de la arteria renal derecha sobre la presión diastólica arterial (ADP). Se muestra la presión arterial diastólica (ADP, medida en mmHg) después de una estimulación eléctrica en la arteria renal derecha (RRA); se muestran también las medidas del valor inicial, así como las respuestas máxima y mínima después de la estimulación.

50 La **Figura 10C** muestra la presión arterial media (MAP, medida en mmHg) después de una estimulación eléctrica en la arteria renal derecha (LRA); se muestran también las medidas del valor inicial, así como las respuestas máxima y mínima después de la estimulación.

55 La **Figura 10D** muestra los efectos máximo y mínimo de la estimulación de la arteria renal derecha sobre la frecuencia cardíaca (HR). Se muestran los cambios máximo y mínimo en la frecuencia cardíaca después de la estimulación eléctrica de la arteria renal derecha (RRA); se muestran también las medidas del valor inicial, así como las respuestas máxima y mínima después de la estimulación.

La **Figura 11** muestra las disminuciones en la frecuencia cardíaca una vez que se aplicaron las estimulaciones de la arteria intrarrenal a ciertas ubicaciones de la arteria renal.

60 La **Figura 12A** muestra los cambios en la presión sistólica arterial (ASP) durante cuatro ablaciones renales separadas en la arteria renal izquierda. Se muestran los cambios en la presión sistólica arterial (ASP, medida en mmHg) durante cuatro ablaciones renales separadas en la arteria renal izquierda (LRA).

65 La **Figura 12B** muestra los cambios en la presión diastólica arterial (ADP) durante cuatro ablaciones renales separadas en la arteria renal izquierda. Se muestran los cambios en la presión diastólica arterial (ADP, medida en mmHg) durante cuatro ablaciones renales separadas en la arteria renal izquierda (LRA).

La **Figura 12C** muestra los cambios en la presión arterial media (MAP) durante cuatro ablaciones renales separadas en la arteria renal izquierda. Se muestran los cambios en la presión arterial media (MAP, medida en mmHg) durante cuatro ablaciones renales separadas en la arteria renal izquierda (LRA).

5 La **Figura 12D** muestra los cambios en la frecuencia cardíaca (HR) durante cuatro ablaciones renales separadas en la arteria renal izquierda. Se muestran los cambios en la frecuencia cardíaca durante cuatro ablaciones renales separadas en la arteria renal izquierda (LRA).

10 La **Figura 13A** muestra los cambios en la presión sistólica arterial (ASP) durante cuatro ablaciones renales separadas en la arteria renal derecha. Se muestran los cambios en la presión sistólica arterial (ASP, medida en mmHg) durante cuatro ablaciones renales separadas en la arteria renal derecha (RRA).

15 La **Figura 13B** muestra los cambios en la presión diastólica arterial (ADP) durante cuatro ablaciones renales separadas en la arteria renal derecha. Se muestran los cambios en la presión diastólica arterial (ADP, medida en mmHg) durante cuatro ablaciones renales separadas en la arteria renal derecha (RRA).

20 La **Figura 13C** muestra los cambios en la presión arterial media (MAP) durante cuatro ablaciones renales separadas en la arteria renal derecha. Se muestran los cambios en la presión arterial media (MAP, medida en mmHg) durante cuatro ablaciones renales separadas en la arteria renal derecha (RRA).

25 La **Figura 13D** muestra los cambios en la frecuencia cardíaca (HR) durante cuatro ablaciones renales separadas en la arteria renal derecha. Se muestran los cambios en la frecuencia cardíaca durante cuatro ablaciones renales separadas en la arteria renal derecha (RRA).

La **Figura 14** muestra la configuración experimental para los experimentos de ablación irreversible del nervio renal.

La **Figura 15** muestra el esquema del mapa histológico para secciones de arterias renales tomadas de animales sacrificados.

30 Descripción detallada de la invención

Tenga en cuenta que, como se menciona en esta memoria descriptiva, el término "catéter" hace referencia a la longitud total de un aparato de catéter, desde la porción distal destinada a la introducción en la anatomía objetivo deseada para la ablación u otra acción, que se extiende hasta la unión donde el catéter se encuentra con el cable que une el catéter a un generador de RF. Como se hace referencia a través de esta memoria descriptiva, el término "punta de catéter" se usa para hacer referencia a la porción distal del catéter que lleva electrodos y realiza funciones estimulativa, ablativa y de mapeo dentro del cuerpo en un sitio de acción específico. El término "punta de catéter" se usa indistintamente con términos que hacen referencia a la "porción distal" de cualquier catéter citado.

40 La arquitectura del nervio renal es de suma importancia antes de que pueda realizarse una ablación exitosa; por lo tanto, la arquitectura individual del nervio renal debe ser cuidadosamente considerada o mapeada antes de que el cateterismo para la denervación se pueda lograr con éxito. La presencia de arquitectura renal aberrante o inusual, así como la variación normal en la arquitectura del nervio renal entre individuos requiere el mapeo de los nervios renales antes de la ablación. Dicho de otra forma, se requiere un mapeo de los nervios renales antes de la denervación del catéter porque los mejores lugares para la ablación son "aleatorios", en el sentido de que los mejores lugares para la ablación varían de una persona a otra y de una arteria a otra. Por lo tanto, la ablación óptima requiere identificación o mapeo de los nervios renales antes de la ablación con catéter.

50 Esta invención proporciona un sistema para localizar sitios inervados con nervios funcionales en la pared de las arterias, particularmente la arteria renal, aunque los expertos en la materia apreciarán que los nervios que inervan otras arterias o vasos en el cuerpo humano pueden localizarse usando esta invención. El sistema comprende uno o más dispositivos capaces de suministrar una dosis de energía a la pared de una arteria; uno o más sensores para recibir entradas de señales fisiológicas; uno o más dispositivos para el análisis de señales de los sensores; y uno o más indicadores o paneles capaces de mostrar los resultados del análisis.

60 La **Figura 1** representa un sistema a modo de ejemplo de acuerdo con un aspecto de la invención, en concreto, un sistema de denervación renal que utiliza la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca como parámetros fisiológicos para identificar la respuesta nerviosa. El sistema comprende uno o más dispositivos **101** para el suministro de energía a la pared arterial que se encuentra en comunicación eléctrica con una fuente de energía **102**. El sistema comprende además sensores **103** para detectar señales fisiológicas en comunicación eléctrica con el dispositivo **104** para el análisis de las señales fisiológicas. El indicador **105** en comunicación eléctrica con el dispositivo **104** muestra el resultado del análisis del dispositivo **104**. El dispositivo **101**, en forma de catéter de doble función, se muestra insertado en la arteria renal mediante un procedimiento de intervención mínimamente invasivo en esta realización. Al menos uno de los electrodos del dispositivo **101** entra en contacto con la pared arterial renal en una ubicación definida y es capaz de suministrar una dosis de energía desde la fuente de energía **102** para la estimulación o ablación de los

nervios que pueden estar inervando el área de la pared arterial con la cual el electrodo está en contacto. Los sensores **103** detectan cambios en la presión sanguínea y/o la frecuencia cardíaca a medida que se suministra energía suficiente para la estimulación o ablación nerviosa desde un electrodo en el dispositivo **101** al punto donde el electrodo está en contacto con la pared arterial. Las señales del sensor **103** se introducirán en el dispositivo **104**, que determinará digitalmente si la señal suscitada se debe a nervios simpáticos o parasimpáticos, o a la falta de los mismos. El indicador **105** mostrará entonces el resultado del análisis del dispositivo **104**.

En una realización de la invención, el dispositivo **101** es un dispositivo invasivo insertado en una arteria capaz de suministrar energía a un nervio que inerva la arteria, dando como resultado la estimulación o ablación del nervio. En otra realización, el dispositivo **101** está compuesto por dos entidades separadas, una que suministra la energía para la estimulación nerviosa y la otra para la ablación nerviosa. En una realización diferente, el dispositivo **101** es un catéter de electrodo único o un catéter de electrodos múltiples.

En una realización, La fuente de alimentación **102** suministra energía a la pared arterial a través del dispositivo **101**. En otra realización, la energía se suministra de forma remota a través del cuerpo humano mediante una fuente de energía **102** en la pared arterial sin dispositivo **101**. En una realización adicional, la fuente de alimentación **102** es una fuente de energía multicanal capaz de suministrar dosis separadas de energía de forma independiente a distintas ubicaciones en la pared arterial. En otras realizaciones, la fuente de alimentación **102** es una fuente de energía de un solo canal capaz de suministrar solo 1 dosis de energía cada vez. En otra realización, la dosificación de energía que suministrará la fuente de energía **102** es ajustable para inducir diferentes efectos en un nervio específico, tal como estimulación o ablación. En realizaciones adicionales, la energía suministrada por la fuente de energía **102** es una o más de energía eléctrica, mecánica, de ultrasonidos, radiación y térmica.

En una realización, los sensores **103** detectan señales de parámetros fisiológicos que comprenden presión sanguínea, frecuencia cardíaca, niveles bioquímicos, actividad eléctrica cardíaca, actividad muscular, actividad del nervio esquelético, potencial de acción de las células y otras reacciones medibles como resultado de lo anterior, tal como la respuesta de la pupila, electromiograma y constricción vascular. En una realización adicional, los sensores **103** detectan dichas señales externamente con o sin contacto con ninguna parte del cuerpo humano. En otra realización, los sensores **103** detectan dichas señales dentro del cuerpo humano poniéndolos en contacto con, o cerca de, la luz de interés, tal como la arteria renal o femoral o cualquier otra arteria. En aún otra realización, el sensor **103** podría ser un sensor de parte de otro equipo que se usa junto con esta invención durante el procedimiento de intervención.

En una realización, el dispositivo **104** es uno o más microcontroladores u ordenadores capaces de analizar digitalmente las señales que surgen directa o indirectamente del sensor **103**.

En una realización, el indicador **105** es uno o más paneles de visualización digital que muestran el resultado del análisis del dispositivo **104**. En otra realización, uno o más resultados de dicho análisis de múltiples ubicaciones en la pared arterial se muestran simultáneamente en el indicador **105**. En una realización adicional, el indicador **105** también muestra una o más señales fisiológicas del sensor **103**; información relacionada con la energía de la fuente de energía **102** tal como información relacionada con la corriente, la frecuencia, la tensión, la interfaz tejido-electrodo, tal como la impedancia; e información relacionada con el dispositivo **101** tal como la temperatura. En determinadas realizaciones, indicador **105** comprende un conjunto de luces de diferentes colores, cada uno de los cuales representa claramente el nervio simpático, el nervio parasimpático o sin nervio. En otras realizaciones, el indicador **105** representa el resultado del análisis del dispositivo **104** con textos, símbolos, colores, sonidos o una combinación de los anteriores.

En determinadas realizaciones, el dispositivo **4** y el indicador **5** están integrados como un solo dispositivo y, en realizaciones adicionales, tanto el dispositivo **4** como el indicador **5** están integrados en la fuente de energía **2**.

En aún otra realización, el sensor **103**, el dispositivo **104** y el indicador **105** existen independientemente del dispositivo **101** y la fuente de energía **102** de tal manera que el sensor **103**, el dispositivo **104** y el indicador **105** se pueden usar con otros métodos externos o invasivos para el suministro de energía a la pared del vaso, tal como el ultrasonido focalizado de alta intensidad.

La presente divulgación proporciona adicionalmente un método para identificar la presencia de nervios simpáticos o parasimpáticos funcionales que inervan un área seleccionada en la pared arterial basándose en los cambios en los parámetros fisiológicos inducidos por una dosis de energía. El método comprende una o más de las etapas de preparar un valor inicial de los parámetros fisiológicos a medir antes de suministrar una dosis de energía a la pared arterial; suministrar una dosis de energía a la pared arterial; detectar los cambios fisiológicos como resultado de la energía suministrada; calificar el cambio en función de un conjunto de valores empíricos predeterminados; y, basado en las calificaciones, determinar si hay nervios simpáticos o parasimpáticos funcionales en las inmediaciones del sitio de suministro de energía.

La **Figura 2** es un diagrama de flujo que ilustra las etapas del método para determinar la presencia de cualquier nervio simpático o parasimpático funcional que inerva un área seleccionada de una pared arterial.

En la **etapa 1**, las señales fisiológicas del sensor **103** son grabadas continuamente por el dispositivo **104** para producir

un valor inicial fiable que refleje cualquier cambio instantáneo en las señales.

Después, la energía es suministrada por uno de los electrodos en el dispositivo **101** al área de la pared arterial con la que este electrodo está en contacto (**Etapa 2**). El sensor **103** detecta cualquier cambio fisiológico causado por la energía suministrada, y el cambio se registra como señales que luego se envían al dispositivo **104**. (**Etapa 3**)

En la etapa 4, el dispositivo **104** determina la desviación de las señales fisiológicas del valor inicial de la etapa **1** y, en la **etapa 5**, determina el tipo de nervios que inervan el área de la pared arterial en función de la desviación de la información del valor inicial.

En una realización, las señales fisiológicas detectadas por el sensor **103** comprenden una o más de presión sanguínea, frecuencia cardíaca, niveles bioquímicos, actividad eléctrica cardíaca, actividad muscular, actividad del nervio esquelético, potencial de acción de las células y otras reacciones corporales observables como resultado de lo anterior, como la respuesta de la pupila y la constricción vascular.

En una realización, la dosis de energía suministrada en la **etapa 2** es ajustable para inducir diferentes interacciones con un nervio específico, tal como la estimulación nerviosa o la ablación nerviosa.

En determinadas realizaciones, los valores de las señales fisiológicas se miden usando otros dispositivos externos y se introducen en el dispositivo **104** antes del suministro de energía para reemplazar el valor inicial formado por el dispositivo **104**.

En una realización, los cambios en los parámetros fisiológicos se detectan durante o después del proceso de suministro de energía en la etapa **2**. En otra realización, los cambios en los parámetros fisiológicos son en forma de valores numéricos o formas de onda, En realizaciones adicionales, la desviación del valor inicial de la etapa **1** se evalúa restando el valor inicial de la etapa **1** de las señales.

En una realización, el conjunto de valores empíricamente predeterminado podría obtenerse a partir de conjuntos de datos clínicos o deducirse de la experiencia de los médicos clínicos. En algunas realizaciones, se considera que un área de la pared arterial está inervada con nervios simpáticos cuando la energía suministrada al área provoca un aumento de la frecuencia cardíaca de 10 latidos por minuto y/o un aumento de la presión sanguínea de 6 mmHg. En otras realizaciones, se considera que un área de la pared arterial está inervada con nervios parasimpáticos cuando la energía suministrada al área causa una disminución de la frecuencia cardíaca de 5 latidos por minuto y/o una disminución de la presión sanguínea de 2 mmHg.

En una realización adicional, los resultados de la **etapa 5** se mostrarán en el indicador **105**.

En un ejemplo, el método se utiliza para identificar los sitios adecuados para la ablación nerviosa en la pared arterial para alterar el barorreflejo a través de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático. En otro ejemplo, el método proporciona una indicación de si la energía de ablación se suministra con precisión a los nervios objetivo en la pared arterial. En otro ejemplo, el método se utiliza para la evaluación inmediata posterior al procedimiento de la ablación nerviosa.

La presente divulgación también proporciona catéteres especialmente diseñados con un extremo distal orientable (es decir, la punta del catéter) en formas personalizadas a la arquitectura renal, que poseen uno o más electrodos para mapear la distribución del nervio renal, realizar ablaciones renales y realizar angiografía. En determinadas realizaciones, los electrodos de tales catéteres están espaciados secuencialmente a lo largo de la punta de la sonda, donde las caras del electrodo hacen contacto con porciones segmentadas de la luz de la arteria renal. En determinadas realizaciones, la forma de la punta del catéter es una hélice única en donde la bobina de la hélice tiene forma redonda o plana (**Figuras 3A-J**). En otras realizaciones, la punta del catéter es una doble hélice en donde las bobinas de las hélices tienen forma redonda o plana (**Figuras 4A-F**). En realizaciones adicionales, la punta del catéter puede comprender un globo alrededor del cual se enrolla una bobina helicoidal, en donde hay electrodos espaciados a lo largo de la bobina helicoidal (**Figura 5A**); alternativamente, la punta del catéter puede comprender un globo alrededor del cual hay un componente paraguas que encapsula el globo, y en donde a lo largo del componente paraguas hay electrodos (**Figura 5B**). En variaciones de ambas realizaciones mostradas en la **Figura 5A y 5B**, el componente de la bobina o del paraguas puede ser de forma redonda o plana; en consecuencia, los electrodos espaciados a lo largo de la bobina o paraguas pueden ser redondos o planos, dependiendo de la forma subyacente de la bobina o paraguas.

En realizaciones adicionales, la punta del catéter puede comprender una forma de paraguas o marco con un extremo cerrado (**Figuras 6A-B**), o paraguas con un extremo abierto (**Figura 6C-D**).

En otra realización, el catéter tiene una punta de catéter orientable con un solo electrodo en su punta (**Figura 7A-B**).

En determinadas realizaciones, las puntas de catéter anteriores pueden introducirse en la arquitectura arterial para realizar las funciones de un stent.

En una realización, el diámetro de estas puntas de catéter, d , puede variar de 0,5 mm a 10 mm; la longitud de las puntas del catéter, L , puede variar de 20 mm a 80 mm; los diámetros de la bobina, D , pueden variar de 3,0 mm a 7,5 mm; las distancias entre cada bobina, l , pueden variar de 4 mm a 6 mm; el número de bobinas puede variar de 3,3 a 20; y las longitudes completamente desenrolladas de las bobinas pueden variar de 31 mm a 471 mm.

Los electrodos de los catéteres pueden activarse independientemente entre sí o pueden activarse en cualquier combinación para emitir estimulación eléctrica o energía de radiofrecuencia. Cada uno de los electrodos tiene dos funciones: suministrar estimulación eléctrica o energía de radiofrecuencia. La estimulación eléctrica se usa para identificar y mapear segmentos de la luz de la arteria renal debajo de los cuales se encuentran los nervios renales de importancia. Dicha identificación y mapeo se logra a través de la supervisión de una respuesta o respuestas fisiológicas a la estimulación eléctrica aplicada, tales como cambios en la respuesta de la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca o la actividad nerviosa simpática muscular (Schlaich et al., NEJM 2009), o derrame renal de noradrenalina (Esler et al. 2009, y Schlaich et al., J Htn. 2009), en donde los cambios en la respuesta fisiológica indican la presencia de una distribución nerviosa simpática subyacente en las inmediaciones del electrodo activado. En otra realización, los electrodos individuales de los catéteres pueden activarse en combinaciones seleccionadas por el operador médico para evaluar la respuesta fisiológica máxima y las ubicaciones consiguientes de los nervios renales subyacentes. Los electrodos de los catéteres pueden emitir no solo corriente eléctrica de fuerza suficiente para estimular el nervio renal, sino energía térmica, tal como la energía de radiofrecuencia, para extirpar el tejido del nervio renal subyacente según los resultados del mapeo del nervio renal. En otras realizaciones, los electrodos separados de los catéteres pueden activarse selectivamente para emitir energía ablativa, tal como energía de radiofrecuencia alta, en donde la elección de los electrodos activados se basa en los resultados del mapeo de los nervios. En realizaciones adicionales, basado en el mapeo de los nervios renales, se pueden utilizar técnicas ablativas que utilizan otros tipos de energía ablativa, tal como la energía láser, técnicas de ultrasonido focalizado de alta intensidad o crioblativas en las paredes de la arteria renal para extirpar los nervios renales simpáticos.

En determinadas realizaciones, estos catéteres se usan indistintamente con los generadores de radiofrecuencia existentes que se utilizan actualmente con los sistemas de catéter cardíacos existentes.

En una realización, los sistemas de catéter mencionados anteriormente pueden utilizarse con cualquier variedad de cable de guía de catéter aceptable previamente insertado en el cuerpo del paciente para guiar la punta del catéter a la ubicación deseada. También pueden usarse con dispositivos y otros instrumentos que pueden usarse para facilitar el paso de dispositivos similares dentro de los sistemas vascular cardiovascular y renal, tales como vainas y dilatadores. Cuando se requiera, los sistemas de catéter mencionados anteriormente también se pueden utilizar con un cable extractor para colocar la punta del catéter.

La presente divulgación también proporciona métodos para usar los catéteres descritos en el presente documento para mapear la distribución del nervio renal, que comprende las etapas de usar la estimulación eléctrica mientras se supervisan los cambios en las respuestas fisiológicas, tales como la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca, para mapear la distribución del nervio renal e identificar los puntos de ablación dentro de las arterias renales para la denervación ideal de los nervios renales. Estos métodos comprenden activar los electrodos independientes de los catéteres descritos para emitir una carga eléctrica para estimular el nervio renal subyacente mientras se supervisan las respuestas fisiológicas tales como la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca; La presencia de cambios en la respuesta fisiológica indica la presencia de un nervio simpático subyacente en las inmediaciones del electrodo activado y una ubicación superior para la ablación. Una aglomeración de datos de mapeo puede tomar la forma de una guía clínicamente útil que respete la distribución del nervio renal para ayudar a los médicos a realizar la ablación.

En un ejemplo, la punta de dicho catéter se mueve opcionalmente en un vaso sanguíneo de acuerdo con un protocolo especificado para hacer contacto con las porciones deseadas de la luz de la arteria renal. En una realización, el protocolo opcional para mover la punta del catéter en el método anterior comprende mover la sección de estimulación o ablación de la punta del catéter desde la mitad de la arteria renal más cerca del interior del riñón hasta la mitad de la arteria renal más cerca de la aorta y aplicar una o más estimulación eléctrica a cada una de las dos mitades.

En otro ejemplo, el protocolo opcional para mover la punta del catéter consiste en girar la sección de estimulación o ablación de la punta del catéter dentro de la arteria renal en la siguiente secuencia: (a) girar desde la pared anterior a la pared posterior de la arteria; (b) girar desde la pared posterior a la pared superior de la arteria; y (c) girar desde la pared superior a la pared inferior de la arteria, en donde cada vuelta es de 90° o menos. En una realización, se aplican una o más estimulaciones eléctricas después de cada giro de la punta del catéter dentro de la arteria renal.

En un ejemplo, la estimulación eléctrica aplicada cae dentro de los siguientes parámetros: (a) tensión de entre 2 y 30 voltios; (b) resistencia de entre 100 y 1000 ohmios; (c) corriente de entre 5 y 40 miliamperios; (d) aplicado entre 0,1 y 20 milisegundos.

La presente divulgación también proporciona un método de ablación de los nervios renales para tratar la enfermedad causada por hiperactividad sistémica del nervio renal, que comprende las etapas de: (a) aplicar el método de mapeo descrito en el presente documento para mapear los nervios renales; (b) aplicar energía de radiofrecuencia a través del catéter a porciones específicas del sitio de la luz de la arteria renal para extirpar los nervios renales mapeados; y (c)

aplicar estimulación nuevamente para evaluar la efectividad de la ablación. En realizaciones adicionales, basado en el mapeo de los nervios renales, se pueden utilizar otras técnicas de ablación generalmente conocidas en la técnica sobre las paredes de la arteria renal para extirpar los nervios simpáticos renales, por ejemplo, técnicas ablativas que utilizan otra energía ablativa tal como energía láser, ultrasonido enfocado de alta intensidad o técnicas criobláticas.

5 La presente invención proporciona un catéter adaptado para ser utilizado en un método para localizar o identificar un nervio funcional que inerva la pared de un vaso sanguíneo en un sujeto, que comprende un eje, en donde el extremo proximal de dicho eje está configurado para conectarse a una fuente de energía, y el extremo distal (punta del catéter) de dicho eje tiene la forma de una sola hélice, doble hélice o múltiples dientes que tienen uno o más electrodos.

10 En una realización, dicho catéter comprende uno o más electrodos que están configurados para emitir energía suficiente para estimular o extirpar un nervio en dicho vaso. En una realización adicional, dichos electrodos pueden activarse independientemente entre sí.

15 En una realización, dicho catéter tiene entre 1 y 2 m de longitud, en donde la punta del catéter tiene una longitud de entre 2 y 8 cm y un diámetro de entre 0,5 mm y 10 mm.

20 En una realización, dicho catéter contiene bobinas o dientes helicoidales que son sustancialmente redondos o planos, y los electrodos están espaciados a lo largo de dichas bobinas o dientes, en donde dichos electrodos están incrustados en dichas bobinas o dientes, o se encuentran en la superficie de dichas bobinas o dientes. En una realización, los dientes se vuelven a unir en el extremo distal. En aún otra realización, los electrodos están espaciados uniformemente a lo largo de dichas bobinas a 90° o 120° entre sí.

25 En una realización, dicho catéter tiene una punta de catéter que está configurada para sostener un globo inflable para llenar el espacio dentro de la bobina de dicha hélice o dientes.

30 La presente invención también proporciona un catéter para localizar o identificar un nervio funcional que inerva la pared de un vaso sanguíneo en un sujeto, que comprende las etapas de: a) insertar dicho catéter en dicho vaso sanguíneo y activar los electrodos en el catéter para suministrar energía a una o más ubicaciones en dicha pared del vaso suficiente para cambiar uno o más parámetros fisiológicos asociados con la inervación de dicho vaso por un nervio simpático o parasimpático; y b) medir dichos uno o más parámetros fisiológicos después de cada suministro de energía, y determinar el cambio de los parámetros correspondientes obtenidos sin suministro de energía a dicho recipiente; en donde la falta de cambio en dichos parámetros fisiológicos en la etapa b indica la ausencia de un nervio funcional en la ubicación de suministro de energía, un cambio significativo en dichos parámetros fisiológicos en la etapa b indica la presencia de un nervio funcional en la ubicación del suministro de energía, y la dirección del cambio en dichos parámetros fisiológicos en la etapa b determina que el nervio sea simpático o parasimpático en la ubicación del suministro de energía. Debe entenderse que la falta de cambio significa que el cambio sería considerado por un experto en la materia como insignificante o estadísticamente insignificante, y un cambio significativo significa que el cambio sería considerado por un experto en la materia como significativo o estadísticamente significativo.

40 En una realización, dicho vaso es una arteria, incluyendo una arteria renal. En una realización, el nervio funcional está relacionado con el barorreflejo. En una realización, el lugar donde se suministra la energía es un área donde se ha extirpado un nervio, en donde la falta de cambio en dichos parámetros fisiológicos en la etapa b confirma la ablación nerviosa. En otra realización, el sujeto utilizado es un animal humano o no humano. En otra realización, los parámetros fisiológicos descritos se seleccionan de presión sanguínea, frecuencia cardíaca, actividad eléctrica cardíaca, actividad muscular, actividad del nervio esquelético, potencial de acción de las células, respuesta de la pupila, electromiograma, constricción vascular y niveles de bioquímicos seleccionados de epinefrina, norepinefrina, renina-angiotensina II y vasopresina. En aún otra realización, dicha energía es ajustable y consiste en uno o más de energía eléctrica, mecánica, de ultrasonidos, radiación, óptica y térmica. En una realización, dicha energía causa estimulación nerviosa o ablación nerviosa. En otra realización, el nervio funcional es un nervio simpático o parasimpático. En aún otra realización, la energía suministrada cae dentro de los siguientes intervalos: a) tensión de entre 2 y 30 voltios; b) resistencia de entre 100 y 1000 ohmios; c) corriente de entre 5 y 40 miliamperios; y d) tiempo de aplicación entre 0,1 y 20 milisegundos.

55 En una realización, el catéter utilizado para la inserción en un vaso sanguíneo se mueve en el vaso sanguíneo en la siguiente secuencia: a) girar 90° o menos desde la pared anterior a la pared posterior de la arteria; b) girar 90° o menos desde la pared posterior a la pared superior de la arteria; y c) girar 90° o menos desde la pared superior hacia la pared inferior de la arteria.

60 Los expertos en la materia apreciarán que el sistema y el método divulgados en el presente documento pueden usarse en la ablación nerviosa de la arteria renal para alterar el barorreflejo a través de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático, pero su aplicación podría extenderse a cualquier vaso inervado en el cuerpo,

65 La invención se entenderá mejor por referencia a los Detalles Experimentales que siguen, pero los expertos en la materia apreciarán fácilmente que los ejemplos específicos son solo para fines ilustrativos y no deberían limitar el alcance de la invención que se define por las reivindicaciones que siguen a continuación.

Cabe señalar que el término de transición "que comprende", que es sinónimo de "que incluye", "que contiene" o "caracterizado por", es inclusivo o abierto y no excluye elementos o etapas del método adicionales, no citados.

5 EJEMPLO 1

Localizar nervios que inervan una pared arterial

10 Se diseñó y ejecutó un método para localizar los nervios que inervan una pared arterial mediante el examen de los cambios en los parámetros fisiológicos después de la administración de una dosis adecuada de energía en experimentos agudos con cerdos. Los objetivos de estos experimentos son:

- 15 1. Ensayar los catéteres de ablación cardíaca existentes actualmente (7F, tipo B, separación de 2-5-2 mm, catéter direccional para ablación y diagnóstico de RMT CELSIUS®, Biosense Webster, barra de diamante, CA 91765, EE.UU.) y un generador de radiofrecuencia (STOCKERT 70 RF Generator, Modelo Stockert GmbH EP-SHUTTLE ST-3205, STOCKERT GmbH, Friburgo, Alemania) para fines de mapeo y ablación del nervio renal.
- 20 2. Evaluar el mapeo del nervio renal mediante el examen de los cambios en la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca durante la emisión de estimulación eléctrica en diferentes sitios dentro de la luz de las arterias renales izquierda y derecha.
3. Determinar el intervalo seguro de energía de radiofrecuencia alta que se emitirá a las arterias renales para la ablación del nervio renal mediante el examen de los cambios visuales de las paredes arteriales renales y la histología.
4. Utilizar los cambios en la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca como índices de ablación eficiente de los nervios renales durante la ablación renal.

25 Se anestesiaron tres cerdos (peso corporal de 50-52 kg) con inyección intravenosa de pentobarbital de sodio a 15 mg/kg. Se supervisaron los parámetros fisiológicos: presión sanguínea sistólica, presión sanguínea diastólica, presión arterial media y frecuencia cardíaca. El diseño experimental y el protocolo se ilustran en la **Figura 8**.

30 El catéter de ablación utilizado en este conjunto de experimentos fue el 7F, tipo B, separación de 2-5-2 mm, catéter orientable para ablación/diagnóstico de RMT CELSIUS® (Biosense Webster, barra de diamante, CA 91765, EE. UU.) y un generador de radiofrecuencia Celsius (generador de RF STOCKERT 70, Modelo Stockert GmbH EP-SHUTTLE ST-3205, STOCKERT GmbH, Friburgo, Alemania).

35 Se midieron los valores iniciales para la presión sanguínea sistólica y diastólica media y la frecuencia cardíaca antes del suministro de energía eléctrica a diferentes áreas de la pared arterial renal. La presión sanguínea media y la frecuencia cardíaca se midieron tras 5 segundos a 2 minutos después del suministro de energía para notar cualquier efecto. Al reconocer que un cambio significativo en la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca se asocia con la estimulación nerviosa, se encontró que, aunque el segmento de la pared arterial que está inervado varía en cada animal, el método descrito en el presente documento ha localizado correctamente estas áreas en cada uno de los animales dando un mapa de las regiones inervadas en la arteria renal.

EJEMPLO 2

45 Relación entre los parámetros fisiológicos y los nervios que inervan una pared arterial

Para demostrar que la energía suministrada a diferentes ubicaciones en una pared arterial puede tener diferentes efectos sobre los parámetros fisiológicos, tales como la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca, y que esas características pueden aprovecharse para identificar el tipo de nervio que inerva una pared arterial, se suministró 50 energía eléctrica a las áreas inervadas en las paredes arteriales renales del modelo de cerdo de acuerdo con varias estrategias. En la **Tabla 1**, **Tabla 2** y **Tabla 3** se muestran parámetros detallados sobre la energía eléctrica suministrada a Cerdo n.º 1, Cerdo n.º 2 y Cerdo n.º 3, respectivamente,

En Cerdo n.º 1, tuvieron lugar cuatro estimulaciones separadas en la arteria renal izquierda y se realizaron dos 55 estimulaciones separadas en la arteria renal derecha. Como enfoques preliminares, en el lado abdominal de la arteria renal izquierda, se suministraron dos dosis separadas de energía eléctrica: una a la pared anterior y otra a la pared posterior de la arteria. En el lado del riñón de la arteria renal izquierda, se suministraron dos dosis separadas de energía eléctrica: una a la pared anterior y otra a la pared posterior de la arteria. Se observaron diferentes efectos de estas energías sobre la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca. En la arteria renal derecha, una dosis de energía 60 eléctrica fue suministrada a la arteria renal en el lado abdominal y el lado del riñón, respectivamente. Se usó la misma estrategia de estimulación para Cerdo n.º 2 y Cerdo n.º 3.

La energía eléctrica suministrada a diferentes ubicaciones en la arteria renal causó diferentes efectos sobre la presión sanguínea sistólica, la presión sanguínea diastólica, la presión sanguínea media y la frecuencia cardíaca en todos los 65 cerdos analizados. Por ejemplo, en respuesta a la energía eléctrica suministrada al riñón izquierdo, el cambio máximo en la presión sanguínea sistólica fue respectivamente de 19,5 mmHg y 29 mmHg en el Cerdo n.º 1 y el Cerdo n.º 3; El

cambio mínimo de la presión sanguínea sistólica fue respectivamente de 2 mmHg y 1 mmHg en el Cerdo n.º 1 y el Cerdo n.º 3. Sin embargo, en Cerdo n.º 2, los cambios en la presión sanguínea sistólica fueron consistentes cuando la energía eléctrica se suministró al lado de la aorta abdominal o al lado del riñón, Además, el lugar de estimulación que causó el efecto máximo o mínimo variaba de un animal a otro, indicando que la distribución de los nervios autónomos renales no es consistente entre animales. Se observaron estos fenómenos en la presión sanguínea sistólica, la presión sanguínea diastólica, la presión sanguínea media y la frecuencia cardíaca durante el suministro de energía eléctrica a la pared de la arteria renal izquierda y se resumieron adicionalmente en la **Tabla 4A, 4B, 4C y 4D**, respectivamente. Se observaron fenómenos similares en la presión sanguínea sistólica, la presión sanguínea diastólica, la presión sanguínea media y la frecuencia cardíaca durante la estimulación eléctrica en la arteria renal derecha también y se resumieron adicionalmente en la **Tabla 5A, 5B, 5C y 5D**, respectivamente.

Estos datos proporcionan una prueba conceptual para localizar e identificar los nervios que inervan una pared arterial, específicamente, que una respuesta fisiológica sustancial, en este caso, el aumento o disminución máximos en la presión sanguínea medida, estaba inducida por el suministro de energía eléctrica a través de un catéter colocado en un lugar definido donde las ramas del nervio renal están distribuidas abundantemente. Los datos promediados (media ± DT) calculados a partir de las **Tablas 4A-D** y las **Tablas 5A-D** están representados gráficamente en la **Figura 9** y la **Figura 10**, Inclusive en todas las sub-figuras.

Tabla 1
Estimulación del nervio renal para el mapeo

Cerdo n.º 1

Arteria renal	Sitio de estimulación		Parámetros de estimulación
Izquierda	Lado del riñón	Pared anterior	15 V; 0,4 ms; 400 ohmios; 17 mA
		Pared posterior	15 V; 0,4 ms; 400 ohmios; 28 mA
	Lado de la aorta abdominal	Pared anterior	15 V; 0,2 ms; 400 ohmios; 28 mA
		Pared posterior	15 V; 0,2 ms; 540 ohmios; 28 mA
Derecha	Lado del riñón		15 V; 0,2 ms; 600 ohmios; 25 mA
	Lado de la aorta abdominal		15 V; 0,2 ms; 520 ohmios; 25 mA

Tabla 2
Estimulación del nervio renal para el mapeo

Cerdo n.º 2

Arteria renal	Sitio de estimulación	Parámetros de estimulación
Izquierda	Lado del riñón	15 V; 0,2 ms; 580 ohmios; 26 mA
	Lado de la aorta abdominal	15 V; 0,2 ms; 480 ohmios; 28 mA
Derecha	Lado del riñón	15 V; 0,2 ms; 520 ohmios; 28 mA
	Lado de la aorta abdominal	15 V; 0,2 ms; 500 ohmios; 28 mA

Tabla 3
Estimulación del nervio renal para el mapeo

Cerdo n.º 3

Arteria Renal	Sitio de estimulación	Parámetros de estimulación
Izquierda	Lado del riñón	15 V; 9,9 ms; 800 ohmios; 28 mA
	Lado de la aorta abdominal	15 V; 9,9 ms; 800 ohmios; 28 mA
Derecha	Lado del riñón	15 V; 9,9 ms; 800 ohmios; 28 mA
	Lado de la aorta abdominal	15 V; 9,9 ms; 800 ohmios; 28 mA

Tabla 4A

Cambios en la presión sanguínea sistólica (SBP) durante la estimulación eléctrica en la arteria renal izquierda								
Estimulación renal izquierda								
SBP	Respuestas máximas (mmHg)				Respuestas mínimas (mmHg)			
Animal n.º	Valor inicial	Máximo	Δ	Lugar de estimulación	Valor inicial	Mínimo	Δ	Lugar de estimulación
Cerdo 1	131,5	151	19,5	Lado AO	140	142	2	Lado renal
Cerdo 2	155	159	4	Lado renal	155	159	4	Lado AO
Cerdo 3	173	202	29	Lado renal	169	170	1	Lado AO
Promedio	153,2	170,7	17,5		154,7	157,0	2,3	
DT	20,8	27,4	12,6		14,5	14,1	1,5	

Tabla 4B

Cambios en la presión sanguínea diastólica (DBP) durante la estimulación eléctrica en la arteria renal izquierda								
Estimulación renal izquierda								
DBP	Respuestas máximas (mmHg)				Respuestas mínimas (mmHg)			
Animal n.º	Valor inicial	Máximo	Δ	Lugar de estimulación	Valor inicial	Mínimo	Δ	Lugar de estimulación
Cerdo 1	99	108	9	Lado AO	116	117	1	Lado renal
Cerdo 2	112	115	3	Lado renal	114	116	2	Lado AO
Cerdo 3	119	139	20	Lado renal	110	115	5	Lado AO
Promedio	110,0	120,7	10,7		113,3	116,0	2,7	
DT	10,1	16,3	8,6		3,1	1,0	2,1	

Tabla 4C

Cambios en la presión arterial media (MAP) durante la estimulación eléctrica en la arteria renal izquierda								
Estimulación renal izquierda								
MAP	Respuestas máximas (mmHg)				Respuestas mínimas (mmHg)			
Animal n.º	Valor inicial	Máximo	Δ	Lugar de estimulación	Valor inicial	Mínimo	Δ	Lugar de estimulación
Cerdo 1	112,5	125	12,5	Lado AO	123	128	5	Lado renal
Cerdo 2	130	133	3	Lado renal	131	132	1	Lado AO
Cerdo 3	141	158	17	Lado renal	136	138	2	Lado AO
Promedio	127,8	138,7	10,8		130,0	132,7	2,7	
DT	14,4	17,2	7,1		6,6	5,0	2,1	

Tabla 4D

Cambios en la frecuencia cardíaca (HR) durante la estimulación eléctrica en la arteria renal izquierda								
Estimulación renal izquierda								
HR	Respuestas máximas (mmHg)				Respuestas mínimas (mmHg)			
Animal n.º	Valor inicial	Máximo	Δ	Lugar de estimulación	Valor inicial	Mínimo	Δ	Lugar de estimulación
Cerdo 1	150	151	1	Lado renal	140	130	-10	Lado renal
Cerdo 2	126	132	6	Lado AO	132	120	-12	Lado renal
Cerdo 3	138	142	4	Lado renal	159	150	-9	Lado AO
Promedio	138,0	141,7	3,7		143,7	133,3	-10,3	
DT	12,0	9,5	2,5		13,9	15,3	1,5	

Tabla 5A

Cambios en la presión sanguínea sistólica (SBP) durante la estimulación eléctrica en la arteria renal derecha								
Estimulación renal derecha								
SBP	Respuestas máximas (mmHg)				Respuestas mínimas (mmHg)			
Animal n.º	Valor inicial	Máximo	Δ	Lugar de estimulación	Valor inicial	Mínimo	Δ	Lugar de estimulación
Cerdo 1	151,5	156	4,5	Lado renal	155	158	3	Lado AO
Cerdo 2	153	166	13	Lado renal	157	162	5	Lado AO
Cerdo 3	154	167	13	Lado renal	157	162	5	Lado AO
Promedio	152,8	163,0	10,2		156,3	160,7	4,3	
DT	1,3	6,1	4,9		1,2	2,3	1,2	

Tabla 5B

Cambios en la presión sanguínea diastólica (DBP) durante la estimulación eléctrica en la arteria renal derecha								
Estimulación renal derecha								
DPB	Respuestas máximas (mmHg)				Respuestas mínimas (mmHg)			
Animal n.º	Valor inicial	Máximo	Δ	Lugar de estimulación	Valor inicial	Mínimo	Δ	Lugar de estimulación
Cerdo 1	111,5	113	1,5	Lado renal	113	113	0	Lado AO
Cerdo 2	113	119	6	Lado renal	114	117	3	Lado AO
Cerdo 3	110	113	3	Lado renal	112	110	-2	Lado AO
Promedio	111,5	115,0	3,5		113,0	113,3	0,3	
DT	1,5	3,5	2,3		1,0	3,5	2,5	

Tabla 5C

Cambios en la presión arterial media (MAP) durante la estimulación eléctrica en la arteria renal derecha								
Estimulación renal derecha								
MAP	Respuestas máximas (mmHg)				Respuestas mínimas (mmHg)			
Animal n.º	Valor inicial	Máximo	Δ	Lugar de estimulación	Valor inicial	Mínimo	Δ	Lugar de estimulación
Cerdo 1	130	130	0	Lado AO	131	130	-1	Lado renal
Cerdo 2	130	141	11	Lado renal	132	135	1	Lado AO
Cerdo 3	127	130	3	Lado renal	130	131	1	Lado AO
Promedio	129,0	133,7	4,7		131,0	132,0	1,0	
DT	1,7	6,4	5,7		1,0	2,6	2,0	

Tabla 5D

Cambios en la frecuencia cardíaca (HR) durante la estimulación eléctrica en la arteria renal derecha								
Estimulación renal derecha								
HR	Respuestas máximas (latidos/min)				Respuestas mínimas (latidos/min)			
Animal n.º	Valor inicial	Máximo	Δ	Lugar de estimulación	Valor inicial	Mínimo	Δ	Lugar de estimulación
Cerdo 1	141	146	5	Lado AO	144	135	-9	Lado renal
Cerdo 2	135	147	12	Lado renal	120	117	-3	Lado AO
Cerdo 3	129	135	6	Lado renal	126	123	-3	Lado AO
Promedio	135,0	142,7	7,7		130,0	125,0	-5,0	
DT	6,0	6,7	3,8		12,5	9,2	3,5	

Tabla 6
Posibles efectos de la estimulación de los nervios renales

Publicación	Modelo animal	Cambio en la presión sanguínea cuando se estimula el nervio renal	Cambio en la frecuencia cardíaca cuando se estimula el nervio renal
Ueda, H., Uchida, Y y Kamisaka, K. <i>"Mechanism of the Reflex Depressor Effect by Kidney in Dog"</i> , Jpn. Heart J., 1967, 8(6): 597-606.	Perro	disminución	No aplica
Reacham WS y Kunze DL, <i>"Renal Receptors Evoking a Spinal Vasometer Reflex"</i> , J. Physiol., 1969, 201 (1): 73-85	Gato	disminución	No aplica
Aars, H.; Akre, S <i>"Reflex Changes in Sympathetic Activity and Arterial Blood Pressure Evoked by Afferent Stimulation of the Renal Nerve"</i> . Acta Physiol. Scand., 1970, 78, (2): 184-188.	Conejo	disminución	No aplica
Ma G y Ho SY, <i>"Hemodynamic Effects of Renal Interoreceptor and Afferent Nerve Stimulation in Rabbit"</i> , Acta Physiol. Sinica, 1990, 42 (3): 262-268	Conejo	disminución	Disminución
Lu, M, Wei SG Chai, XS, <i>"Effect of Electrical Stimulation of Afferent Renal Nerve on Arterial Blood Pressure, Heart Rate and Vasopressin in Rabbits"</i> , Acta physiol. Sinica, 1995, 47, (5): 471-477.	Conejo	disminución	Disminución

- 5 Entre todos los experimentos de estimulación realizados en cerdos de acuerdo con el protocolo descrito anteriormente, ciertas ubicaciones en la pared arterial renal condujeron a disminuciones significativas en la frecuencia cardíaca sin causar cambios en la presión sanguínea o el cambio en la presión sanguínea es mínimo en comparación con la disminución en la frecuencia cardíaca (**Figura 11**). A menudo se registraron ligeras disminuciones en la presión sanguínea, en especial, la presión sanguínea diastólica. De los 56 puntos de datos que incluyen los 4 parámetros fisiológicos evaluados en los experimentos, hubo al menos 1 punto de datos de cada parámetro fisiológico que respondió con la dosis de energía mediante una caída o un cambio inexistente/insignificante en el valor; esto representó más del 23 % de los puntos de datos en este experimento. Estos cambios fisiológicos distintivos en respuesta a las estimulaciones parecen indicar que los nervios que inervan estas ubicaciones son de naturaleza parasimpática y son diferentes de los nervios simpáticos que inervan las ubicaciones que dan como resultado aumentos en la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca tras la estimulación. La **Tabla 6** resumió el efecto de suministrar una dosis adecuada de energía al nervio renal aferente en diferentes estudios con modelos animales de perros, gatos y conejos. Junto con esta invención, los estudios en la **Tabla 6** habían demostrado que no es raro inducir efectos similares a la actividad parasimpática cuando se administra una dosis adecuada de energía a los nervios que inervan el riñón. Dicho de otra forma, hay una indicación de que, en el circuito neural de la arteria renal, existen nervios que pueden inducir actividad parasimpática en lugar de actividad simpática y, por lo tanto, no deben ser extirpados cuando se tratan enfermedades relacionadas con la presión sanguínea.

EJEMPLO 3

25 **Asegurar que la energía se dirija a un nervio objetivo durante la ablación**

- Después de los estudios para localizar e identificar nervios en una pared arterial, también se suministraron energías a la dosis adecuada para las ablaciones a los puntos inervados en la pared arterial renal de los mismos cerdos. Se suministraron cuatro ablaciones a las arterias renales izquierda y derecha comenzando desde el lado del riñón y moviéndose hacia el lado de la aorta abdominal en el orden de movimiento desde la anterior, a la posterior, a la superior y luego a la pared inferior; cada ablación estaba a ≤ 5 mm de distancia de la ubicación de la ablación anterior y la cabeza del electrodo (punta del catéter) del catéter de ablación se giró 90 grados después de cada ablación. Basado en la bibliografía (Krum 2009, 2010), se debe usar un bajo nivel de energía (5-8 vatios) para la ablación renal; por lo tanto, se usaron 5 vatios y 8 vatios para la ablación renal. Para la ablación de la arteria renal izquierda, el nivel de energía aplicado fue de 5 vatios y el tiempo de ablación fue de 120 segundos; para la arteria renal derecha, el nivel de energía de ablación aplicado fue de 8 vatios y la duración del tiempo fue de 120 segundos. Se midió que la

temperatura en el sitio de ablación era de 40 °C a 50 °C. Los parámetros fisiológicos: presión sanguínea sistólica, presión sanguínea diastólica, presión arterial media y frecuencia cardíaca se examinaron durante las ablaciones. Los datos mostraron claramente que la ablación en diferentes lugares dentro de la arteria renal dio como resultado diferentes cambios en la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca, demostrando aún más que los cambios en los parámetros fisiológicos, tales como la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca, pueden usarse como indicadores para un suministro preciso de energía de ablación a un nervio objetivo y proporcionar evidencia adicional de que la distribución de los nervios en la pared arterial varía de un caso a otro.

Los cambios en la presión sanguínea sistólica, la presión sanguínea diastólica, la presión arterial media y la frecuencia cardíaca durante cuatro ablaciones renales separadas en las arterias renales del riñón izquierdo se resumieron en las **Figuras 12A, 12B, 12C y 12D**, respectivamente. Los cambios en la presión arterial sistólica y diastólica, la presión arterial media y la frecuencia cardíaca durante cuatro ablaciones renales separadas en las arterias renales del riñón derecho se resumieron en las **Figuras 13A, 13B, 13C y 13D**, respectivamente.

EJEMPLO 4

Resultados experimentales de la ablación irreversible del nervio renal

Este conjunto de experimentos implica métodos para determinar el perfil de seguridad de los niveles de energía utilizados en los catéteres de ablación cardíaca existentes en la denervación de los nervios renales. La **Figura 14** describe los detalles de este experimento.

El catéter de ablación utilizado en este conjunto de experimentos fue el 7F, tipo B, separación de 2-5-2 mm, catéter orientable para ablación/diagnóstico de RMT CELSIUS® (Biosense Webster, barra de diamante, CA 91765, EE. UU.) y un generador de radiofrecuencia Celsius (generador de RF STOCKERT 70, Modelo Stockert GmbH EP-SHUTTLE ST-3205, STOCKERT GmbH, Friburgo, Alemania). Se utilizaron cuatro cerdos en el estudio.

Los niveles de energía utilizados para las ablaciones aplicadas fueron los siguientes: Ablación de la arteria renal derecha, 8 W, 120 s; Ablación de la arteria renal izquierda 16 W, 120 s (n = 3), Ablación de la arteria renal derecha, 16 W, 120 s; Ablación de la arteria renal izquierda, 8 W, 120 s (n = 3).

Los cerdos se anestesiaron y se realizaron 4-5 ablaciones renales para cada arteria renal (derecha e izquierda) por separado. La angiografía renal se realizó antes y después de la ablación para examinar la permeabilidad de las arterias renales. A los cerdos se les permitió recuperarse de los procedimientos. Para determinar los niveles de seguridad de la energía de ablación, un cerdo (arteria renal derecha, 16 W, 120 s; ablación de la arteria renal izquierda, 8 W, 120 s) se terminó para la evaluación de lesiones agudas debido a dos niveles diferentes de energía de ablación. Doce semanas después del procedimiento de ablación, se realizó angiografía en los animales para ambas arterias renales. Después de esto, se sacrificaron los animales y se examinaron las arterias renales y los riñones en busca de anomalías visibles; se tomaron fotografías con las arterias renales intactas y abiertas, con ambos riñones abiertos longitudinalmente. Se recogieron muestras de ambas arterias renales para estudios histológicos adicionales de acuerdo con los mapas histológicos mostrados en la **Figura 15**.

EJEMPLO 5

Diseños de catéteres de mapeo renal

Se divulgan a continuación nuevos catéteres diseñados con funciones de estimulación, mapeo, ablación y angiografía.

El aparato de catéter comprende un catéter alargado que tiene una punta de catéter en el extremo distal que, una vez insertado, está destinado a permanecer en una posición estática dentro de la arquitectura vascular renal; un extremo proximal; y una pluralidad de electrodos de ablación. En una realización, los electrodos de ablación están espaciados uniformemente a lo largo de la punta alargada del catéter. La pluralidad de estos electrodos de ablación están separados del extremo proximal y del extremo distal de la punta alargada del catéter por segmentos eléctricamente no conductores. En una realización, el primer electrodo en el lado de la punta del catéter o en el lado del extremo del catéter se puede usar como referencia de estimulación para cualquier otro electrodo para suministrar estimulación eléctrica; alternativamente, se puede utilizar cualquiera de estos electrodos como referencia para otros electrodos.

En una realización, la punta alargada del catéter tiene forma helicoidal.

En otra realización, uno o más cables conductores están acoplados y suministran corriente eléctrica directa o alterna a la pluralidad de electrodos a través de uno o más cables conductores. Un controlador está configurado para controlar la corriente eléctrica a la pluralidad de electrodos de manera independiente o simultánea mientras la punta del catéter permanece en una posición estática en la arteria renal.

En otra realización, uno o más cables conductores están acoplados y suministran energía de radiofrecuencia (RF) a la pluralidad de electrodos, siendo la energía de RF energía de RF unipolar o energía de RF bipolar. Un generador de

radiofrecuencia suministra energía a través de uno o más cables conductores a la pluralidad de electrodos. Un controlador está configurado para controlar la fuente de energía para suministrar energía a la pluralidad de electrodos de manera independiente, de manera secuencial o simultánea mientras la punta del catéter permanece en una posición estática en la arteria renal.

5 La energía de RF enviada a los electrodos puede controlarse de modo que los electrodos solo generen impulsos de energía eléctrica de bajo nivel para estimular simplemente el tejido nervioso subyacente y, en particular, el tejido del nervio renal. Alternativamente, la energía de RF enviada a los electrodos puede controlarse de modo que los
10 electrodos generen mayores impulsos de energía eléctrica para extirpar el tejido nervioso subyacente y, en particular, el tejido del nervio renal. La punta del catéter y, en particular, los electrodos, están diseñados para permanecer en contacto con la luz de la arteria renal, en el mismo lugar, durante la estimulación y la ablación.

En otra realización, el catéter puede utilizarse con generadores de radiofrecuencia utilizados actualmente en la práctica de la ablación del tejido cardíaco. Estos generadores de radiofrecuencia pueden incluir, pero no se limitan
15 necesariamente a los producidos actualmente por Medtronic, Cordis/Johnson & Johnson, St. Jude Medical y Biotronic.

Las realizaciones a modo de ejemplo de la invención, como se describe en mayor detalle a continuación, proporcionan aparatos para la denervación del nervio renal

20 Las **Figuras 3 a 7** son ejemplos e ilustraciones de estos catéteres y electrodos de ablación. Se muestran vistas en alzado, en sección transversal y de conjunto de una porción distal de la punta del catéter de ablación de acuerdo con diversas realizaciones de la presente invención.

En una realización, el catéter tiene una punta alargada de forma helicoidal. Una pluralidad de electrodos está
25 espaciada uniformemente desde su colocación en el extremo proximal de la punta del catéter a través del extremo distal de la punta del catéter mediante segmentos eléctricamente no conductores.

En determinadas realizaciones, la punta del catéter del catéter de ablación comprende una sola hélice; en otras, está
30 compuesta de una doble hélice. La bobina o bobinas de la hélice o hélices de la punta del catéter pueden ser redondas o planas. Los electrodos pueden colocarse uniformemente a lo largo de las bobinas; por ejemplo, pueden separarse 60°, 90° o 120°, pero pueden colocarse en otras conformaciones o estar separados por diferentes grados.

En una realización, los electrodos pueden ser planos y tener una forma rectangular o cuadrada, si la bobina de una
35 hélice es plana. Alternativamente, los electrodos pueden ser redondos y/o estar integrados en la hélice si la bobina es redonda. En otra realización, la punta del catéter tiene una longitud de 2,0 cm a 8,0 cm y un diámetro de 0,5 mm a 10,0 mm; los diámetros de la bobina pueden variar de 3,0 mm a 7,5 mm; las distancias de cada bobina pueden variar de 4 mm a 6 mm; y las longitudes completamente desenrolladas de las bobinas pueden variar de 31 mm a 471 mm; la longitud total del catéter es de 1 m a 2,0 m.

En otra realización, la punta del catéter del catéter de ablación comprende un sistema de catéter con globo. En una
40 realización, los electrodos están espaciados uniformemente a intervalos a lo largo de una bobina helicoidal de forma redonda o plana y envueltos alrededor del globo; en otras realizaciones, los electrodos están espaciados a lo largo de un aparato de marco tipo paraguas que es de forma redonda o plana, y envueltos a lo largo del globo. En determinadas realizaciones, el aparato de marco tipo paraguas tiene un extremo abierto y en otros, un extremo cerrado. Los
45 electrodos entrarán en contacto con la arquitectura renal al inflarse el aparato con globo. En una realización, la punta del catéter tiene una longitud de 2,0 cm a 8,0 cm y un diámetro de 0,5 mm a 10,0 mm cuando el globo no está inflado; los diámetros de la bobina pueden variar de 3,0 mm a 8 mm; las distancias de cada bobina pueden variar de 4 mm a 6 mm; el número de bobinas puede variar de 3,3 a 20; y las longitudes completamente desenrolladas de las bobinas pueden variar de 31 mm a 471 mm. La longitud total del catéter es de 1 m a 2,0 m.
50

En una realización, el diámetro de la punta del catéter cuando se infla el globo puede variar de 0,5 mm a 10 mm. El diámetro de la bobina alrededor del globo puede variar de 3 mm a 10 mm y el diámetro de un globo completamente inflado es de 3 mm a 10 mm.

55 La invención también puede comprender una punta de catéter que tiene forma de tubo, cilíndrico y autoexpandible, con tamaños ajustables. Los materiales utilizados para estas puntas de catéter pueden comprender, en determinadas realizaciones, una aleación de níquel-titanio (nitinol).

En un ejemplo, se proporciona una modulación del nervio renal y procesos de ablación (en el riñón izquierdo, el riñón
60 derecho, o ambos) que comprende la inserción de uno de los catéteres descritos anteriormente en la arteria renal izquierda (LRA) o la arteria renal derecha (RRA) seguido de un mapeo del nervio renal como se ha descrito sustancialmente anteriormente, seguido de la ablación dirigida por electrodos individuales.

En una realización, la estimulación nerviosa se lleva a cabo mediante la aplicación de los siguientes parámetros:
65 0,1 ms-20 ms, 2 V-30 V, 5 mA-40 mA y 100 Ohm-1000 Ohm. En una realización, la ablación del nervio se lleva a cabo mediante la aplicación de los siguientes parámetros: menos de 12 vatios y 30 segundos - 180 segundos.

REFERENCES

1. Aars, H. y Akre, S., (1970), Reflex Changes in Sympathetic Activity and Arterial Blood Pressure Evoked by Afferent Stimulation of the Renal Nerve, *Acta Physiol. Scand.*, 78 (2): 184-188
2. Beacham, W.S. y Kunze, D.L., (1969), Renal Receptors Evoking a Spinal Vasomotor Reflex, *J. Physiol.*, 201 (1): 73-85
3. Campese, V.M., Kogosov, E., (Abril 1995), Renal afferent denervation prevents hypertension in rats with chronic renal failure, *25(4 Pt. 2): 878-882.*
4. Campese, V.M., y Krol, E., (Junio 2002), Neurogenic factors in renal hypertension, *Current Hypertension Reports*, 4(3):256-260.
5. Converse, R.L. Jr., Jacobsen, T.N., Toto, R.D., Jost, C.M., Cosentino, F., Fouad-Tarazi, F., Victor, R.G., (Diciembre 1992) Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure, *New England Journal of Medicine*, 327(27): 1912-1918.
6. DiBona, Gerald F. y Ulla C. Kopp, (Enero 1997), Neural Control of Renal Function, *Physiological Reviews*, 77(1): 75-197.
7. DiBona, G.F. (2003), Neural control of the kidney: past, present and future, *Hypertension*, 41: 621-624.
8. Esler, M., Jennings, G., Lambert, G., Meredith, I., Home, M., Eisenhofer, G., (Octubre 1990) Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: source, fate, and functions, *Physiological Reviews*, 70(4):963-985.
9. Esler, M., Schlaich, M., Sobotka, P. et al., (2009) Catheter-based renal denervation reduces total body and renal noradrenaline spillover and blood pressure in resistant hypertension, *Journal of Hypertension*, 27(supl. 4):s167.
10. Esler, M. et al., (4 de diciembre de 2010), Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomized controlled study, *The Lancet*, 376: 1903-1909.
11. Krum, H., Schlaich, M., Whitbourn, R., Sobotka, P.A., Sadowski, J., Krzysztof, Bartus, K., Kapelak, B., Walton, A., Sievert, H., Thambar, S., Abraham, W.T., y Esler, M., (Abril 2009), Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study, *The Lancet*, 373(9671):1275-1281.
12. Lu, M., Wei, S.G. y Chai, X.S., (1995), Effect of Electrical Stimulation of Afferent Renal Nerve on Arterial Blood Pressure, Heart Rate and Vasopressin in Rabbits, *Acta Physiol. Sinica*, 47 (5): 471-477.
13. Ma, G. and Ho, S.Y., (1990), Hemodynamic Effects of Renal Interoreceptor and Afferent Nerve Stimulation in Rabbit, *Acta Physiol. Sinica*, 42 (3): 262-268.
14. Mahfoud, F., Schlaich, M., Kindermann, I., Ukena, C., Cremers, B., Brandt, M.C., Hoppe, U.C., Vonend, O., Rump, L.C., Sobotka, P.A., Krum, H., Esler, M., y Böhm, M., (10 de mayo de 2011), Effect of Renal Sympathetic Denervation on Glucose Metabolism in Patients With Resistant Hypertension: A Pilot Study, *Circulation* 123(18): 1940-1946.
15. Medical devices: pág. 1-2, 22 de febrero de 2012
16. Schlaich, M.P., Sobotka, P.A., Krum, H., Lambert, E., y Esler, M.D., (27 de agosto de 2009), *New England Journal of Medicine*, 36(9): 932-934.
17. Schlaich, M.P., Krum, H., Whitbourn, R. et al., (2009), A novel catheter based approach to denervate the human kidney reduces blood pressure and muscle sympathetic nerve activity in a patient with end stage renal disease and hypertension. *Journal of Hypertension*, 27(supl. 4):s154.
18. Smithwick, R.H., y Thompson, J.E., (15 de agosto de 1953), Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. *J Am Med Association*, 152(16):1501-1504.
19. Talenfeld, A.D., Schwowe, R.B., Alper, H.J., Cohen, E.I., y Lookstein, R.A., (Junio 2007), MDCT Angiography of the Renal Arteries in Patients with Atherosclerotic Renal Artery Stenosis: Implications for Renal Artery Stenting with Distal Projection, *American Journal of Roentgenology*, 188: 1652-1658.
20. Ueda, H., Uchida, Y., y Kamisaka, K., (1967), Mechanism of the Reflex Depressor Effect by Kidney in Dog, *Jpn. Heart J.*, 8 (6): 597-606.
21. Valente, J.F., Dreyer, D.R., Breda, M.A., Bennett, W.M., (Enero 2001), Laparoscopic renal denervation for intractable ADPKD-related pain. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 16(1): 160.
22. Vigilance D.W., Mutrie C.J., Yi G.H., Yu K., Guo A., Gelfand M., Smith C.R., Oz M.C., Levin H., Wang J., (2005), A novel approach to increase total urine output in acute heart failure: unilateral renal nerve blockade. *Journal of the American College of Cardiology Supplement* 2005, 45(3):166A.
23. Wang, J., Mapping sympathetic nerve distribution for renal ablation and catheters for the same, solicitud de patente de EE. UU. N.º 2011/0306851 A1, presentada el 26 de agosto de 2011.
24. Ye, S., Zhong, H., Yanamadala, V., Campese, V.M., (Agosto 2002), Renal injury caused by intrarenal injection of phenol increases afferent and efferent sympathetic nerve activity, *American Journal of Hypertension*, 15(8): 717-724.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema para localizar e identificar los nervios que inervan la pared de una arteria renal que comprende:
- 5 - un catéter (101) que tiene un electrodo configurado para entrar en contacto con la pared arterial renal y configurado para suministrar una dosis de energía proveniente de una fuente de energía (102) a la pared arterial renal suficiente para estimular un nervio que inerva dicha arteria renal;
- 10 - uno o más sensores (103) configurados para detectar una o más señales fisiológicas asociadas con la inervación de dicha arteria renal a medida que se suministra energía suficiente para la estimulación nerviosa desde dicho electrodo, en donde dichas señales fisiológicas son presión sanguínea y/o frecuencia cardíaca, **caracterizado por que** el sistema está configurado para localizar e identificar nervios parasimpáticos y simpáticos que inervan la pared de la arteria renal y además comprende:
- 15 - un dispositivo (104) para el análisis de las señales fisiológicas en comunicación eléctrica con el uno o más sensores (103), estando configurado el dispositivo (104) para el análisis de las señales fisiológicas para determinar digitalmente si la señal fisiológica suscitada se debe a nervios simpáticos o parasimpáticos, o a la falta de los mismos,
- un indicador (105) en comunicación eléctrica con el dispositivo de análisis (104) y configurado para mostrar el resultado del análisis desde el dispositivo (104) para el análisis de señales fisiológicas.
- 20 2. El sistema de la reivindicación 1, en donde el dispositivo (104) para el análisis de las señales fisiológicas está configurado para determinar una desviación de las señales fisiológicas con respecto a un valor inicial y para determinar el tipo de nervios que inervan el área en la pared arterial en función de la desviación con respecto a la información del valor inicial.
- 25 3. El sistema de la reivindicación 1, en donde el dispositivo (104) para el análisis de las señales fisiológicas es uno o más microcontroladores u ordenadores capaces de analizar digitalmente las señales que surgen del sensor (103).
4. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde se considera que un área en la pared arterial está inervada con nervios simpáticos cuando la energía suministrada al área provoca un aumento de la frecuencia cardíaca de 10 latidos por minuto y/o un aumento de la presión sanguínea de 6 mmHg; o
- 30 en donde se considera que un área en la pared arterial está inervada con nervios parasimpáticos cuando la energía suministrada al área provoca una disminución de la frecuencia cardíaca de 5 latidos por minuto y/o una disminución de la presión sanguínea de 2 mmHg.
- 35 5. El sistema de la reivindicación 1, en donde dicho catéter (101) está configurado además para suministrar energía ablativa seleccionada de un grupo que consiste en energías de radiofrecuencia, mecánica, de ultrasonidos, radiación, óptica y térmica.
- 40 6. El sistema de la reivindicación 1, en donde el indicador (105) comprende un conjunto de luces de diferentes colores, cada una de las cuales representa claramente el nervio simpático, el nervio parasimpático o sin nervio.
7. El sistema de la reivindicación 1, en donde el indicador (105) está configurado para representar el resultado del análisis del dispositivo (104) con textos, símbolos, colores, sonidos o una combinación de los anteriores.
- 45 8. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde dicho catéter (101) comprende un eje que tiene un extremo proximal y un extremo distal, en donde el extremo proximal de dicho eje está configurado para ser conectado a la fuente de alimentación (102), y el extremo distal o la punta del catéter de dicho eje tienen la forma de una sola hélice, una doble hélice o múltiples dientes que tienen uno o más electrodos.
- 50 9. El sistema de la reivindicación 8, en donde dichos uno o más electrodos de dicho catéter (101) pueden activarse independientemente entre sí.
10. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones 8-9, en donde todo el catéter (101) tiene entre 1 y 2 m de longitud, la punta del catéter mide entre 2 y 8 cm de longitud y entre 0,5 mm y 10 mm de diámetro.
- 55 11. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones 8-10, en donde dicha hélice o dichos dientes comprenden bobinas, y dichos uno o más electrodos están espaciados a lo largo de dicha bobina o dichos dientes, en donde dicho uno o más electrodos están incrustados en dicha bobina o dichos dientes, o se encuentran en la superficie de dicha bobina o dichos dientes.
- 60 12. El sistema de la reivindicación 11, en donde dicho uno o más electrodos están espaciados uniformemente a lo largo de la longitud de dicha bobina a 90° o 120° entre sí.
- 65 13. El sistema de la reivindicación 11, en donde la punta del catéter está configurada para sostener un globo inflable para llenar el espacio dentro de la bobina de dicha hélice o dichos dientes.

14. El sistema de una cualquiera de las reivindicaciones 8-13, en donde dichos dientes se vuelven a unir en el extremo distal.

Figura 1

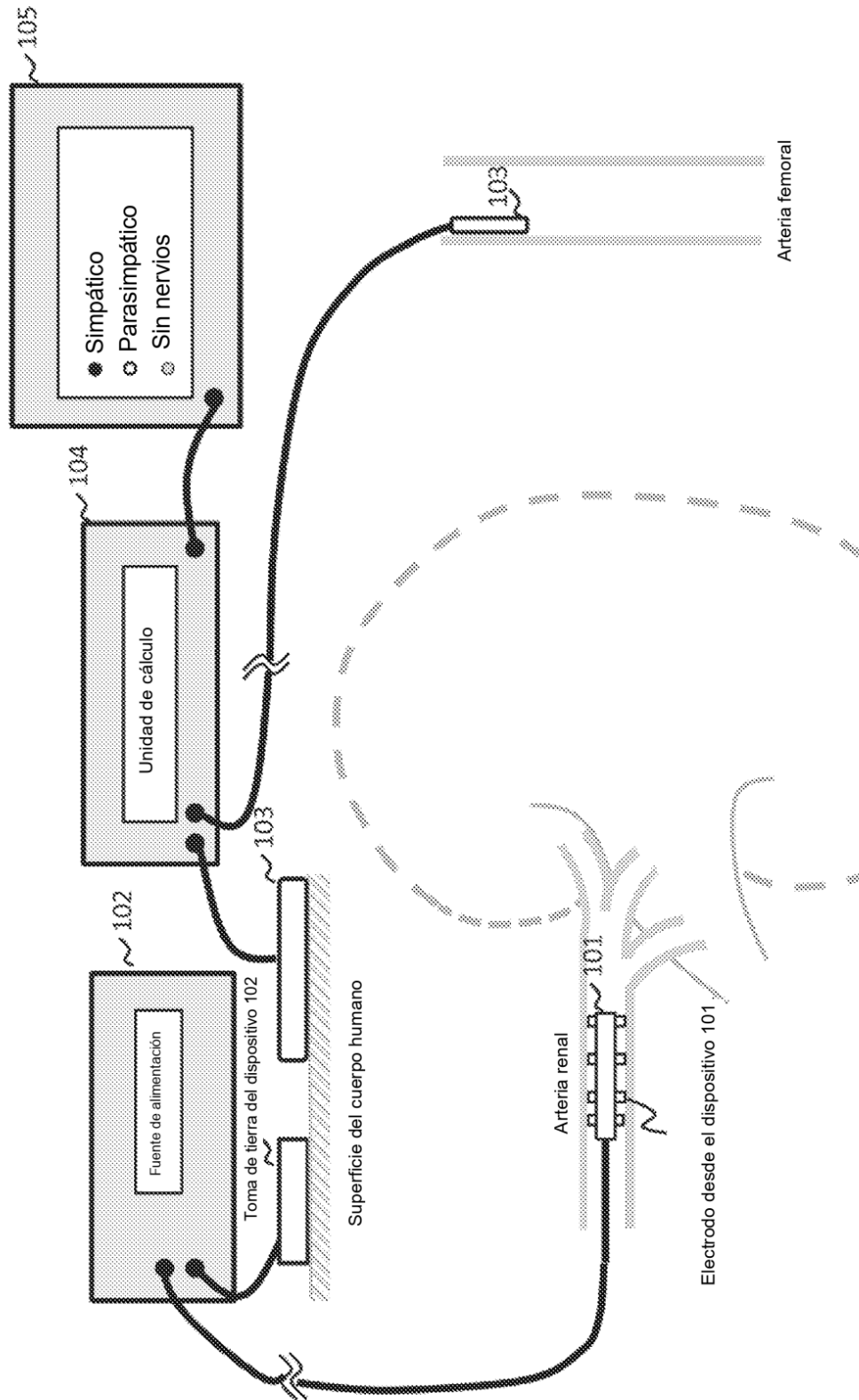
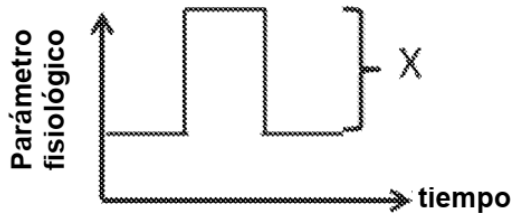
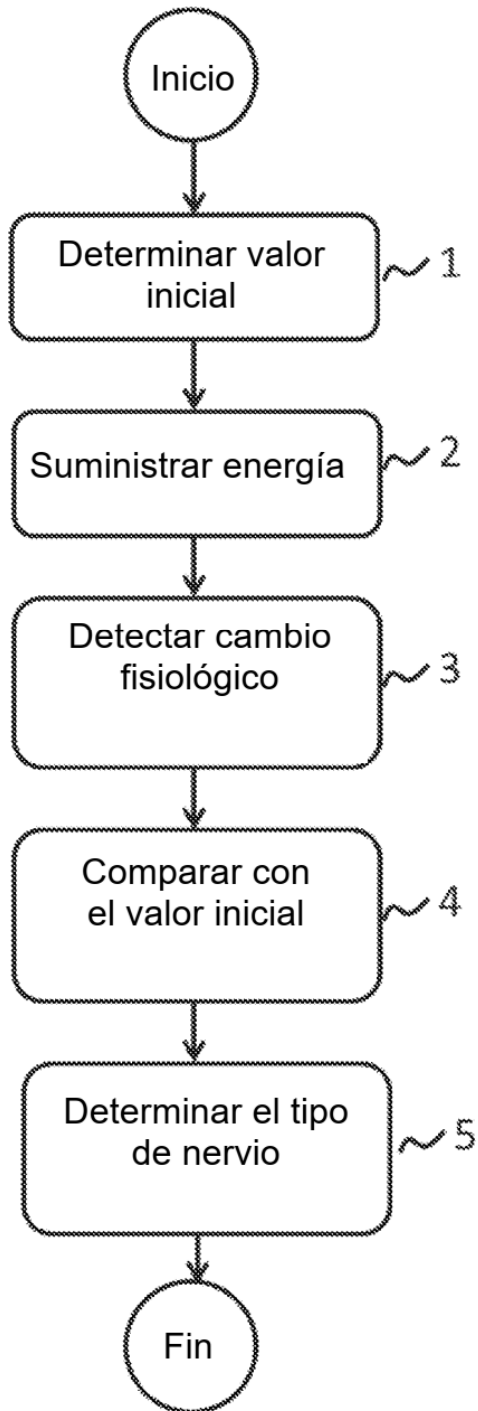


Figura 2

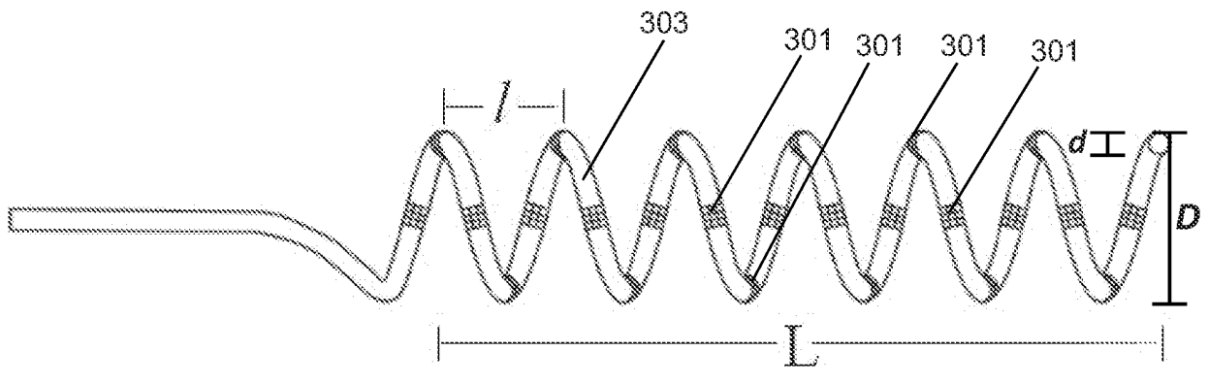


- $X > a \Rightarrow$ nervio simpático
- $X < -b \Rightarrow$ nervio parasimpático
- $X = 0 \Rightarrow$ no hay nervios funcionando

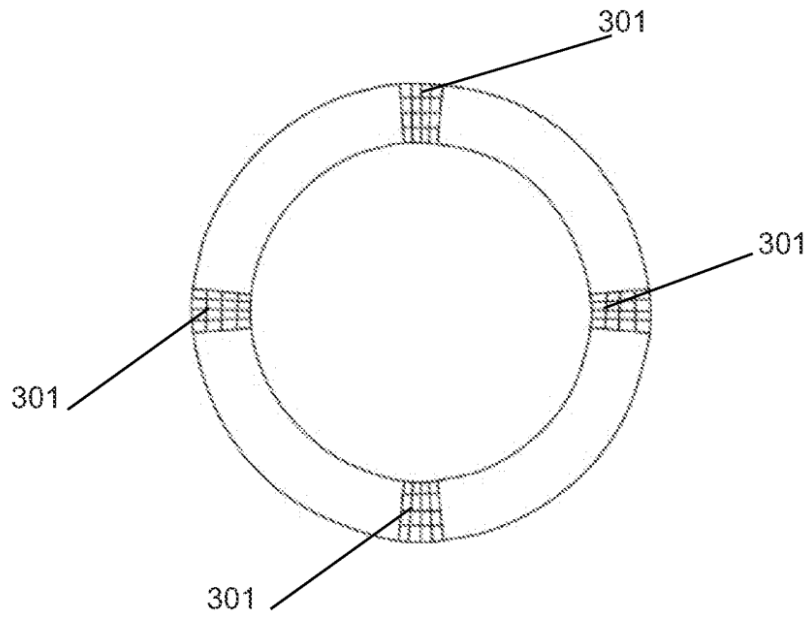
donde los valores de a y b se determinaron empíricamente a partir de un grupo estadístico grande

Figuras 3A-3B

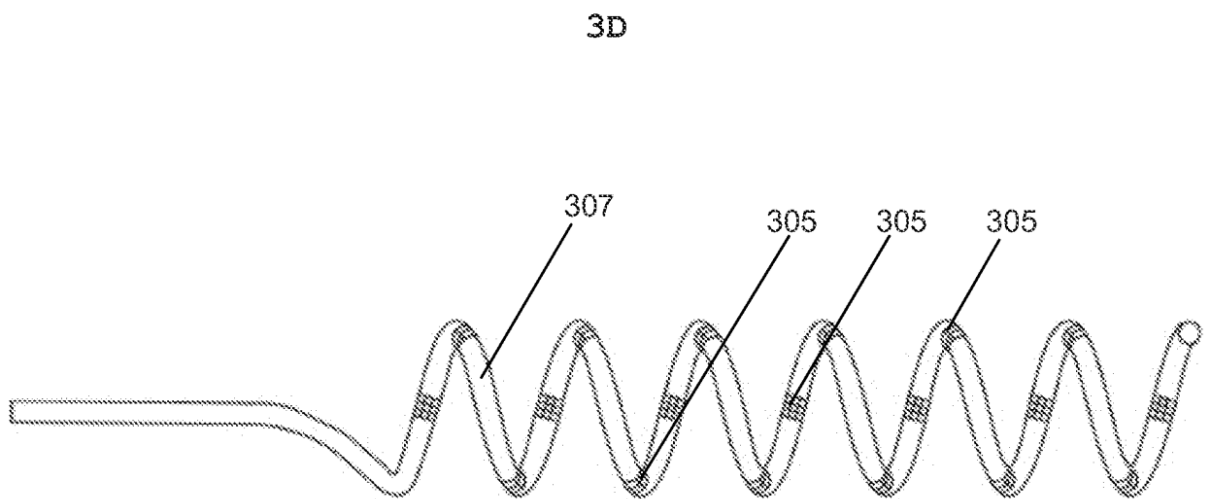
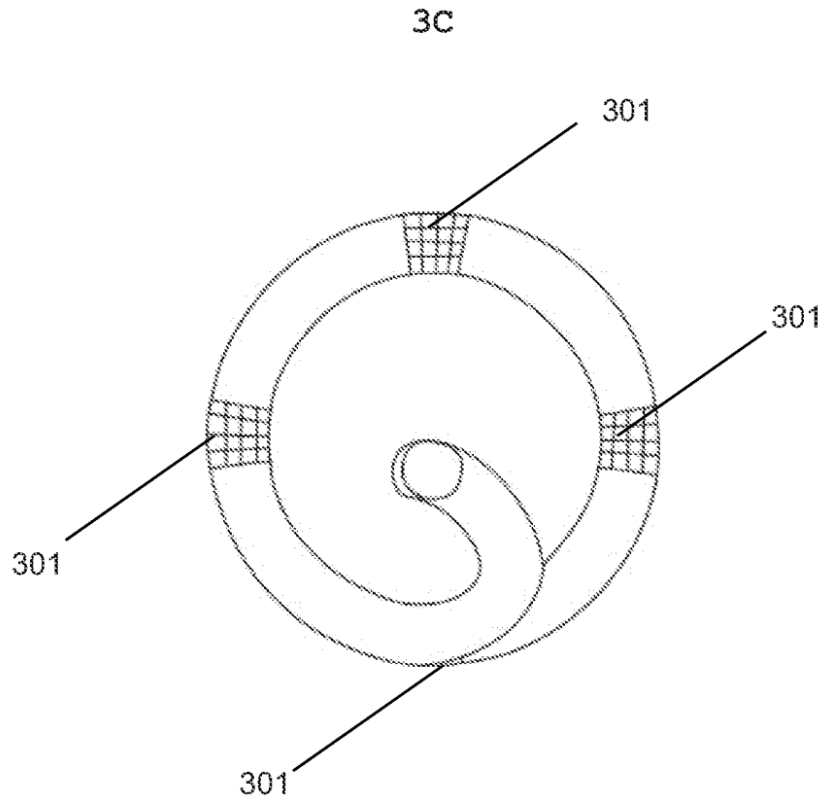
3A



3B

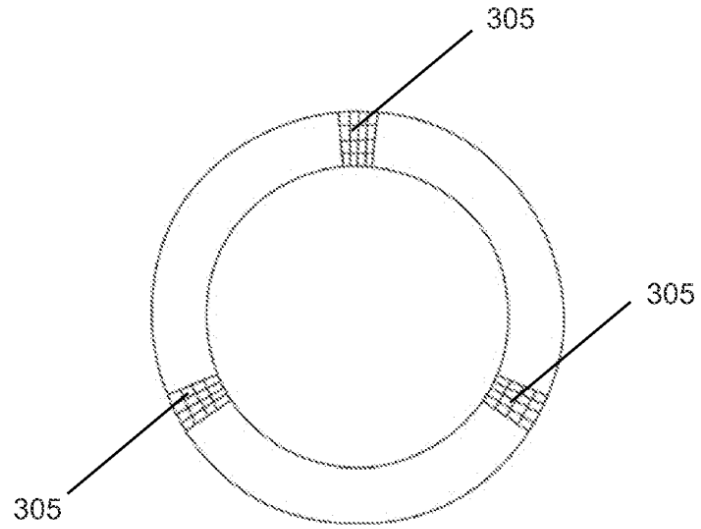


Figuras 3C-3D

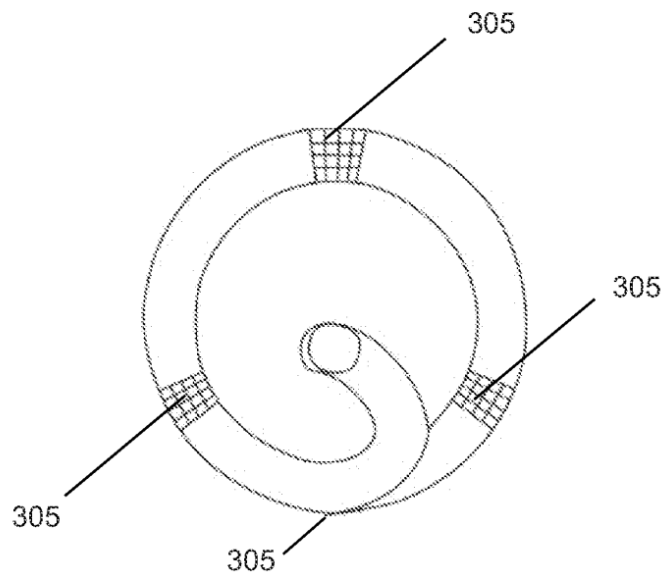


Figuras 3E-3F

3E

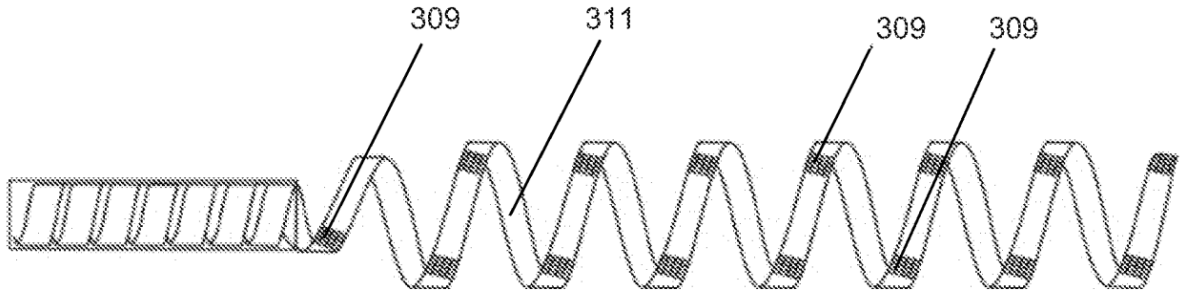


3F

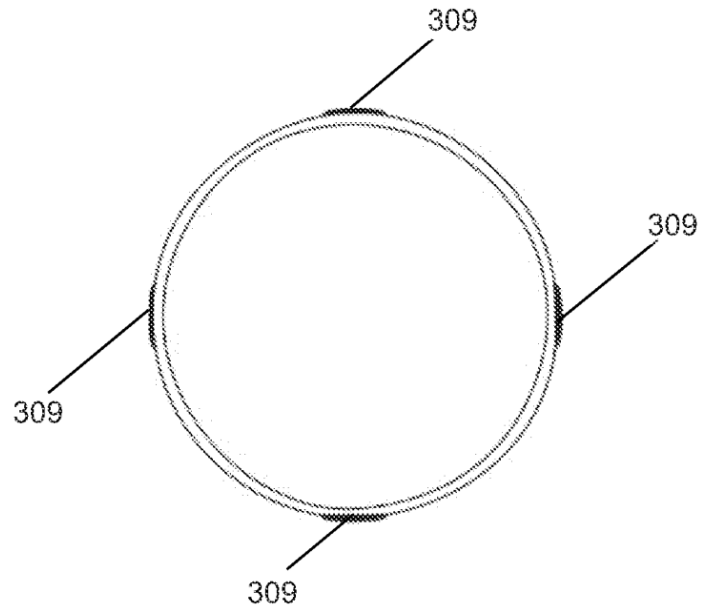


Figuras 3G-3H

3G

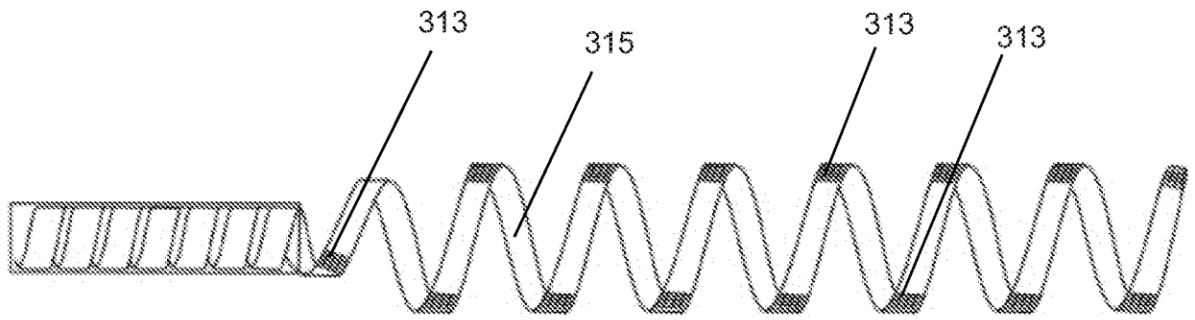


3H

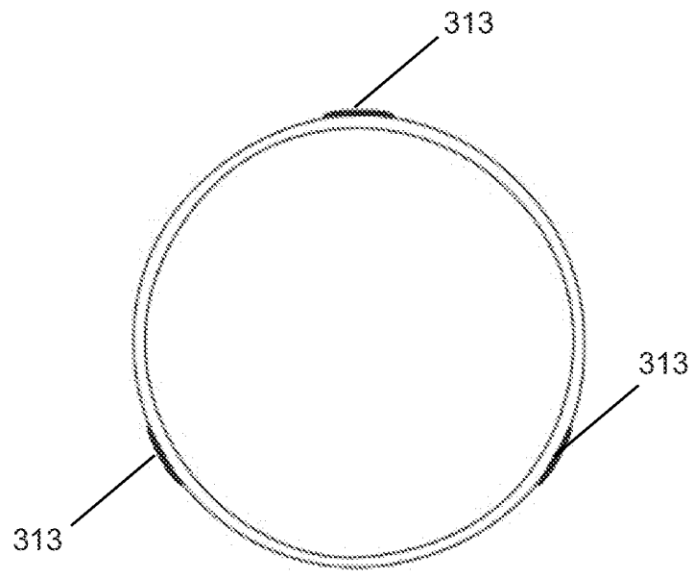


Figuras 3I-3J

3I

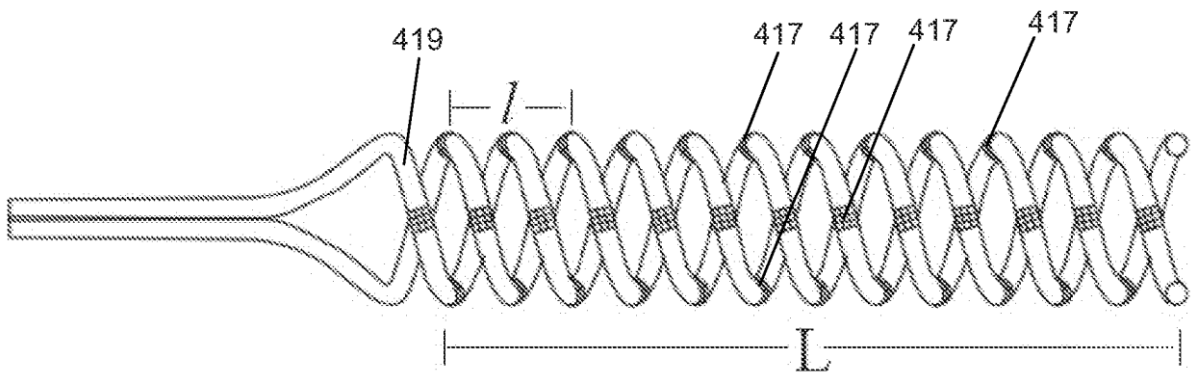


3J

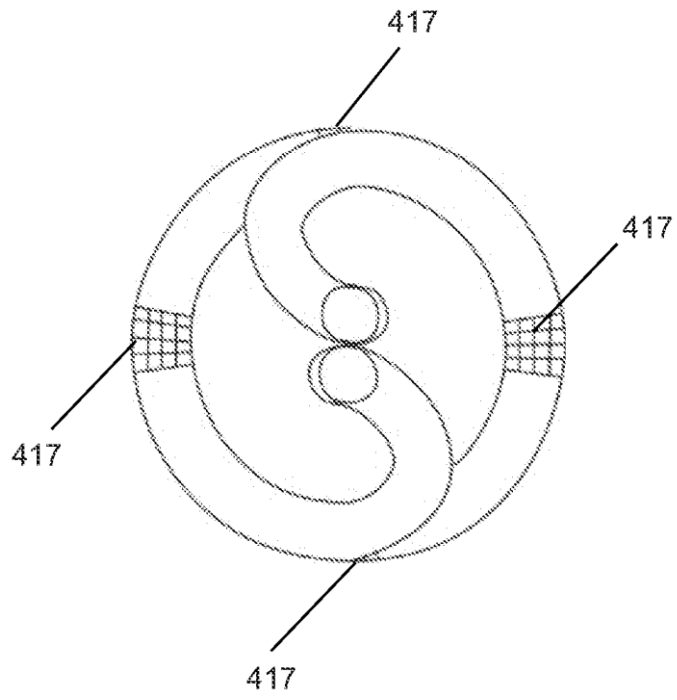


Figuras 4A-4B

4A

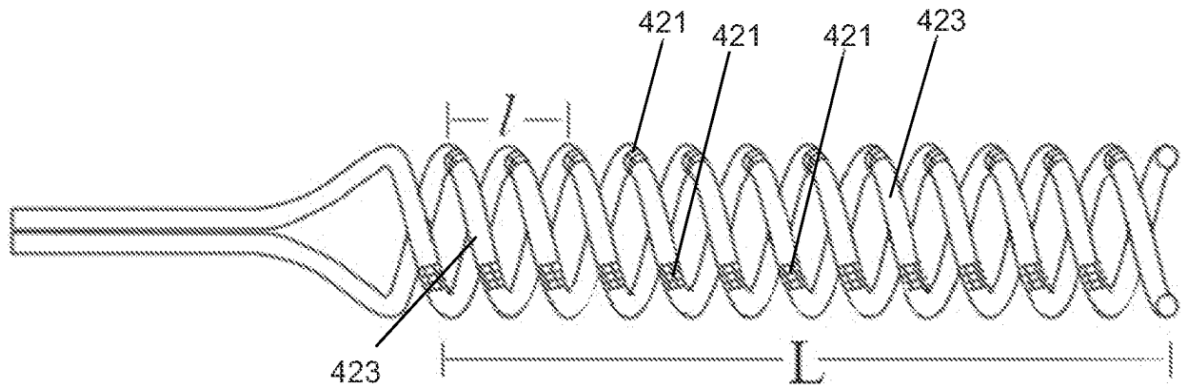


4B

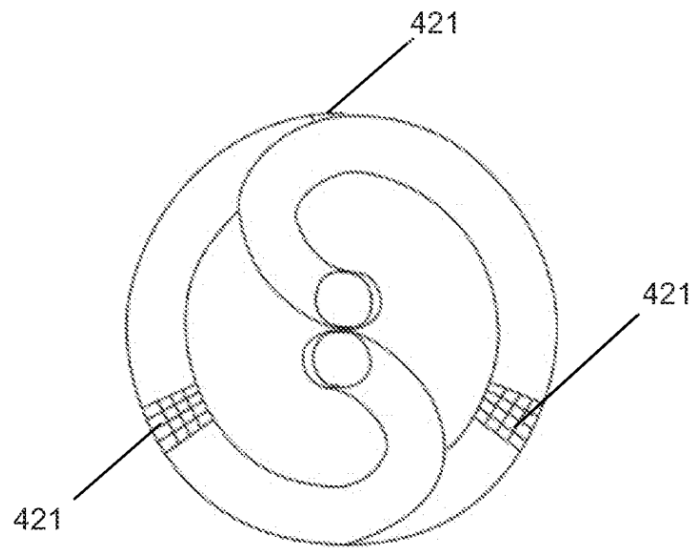


Figuras 4C-4D

4C

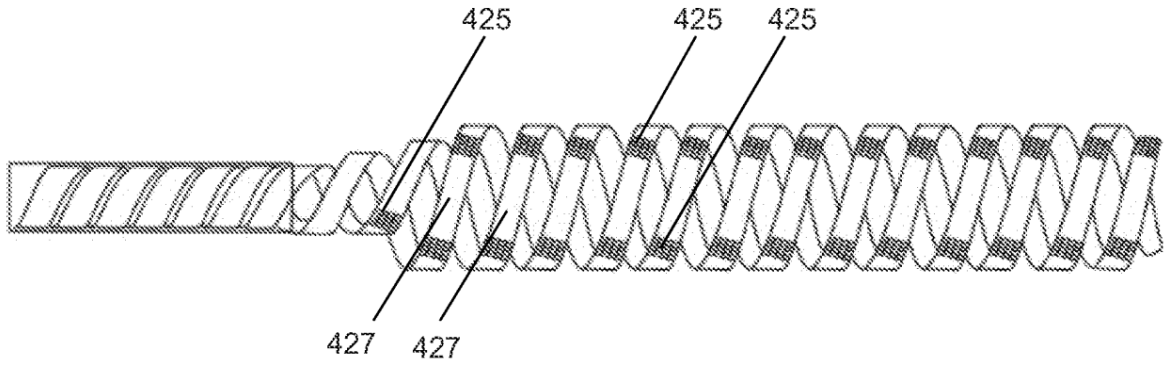


4D

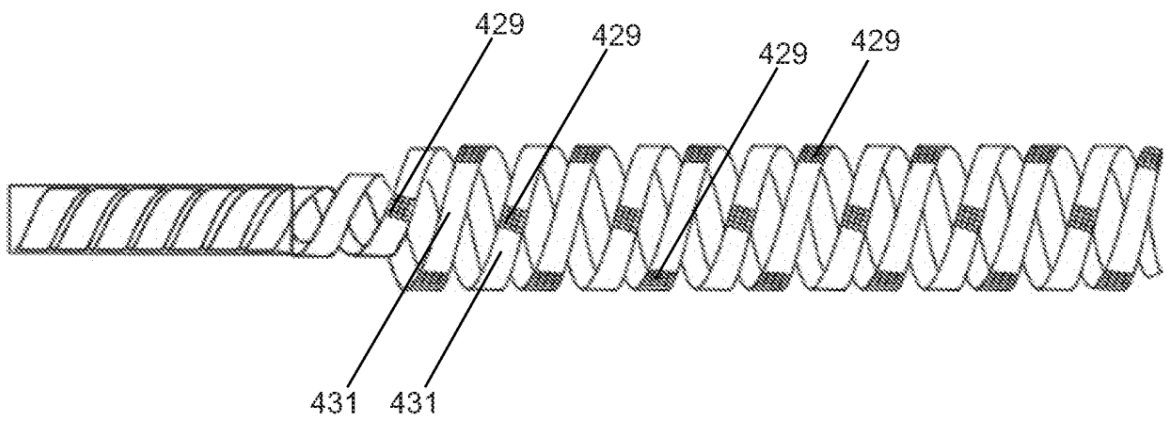


Figuras 4E-4F

4E

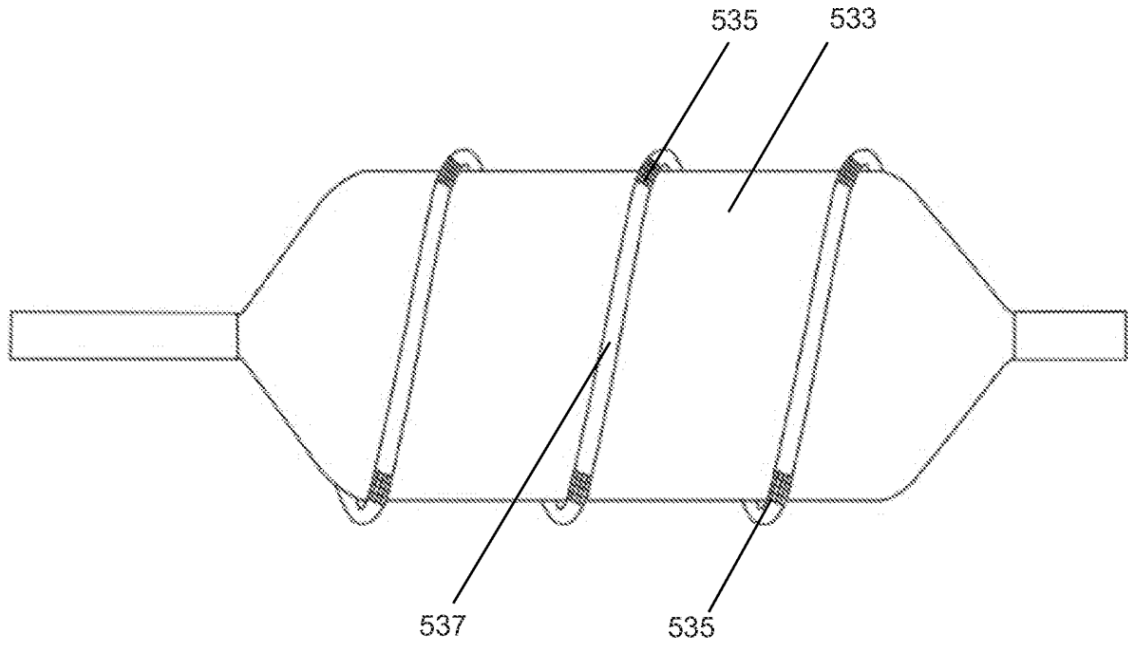


4F

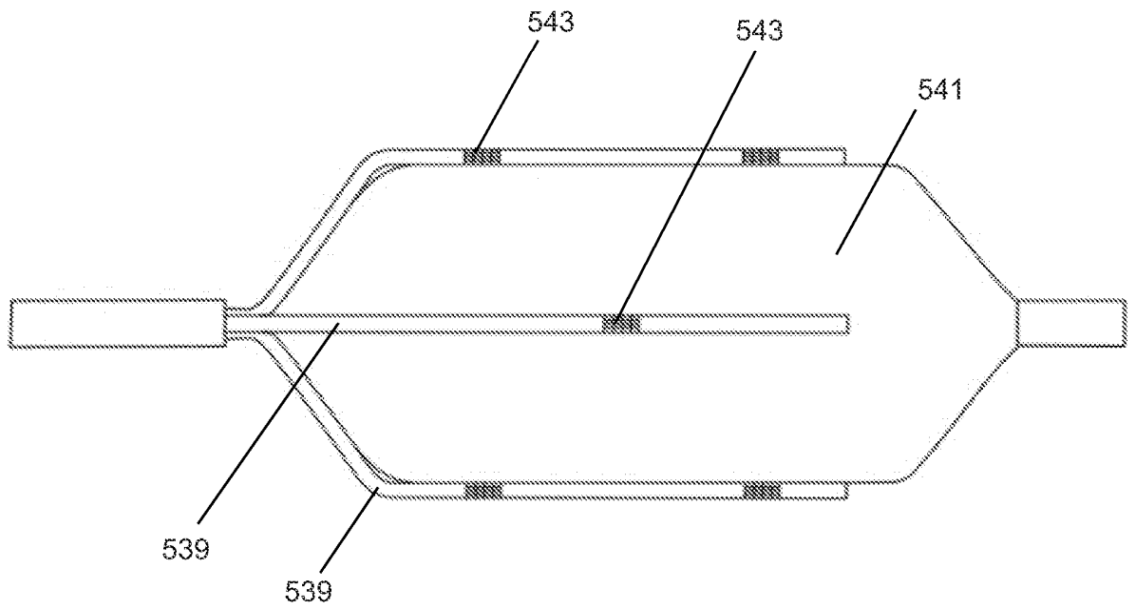


Figuras 5A-5B

5A

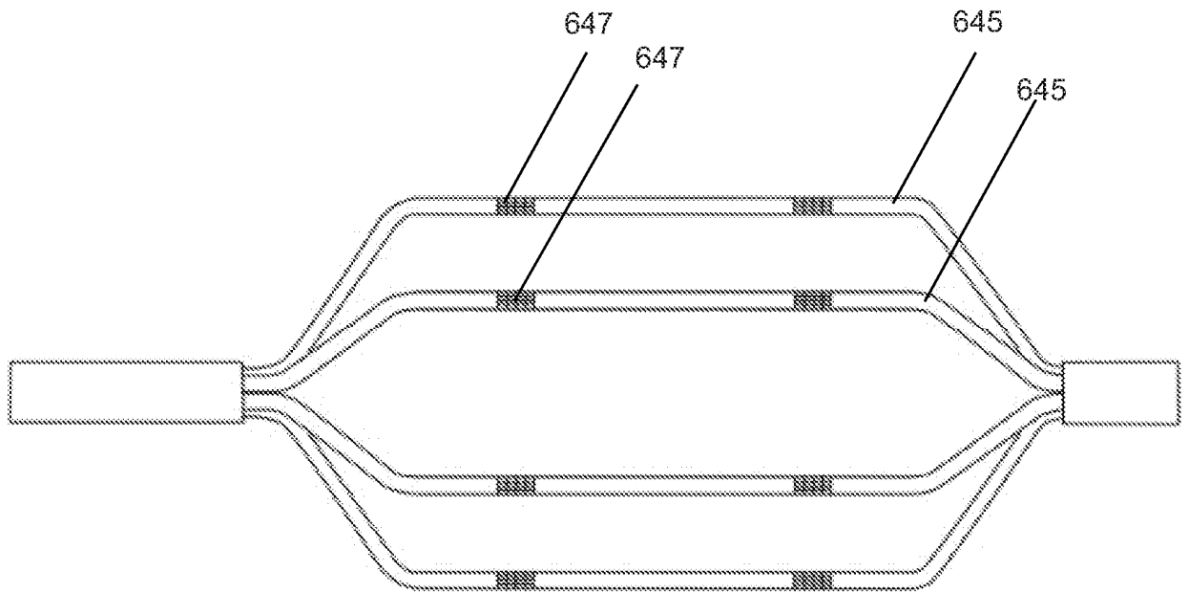


5B

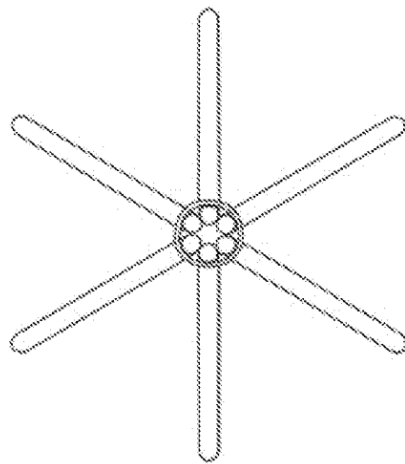


Figuras 6A-6B

6A

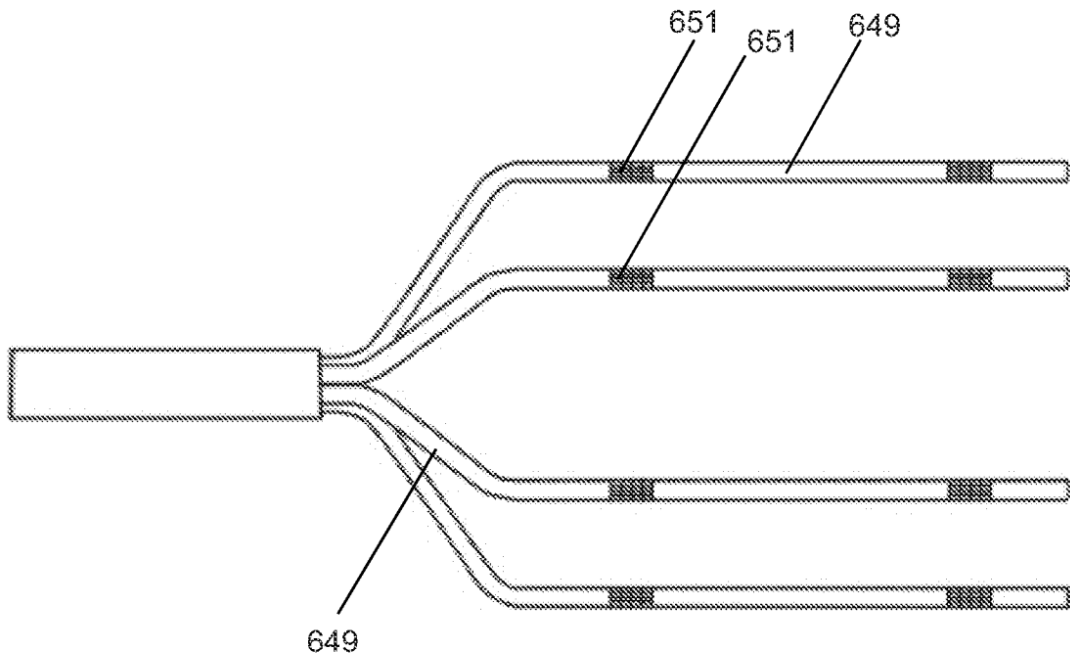


6B

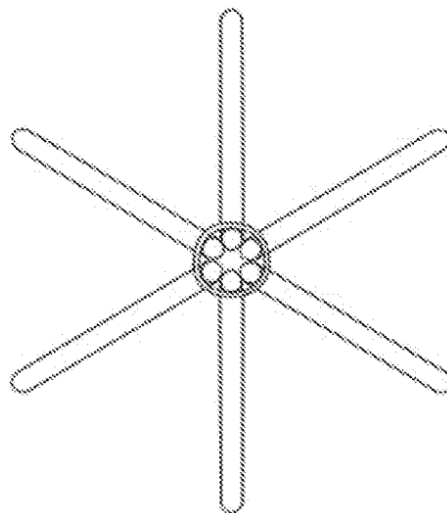


Figuras 6C-6D

6C



6D



Figuras 7A-7B

7A



7B

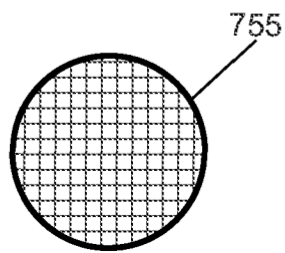


Figura 8

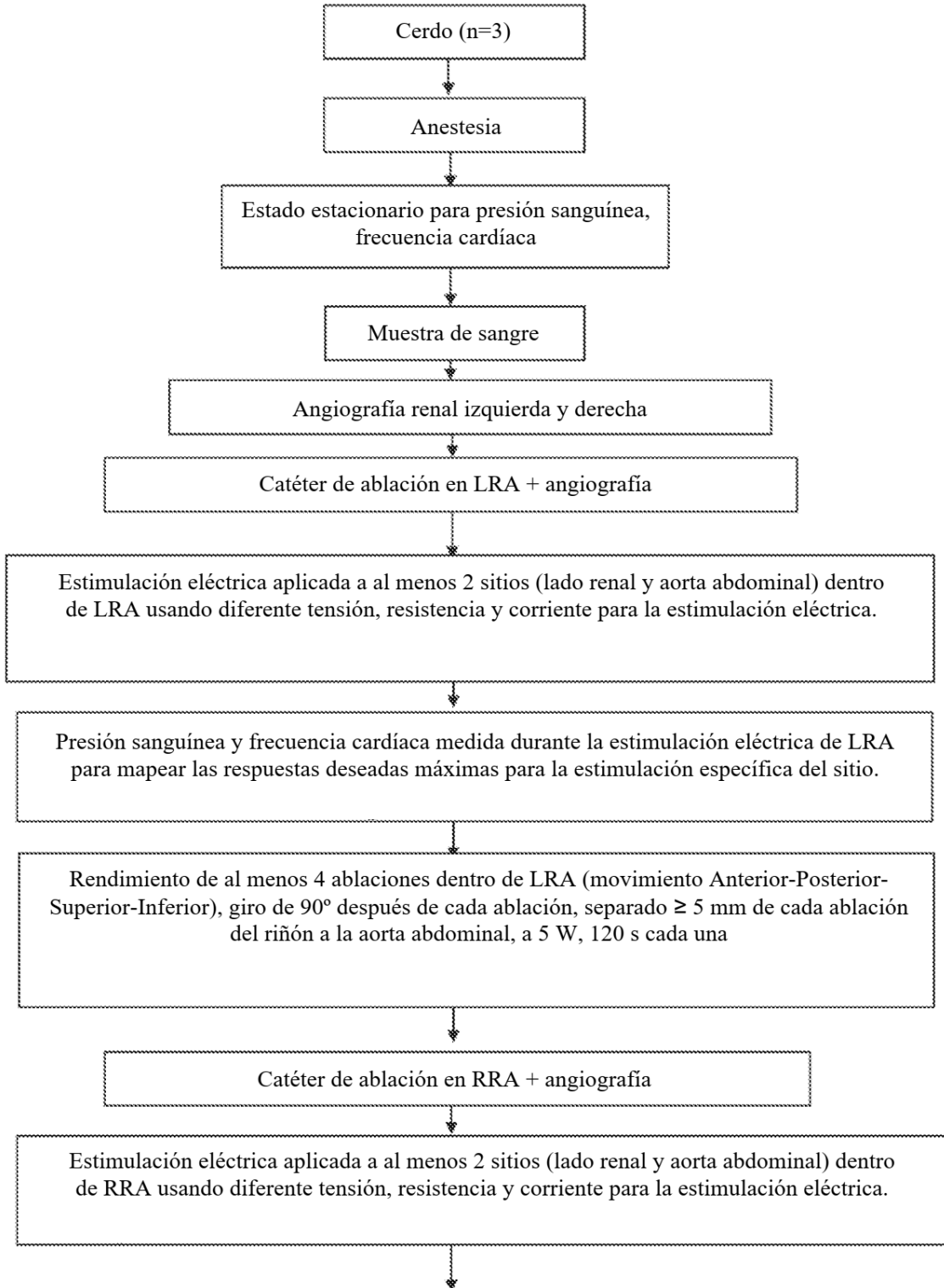
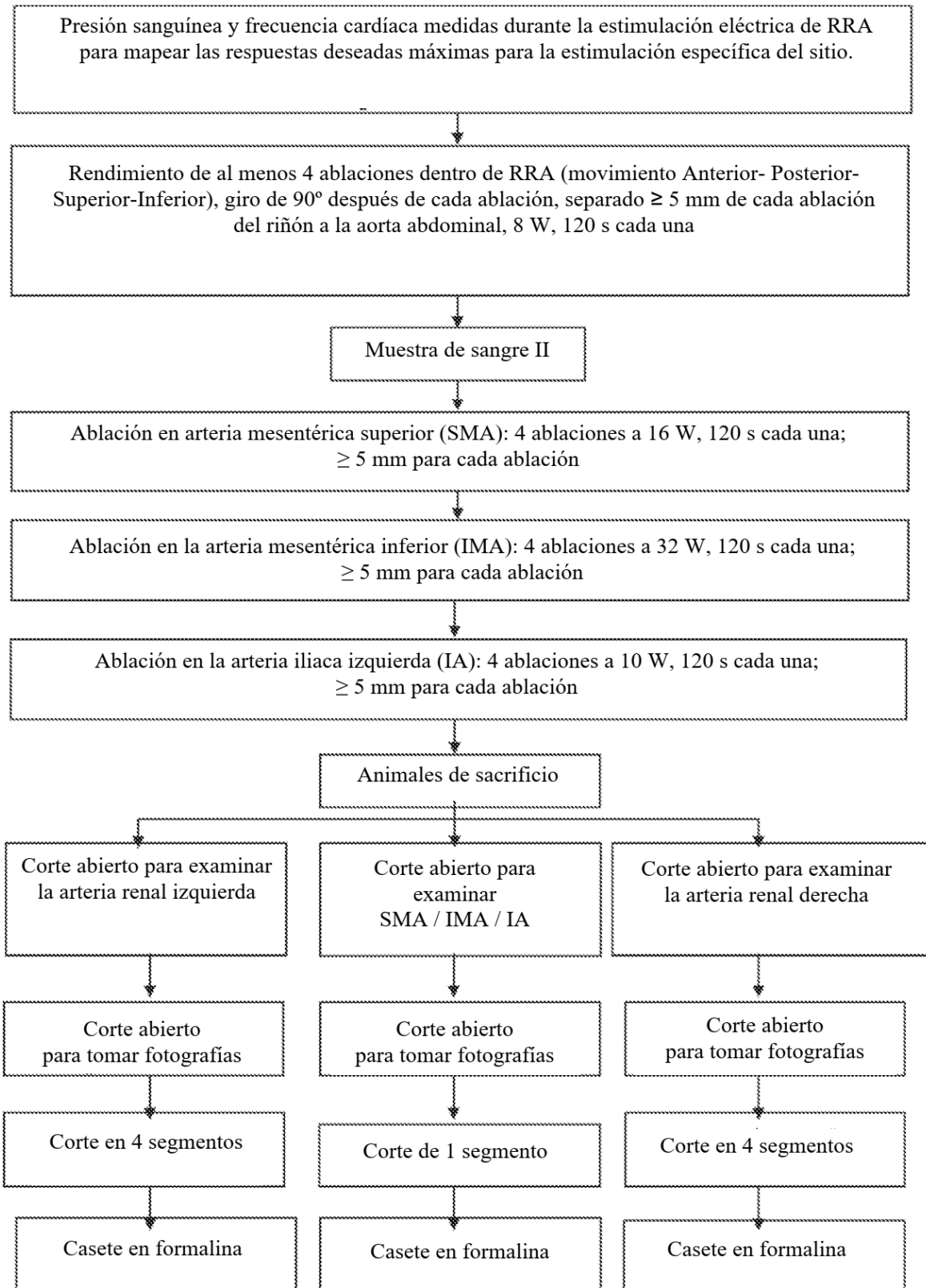


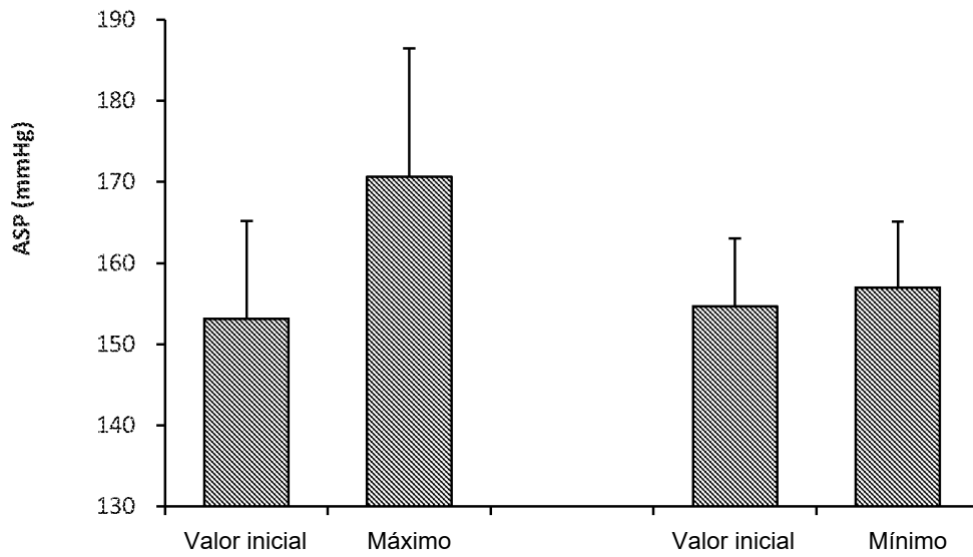
Figura 8 (Continuación)



Figuras 8A-9B

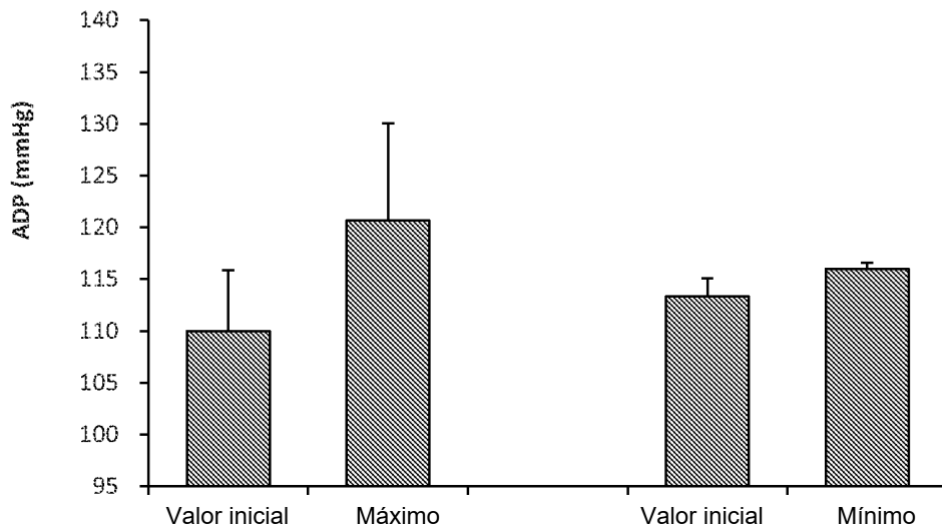
9A

Efecto de la estimulación sobre ASP en cerdos (LRA, n=3)



9B

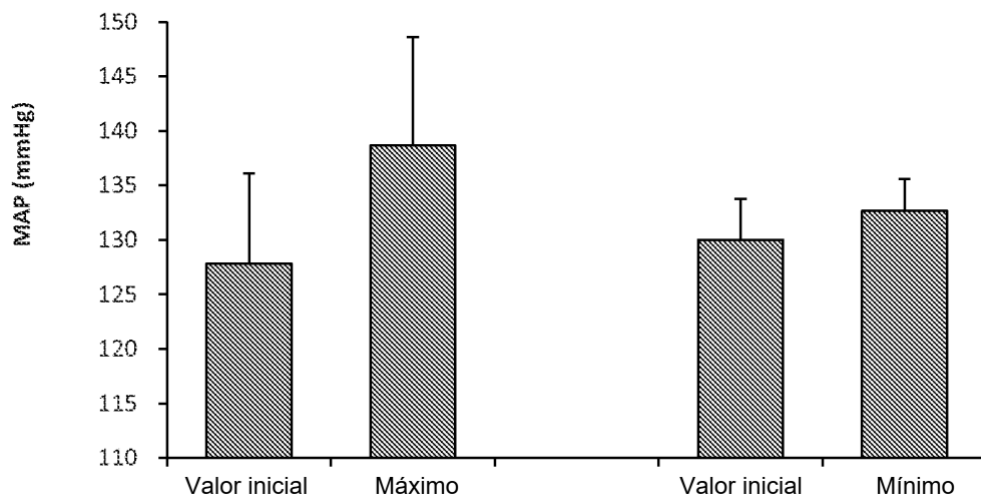
Efecto de la estimulación sobre ADP en cerdos (LRA, n=3)



Figuras 9C-9D

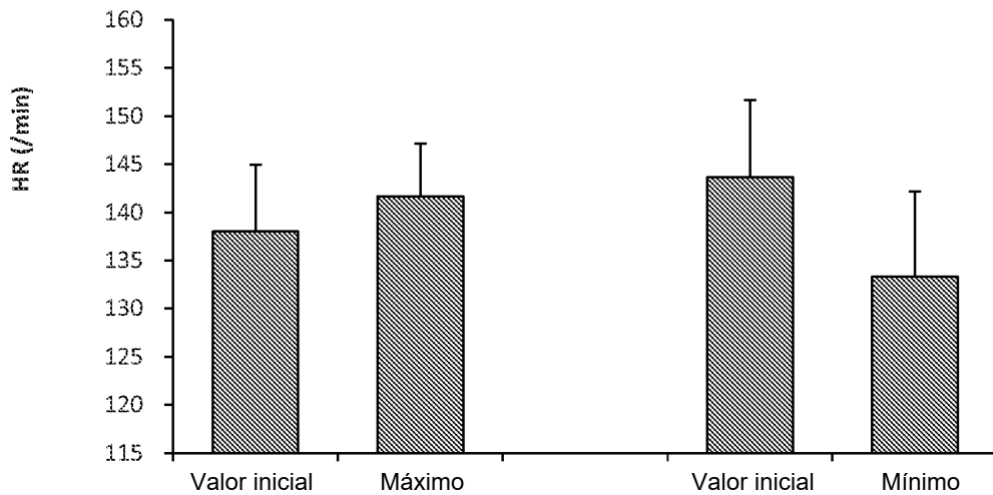
9C

Efecto de la estimulación sobre MAP en cerdos (LRA, n=3)



9D

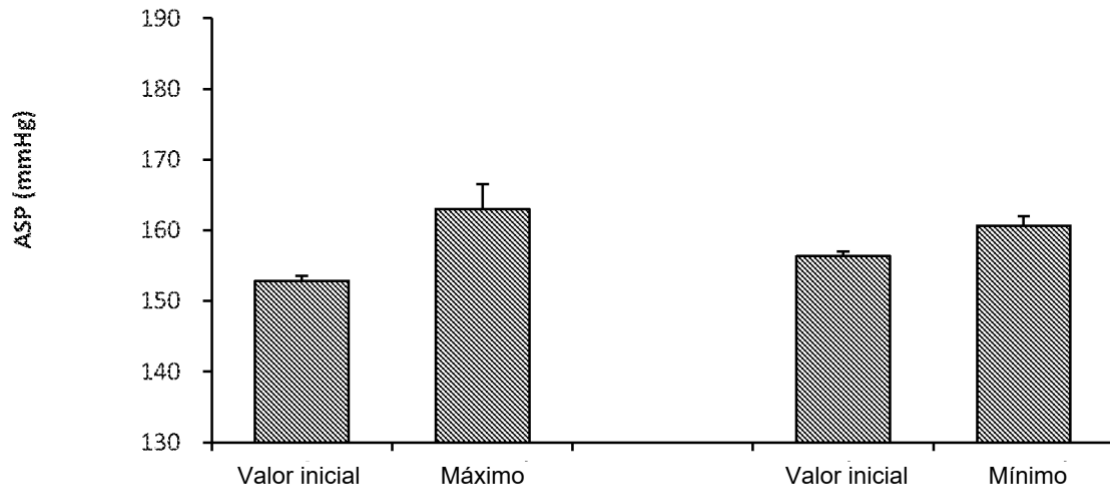
Efecto de la estimulación sobre HR en cerdos (n=3)



Figuras 10A-10B

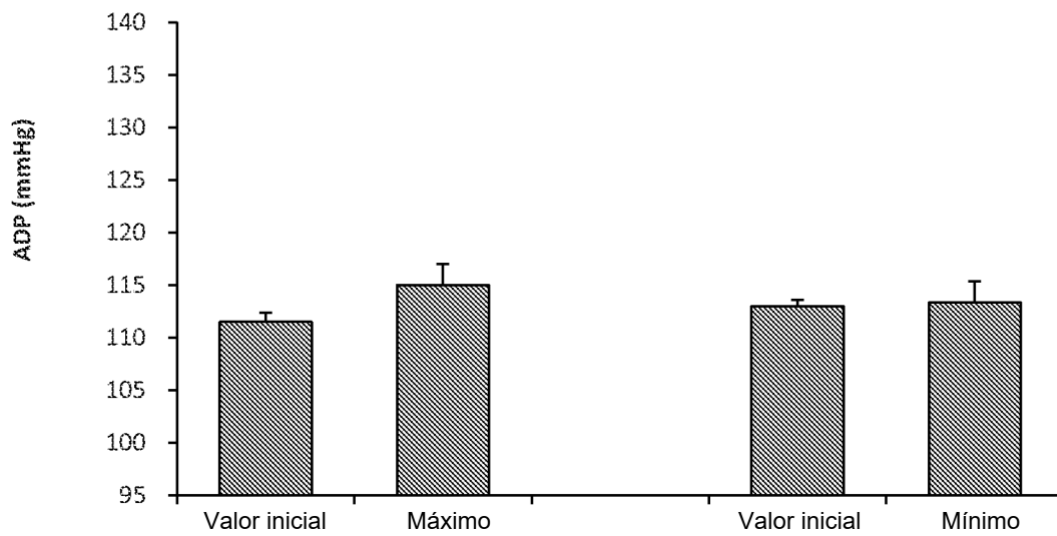
10A

Efecto de la estimulación sobre ASP en cerdos (RRA, n=3)



10B

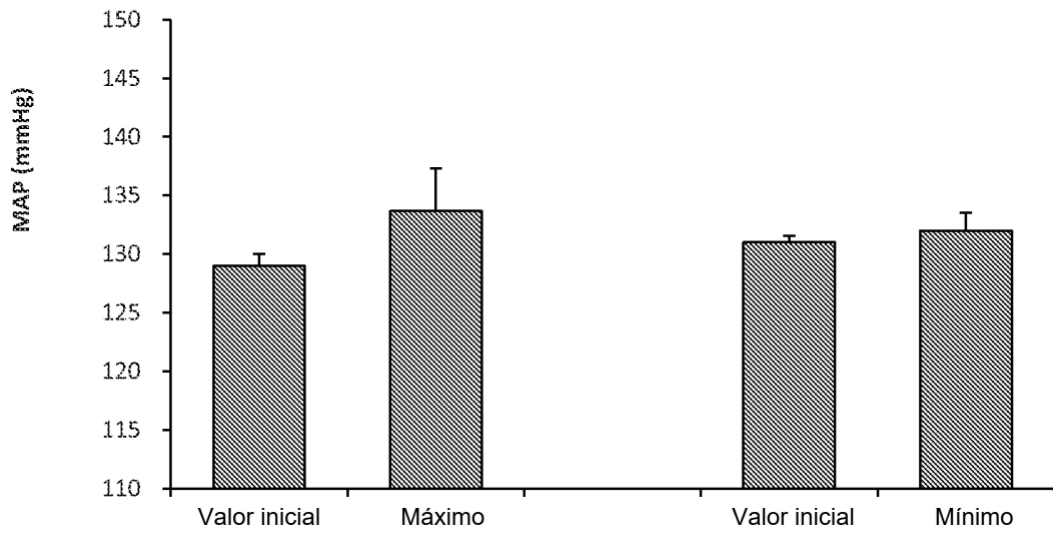
Efecto de la estimulación sobre ADP en cerdos (RRA, n=3)



Figuras 10C-10D

10C

Efecto de la estimulación sobre MAP en cerdos (RRA, n=3)



10D

Efecto de la estimulación sobre HR en cerdos (RRA, n=3)

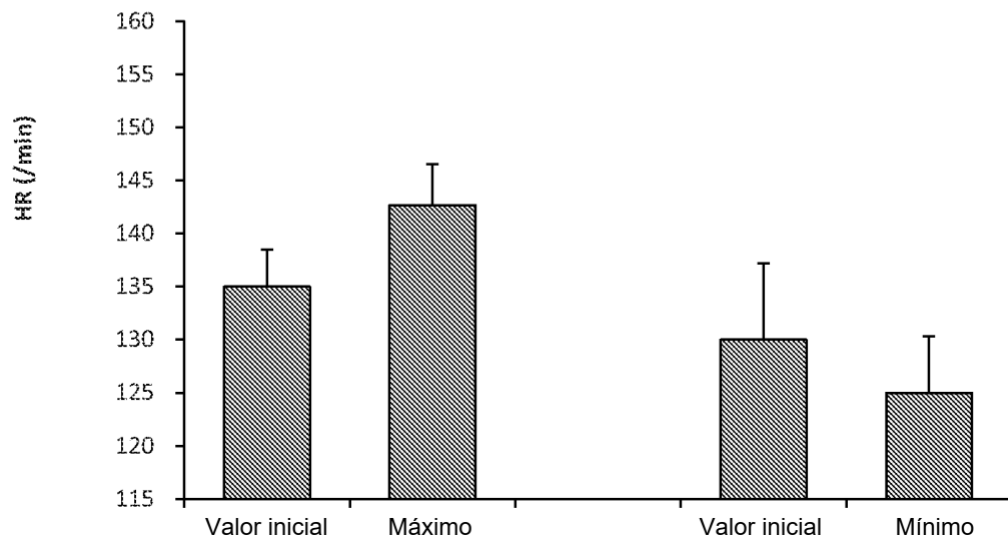
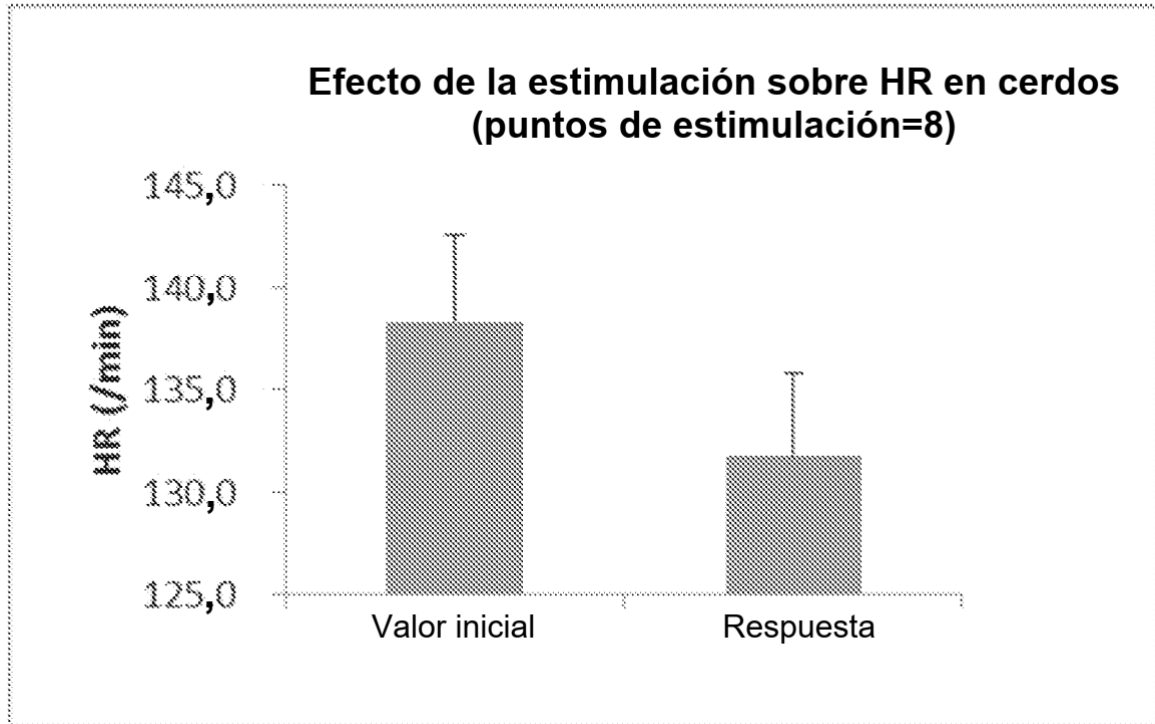
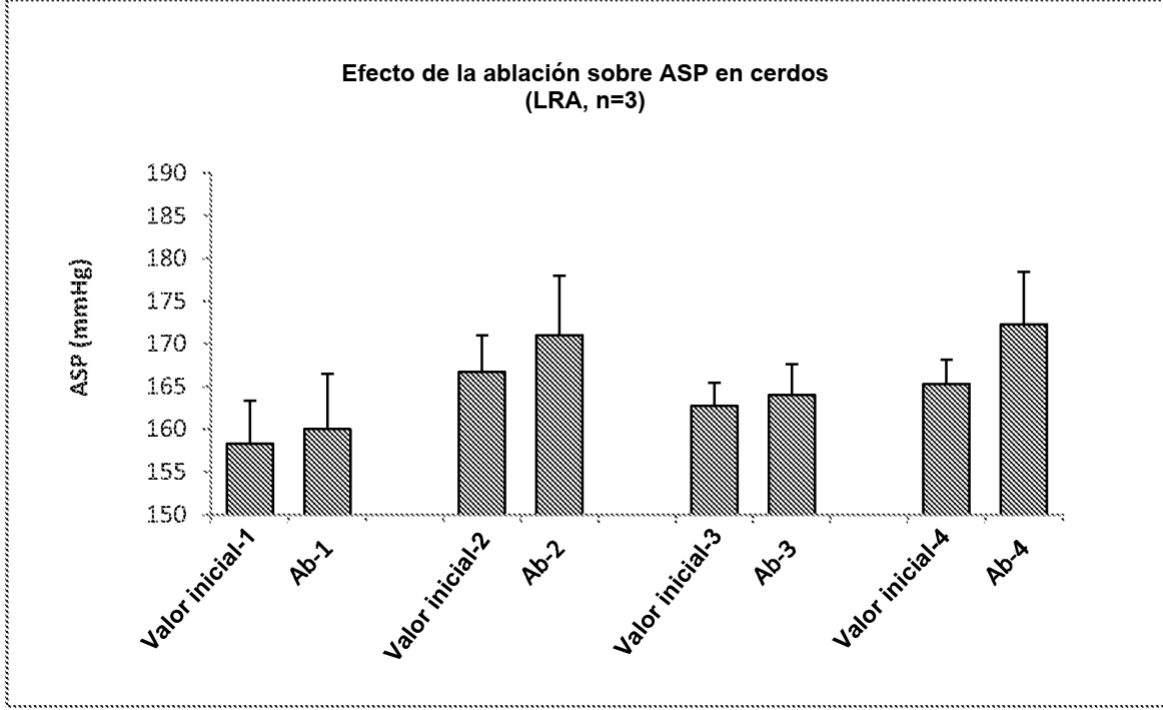


Figura 11

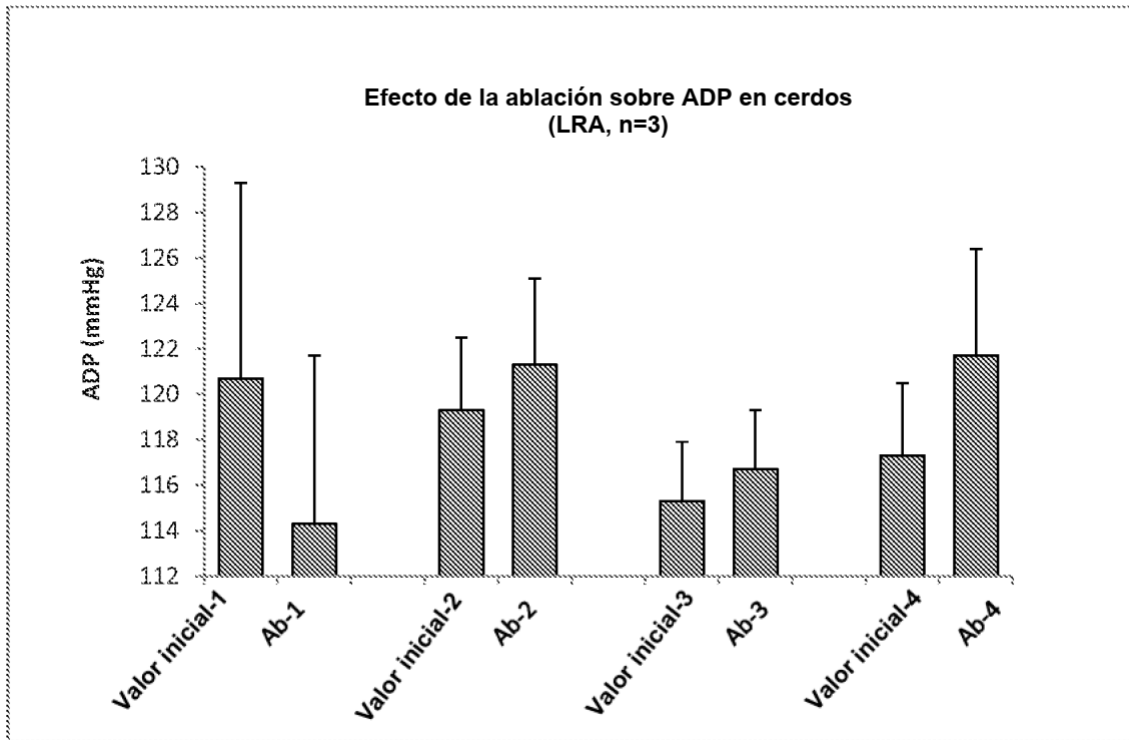


Figuras 12A-12B

12A

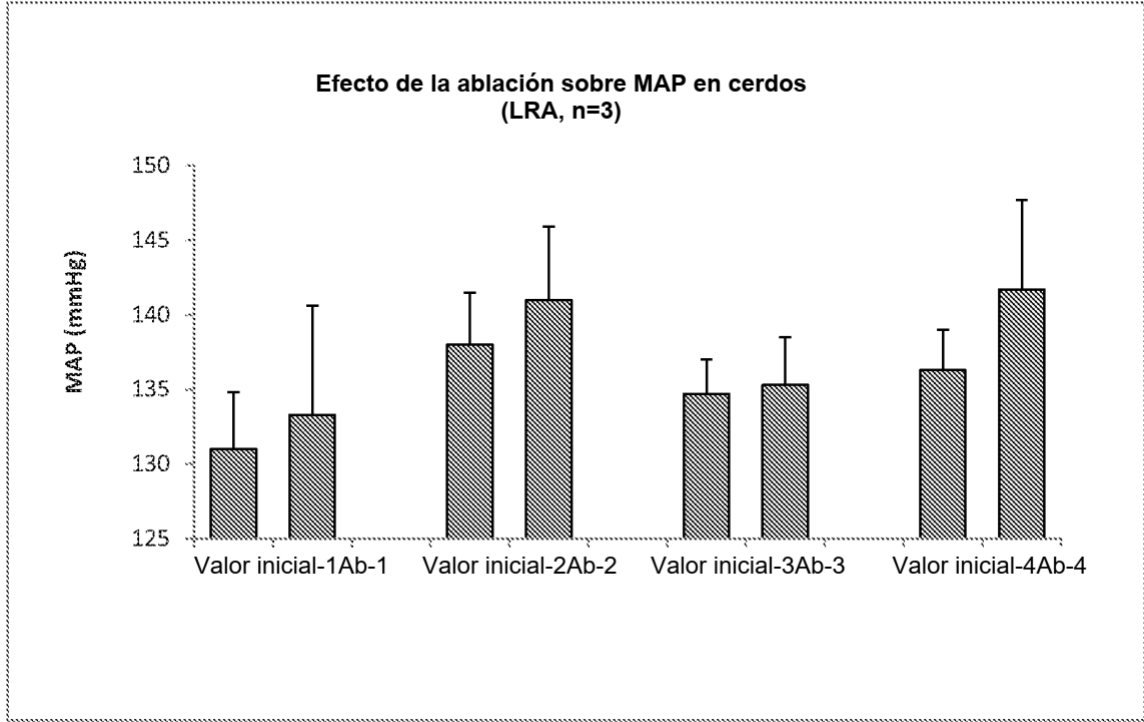


12B

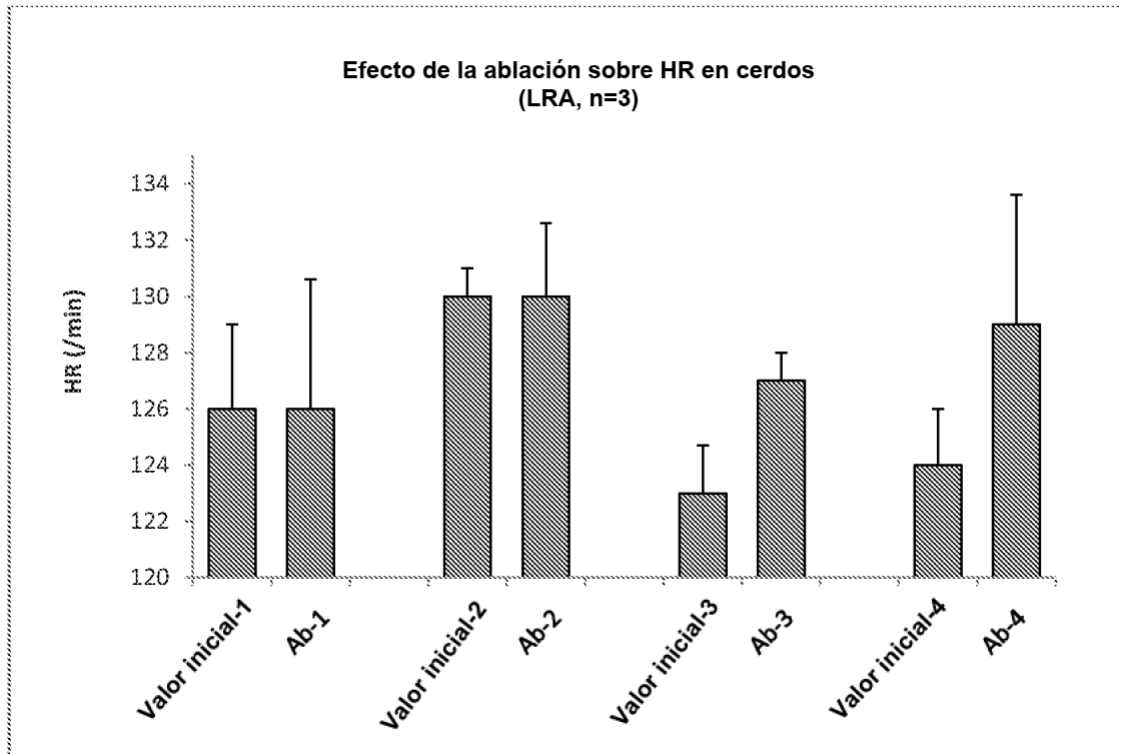


Figuras 12C-12D

12C

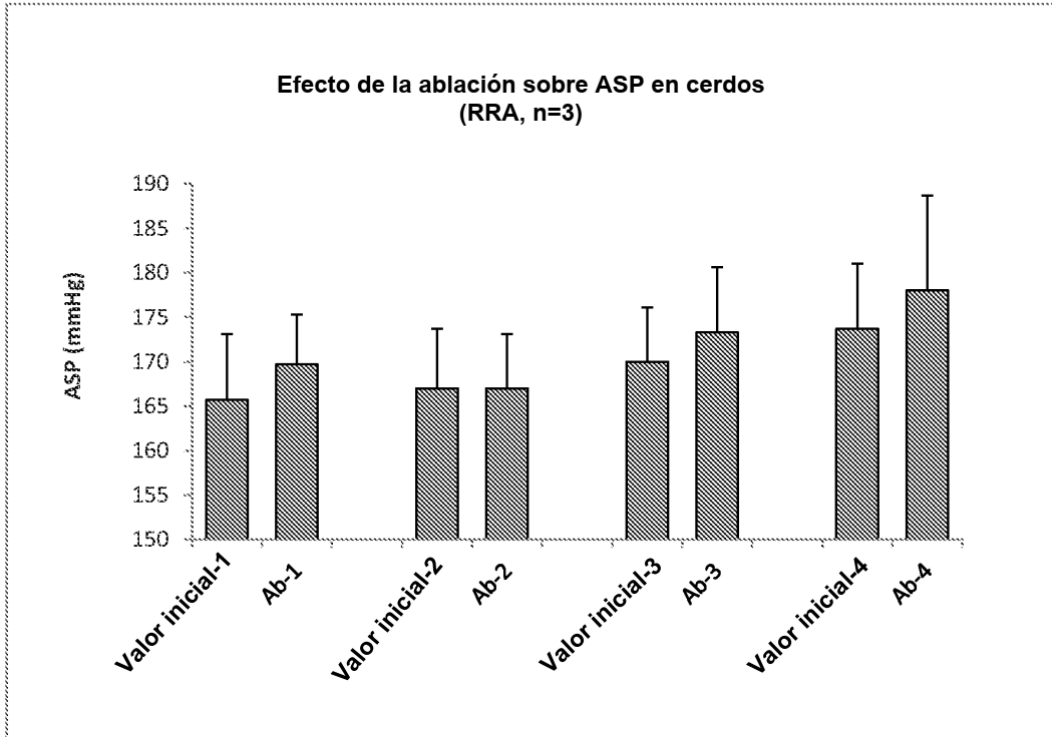


12D

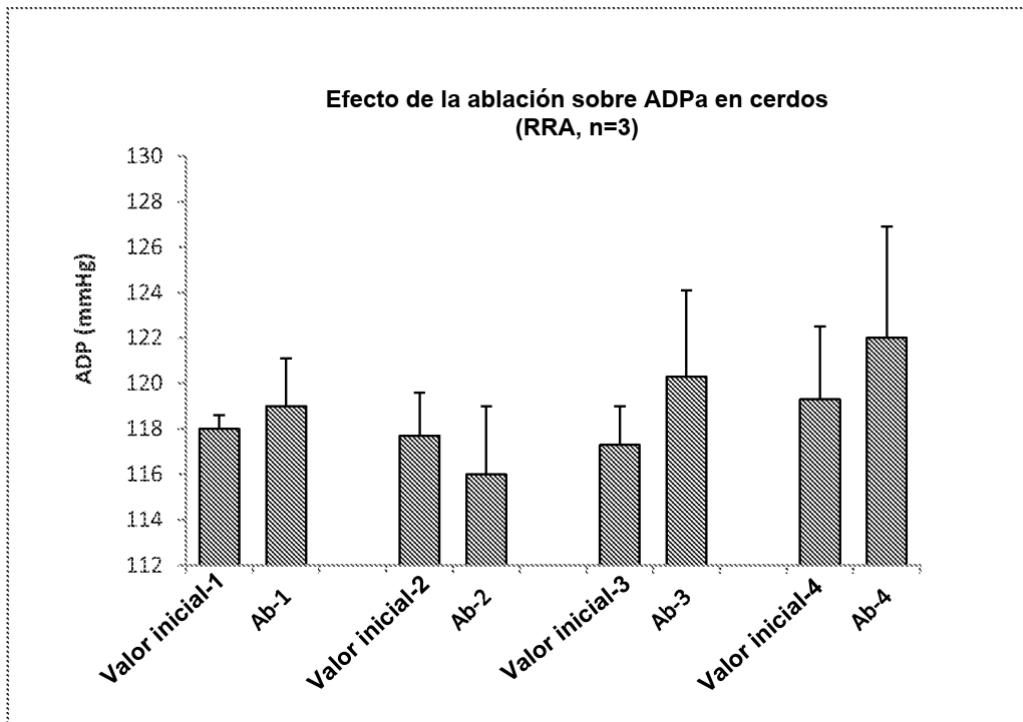


Figuras 13A-13B

13A

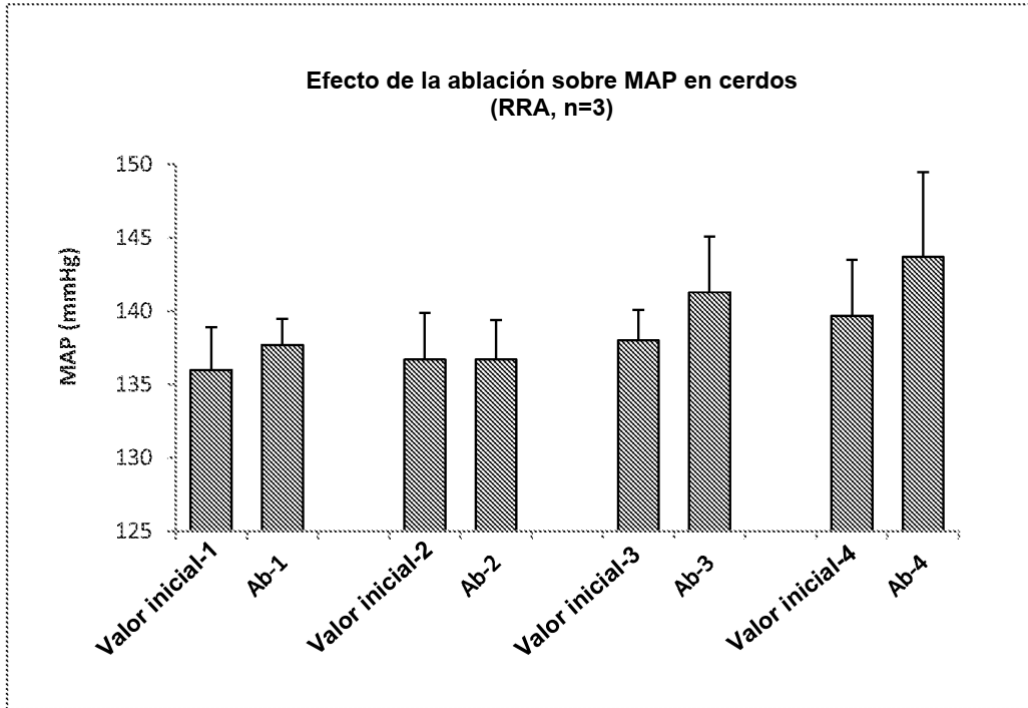


13B



Figuras 13C-13D

13C



13D

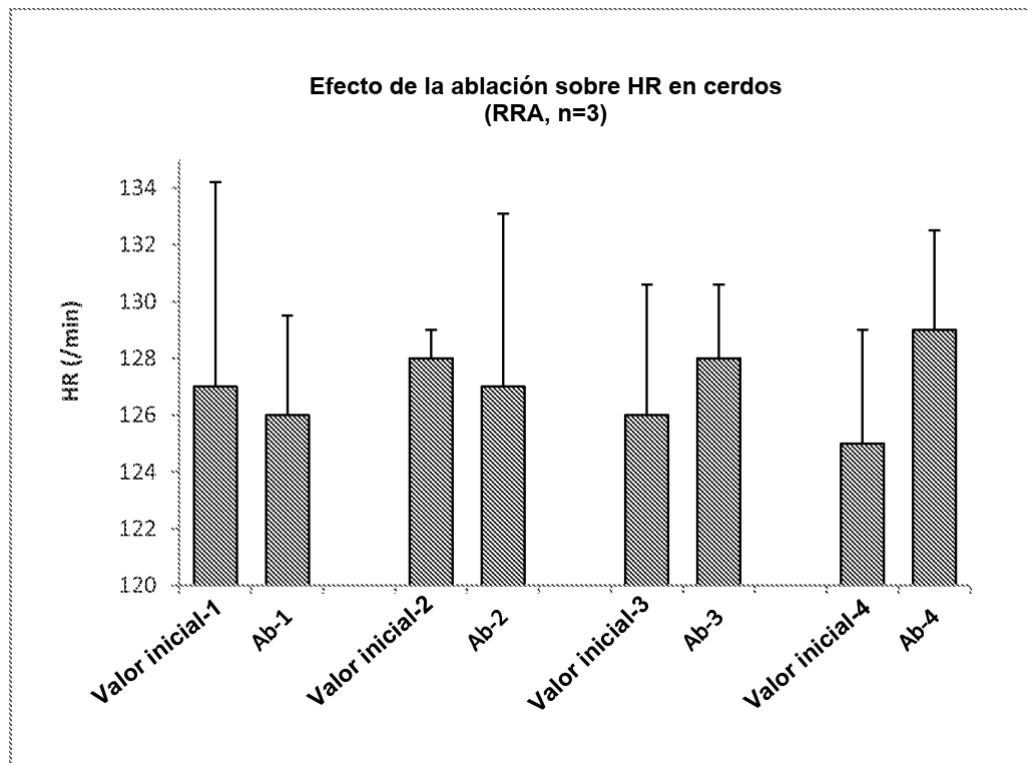


Figura 14

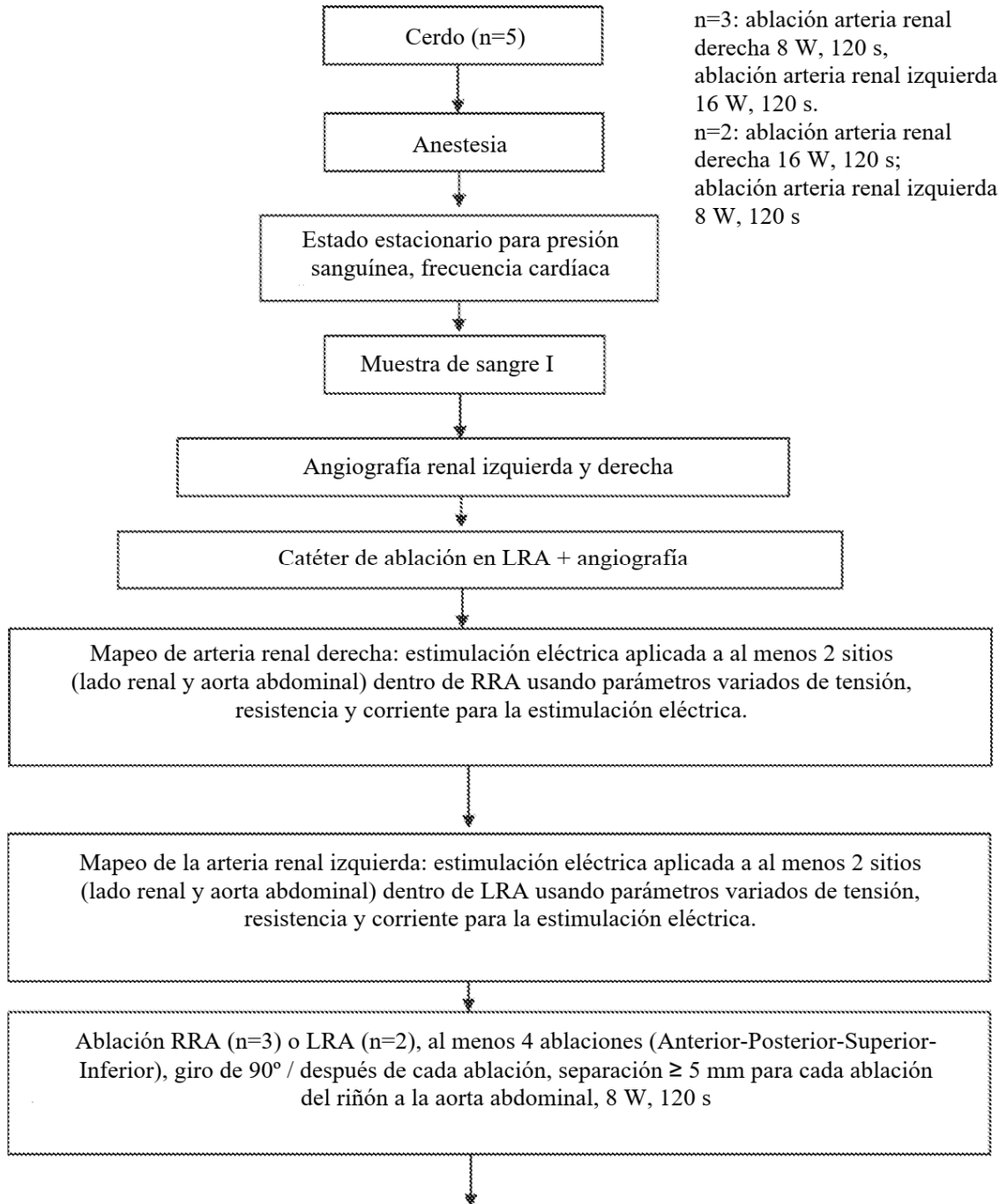


Figura 14 (Continuación)

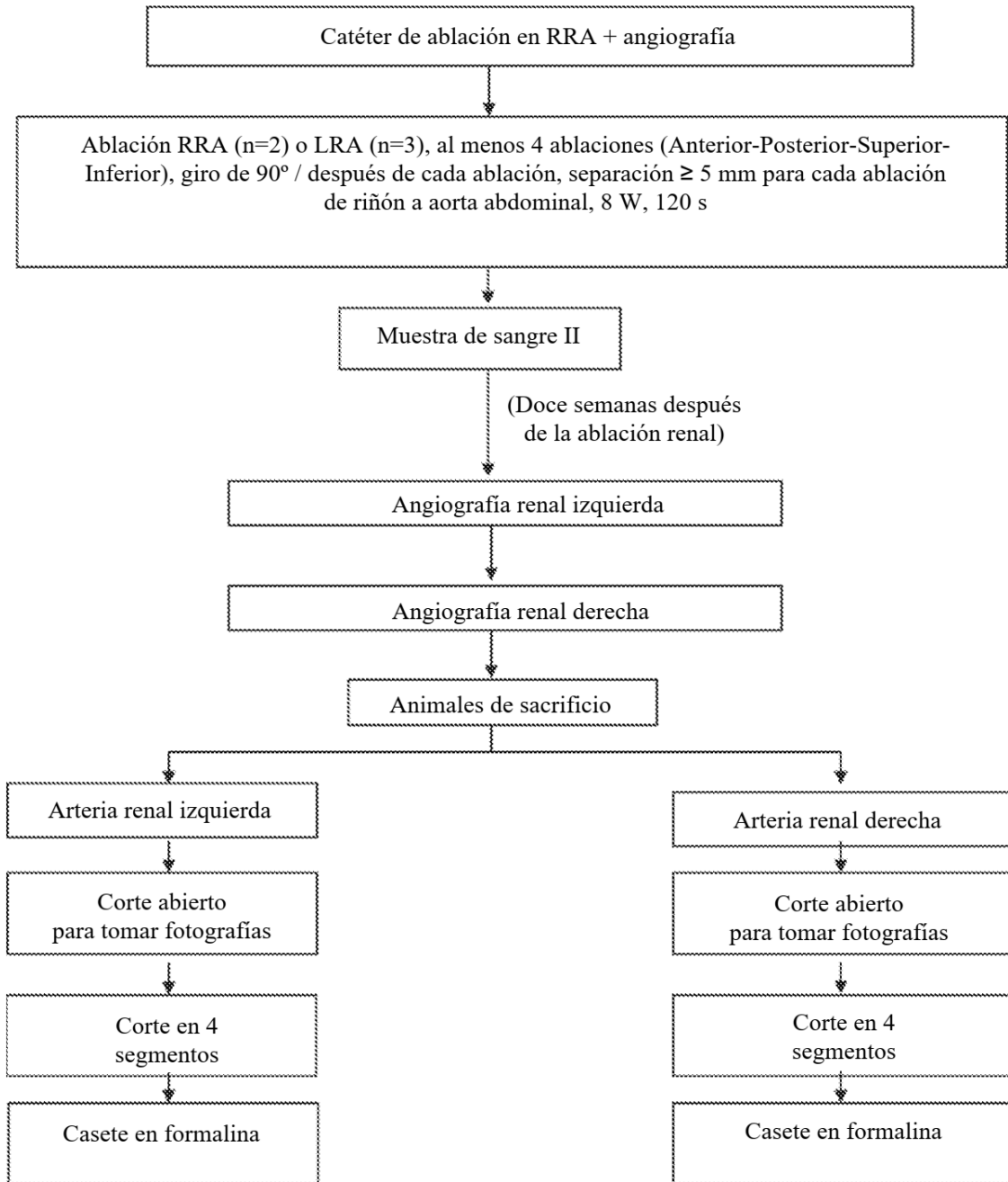
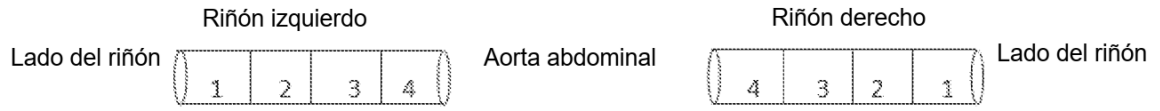


Figura 15



Etiquetado del casete de histología:

LK1, LK2, LK3, LK4; RK1, RK2, RK3, RK4