

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 767 093**

51 Int. Cl.:

A61B 5/00 (2006.01)

A61B 18/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.11.2012 E 17184748 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.10.2019 EP 3287067**

54 Título: **Dispositivos endovasculares de monitorización nerviosa y sistemas asociados**

30 Prioridad:

07.11.2011 US 201161556776 P

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

16.06.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**YAMASAKI, DWAYNE;
MCFARLIN, KEVIN;
MAUCH, KEVIN;
LI, WENJING y
COURTNEY, BRYAN**

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 767 093 T3

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

DESCRIPCIÓN

Dispositivos endovasculares de monitorización nerviosa y sistemas asociados

5 **Campo técnico**

La presente tecnología se refiere, de forma general, a dispositivos de monitorización nerviosa y sistemas y métodos asociados. En particular, varias realizaciones se orientan a dispositivos endovasculares de monitorización nerviosa renal, y sistemas y métodos asociados.

10

Antecedentes

El sistema nervioso simpático (SNS) es un sistema de control corporal, principalmente involuntario, asociado, de forma típica, a respuestas de estrés. Las fibras del SNS inervan tejido en casi todos los sistemas orgánicos del cuerpo humano y pueden afectar a características tales como el diámetro de la pupila, la motilidad del intestino y la producción de orina. Esta regulación puede tener una utilidad adaptativa en el mantenimiento de la homeostasis o en la preparación del cuerpo para una respuesta rápida a factores ambientales. Sin embargo, la activación crónica del SNS, es una respuesta inadaptada común que puede favorecer la progresión de muchos estados patológicos. En particular, se ha identificado la activación excesiva del SNS renal, experimentalmente y en humanos, como un factor contribuyente probable a la compleja fisiopatología de la hipertensión, a los estados de sobrecarga de volumen (tales como insuficiencia cardíaca) y a la enfermedad renal progresiva. Por ejemplo, la dilución con radiotrazador ha demostrado un aumento de las tasas de propagación de la norepinefrina (NE) renal en pacientes con hipertensión esencial.

La hiperactividad del nervio simpático cardiorenal puede ser especialmente pronunciada en pacientes con insuficiencia cardíaca. Por ejemplo, en estos pacientes se encuentra frecuentemente un sobreflujo de NE exagerado del corazón y riñones al plasma. La activación aumentada del SNS caracteriza frecuentemente tanto la enfermedad renal crónica como la de fase terminal. En pacientes con enfermedad renal en fase terminal, se ha demostrado que los niveles de plasma de NE por encima del promedio son predictivos para las enfermedades cardiovasculares y varias causas de muerte. Esto también es cierto para pacientes que sufren diabetes o nefropatía por contraste. La evidencia sugiere que las señales sensoriales aferentes procedentes de riñones enfermos contribuyen de forma muy importante a iniciar y a mantener una salida simpática central elevada.

Los nervios simpáticos que inervan los riñones terminan en los vasos sanguíneos, en el aparato yuxtglomerular y en los túbulos renales. La estimulación de los nervios simpáticos renales puede causar una mayor liberación de renina, un aumento de la reabsorción de sodio (Na^+) y una reducción del flujo sanguíneo renal. Estos componentes de regulación neural de la función renal se estimulan considerablemente en estados patológicos caracterizados por el aumento del tono simpático y que probablemente contribuyen a un aumento de la tensión sanguínea en pacientes hipertensos. La reducción del flujo sanguíneo renal y de la tasa de filtración glomerular como resultado de la estimulación eferente simpática renal es, probablemente, una piedra angular de la pérdida de función renal en el síndrome cardiorenal (es decir, disfunción renal como complicación progresiva de insuficiencia cardíaca crónica). Las estrategias farmacológicas para impedir las consecuencias de la estimulación simpática renal eferente incluyen fármacos simpaticolíticos de acción central, betabloqueantes (para reducir la liberación de renina), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueantes del receptor (para bloquear la acción de la angiotensina II y la activación de la aldosterona como consecuencia de la liberación de renina) y diuréticos (para contrarrestar la retención de sodio y agua mediada por la simpatía renal). Sin embargo, estas estrategias farmacológicas tienen importantes limitaciones, entre las que se incluyen una eficacia limitada, problemas de cumplimiento, efectos secundarios y otros. Recientemente se ha demostrado que los dispositivos intravasculares que reducen la actividad del nervio simpático, mediante la aplicación de un campo de energía a un lugar de destino en la arteria renal (p. ej., mediante ablación por radiofrecuencia o enfriamiento crioterapéutico) reducen la tensión sanguínea en pacientes con hipertensión resistente al tratamiento.

El documento US-2007/0066957 describe un aparato para inducir la neuromodulación renal controlada, y proporciona métodos y aparatos para monitorizar y controlar la neuromodulación renal por pulsed electric field (campo eléctrico pulsado - PEF).

El documento US-2010/0022876 se refiere a un catéter de registro/posicionamiento que puede estar configurado con un lazo, u otra forma, para ayudar a mantener el posicionamiento apropiado en el cuerpo.

La presente invención se define en la reivindicación independiente. Las realizaciones preferidas se describen en las reivindicaciones dependientes.

60

Breve descripción de los dibujos

Muchos aspectos de la presente descripción pueden entenderse mejor haciendo referencia a los dibujos que siguen. Los componentes en los dibujos no están necesariamente a escala. En vez de ello, se pone el énfasis en ilustrar claramente los principios de la presente descripción. Además, los componentes pueden mostrarse como

65

transparentes en determinadas vistas únicamente para una mayor claridad de la ilustración, y no para indicar que el componente ilustrado sea necesariamente transparente.

- 5 Fig. 1 ilustra un sistema de neuromodulación configurado según una realización de la presente tecnología.
- Fig. 2A ilustra la modulación de los nervios renales con un sistema de neuromodulación según una realización de la presente tecnología.
- 10 Fig. 3A es una vista isométrica ampliada de un conjunto de electrodos configurados según una realización de la presente invención.
- Fig. 3B es una vista ampliada parcialmente esquemática de una parte distal de un dispositivo de tratamiento dentro de una arteria renal, según una realización de la presente tecnología.
- 15 Fig. 4A es una vista isométrica ampliada de un conjunto de electrodos configurados según otra realización de la presente tecnología.
- Fig. 4B es una vista ampliada parcialmente esquemática de una parte distal de un dispositivo de tratamiento dentro de una arteria renal, según otra realización de la presente tecnología.
- 20 Fig. 4C es una vista ampliada parcialmente esquemática de una parte distal de un dispositivo de tratamiento dentro de una arteria renal, según otra realización adicional de la presente tecnología.
- Fig. 5 es una vista lateral ampliada parcialmente esquemática de una parte distal de un dispositivo de tratamiento dentro de una arteria renal según una realización adicional de la presente tecnología.
- 25 Fig. 6 es una vista lateral ampliada de una parte distal de un dispositivo de tratamiento dentro de una arteria renal, según otra realización adicional de la presente tecnología.
- Fig. 7 es una vista lateral ampliada de una parte distal de un dispositivo de tratamiento dentro de una arteria renal, según una realización adicional de la presente tecnología.
- 30 Fig. 8 es una vista lateral ampliada de una parte distal de un dispositivo de tratamiento dentro de una arteria renal, según una realización adicional de la presente tecnología.
- 35 Fig. 9A es un diagrama de bloques que ilustra un método de monitorización endovascular de la actividad nerviosa, según una realización de la presente tecnología.
- Fig. 9B es un diagrama de bloques que ilustra un método de monitorización endovascular de la actividad nerviosa según otra realización de la presente tecnología.
- 40 Fig. 10 es una ilustración conceptual del sistema nervioso simpático (SNS) y de cómo el cerebro se comunica con el organismo a través del SNS.
- 45 Fig. 11 es una vista anatómica ampliada de nervios que inervan un riñón izquierdo para formar el plexo renal que rodea a la arteria renal izquierda.
- Las Figs. 12 y 13 son vistas anatómicas y conceptuales de un cuerpo humano, respectivamente, que ilustran una comunicación neuronal eferente y aferente entre el cerebro y los riñones.
- 50 Las Figs. 14 y 15 son vistas anatómicas que ilustran, respectivamente, una vasculatura arterial y una vasculatura venosa de un ser humano.

Descripción detallada

55 La presente tecnología se orienta a aparatos, sistemas y métodos para monitorizar la actividad nerviosa de forma intraoperativa para determinar los efectos de la neuromodulación inducida por electricidad y/o térmicamente (es decir, hacer que las fibras neuronales se vuelvan inertes o inactivas, o de cualquier otra forma, completamente, o parcialmente, reducidas en función). A continuación se describen detalles específicos de varias realizaciones de la tecnología, haciendo referencia a las Figs. 1-15. Aunque muchas de las realizaciones se describen más adelante con respecto a los dispositivos, sistemas y métodos para la monitorización endovascular de la actividad nerviosa renal, otras aplicaciones (p. ej., la monitorización de los nervios situados en otras partes próximas a la vasculatura) y otras realizaciones, además de las descritas en la presente memoria, están dentro del ámbito de la tecnología. Además, varias otras realizaciones de la tecnología pueden tener configuraciones, componentes o procedimientos distintos de los descritos en la presente memoria. Por lo tanto, un experto en la técnica comprenderá que la

60

65

tecnología puede tener otras realizaciones con elementos adicionales, o que la tecnología puede tener otras realizaciones sin varias de las características mostradas y descritas a continuación con referencia a las Figs. 1-15.

5 Como se utilizan en la presente memoria, los términos “distal” y “proximal” definen una posición o dirección con respecto al médico clínico que aplica el tratamiento o al dispositivo de control del médico clínico (p. ej., un conjunto de mango). “Distal” o “distalmente” puede referirse a una posición distante, o en una dirección alejada del médico clínico o del dispositivo de control del médico clínico. “Proximal” y “proximalmente” pueden referirse a una posición cercana del, o en una dirección hacia el, médico clínico o del dispositivo de control del médico clínico.

10 I. Neuromodulación renal

La neuromodulación renal es la incapacitación parcial o completa, u otra alteración efectiva, de los nervios que inervan los riñones. En particular, la neuromodulación renal comprende inhibir, reducir y/o bloquear la comunicación neuronal a lo largo de las fibras neuronales (es decir, fibras nerviosas eferentes y/o aferentes) que inervan los riñones. Esta
15 incapacitación puede ser a largo plazo (p. ej., permanente, o durante períodos de meses, años o décadas) o a corto plazo (p. ej., durante períodos de minutos, horas, días o semanas). Se espera que la neuromodulación renal trate de forma eficaz varias afecciones clínicas caracterizadas por una mayor actividad simpática general y, en particular, afecciones asociadas a la sobreestimulación simpática central, tales como hipertensión, insuficiencia cardíaca, infarto agudo de miocardio, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, diabetes, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad renal crónica y en fase terminal, retención de fluidos inadecuada en insuficiencia cardíaca, síndrome cardiorrenal y muerte súbita. La reducción de las señales neuronales aferentes contribuye a la reducción sistémica del tono/impulso simpático, y se espera que la neuromodulación renal sea útil para tratar varias afecciones asociadas a sobreactividad o hiperactividad simpática sistémica. La neuromodulación renal puede beneficiar potencialmente a varios órganos y estructuras corporales inervadas por nervios simpáticos. Por ejemplo, una reducción en el impulso
20 simpático central puede reducir la resistencia a la insulina que afecta a los pacientes con síndrome metabólico y diabéticos de Tipo II. De forma adicional, la osteoporosis se puede activar simpáticamente y pueden beneficiarse de la regulación por disminución del impulso simpático que acompaña la neuromodulación renal.

Pueden utilizarse diversas técnicas para incapacitar parcial o totalmente las vías neuronales, tales como aquellas que inervan el riñón. La aplicación intencionada de energía (p. ej., energía eléctrica, energía térmica) al tejido
30 puede inducir uno o más efectos deseados de calentamiento térmico en regiones localizadas de la arteria renal y regiones adyacentes del plexo renal, que se encuentran íntimamente dentro de, o adyacentes a, la capa adventicia de la arteria renal. La aplicación intencionada de los efectos térmicos y de enfriamiento puede lograr la neuromodulación a lo largo de todo, o parte, del plexo renal.

35 II. Realizaciones seleccionadas de sistemas de neuromodulación

Fig. 1 ilustra un sistema 10 de neuromodulación (“sistema 10”) configurado según una realización de la presente tecnología. El sistema 10 incluye un dispositivo 12 de tratamiento intravascular que se acopla de forma operativa
40 a una fuente de energía o consola 26 (p. ej., un generador de energía de [radiofrecuencia - RF], una consola de crioterapia). En la realización mostrada en la Fig. 1, el dispositivo 12 de tratamiento (p. ej., un catéter) incluye un eje alargado 16 que tiene una parte proximal 18, un mango 34 en una región proximal de la parte proximal 18, y una parte distal 20 que se extiende distalmente con relación a la parte proximal 18. El dispositivo 12 de tratamiento, incluye además una sección terapéutica 21 (mostrada esquemáticamente) en la parte distal 20 del eje 16. La sección terapéutica 21 puede incluir un conjunto 21a de neuromodulación y/o un conjunto de monitorización nerviosa 21b configurado para su suministro de forma endovascular a un lugar de tratamiento dentro de la vasculatura (p. ej., una arteria renal). El conjunto 21a de neuromodulación (mostrado esquemáticamente) puede incluir, por ejemplo, uno o más elementos de suministro de energía (p. ej., electrodos) que configurados para proporcionar energía de RF u otras formas de energía, un conjunto de enfriamiento configurado para proporcionar enfriamiento crioterapéutico y/u otras características que configuradas para suministrar energía de neuromodulación terapéuticamente efectiva al lugar de tratamiento. El conjunto 21b de monitorización nerviosa (mostrado esquemáticamente) puede incluir electrodos que están configurados para estimular los nervios próximos al lugar de tratamiento, y/o registrar la actividad nerviosa resultante.

55 La sección 21 de tratamiento puede estar configurada en un estado de suministro (p. ej., una disposición de perfil bajo) para facilitar el suministro (p. ej., inserción), la retirada y, en determinadas realizaciones, el reposicionamiento de la sección 21 de tratamiento en el lugar de tratamiento. Tras el suministro al lugar de tratamiento, la sección terapéutica 21 puede moverse o transformarse a un estado desplegado (p. ej., una disposición expandida) para suministrar energía en el lugar de tratamiento y proporcionar neuromodulación renal terapéuticamente efectiva inducida eléctricamente y/o térmicamente. En algunas realizaciones, la sección terapéutica 21 puede situarse o transformarse al estado desplegado mediante un accionamiento remoto, p. ej., mediante un accionador 36, tal como un botón, pasador o palanca llevados por el mango 34. Sin embargo, en otras realizaciones, la sección terapéutica 21 puede transformarse entre los estados de suministro y desplegado, mediante el uso de otros mecanismos o técnicas adecuados. Como se analiza con mayor detalle a continuación,
60 el conjunto 21a de neuromodulación puede estar integrado con el conjunto 21b de monitorización nerviosa y puede proporcionar información de la actividad nerviosa para verificar que el conjunto 21a de neuromodulación ha

proporcionado una neuromodulación terapéuticamente efectiva. En otras realizaciones, el conjunto 21b de monitorización nerviosa y el conjunto 21a de neuromodulación pueden ser dispositivos separados (p. ej., cada uno conectado a su propio eje de catéter), de modo que el conjunto 21b de monitorización nerviosa pueda suministrarse al lugar de tratamiento independientemente del conjunto 21a de neuromodulación para monitorización nerviosa antes, durante y/o después de la neuromodulación.

El extremo proximal de la sección terapéutica 21 se lleva, o fija, a la parte distal 20 del eje alargado 16. Un extremo distal de la sección terapéutica 21 puede terminar con, por ejemplo, una punta o tapón redondeados atraumáticos. De forma alternativa, el extremo distal de la sección terapéutica 21 puede estar configurado para encajar otro elemento del sistema 10 o dispositivo 12 de tratamiento. Por ejemplo, el extremo distal de la sección terapéutica 21 puede definir una vía para encajar un alambre guía (no mostrado) para el suministro del dispositivo de tratamiento por medio del uso de técnicas over-the-wire (sobre el hilo - "OTW") o de rapid exchange (intercambio rápido - "RX").

La fuente de energía o consola 26 puede estar configurada para generar una forma y magnitud seleccionada de energía para su suministro al lugar de tratamiento a través de la sección terapéutica 21. Por ejemplo, la fuente 26 de energía puede incluir un generador configurado para proporcionar a la sección 21 de tratamiento energía de RF y/u otras formas de energía. En otras realizaciones, la fuente 26 de energía puede estar configurada como una consola criogénica configurada para suministrar un refrigerante a la sección 21 de tratamiento. En otras realizaciones, la fuente 26 de energía puede suministrar otras formas de neuromodulación terapéuticamente efectiva a la sección 21 de tratamiento [p. ej., energía de ultrasonido, high intensity focused ultrasound (ultrasonido enfocado de alta intensidad - "HIFU"), energía de microondas, energía óptica, calor directo, química (fármacos u otros agentes)]. Puede conectarse un mecanismo de control, tal como un pedal 32, (p. ej., conectado neumáticamente o conectado eléctricamente) a la consola para permitir que el operador inicie, termine y, opcionalmente, ajuste las diversas características operativas del generador de energía, que incluyen, aunque no de forma limitativa, el suministro de energía. El sistema 10 también puede incluir un dispositivo de control remoto (no mostrado) que puede situarse en un campo estéril y acoplarse de forma operativa a la sección terapéutica 21. El dispositivo de control remoto está configurado para permitir la activación selectiva de la sección terapéutica 21. En otras realizaciones, el dispositivo de control remoto puede estar integrado en el conjunto 34 de mango. La fuente 26 de energía puede estar configurada para suministrar la energía de tratamiento a través de un algoritmo 30 de control automatizado y/o bajo el control del médico clínico. Además, la fuente 26 de energía puede incluir uno o más algoritmos 31 de evaluación o información para proporcionar información al médico clínico antes, durante y/o después de la terapia.

La fuente 26 de energía puede, además, incluir circuitos de procesamiento, tal como un microprocesador y una pantalla 33 (p. ej., un monitor). Los circuitos de procesamiento pueden estar configurados para ejecutar instrucciones almacenadas relacionadas con el algoritmo 30 de control. Por ejemplo, la fuente 26 de energía puede estar configurada para comunicarse con el dispositivo 12 de tratamiento (p. ej., mediante el hilo 28) para controlar el conjunto 21a de neuromodulación y/o enviar señales al, o recibir señales del, conjunto 21b de monitorización nerviosa. La pantalla 33 puede estar configurada para proporcionar indicaciones de niveles de energía o datos del sensor, tales como indicaciones sonoras, visuales u otras indicaciones, o puede estar configurada para comunicar la información a otro dispositivo. Por ejemplo, la consola 26 también puede estar configurada para acoplarse de forma operativa a una pantalla o sistema de laboratorio de catéter para mostrar información del tratamiento, tal como la actividad nerviosa antes y después del tratamiento.

Fig. 2 ilustra la modulación de los nervios renales con una realización del sistema 10. El dispositivo 12 de tratamiento proporciona acceso al plexo renal PR a través de una vía intravascular P, tal como un lugar de acceso percutáneo en la arteria femoral (ilustrada), braquial, radial o axilar, a un lugar de destino del tratamiento dentro de una arteria renal AR respectiva. Como se ilustra, una sección de la parte proximal 18 del eje 16 está expuesta de forma externa al paciente. Al manipular la parte proximal 18 del eje 16 desde el exterior de la vía intravascular P, un médico clínico puede avanzar el eje 16 a través de la, algunas veces tortuosa, vía intravascular P y manipular de modo remoto la parte distal 20 del eje 16. Puede utilizarse un guiado por imágenes, p. ej., tomografía computerizada (TC), fluoroscopia, ultrasonido intravascular (IVUS, por su siglas en inglés), optical coherence tomography (tomografía de coherencia óptica - OCT) u otra modalidad de guiado adecuada, o combinaciones de las mismas, como ayuda a la manipulación del médico clínico. Además, en algunas realizaciones pueden incorporarse componentes de guiado por imágenes (p. ej., IVUS, OCT) en el propio dispositivo 12 de tratamiento.

Después de que se posicione adecuadamente la sección terapéutica 21 en la arteria renal AR, ésta puede expandirse radialmente, o de otro modo desplegarse utilizando el mango 34 u otros medios adecuados, hasta que el conjunto 21a de neuromodulación (Fig. 1) se posicione en su lugar de destino y el conjunto 21b de monitorización nerviosa (Fig. 1) esté en contacto estable con la pared interna de la arteria renal AR. La aplicación intencionada de energía del conjunto 21b de neuromodulación se aplica entonces al tejido para inducir uno o más efectos neuromoduladores deseados en regiones localizadas de la arteria renal y regiones adyacentes del plexo renal PR, que se encuentran íntimamente dentro, adyacentes a, o en proximidad cercana de la capa adventicia de la arteria renal AR. La aplicación intencionada de la energía puede conseguir una neuromodulación a lo largo de todo el, o al menos una parte del, plexo renal PR. Antes, durante y/o después de la aplicación de energía, el

conjunto de monitorización nerviosa puede estimular y registrar la actividad nerviosa a través de la pared de la arteria renal, para determinar si el tratamiento ha llevado a cabo una neuromodulación suficiente.

III. Dispositivos y sistemas de monitorización nerviosa

5 Fig. 3A es una vista isométrica ampliada de una formación o conjunto 300 de electrodos que están configurados según una realización de la presente tecnología. El conjunto 300 de electrodos puede formar parte de un conjunto de monitorización nerviosa (p. ej., el conjunto 21b de monitorización nerviosa del dispositivo 12 de tratamiento descrito anteriormente con referencia a las Figs. 1 y 2) que proporciona estimulación a las fibras neuronales y/o registra la actividad nerviosa. Como se muestra en la Fig. 3A, el conjunto 300 de electrodos puede incluir un primer electrodo o conductor 302a de bucle y un segundo electrodo o conductor 302b de bucle (denominados colectivamente como electrodos 302 de bucle) aislados eléctricamente del primer electrodo 302a de bucle y posicionado en una parte distal 312 de un eje 306 de catéter alargado. En la realización ilustrada, los dos electrodos 302 de bucle conforman una forma generalmente circular. Sin embargo, el término "electrodo de bucle" en la presente memoria deberían interpretarse en sentido amplio para incluir electrodos 302 que tengan otras formas configuradas para poner en contacto al menos una parte de la pared interior de un vaso. En diversas realizaciones, el primer electrodo 302a de bucle puede ser un ánodo, el otro electrodo 302 de bucle puede ser un cátodo y una parte aislada 304 puede aislar eléctricamente los electrodos 302 de bucle ánodo y cátodo entre sí y separar entre sí lateralmente los electrodos 302 de bucle. Por ejemplo, el extremo distal del primer electrodo 302a de bucle y el extremo proximal del segundo electrodo 302b de bucle pueden terminar en, o dentro de, una parte de la parte aislante 304, y la parte aislante 304 puede separar entre sí los electrodos 302 de bucle de aproximadamente 3 mm a aproximadamente 5 mm. En otras realizaciones, los electrodos 302 de bucle pueden estar separados entre sí más cerca o más lejos. En diversas realizaciones, puede seleccionarse la separación entre los electrodos 302 de bucle (p. ej., proporcionada por la parte aislante 304) para mejorar la relación señal/ruido para el registro de la actividad nerviosa (p. ej., fibras delta y/o fibras C). Por ejemplo, el primer y segundo electrodos 302a y 302b de bucle pueden estar separados entre sí aproximadamente 5 mm para registrar potenciales de acción de las fibras delta, y pueden situarse más alejados entre sí para registrar las fibras C.

30 Cuando el primer y segundo electrodos 302a y 302b de bucle están configurados como un ánodo y un cátodo, el conjunto 300 de electrodos puede suministrar estimulación bipolar a los nervios próximos a un lugar de destino en un vaso (p. ej., los nervios renales próximos a la arteria renal) o proporcionar un registro bipolar de la actividad nerviosa próxima al lugar de destino. Por ejemplo, un dispositivo de monitorización nerviosa configurado según una realización de la presente tecnología puede incluir dos conjuntos 300 de electrodos: un primer conjunto de electrodos configurado para estimular los nervios y un segundo conjunto de electrodos separado del primer conjunto de electrodos a lo largo de la vasculatura, y configurado para medir el potencial de acción de los nervios resultante de los estímulos del primer conjunto de electrodos. El potencial de acción es la actividad eléctrica que se desarrolla en una célula nerviosa durante la actividad (p. ej., inducida por un estímulo procedente del primer conjunto de electrodos).

40 Los electrodos 302 de bucle pueden tener un diámetro exterior al menos igual a un diámetro interior de un vaso de destino y, en algunos casos, mayor (p. ej., 1,5 veces mayor) que el diámetro interior del vaso de destino. Por ejemplo, en realizaciones configuradas para encajar dentro de las arterias renales que tengan diámetros interiores de aproximadamente 3 mm a aproximadamente 10 mm, los electrodos 302 de bucle pueden tener un diámetro exterior de 3 mm a 15 mm (p. ej., 6 mm, 8 mm, 10 mm, etc.). En otras realizaciones, los electrodos 302 de bucle pueden dimensionarse para contactar con la pared interna de otros vasos (p. ej., la aorta).

45 Cada electrodo 302 de bucle puede estar fabricado con un hilo de memoria separado que define el electrodo 302. El hilo de memoria de forma permite que los electrodos 302 de bucle se posicionen en un estado de suministro de perfil bajo durante el suministro intravascular al vaso de destino, y se abren transversales al eje longitudinal del vaso de destino a un estado expandido o desplegado (mostrado en la Fig. 3A). Por ejemplo, los electrodos 302 de bucle pueden estar fabricados con hilos de nitinol que pueden autoexpandirse a una forma predefinida en el suministro al vaso de destino. En diversas realizaciones, el material con memoria de forma puede estar recubierto (p. ej., recubierto por pulverización) con oro, platino, platino-iridio y/u otros materiales adecuados. El recubrimiento puede seleccionarse para optimizar sustancialmente la impedancia del conjunto 300 de electrodos y/o mejorar la relación señal/ruido registrada por el conjunto 300 de electrodos. En otras realizaciones, los electrodos 302 de bucle pueden estar fabricados con otros materiales adecuados (p. ej., platino, oro, platino-iridio, acero inoxidable, aluminio, etc.). El espesor del hilo de cada electrodo 302 de bucle puede dimensionarse de modo que el electrodo 302 de bucle sea lo suficientemente estable como para mantener su forma durante la monitorización nerviosa, pero siendo lo suficientemente flexible para permitir el suministro intravascular en una disposición de perfil bajo a un vaso periférico (p. ej., un vaso sanguíneo renal). En una realización, por ejemplo el hilo de cada electrodo 302 de bucle puede tener un espesor de aproximadamente 0,152 mm (0,006 pulgadas). En otras realizaciones, el hilo de electrodos puede ser mayor (p. ej., 0,305 mm [0,012 pulgadas]) o menor.

60 Cada electrodo de 302 bucle del conjunto 300 de electrodos puede tener una superficie abluminal expuesta 308 (p. ej., una superficie exterior próxima a la pared del vaso durante la monitorización nerviosa) para suministrar y/o recibir señales eléctricas a las fibras neuronales próximas a un vaso de destino y una superficie adluminal o luminal aislada 310 (p. ej., una superficie interna opuesta de la pared del vaso y hacia el lumen que se forma por el vaso de destino)

para reducir la probabilidad de que la sangre que fluye a través del vaso de destino produzca un cortocircuito en los electrodos 302 de bucle. La superficie luminal 310 puede estar aislada utilizando un recubrimiento con una constante dieléctrica alta, propiedades adhesivas fuertes para evitar que se desprenda durante el suministro, propiedades biocompatibles adecuadas para uso intravascular y/u otras características adecuadas.

Como se ha mencionado anteriormente, puede seleccionarse la superficie abluminal expuesta 308 del conjunto 300 de electrodos para mejorar la relación señal/ruido del conjunto 300 de electrodos. En diversas realizaciones, por ejemplo, el conjunto 300 de electrodos puede estar configurado para que tenga un área de superficie abluminal expuesta de aproximadamente 4-20 mm² (0,006-0,031 in²), dependiendo del diámetro exterior de los electrodos 302 de bucle y del diámetro del hilo de cada electrodo 302 de bucle. Por ejemplo, un conjunto de electrodos que consta de dos electrodos 302 de bucle que tenga un diámetro de hilo de 0,305 mm (0,012 pulgadas) y un diámetro exterior de 8 mm puede tener un área superficial expuesta total de aproximadamente 12 mm². En otras realizaciones, sin embargo, los electrodos 302 de bucle pueden fabricarse de hilo con diferentes espesores y/o los electrodos 302 de bucle pueden tener menores o mayores diámetros exteriores.

El conjunto 300 de electrodos puede suministrarse de forma intravascular a un lugar de tratamiento antes y/o después de la neuromodulación. La parte distal 312 del eje 306 (p. ej., que tenga una longitud de aproximadamente 10 cm a 25 cm de longitud) puede estar hecho de diversos materiales poliméricos flexibles, tales como un copolímero de amida en bloque de polietileno (p. ej., PEBA[®], distribuido por Arkema de Francia), polietileno de alta densidad (PEAD), nailon, poliimida y/u otros materiales adecuados, para facilitar la navegación a través de una vasculatura tortuosa. La parte distal 312 también puede incluir un refuerzo de trenza compuesto de materiales poliméricos para mejorar la resistencia de la columna, el par de torsión y reducir el retorcimiento. Una parte proximal 313 del eje 306 (p. ej., la parte proximal 18 del eje 16 de las Figs. 1 y 2) puede ser más rígida que la parte distal 312 y, por tanto, puede transmitir fuerza para guiar el eje 306 a través de la vasculatura hacia el lugar de destino (p. ej., cerca de las arterias renales). La parte proximal 313 puede estar hecha de PEBA[®], PEAD, polietileno de baja densidad (PEBD), nailon, poliimida, nailon, nitinol, un hipotubo de acero inoxidable y/u otros materiales adecuados. En varias realizaciones, la parte de extremo distal del conjunto 300 de electrodos puede incluir una punta atraumática cuando el conjunto 300 de electrodos esté en el estado de suministro, para reducir el trauma a las paredes del vaso a medida que el conjunto 300 de electrodos avanza a través de la vasculatura y se despliega en el lugar de destino. Este material de punta atraumática puede estar hecho de varios materiales blandos, tales como PEBA[®], PEBD, otros polímeros y/u otros materiales adecuados. La punta distal también puede incluir un marcador de punta radiopaco (aislado eléctricamente de los electrodos 302 de bucle) para proporcionar visualización de la punta distal bajo fluoroscopia.

Los hilos 311 de señal (denominados individualmente como un primer hilo 311a de señal y un segundo hilo 311b de señal; mostrados en líneas discontinuas) pueden acoplarse de forma operativa al conjunto 300 de electrodos para impulsar la estimulación nerviosa, registrar la actividad nerviosa y/o de cualquier otra forma proporcionar una señal a los electrodos 302 de bucle. Los hilos 311 de señal, por ejemplo, pueden estar soldados, plegados y/o de cualquier otra forma conectados a el eje 306. Una parte distal del primer hilo 311a de señal puede estar acoplada de forma operativa al primer electrodo 302a de bucle, y una parte distal del segundo hilo 311b de señal puede estar acoplados de forma operativa al segundo electrodo 302b de bucle. Los hilos 311 de señal pueden extenderse a través del eje 306 hasta un extremo proximal del eje donde los hilos 311 de señal pueden conectarse de forma operativa a una consola de procesamiento de señales (p. ej., la consola 26 de la Fig. 1) adecuada para la estimulación nerviosa. Por ejemplo, en varias realizaciones, pueden acoplarse de forma operativa uno o más conjuntos 300 de electrodos a un NIM-Response Nerve Integrity Monitor (NIM) comercializado por Medtronic Xomed de Jacksonville, FL, que proporciona capacidades intraoperativas de monitorización nerviosa, mediante el uso de indicaciones visuales y/o auditivas de la actividad nerviosa.

Fig. 3B es una vista lateral parcialmente esquemática ampliada de una parte distal de un dispositivo 350 de tratamiento que se posiciona en una arteria renal AR y configurada según una realización de la presente tecnología. El dispositivo 350 de tratamiento puede incluir características similares de forma general a las características del dispositivo 12 de tratamiento descrito anteriormente con referencia a las Figs. 1 y 2, y formar parte de un sistema de neuromodulación que incluye características similares de forma general a las del sistema 10 de neuromodulación de las Figs. 1 y 2. Por ejemplo, la parte distal del dispositivo 350 de tratamiento incluye un conjunto 320 de neuromodulación (mostrado esquemáticamente) y un conjunto 330 de monitorización nerviosa. El conjunto 320 de neuromodulación puede ser virtualmente cualquier dispositivo de suministro de energía adecuado configurado para causar una modulación nerviosa terapéuticamente efectiva, tal como un catéter crioterapéutico o un dispositivo de neuromodulación de un solo electrodo o multielectrodo. En la realización ilustrada, el conjunto 320 de neuromodulación se acopla de forma operativa a, y se posiciona entre, dos conjuntos 300 de electrodos (identificados individualmente como un primer conjunto 300a de electrodos y un segundo conjunto 300b de electrodos) descritos anteriormente con referencia a la Fig. 3A, que juntos definen el conjunto 330 de monitorización nerviosa. En otras realizaciones, el conjunto 320 de neuromodulación y el conjunto 330 de monitorización nerviosa pueden ser dispositivos independientes que se pueden suministrar independientemente a un lugar de destino (p. ej., dentro de la arteria renal). Por ejemplo, en algunas realizaciones, el segundo conjunto 300b de electrodos, el conjunto 320 de neuromodulación y el primer conjunto 300a de electrodos se acoplan a ejes de catéter separados (p. ej., el eje 16 de la Fig. 1) y se suministran de forma secuencial al lugar de destino para proporcionar una configuración similar a la mostrada en la Fig. 3B. En otras realizaciones adicionales, el

primer y segundo conjunto 300a y 300b de electrodos pueden acoplarse integralmente entre sí y suministrarse al lugar de destino antes y/o después de la neuromodulación.

El conjunto 330 de monitorización nerviosa puede configurarse para estimular el plexo renal PR de forma proximal con el primer conjunto 300a de electrodos y registrar la actividad nerviosa de forma distal con el segundo conjunto 300b de electrodos. El primer conjunto 300a de electrodos puede colocarse hacia dentro desde el ostium de la arteria renal AR (p. ej., aproximadamente 1 cm [0,393 pulgadas], donde los nervios renales pueden situarse a alrededor de 6 mm [2,362 pulgadas] de la arteria renal AR), de modo que los nervios renales estén lo suficientemente cerca de la superficie de la arteria renal AR para recibir la estimulación del primer conjunto 300a de electrodos. El segundo conjunto 300b de electrodos puede posicionarse distal al primer conjunto 300a de electrodos, más cerca de la bifurcación de la arteria renal AR (p. ej., donde los nervios renales pueden estar a aproximadamente 2 mm [0,787 pulgadas] de la superficie de la arteria renal AR), de modo que los nervios renales estén lo suficientemente cerca del segundo conjunto 300b de electrodos para registrar la actividad nerviosa (es decir, potenciales de acción). Por consiguiente, el segundo conjunto 300b de electrodos puede configurarse para que tenga una impedancia que sea lo suficientemente baja para registrar la actividad nerviosa desde al menos 2 mm (0,787 pulgadas) fuera de la arteria renal AR u otra pared de vaso. En otras realizaciones, el segundo conjunto 300b de electrodos puede configurarse para registrar la actividad nerviosa desde nervios separados más de 2 mm (0,787 pulgadas) fuera de una pared de vaso y/o más cerca a una pared de vaso. En otras realizaciones, el segundo conjunto 300b de electrodos puede configurarse para proporcionar estimulación y el primer conjunto 300a de electrodos puede configurarse para registrar la actividad nerviosa resultante.

El primer y el segundo conjunto 300a y 300b de electrodos pueden separarse entre sí lo suficiente, de forma que el artefacto de señal asociado con la estimulación bipolar del primer conjunto 300a de electrodos, que es menor que el que se produciría por estimulación monopolar, no englobe, o de cualquier otra forma interfiera con, la señal que se está registrando en el segundo conjunto 300b de electrodos. La magnitud del artefacto de señal en el segundo conjunto 300b de electrodos depende, al menos en parte, de la velocidad de conducción de las fibras nerviosas y de la separación entre el estímulo y los electrodos de registro. Las fibras C y las fibras delta, tales como las que se encuentran en los nervios, tienen una velocidad de conducción relativamente baja (p. ej., no más de 2 m/s para la fibras C, y aproximadamente 3-13 m/s para las fibras delta). Como tal, cuando el segundo conjunto 300b de electrodos está configurado para registrar la actividad nerviosa renal, el segundo conjunto 300b de electrodos puede posicionarse al menos 5 mm (p. ej., 10 mm, 15 mm, etc.) separados lateralmente del primer conjunto 300a de electrodos a lo largo del eje de la arteria renal AR para reducir el artefacto de señal registrado por el segundo conjunto 300b de electrodos. En otras realizaciones, el primer y el segundo conjunto 300a y 300b de electrodos pueden estar separados a distintas distancias entre sí (p. ej., separados aproximadamente 5-30 mm, separados 10-20 mm) a lo largo del eje de la arteria renal AR y/u otro vaso. En otras realizaciones, al menos uno de los conjuntos 300 de electrodos puede posicionarse fuera de la arteria renal AR. Por ejemplo, en algunas realizaciones, el segundo conjunto 300b de electrodos puede posicionarse en la arteria renal AR para registrar la actividad nerviosa, y el primer conjunto 300a de electrodos puede posicionarse en cualquier otro lugar dentro de la vasculatura (p. ej., en la aorta, en el ostium de la arteria renal AR, etc.) que pueda proporcionar un estímulo a los nervios renales. En otras realizaciones adicionales, el primer conjunto 300a de electrodos puede estar configurado para estimular los nervios de una ubicación fuera del cuerpo humano (p. ej., en el tronco encefálico), y el segundo conjunto 300b de electrodos puede estar configurado para registrar la actividad nerviosa resultante en un lugar dentro o cerca de la arteria renal AR. En realizaciones adicionales, los conjuntos 300 de electrodos pueden estar configurados para estar situados en otras ubicaciones adecuadas para estimular y registrar la actividad nerviosa.

En diversas realizaciones, el primer conjunto 300a de electrodos puede estar configurado para proporcionar una estimulación bifásica y bipolar. El segundo electrodo 302b₁ de bucle (es decir, el electrodo más cercano al conjunto de registro/segundo 302b de electrodos) puede ser un cátodo, y el primer electrodo 302a₁ de bucle, un ánodo. En algunas realizaciones, el primer conjunto 300a de electrodos puede estimular los nervios renales con una corriente eléctrica que tenga una magnitud de 20 mA a 30 mA utilizando un generador eléctrico en la parte proximal 313 (Fig. 3A) del eje 306 (p. ej., un NIM y/u otra consola adecuada). Por ejemplo, un generador puede estar configurado de modo que el primer conjunto 300a de electrodos suministre señales de onda de aproximadamente 20 mA, 20 Hz a un ancho de pulso de aproximadamente 100-1000 μ s. En otras realizaciones, el primer conjunto 300a de electrodos puede suministrar señales que tengan intensidades diferentes, frecuencias más altas o más bajas, diferentes formas y/u otros anchos de pulso. El área de superficie expuesta del primer conjunto 300a de electrodos puede seleccionarse (p. ej., en base al diámetro de bucle, diámetro de hilo y cualquier recubrimiento aislante) de modo que la densidad de corriente sea lo suficientemente alta como para estimular las fibras nerviosas próximas, sin alterar sustancialmente la integridad de la pared arterial. En otras realizaciones, el primer conjunto 300a de electrodos puede suministrar más o menos estimulación.

El segundo conjunto 300b de electrodos puede estar configurado para proporcionar un registro bipolar de la actividad nerviosa que resulta de la estimulación inducida por el primer conjunto 300a de electrodos. Como tal, el primer electrodo 302a₂ de bucle puede ser uno de un ánodo o un cátodo, y el segundo electrodo 302b₂ de bucle puede ser el otro del ánodo y el cátodo. El segundo conjunto 300b de electrodos puede recoger los potenciales de acción relativamente pequeños (p. ej., potenciales de acción de 0,5 μ V a 1,5 μ V) asociados con la actividad nerviosa renal, y puede ser sensible a señales relativamente pequeñas (p. ej., 0,1 μ V) para diferenciar la estimulación nerviosa del ruido. Para recoger los potenciales de acción pequeños y diferenciar la actividad nerviosa del ruido (p. ej., del artefacto de señal, potenciales acción de las fibras musculares cercanas, etc.), el segundo conjunto 300b de

electrodos puede estar configurado para registrar una pluralidad de muestras que puedan promediarse (p. ej., utilizando un NIM u otra consola adecuada). En una realización, por ejemplo, el segundo conjunto 300b de electrodos puede promediar 160 muestras dentro de 12 segundos para identificar la actividad nerviosa. En otras realizaciones, pueden promediarse más o menos muestras para identificar la actividad nerviosa.

5 Como se muestra en la Fig. 3B, el primer y el segundo conjuntos 300a y 300b de electrodos y el conjunto 320 de neuromodulación pueden unirse a la parte distal 312 del mismo eje 306, de modo que el conjunto 330 de monitorización nerviosa y el conjunto 320 de neuromodulación pueden suministrarse como una unidad para el lugar de destino. En una realización, por ejemplo, el conjunto 320 de neuromodulación incluye un electrodo de bucle de neuromodulación que se conecta entre el primer y segundo conjuntos 300a y 300b de electrodos. El primer y el segundo conjuntos 300a y 300b de electrodos pueden ser más rígidos que el electrodo de bucle de neuromodulación, de modo que los conjuntos 300 de electrodos permanezcan prácticamente planos en la arteria renal AR y proporcionen un contacto adecuado con las paredes arteriales para estimular los nervios y registrar la actividad nerviosa resultante. El electrodo de bucle de neuromodulación puede ser más flexible, lo que permite llevarlo a una configuración de hélice o sacacorchos durante el despliegue en el lugar de destino, mientras que el primer y segundo conjunto 300a y 300b de electrodos se mantienen anclados contra la arteria renal AR debido a la autoexpansión. En otras realizaciones, cada conjunto 300 de electrodos y/o el conjunto 320 de neuromodulación pueden unirse a ejes separados y suministrarse al lugar de destino independientemente.

20 En varias realizaciones, el conjunto 330 de monitorización nerviosa (junto con, o independiente, del conjunto 320 de neuromodulación) puede suministrarse intravascularmente a la arteria renal AR o a otro vaso periférico por medio de una vaina de suministro (no mostrado). La vaina de suministro puede extenderse a lo largo de la longitud del eje 306, y puede estar hecha de PEBAX®, nailon, PEAD, PEBD, poliimida y/u otros materiales adecuados para navegar por la vasculatura. La vaina de suministro puede cubrir los conjuntos 300 de electrodos de modo que se ubiquen en un estado de suministro de perfil bajo, adecuado para navegar a través de la vasculatura. En la arteria renal AR, la vaina de suministro puede moverse con relación a los conjuntos 300 de electrodos (p. ej., la vaina puede retraerse o los conjuntos 300 de electrodos pueden hacerse avanzar) para exponer los conjuntos 300 de electrodos de la vaina 300. Esto permite a los conjuntos 300 de electrodos desplegarse (p. ej., auto expandirse) a un estado expandido donde las superficies abluminales 308 de los electrodos 302 de bucle entren en contacto con la pared arterial. En otras realizaciones, la vaina de suministro no está integrada en el conjunto 330 de monitorización nerviosa y se hace avanzar sobre un hilo guía al lugar de tratamiento a través de un catéter guía. En esta realización, la vaina de suministro puede estar hecha de un material blando y flexible que la permita navegar por vasos tortuosos. Una vez que la vaina de suministro esté en el lugar de destino en la arteria renal AR, los conjuntos 300 de electrodos pueden posicionarse en una abertura proximal de la vaina de suministro y avanzar distalmente al lugar de tratamiento, donde pueden desplegarse al estado expandido moviendo la vaina de suministro y los conjuntos 300 de electrodos entre sí.

40 Como se muestra en la Fig. 3B, en el estado expandido, los electrodos 302 de bucle del primer y segundo conjuntos 300a y 300b de electrodos están dimensionados para presionar contra, o de cualquier otra forma entrar en contacto con, la pared interior de la arteria renal AR. Por ejemplo, los electrodos 302 de bucle pueden tener un diámetro exterior de 8 mm (0,314 pulgadas) en el estado expandido, de modo que las superficies abluminales 308 de los electrodos 302 de bucle entren adecuadamente en contacto con la pared interior de una arteria renal AR típica [p. ej., de forma típica, con un diámetro interior de 4-8 mm (0,157-0,314 pulgadas)]. En otras realizaciones, el diámetro exterior de los electrodos 302 de bucle puede ser mayor o menor para contactar de forma adecuada con una pared de vaso adyacente. El sistema 330 de monitorización nerviosa puede monitorizar primero la actividad nerviosa en tiempo real, antes de la neuromodulación, suministrando una corriente eléctrica (p. ej., 20-30 mA) proximal a un lugar de tratamiento mediante el primer conjunto 300a de electrodos y registrando la actividad nerviosa resultante en el segundo conjunto 300b de electrodos. El primer y segundo electrodos 302a₁ y 302b₁ de bucle del primer conjunto 300a de electrodos puede acoplarse de forma operativa al primer y segundo hilos 311a₁ y 311b₁ de señal, respectivamente, para proporcionar estimulación bipolar, y el primer y segundo electrodos 302a₂ y 302b₂ de bucle del segundo conjunto 300b de electrodos puede acoplarse de forma operativa a dos hilos 311a₂ y 311b₂ de señal, respectivamente, para proporcionar un registro bipolar, o viceversa. Dado que la superficie abluminal 308 de los electrodos 302 de bucle está completamente expuesta, el primer conjunto 300a de electrodos puede suministrar estimulación a nervios situados alrededor de toda la circunferencia de la arteria renal AR. La superficie abluminal expuesta 308 también permite que el segundo conjunto 300b de electrodos capture la actividad nerviosa, independientemente de la orientación nerviosa alrededor de la circunferencia de la arteria renal AR. La superficie luminal aislada 310 de los electrodos 302 de bucle aísla los conjuntos 300 de electrodos de la sangre que fluye a través de la arteria renal AR, para evitar un cortocircuito entre los electrodos 302 de bucle. El registro puede visualizarse utilizando una consola (p. ej., un NIM) acoplado a la parte proximal (Fig. 3A) del eje 306.

60 El conjunto 320 de neuromodulación puede aplicar entonces un campo de energía al lugar de destino para causar la denervación del riñón parcial o total, inducida eléctrica o térmicamente (p. ej., utilizando electrodos o dispositivos crioterapéuticos). El conjunto 330 de monitorización nerviosa puede de nuevo estimular y registrar la actividad nerviosa para determinar si se produjo una neuromodulación suficiente. Si el conjunto 330 de monitorización nerviosa indica la presencia de un mayor nivel de actividad nerviosa que el deseado, el conjunto 320 de neuromodulación puede aplicar de nuevo el campo de energía para efectuar la neuromodulación. Este proceso de suministrar corriente, registrar la actividad nerviosa resultante y aplicar la neuromodulación al lugar de tratamiento

5 puede repetirse hasta obtener la lesión nerviosa deseada. En algunas realizaciones, como cuando el conjunto 320 de neuromodulación utiliza enfriamiento crioterapéutico para denervar el riñón, el conjunto 330 de monitorización nerviosa también puede registrar actividad nerviosa durante la denervación. Una vez que completada la monitorización nerviosa en el lugar de tratamiento, la vaina de suministro puede hacerse avanzar de nuevo sobre los conjuntos 300 de electrodos y/o los conjuntos 300 de electrodos pueden retraerse a la vaina de suministro, devolviendo de este modo los conjuntos 300 de electrodos al estado de suministro para retirarlo del paciente.

10 En realizaciones adicionales, el conjunto 330 de monitorización nerviosa puede acoplarse de forma operativa al conjunto 320 de neuromodulación, de modo que la monitorización nerviosa y la neuromodulación puedan ejecutarse automáticamente como parte de un programa predeterminado. En otras realizaciones, el conjunto 330 de monitorización nerviosa no se posiciona alrededor del conjunto 320 de neuromodulación, sino que es suministrado al lugar de tratamiento por separado antes y/o después de la neuromodulación por el conjunto 320 de neuromodulación.

15 En diversas realizaciones, el primer y segundo conjuntos 300a y 300b de electrodos pueden suministrar después de la neuromodulación para confirmar que se ha producido la neuromodulación deseada. Por ejemplo, los dos conjuntos 300 de electrodos pueden suministrarse cerca del lugar de tratamiento como componentes separados o como una unidad integrada a un vaso (p. ej., la arteria renal) durante el procedimiento de neuromodulación un breve tiempo después de que se produzca la neuromodulación (p. ej., 5 minutos después de la neuromodulación). En otras realizaciones, los conjuntos 300 de electrodos pueden utilizarse para monitorizar la actividad nerviosa durante un procedimiento separado después del procedimiento de neuromodulación (p. ej., 1, 2 o 3 días después del procedimiento de neuromodulación).

20 Fig. 4A es una vista isométrica ampliada de un conjunto 400 de electrodos configurado según otra realización de la presente tecnología. El conjunto 400 de electrodos puede incluir características similares de forma general a las del conjunto 300 de electrodos descrito anteriormente con referencia a las Figs. 3A y 3B. Por ejemplo, el conjunto 400 de electrodos incluye un bucle 402 (p. ej., un hilo de nitinol) en una parte distal 412 de un eje alargado 406 configurado para proporcionar estimulación nerviosa bipolar y bifásica, y/o registrar la actividad nerviosa resultante. Sin embargo, el conjunto 400 de electrodos que mostrado en la Fig. 4A incluye una pluralidad de electrodos 414 (identificados individualmente como primer a sexto electrodos 414a-f, respectivamente) posicionados alrededor de la circunferencia del bucle 402 separados y aislados eléctricamente entre sí mediante secciones aislantes 416. Los electrodos 414 pueden estar hechos de acero inoxidable, oro, platino, platino-iridio, aluminio, nitinol y/u otros materiales adecuados, y las secciones 416 de aislamiento pueden estar hechas de un material dieléctrico adecuado (p. ej., un dieléctrico de alta k con propiedades adhesivas fuertes). Los electrodos 414 pueden ser sustancialmente coplanares con una superficie exterior de las secciones aislantes 416 y/o el eje 406, o pueden sobresalir más allá de las secciones aislantes 416 en una distancia (p. ej., aproximadamente 0,2-0,5 mm). En diversas realizaciones, por ejemplo, los electrodos 414 pueden extenderse a una distancia radial desde las partes aislantes adyacentes 416 e incluir un borde más suave (p. ej., un borde biselado) para reducir la denudación de la pared arterial adyacente. Los electrodos coplanares o salientes 414 pueden facilitar el contacto con la pared arterial para mejorar la estimulación y/o el registro. En otras realizaciones, uno o más de los electrodos 414 pueden estar rebajados de las partes aislantes 416.

35 En la realización ilustrada, el bucle multielectrodo 402 incluye seis electrodos 414a-f, que pueden ser adecuados para bucles que tengan diámetros exteriores de aproximadamente 8 mm. Sin embargo, en otras realizaciones, el bucle 402 puede incluir más o menos electrodos 414 (p. ej., cuatro a ocho electrodos 414) dependiendo, al menos en parte, del diámetro exterior del bucle 402. Cada uno de los electrodos 414 puede designarse como cátodo, ánodo o inactivo mediante una consola de monitorización nerviosa (p. ej., un NIM y/u otra consola adecuada) que se acopla de forma operativa al bucle multielectrodo 402 mediante hilos de señal que se extienden a través del eje 406. Por ejemplo, los electrodos 414 pueden alternar como ánodos y cátodos alrededor de la circunferencia del bucle 402 (p. ej., el primer, tercer y quinto electrodos 414a, 414c y 414e pueden ser ánodos, y el segundo, cuarto y sexto electrodos 414b, 414d y 414f pueden ser cátodos), de modo que el bucle único 402 puede proporcionar estimulación o registro bipolar. De modo similar a los electrodos 302 de bucle descritos anteriormente, también puede aislarse una superficie luminal 410 del bucle multielectrodo 402 para inhibir cortocircuitos a lo largo de los electrodos (p. ej., a través de la sangre u otras vías conductoras), mientras que una superficie abluminal 408 puede permanecer expuesta para permitir que los electrodos 414 entren en contacto con una pared de vaso (p. ej., la arteria renal).

40 En varias realizaciones, el conjunto 400 de electrodos puede incluir dos bucles 402 separados lateralmente entre sí (p. ej., similar al conjunto 300 de electrodos de doble bucle que se muestra en la Fig. 3A). Esta disposición permite configurar todos los electrodos 414 en un bucle multielectrodo 402 como ánodos, mientras que todos los electrodos 414 en el otro bucle multielectrodo 402 pueden estar configurados como cátodos. De forma similar a los electrodos 302 de bucle que se muestran en la Fig. 3A, la configuración multielectrodo de doble bucle puede aumentar el área superficial con la que el conjunto 400 de electrodos puede estimular y/o captar actividad nerviosa, por lo que puede mejorar la monitorización nerviosa.

45 Fig. 4B es una vista lateral parcialmente esquemática ampliada de una parte distal de un dispositivo 450B de tratamiento dentro de una arteria renal AR configurada según otra realización de la presente tecnología. El dispositivo 450B de tratamiento incluye características similares de forma similar a las características del dispositivo 350 de tratamiento descrito anteriormente con referencia a la Fig. 3B. Por ejemplo, el dispositivo 450B de tratamiento incluye un conjunto 420 de neuromodulación posicionado entre, y opcionalmente acoplado de modo operativo a, un primer conjunto 400a de

electrodos y a un segundo conjunto 400b de electrodos. El primer conjunto 400a de electrodos incluye dos bucles multielectrodo 402 (identificados individualmente como un primer bucle multielectrodo 402a y un segundo bucle multielectrodo 402b). En diversas realizaciones, todos los electrodos 414 del primer bucle multielectrodo 402a pueden ser ánodos, y todos los electrodos 414 del segundo bucle multielectrodo 402b pueden ser cátodos, de modo que el primer conjunto 400a de electrodos puede proporcionar estimulación nerviosa bipolar. En la realización ilustrada en la Fig. 4B, el segundo conjunto 400b de electrodos incluye un bucle multielectrodo 402 que tiene ánodos y cátodos separados alrededor de la circunferencia para proporcionar un registro bipolar de la actividad nerviosa. En otras realizaciones, el segundo conjunto 400b de electrodos puede incluir dos bucles multielectrodo 402, y designar uno como un cátodo y el otro como un ánodo. En otras realizaciones, el primer conjunto 400a de electrodos y/o el segundo conjunto 400b de electrodos pueden incluir dos electrodos 302 de bucle descubierto, como se muestra en la Fig. 3B. En otras realizaciones adicionales, los conjuntos 400 de electrodos se pueden configurar para proporcionar estimulación o registro nervioso monopolar.

Fig. 4C es una vista lateral parcialmente esquemática ampliada de una parte distal de un dispositivo 450C de tratamiento dentro de una arteria renal AR según aún otra realización de la presente tecnología. El dispositivo 450C de tratamiento incluye características similares de forma general a las características del dispositivo 450B de tratamiento descrito anteriormente con referencia a la Fig. 4B. Por ejemplo, el dispositivo 450C de tratamiento incluye el conjunto 420 de neuromodulación posicionado entre el primer conjunto 400a electrodos y el segundo conjunto 400b de electrodos. En la realización ilustrada en la Fig. 4C, sin embargo, el primer conjunto 400a de electrodos incluye solo un bucle multielectrodo 402, de modo que el bucle 402 incluye tanto ánodos como cátodos para proporcionar la estimulación bipolar deseada.

Fig. 5 es una vista lateral parcialmente esquemática ampliada de una parte distal de un dispositivo 550 de tratamiento dentro de una arteria renal AR, según otra realización de la presente tecnología. El dispositivo 550 de tratamiento incluye características similares de forma general a las características de los dispositivos de tratamiento descritos anteriormente con referencia a las Figs. 3B, 4B y 4C. El dispositivo 550 de tratamiento, por ejemplo, incluye una conjunto 520 de neuromodulación (mostrado esquemáticamente) y una conjunto 530 de monitorización nerviosa en una parte distal 512 de un eje 506. El conjunto 520 de neuromodulación está posicionado entre un primer conjunto 500a de electrodos que proporciona estimulación nerviosa bipolar y un segundo electrodo 500b que proporciona registro bipolar de la actividad nerviosa (citados colectivamente como conjuntos 500 de electrodos). En la realización ilustrada, cada conjunto 500 de electrodos incluye un balón 532 (se identifican individualmente como un primer balón 532a y un segundo balón 532b) que tiene una o más partes conductoras 534 (se identifican individualmente como una primera parte conductora 534a y una segunda parte conductora 534b) que sirven de electrodos. Las partes conductoras 534 pueden estar hechas de una tinta conductora que sea suficientemente flexible para permitir que los balones 532 se plieguen en un catéter guía (no mostrado) durante la introducción y la extracción del dispositivo 550 de tratamiento. En otras realizaciones, las partes conductoras 534 pueden estar hechas de otros materiales adecuados que se unan a los balones 532, tales como los hilos de platino-iridio.

En la realización ilustrada en la Fig. 5, cada balón 532 incluye dos partes conductoras 534 separadas alrededor de por lo menos una parte de la circunferencia del balón 532, de modo que las partes conductoras 534 puedan entrar en contacto con la pared arterial interna de la arteria renal AR cuando los balones 532 estén inflados (p. ej., como mostrado en la Fig. 5). Los balones 532 pueden inflarse mediante el flujo de gas (p. ej., aire) o de líquido (p. ej., solución salina) a los balones 532 a través de una o más aberturas 537 (se hacen referencia individualmente como una primera abertura 537a y una segunda abertura 537b) en un tubo 535 que se acopla a una fuente de fluido (no mostrado) en una parte de extremo proximal y se extiende a través de los balones 532 en una parte de extremo distal. De modo similar a los conjuntos de electrodos multibucle descritos anteriormente, las dos partes conductoras 534 de cada balón 532 pueden designarse como un ánodo y como un cátodo para proporcionar estimulación nerviosa bipolar y registro. En otras realizaciones, al menos uno de los conjuntos 500 de electrodos puede incluir un balón doble, y cada balón puede incluir una parte conductora 534, de modo que el conjunto 530 de monitorización nerviosa incluya tres o cuatro balones.

En diversas realizaciones puede omitirse el conjunto 520 de neuromodulación. Como tales, los conjuntos 500 de electrodos pueden suministrarse de forma intravascular al lugar de tratamiento (p. ej., en la arteria renal AR) para registrar la actividad nerviosa antes de la neuromodulación. Los conjuntos 500 de electrodos pueden entonces retirarse del lugar de destino para permitir el suministro del conjunto 520 de neuromodulación. Después de la neuromodulación, los conjuntos 500 de electrodos pueden suministrarse de vuelta al lugar de destino para registrar la actividad nerviosa. Si no se ha formado una lesión nerviosa suficiente, el conjunto 520 de neuromodulación puede suministrarse de nuevo al lugar de tratamiento para suministrar un campo de energía para eliminar, o de cualquier otra forma modular, los nervios. Seguidamente puede retirarse el conjunto 520 de neuromodulación del lugar de tratamiento para permitir que los conjuntos 500 de electrodos se suministren y monitoricen la actividad nerviosa resultante. Este proceso puede repetirse hasta que se forme una lesión suficiente del nervio en el lugar de destino.

Fig. 6 es una vista lateral ampliada de una parte distal de un dispositivo 650 de tratamiento dentro de una arteria renal AR, según otra realización adicional de la presente tecnología. El dispositivo 650 de tratamiento incluye una serie de características similares de forma general a las características de los dispositivos de tratamiento descritos anteriormente con referencia a las Figs. 3B, 4B, 4C y 5. Por ejemplo, el dispositivo 650 de tratamiento incluye una formación de electrodos (identificados individualmente como un primer conjunto 600a de electrodos y un segundo conjunto 600b de electrodos, y denominados colectivamente formación 600 de electrodos) proximal y distal a un área 643 de neuromodulación (mostrada en líneas discontinuas). En la realización ilustrada en la Fig. 6, el dispositivo 650 de

tratamiento tiene una configuración de balón doble en la cual un primer cuerpo inflable, o balón exterior 640, está dispuesto sobre un segundo cuerpo inflable, o balón interior 642. El balón interior 642 puede estar configurado para suministrar la neuromodulación terapéutica a los nervios próximos a un lugar de tratamiento (p. ej., la arteria renal AR). Por ejemplo, el balón interior 642 puede definir una cámara de expansión en la que un agente criogénico [p. ej., óxido nítrico (N_2O)] puede expandirse para proporcionar un enfriamiento terapéuticamente efectivo al tejido adyacente al balón interior 642 (p. ej., en el área 643 de neuromodulación). En otras realizaciones, el balón interior 642 puede estar configurado para proporcionar la neuromodulación terapéutica mediante el uso de otros medios adecuados conocidos en la técnica, tales como ultrasonido (p. ej., HIFU). En otras realizaciones, el balón interior 642 puede omitirse y los elementos de suministro de energía (p. ej., electrodos) pueden disponerse en una superficie exterior del balón exterior 640 para suministrar energía de ablación por RF y/u otras formas de energía para la neuromodulación.

Como se muestra en la Fig. 6, una parte de extremo proximal del balón exterior 640 puede acoplarse a una parte distal 612 de un eje exterior 606 y una parte de extremo proximal del balón interior 642 puede acoplarse a un eje interior 644 que se extiende a través del eje exterior 606. En la realización ilustrada, el eje interior 644 se extiende a través de los balones exteriores e interiores 640 y 642, de modo que las partes de extremo distal de los balones exteriores e interiores 640 y 642 puedan conectarse a la misma y, por lo tanto, el eje interior 644 pueda proporcionar soporte longitudinal a lo largo de los balones 640 y 642. En otras realizaciones, el eje interior 644 puede extenderse parcialmente a los balones 640 y 642 o terminar cerca del extremo distal del eje exterior 606. Los ejes exteriores e interiores 606 y 644 pueden definir o incluir lúmenes de suministro acoplados de forma fluida en partes de extremo proximal a una o más fuentes de fluido y se acoplan de forma fluida en partes de extremo distal a los balones exteriores e interiores 640 y 642. Por ejemplo, el eje interior 644 puede incluir una o más aberturas 646 a través de las cuales pueden suministrarse fluidos (p. ej., refrigerantes u otros agentes criogénicos) al balón interior 642 (p. ej., como se indica mediante las flechas) para inflar o expandir el balón interior 642. Los fluidos (p. ej., solución salina o aire) pueden suministrarse al balón exterior 640 a través de un espacio o abertura 646 entre los ejes exterior e interior 606 y 644 (p. ej., como indican las flechas) y/o por un lumen de suministro separado entre sí para inflar o expandir el balón exterior 640.

El balón interior 642 puede tener dimensiones más pequeñas que el balón exterior 640, de modo que el balón exterior 640 se expanda en contacto circunferencial total con la pared del vaso a lo largo de una longitud del vaso y el balón interior 642 se expanda para presionar, o de cualquier otra forma contactar, un segmento de la pared interna del balón exterior 640. En la realización ilustrada en la Fig. 6, por ejemplo, los balones exteriores e interiores 640 y 642 contactan entre sí en una interfaz que se extiende alrededor de una circunferencia completa del balón interior 642 espaciado lateralmente hacia el interior de las formaciones 600 de electrodos. La parte del balón exterior 640 en contacto con el balón interior inflado 642 puede suministrar la neuromodulación terapéuticamente efectiva (p. ej., mediante enfriamiento criogénico) a los nervios próximos a la pared vascular adyacente. Por consiguiente, la disposición de doble balón que se muestra en la Fig. 6 puede suministrar una neuromodulación completamente circunferencial. El tejido no de destino proximal y distal a las paredes de balón de contacto está blindado o protegido de la neuromodulación mediante un medio de inflación (p. ej., solución salina, aire, etc.) dentro del balón exterior 640, que puede actuar eficazmente como aislante.

Los balones exteriores e interiores 640 y 642 pueden estar hechos de diversos materiales distensibles, no distensibles y semidistensibles. El balón exterior 640, por ejemplo, puede estar hecho de un material de balón distensible (p. ej., poliuretano o silicona), de modo que cuando el balón exterior 640 se infle, se pueden presionar contra la pared interna de un vaso para proporcionar contacto constante entre sí. El balón interior 642 puede estar hecho de materiales semidistensibles y no distensibles (p. ej., que se forman a partir de un bloque de poliéter amida, nailon, etc.) para definir un tamaño expandido más pequeño. En otras realizaciones, los balones exteriores e interiores 640 y 642 pueden estar hechos de otros materiales de balón adecuados.

Como se muestra en la Fig. 6, la primera formación 600a de electrodos y la segunda formación 600b de electrodos pueden estar situada en la pared exterior del balón exterior 640 y situada proximal y distal con respecto al área 643 de neuromodulación (es decir, la región del balón exterior 640 que entra en contacto con el balón interior inflado 642). Cada formación 600 de electrodos puede incluir una primera parte conductora 634a y una segunda parte conductora 634b (denominadas colectivamente partes conductoras 634) que se extienden alrededor de la circunferencia del balón exterior 640 para definir un primer y segundo bucles de electrodo. En otras realizaciones, una o ambas formaciones 600 de electrodos pueden incluir una sola parte conductora o tira que se extiende alrededor de la circunferencia del balón exterior 640. Las partes conductoras 634 pueden estar hechas de una tinta conductora impresa sobre la pared exterior del balón exterior 640 y/o de otros materiales conductores que pueden unirse al balón exterior 640. Durante el funcionamiento, la primera formación 600a de electrodos puede estimular los nervios proximales al área 643 de la neuromodulación y la segunda formación 600b de electrodos puede detectar la estimulación resultante, o viceversa. La primera y la segunda partes conductoras 634 de cada formación 600 de electrodos pueden estar configurada para proporcionar estimulación y/o registro bipolar o monopolar dependiendo del modo que proporcione la respuesta de señal más alta. Por ejemplo, la primera formación 600a de electrodos puede incluir un electrodo (p. ej., una tira conductora 634) para la estimulación monopolar y la segunda formación 600b de electrodos puede incluir dos electrodos (p. ej., dos tiras conductoras 634) para el registro bipolar. Sin embargo, en otras realizaciones, las formaciones 600 de electrodos pueden tener otras disposiciones y/o incluir características diferentes.

El dispositivo 650 de tratamiento puede proporcionar estimulación nerviosa y registro antes, durante y/o después de la neuromodulación. Por ejemplo, los conjuntos 600 de electrodos pueden estimular los nervios y registrar la actividad nerviosa resultante antes de la neuromodulación para proporcionar un punto fijo con el que pueda compararse la monitorización nerviosa posterior. Esta información también puede utilizarse para determinar el nivel de energía o corriente que debe suministrarse para extirpar los nervios, ya que cada paciente tiene, de forma típica, distintos niveles de actividad nerviosa de la línea base. Por lo tanto, las formaciones 600 de electrodos también pueden proporcionar monitorización nerviosa de diagnóstico. Durante el procedimiento de neuromodulación, las formaciones 600 de electrodos pueden monitorizar la reducción de la intensidad de señal nerviosa para confirmar la efectividad de la neuromodulación. Por ejemplo, los conjuntos 600 de electrodos pueden controlar continuamente la actividad nerviosa durante la neuromodulación mediante el intercalado de pulsos de estimulación y períodos de registro. En otras realizaciones, los períodos de monitorización nerviosa pueden estar espaciados entre períodos de neuromodulación para determinar si los nervios han sido suficientemente modulados o si son necesarios ciclos de neuromodulación posteriores para proporcionar la modulación deseada.

Fig. 7 es una vista lateral ampliada de una parte distal de un dispositivo 750 de tratamiento dentro de una arteria renal AR, según otra realización de la presente tecnología. El dispositivo 750 de tratamiento incluye un número de características similares de forma general a las características del dispositivo 650 de tratamiento descrito anteriormente con referencia a la Fig. 6. Por ejemplo, el conjunto 750 de tratamiento incluye un balón exterior 740 en comunicación de fluidos con un primer lumen de suministro mediante una abertura 746 en una parte distal 712 de un eje exterior 706, y un balón interior 742 en comunicación de fluidos con un segundo lumen de suministro mediante una abertura 746 de un eje interior 744. El balón exterior 740 puede inflarse con un fluido no terapéuticamente efectivo (p. ej., aire) para presionar contra, y mantener contacto con, la pared interna del vaso. El balón interior 742 puede inflarse con un agente criogénico (p. ej., un refrigerante) y/u otro fluido para contactar con una parte del balón exterior 740 y proporcionar neuromodulación (p. ej., mediante enfriamiento criogénico o ultrasonido) alrededor de toda la circunferencia de una pared de vaso adyacente (p. ej., dentro de una región 743 de neuromodulación).

El dispositivo 750 de tratamiento también incluye una primera y segunda formación 700a y 700b de electrodos (denominados colectivamente formaciones 700 de electrodos) proximal y distal a la parte en la cual el balón interior 742 entra en contacto con el balón exterior 740. Sin embargo, en lugar de tiras conductoras continuas alrededor de la circunferencia del balón exterior 740, las formaciones 700 de electrodos que se ilustran en la Fig. 7 incluyen una pluralidad de electrodos 748 de punto sobre, o en, una pared exterior del balón exterior 740. Por ejemplo, los electrodos 748 de punto pueden estar hechos de tinta conductora impresa sobre el balón exterior 740, almohadillas conductoras adheridas al balón exterior 740, y/o de otras características conductoras adecuadas. Los electrodos 748 de punto individuales pueden orientarse alrededor de la circunferencia del balón exterior 740 en varios patrones distintos y proporcionar estimulación nerviosa monopolar y/o bipolar y registro antes, durante y/o después de la neuromodulación.

Fig. 8 es una vista lateral ampliada de una parte distal de un dispositivo 850 de tratamiento en una arteria renal AR, según una realización adicional de la presente tecnología. El dispositivo 850 de tratamiento incluye varias características similares de forma general a las características del dispositivo 650 de tratamiento descrito anteriormente con referencia a la Fig. 6. Por ejemplo, el dispositivo 850 de tratamiento incluye una primera y una segunda formación 800a y 800b de electrodos (denominadas colectivamente formaciones 800 de electrodos) sobre un balón exterior 840 y se posicionan de forma proximal y distal a una región 843 de neuromodulación que se proporciona mediante un balón interior 842. En la realización ilustrada en la Fig. em8, el balón interior 842 tiene un diámetro exterior menor en un estado inflado que el del balón exterior 840, y está unido a una superficie interna del balón exterior 840 mediante el uso de un adhesivo, una unión térmica y/u otros tipos de conexión de balón. El balón exterior 840 puede acoplarse en forma fluida a un lumen de suministro que se define por un eje 844 que suministra un medio aislante (p. ej., un líquido calentado, gas calentado, aire ambiental, etc.) al balón exterior 840 a través de aberturas 846, y el balón interior 842 puede acoplarse en forma fluida a un lumen de suministro separado (no mostrado) que suministra un fluido de inflado (p. ej., un agente criogénico) al balón interior 842.

Durante el uso, el balón exterior 840 se expande en contacto circunferencial total con la pared del vaso para proporcionar aposición de tejido para la transferencia de señal a, y de, la pared del vaso a través de las formaciones 800 de electrodos. Se tira esencialmente de modo radial del balón interior 840 hacia solo la parte de la pared del vaso adyacente donde el balón interior 842 se une al balón exterior 840. Cuando se introduce un agente criogénico y/u otro medio terapéutico en el balón interior 842, el tejido no de destino que no es adyacente al balón interior 842 se apantalla o protege de la ablación mediante el medio de inflado situado dentro del balón exterior 840. Se extirpa el tejido de destino adyacente al balón interior 842, lo que da lugar a una neuromodulación circunferencial parcial. El balón interior 842 se puede conformar o de cualquier otra forma configurar para proporcionar un patrón de ablación no continuo, helicoidal y/o de otro tipo.

Fig. 9A es un diagrama de bloques que ilustra un método 900A de monitorización endovascular la actividad nerviosa, según una realización de la presente tecnología. El método 900A puede incluir desplegar un conjunto de monitorización nerviosa y un conjunto de neuromodulación en un vaso (p. ej., una arteria renal; bloque 902). El conjunto de monitorización nerviosa puede incluir una pluralidad de anillos multielectrodo (p. ej., similares a los bucles multielectrodo 402 descritos anteriormente con referencia a las Figs. 4A-4C) que se conectan a una parte distal de un eje de catéter. Los anillos multielectrodo pueden estar hechos de nitinol u otros materiales de memoria de forma, de modo que puedan desplegarse simplemente al mover el eje de catéter y una vaina cubra los anillos multielectrodo entre sí (p. ej., tirar de la

vaina en sentido proximal, empujando el eje de catéter distalmente, etc.). Cada anillo multielectrodo puede incluir una pluralidad de electrodos espaciados alrededor de la circunferencia del anillo y acoplarse de modo comunicativo a hilos de señal que se extienden a través del eje de catéter. Los hilos de señal pueden extenderse fuera del cuerpo, donde se acoplan de forma operativa a un generador y/o receptor de señal (p. ej., un NIM) para generar estímulos y registrar el potencial de acción resultante de las fibras neuronales próximas.

Cuando el conjunto de neuromodulación se despliega, se puede posicionar al menos uno y, frecuentemente, dos o más anillos multielectrodo ("anillos distales") u otro conjunto de electrodos distal se puede colocar distal al conjunto de neuromodulación, y al menos un anillo multielectrodo ("anillo proximal") u otro conjunto de electrodos proximal se puede colocar proximal al conjunto de neuromodulación. En otras realizaciones, el conjunto de monitorización nerviosa puede incluir uno, dos o más anillos multielectrodo en cualquier lado del conjunto de neuromodulación. En otras realizaciones, pueden posicionarse otros tipos de formaciones de electrodos de forma proximal y distal respecto al conjunto de neuromodulación. El conjunto de neuromodulación, tal como un dispositivo de un solo electrodo o multielectrodo, o un criobalón, puede integrarse con la misma varilla de catéter que los anillos multielectrodo y colocarse entre los anillos proximal y distal. En otras realizaciones, el conjunto de neuromodulación puede unirse a un eje de catéter separado y desplegarse entre anillos multielectrodo proximal y distal.

El método 900A puede incluir, además, suministrar una pluralidad de pulsos de estímulos cortos de alta corriente a través de los electrodos sobre uno o ambos anillos multielectrodo colocados distales al conjunto de neuromodulación (bloque 904), y analizar un electrograma de por lo menos uno de los electrodos sobre el anillo proximal resultante del pulso de estímulo (bloque 906). Por ejemplo, un generador de señales puede pasar una corriente que tenga una magnitud de aproximadamente 10-60 mA (p. ej., 20 mA, 50 mA, etc.) para una longitud de pulso de aproximadamente 25-1500 μ s (p. ej., 100-400 μ s, 1 ms, etc.) entre los electrodos de los anillos distales en el proceso 904 de suministro. El generador de señales puede controlar también la frecuencia de la señal de forma que la señal tenga una frecuencia de aproximadamente 10-50 Hz (p. ej., 20 Hz). Después de un intervalo de tiempo predeterminado, se puede registrar un electrograma separado a través de al menos un electrodo sobre el anillo proximal. Por ejemplo, se puede registrar un electrograma separado a través de cada uno de los electrodos del anillo de electrodos proximal. La longitud del intervalo de tiempo entre la estimulación y el registro depende de la separación de los anillos distal y proximal a lo largo de la longitud del vaso, de modo que el anillo proximal recoge la señal resultante del estímulo inducido. Por ejemplo, el intervalo de tiempo puede ser aproximadamente 10-50 ms para anillos separados 10-50 mm. En una realización alternativa, el proceso de suministro (bloque 904) del método 900A puede incluir proporcionar pulsos de estímulos cortos, de alta corriente a través de al menos uno de los anillos de electrodo proximales (p. ej., conjunto de electrodos proximal), y el proceso de análisis (bloque 906) del método 900A pueden incluir analizar un electrograma de al menos uno de los electrodos de los anillos de electrodos distales (p. ej., conjunto de electrodos distal).

El método 900A puede incluir además proporcionar energía de neuromodulación terapéuticamente efectiva (p. ej., enfriamiento criogénico, energía de RF, energía de ultrasonido, etc.) a un lugar de destino mediante el uso del conjunto de neuromodulación (bloque 908). Después de proporcionar la energía de neuromodulación terapéuticamente efectiva (bloque 908), el método 900A incluye determinar si la neuromodulación ha tratado terapéuticamente o ha modulado suficientemente los nervios u otras estructuras neuronales próximas al lugar de tratamiento (bloque 910). Por ejemplo, el proceso de determinar si la neuromodulación trató terapéuticamente los nervios puede incluir determinar si los nervios se denervaron suficientemente o de cualquier otra forma se alteraron, para reducir, suprimir, inhibir, bloquear o de cualquier otra forma afectar las señales renales aferentes y/o eferentes.

Fig. 9B es un diagrama de bloques que ilustra un método 900B de monitorización de modo endovascular de actividad nerviosa, según una realización de la presente tecnología. El método 900B puede incluir desplegar un conjunto de monitorización nerviosa y un conjunto de neuromodulación en un vaso (bloque 902) y suministrar pulsos de señal cortos de alta corriente a través de un conjunto de electrodos (bloque 904), como se ha descrito anteriormente con respecto al método 900A en la Fig. 9A. En esta realización, el proceso de análisis (bloque 906 de la Fig. 9A), puede incluir opcionalmente registrar los electrogramas para cada electrodo sobre el anillo de electrodos proximal u otro conjunto de electrodos proximal (bloque 906-1) y promediar señales para una pluralidad de señales de electrodos registradas (p. ej., 10-100 señales de electrodos registradas) resultantes de una pluralidad de pulsos de estímulo correspondiente para mejorar la señal registrada (bloque 906-2).

El método 900B, puede incluir opcionalmente identificar la ubicación nerviosa próxima a uno o más de los anillos de electrodos. Por ejemplo, una o más de las señales de electrodo registradas puede incluir una deflexión u otro cambio en la corriente registrada, indicando un potencial de acción causado por el estímulo (p. ej., que se identifica por medio de promediar señal) que indica la transmisión de un impulso eléctrico desde el pulso de estímulo a través de nervios adyacentes. Las señales de electrodos que incluyen cambios en la intensidad de corriente corresponden a los electrodos sobre el anillo proximal situados próximos a los nervios. Cuanto mayor es la deflexión o cambio en la intensidad de corriente, más cerca está el electrodo de los nervios. Esta información puede utilizarse para identificar electrodos sobre el anillo proximal cerca de los nervios para una estimulación o registro nervioso efectivos (bloque 907-1). Opcionalmente, el método 900 puede incluir estimular los nervios a través del anillo proximal y registrar los electrogramas de los electrodos individuales en uno de los anillos distales para determinar la ubicación de los nervios próximos a los anillos distales (bloque 907-2).

El método 900B puede incluir también proporcionar energía de neuromodulación terapéuticamente efectiva (p. ej., enfriamiento criogénico, energía de RF, energía de ultrasonido, etc.) a un lugar de destino utilizando el conjunto de neuromodulación (bloque 908). En esta realización, el proceso para determinar si la neuromodulación ha tratado los nervios próximos al lugar de destino (bloque 910 en la Fig. 9A) puede incluir repetir la estimulación nerviosa (bloque 904) y analizar los procesos (bloque 906) descritos anteriormente para evaluar si la neuromodulación produjo algunos cambios en la actividad nerviosa (bloque 910-1). Por ejemplo, pueden transmitirse unos pulsos de estímulos cortos de alta corriente a través de los anillos proximal o distal, y la actividad nerviosa resultante puede registrarse en los anillos opuestos. El método 900B puede determinar entonces si los nervios se han modulado adecuadamente (bloque 912). Por ejemplo, si la densidad de corriente u otro parámetro observado en los electrodos de registro próximos a las ubicaciones nerviosas está por debajo de un valor umbral, la etapa de neuromodulación puede haber modulado o detenido eficazmente la conducción de los nervios adyacentes, y el proceso de neuromodulación puede estar completo. Por otra parte, si la actividad nerviosa se detecta por encima de un valor umbral, el proceso de la neuromodulación (bloque 908) y de monitorización de la actividad nerviosa resultante (bloque 910-1) puede repetirse hasta que los nervios se hayan modulado eficazmente.

En varias realizaciones, los métodos 900A y 900B también pueden incluir la repetición de las etapas de monitorización nerviosa y neuromodulación en la dirección opuesta para confirmar que los nervios se han modulado adecuadamente. Opcionalmente también pueden repetirse los métodos 900A y 900B después de un período de tiempo (p. ej., 5-30 minutos, 2 horas, 1 día, etc.) para confirmar que los nervios se han extirpado adecuadamente (p. ej., en lugar de simplemente haberlos aturrido) y no han reanudado la conducción.

En otras realizaciones, los métodos 900A y 900B pueden llevarse a cabo utilizando otros conjuntos de monitorización nerviosa o formaciones de electrodos descritos anteriormente con referencia a las Figs. 3A-8 y/u otras disposiciones de electrodos adecuadas. Por ejemplo, el conjunto de neuromodulación puede incluir electrodos multipunto espaciados alrededor de la circunferencia de un balón, como se describió anteriormente con respecto a la Fig. 7. En otras realizaciones, pueden utilizarse electrodos de bucle de hilo continuo y/o tiras conductoras sobre balones para identificar la ubicación del nervio y monitorizar la actividad nerviosa.

IV. Anatomía y fisiología pertinentes

La siguiente descripción proporciona detalles adicionales con respecto a la anatomía y fisiología pertinentes del paciente. Esta sección tiene el propósito de complementar y desarrollar la discusión anterior con respecto a la anatomía y fisiología pertinentes, y proporcionar un contexto adicional con respecto a la tecnología descrita y a los beneficios terapéuticos asociados a la denervación renal. Por ejemplo, como se ha mencionado anteriormente, varias propiedades de la vasculatura renal pueden proporcionar información para el diseño de los dispositivos de tratamiento y métodos asociados para lograr la neuromodulación renal mediante el acceso intravascular, e imponer requisitos de diseño específicos para tales dispositivos. Los requisitos de diseño específicos pueden incluir acceder a la arteria renal, facilitar el contacto estable entre los elementos de suministro de energía de estos dispositivos y una superficie luminal o pared de la arteria renal, y/o modular de forma efectiva los nervios renales con el aparato neuromodulador.

A. *El sistema nervioso simpático*

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

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

Una vez liberadas, la norepinefrina y la epinefrina se unen a los receptores adrenérgicos en los tejidos periféricos. La unión a los receptores adrenérgicos causa una respuesta neuronal y hormonal. Las manifestaciones fisiológicas incluyen dilatación de pupila, aumento de la frecuencia cardíaca, vómitos ocasionales y aumento de la tensión arterial. También se observa una mayor sudoración debido a la unión a los receptores colinérgicos de las glándulas sudoríparas.

El sistema nervioso simpático es responsable de la regulación ascendente y descendente de muchos mecanismos homeostáticos en organismos vivos. Las fibras del SNS inervan tejidos en casi todos los sistemas orgánicos, proporcionando al menos cierta función reguladora a elementos tan diversas como el diámetro de la pupila, la motilidad intestinal y la producción de orina. Esta respuesta también se conoce como *respuesta*

simpatoadrenal del cuerpo, ya que las fibras simpáticas preganglionares que terminan en la médula adrenal (pero también en todas las demás fibras simpáticas) segregan acetilcolina, que activa la secreción de adrenalina (epinefrina) y, en menor medida, de noradrenalina (norepinefrina). Por tanto, esta respuesta, que actúa principalmente en el sistema cardiovascular, viene mediada directamente por impulsos transmitidos a través del sistema nervioso simpático, e indirectamente a través de las catecolaminas secretadas desde la médula adrenal.

La ciencia, de forma típica, considera al SNS como un sistema de regulación automática, es decir, uno que funciona sin la intervención de pensamiento consciente. Algunos teóricos de la evolución sugieren que el sistema nervioso simpático funcionaba en organismos primitivos para mantener la supervivencia, ya que el sistema nervioso simpático es responsable de preparar el cuerpo para la acción. Un ejemplo de esta preparación es en los momentos anteriores al despertar, en el que una descarga simpática aumenta espontáneamente la preparación para la acción.

1. La cadena simpática

Como se muestra en la Fig. 10, el SNS proporciona una red de nervios que permiten al cerebro comunicarse con el cuerpo. Los nervios simpáticos se originan dentro de la columna vertebral, hacia la parte media de la médula espinal en la columna celular intermediolateral (o asta lateral), comenzando en el primer segmento torácico de la médula espinal y se cree que se extienden hasta el segundo o tercer segmento lumbar. Debido a que sus células comienzan en las regiones torácica y lumbar de la médula espinal, se dice que el SNS tiene una *descarga toracolumbar*. Los axones de estos nervios abandonan la médula espinal a través de la raicilla/raíz anterior. Pasan cerca del ganglio espinal (sensorial), donde entran en las ramas anteriores de los nervios espinales. Sin embargo, a diferencia de la inervación somática, se separan rápidamente a través de conectores blancos de ramas que se conectan bien a los ganglios paravertebrales (que se encuentran cerca de la columna vertebral) o bien a los prevertebrales (que se encuentran cerca de la bifurcación aórtica), que se extienden junto a la columna vertebral.

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

En el SNS y en otros componentes del sistema nervioso periférico, estas sinapsis se producen en los lugares denominados ganglios. La célula que envía su fibra se denomina célula preganglionar, mientras que la célula cuya fibra sale del ganglio se denomina célula postganglionar. Como se ha mencionado anteriormente, las células preganglionares del SNS están situadas entre el primer segmento torácico (T1) y el tercer segmento lumbar (L3) de la médula espinal. Las células postganglionares tienen sus cuerpos celulares en los ganglios, y envían sus axones a órganos o glándulas de destino.

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

2. Inervación de los riñones

Como se muestra en la Fig. 11, el riñón está inervado por el plexo renal PR, que está íntimamente asociado a la arteria renal. El plexo renal PR es un plexo autónomo que rodea la arteria renal y está incrustado dentro de la adventicia de la arteria renal. El plexo renal PR se extiende a lo largo de la arteria renal hasta que llega a la sustancia del riñón. Las fibras que contribuyen al plexo renal PR proceden del ganglio celíaco, del ganglio superior mesentérico, del ganglio aorticorenal y del plexo aórtico. El plexo renal PR, que también se denomina nervio renal, comprende predominantemente componentes simpáticos. No existe inervación parasimpática del riñón (o al menos es mínima).

Los cuerpos celulares neuronales preganglionares están situados en la columna celular intermediolateral de la médula espinal. Los axones preganglionares pasan a través de los ganglios paravertebrales (no establecen sinapsis) para convertirse en el nervio esplácnico menor, nervio esplácnico mínimo, primer nervio esplácnico lumbar, segundo nervio esplácnico lumbar, y pasan al ganglio celíaco, al ganglio mesentérico superior y al ganglio aorticorenal. Los cuerpos celulares neuronales postganglionares salen del ganglio celíaco, del ganglio mesentérico superior, y del ganglio aorticorenal al plexo renal PR y se distribuyen a la vasculatura renal.

3. Actividad nerviosa simpática renal

Los mensajes pasan a través del SNS en un flujo bidireccional. Los mensajes eferentes pueden desencadenar cambios simultáneamente en distintas partes del cuerpo. Por ejemplo, el sistema nervioso simpático puede acelerar el ritmo cardíaco; ensanchar los conductos bronquiales; disminuir la motilidad (movimiento) del intestino grueso; estrechar los vasos sanguíneos, aumentar la peristalsis en el esófago; causar dilatación de la pupila, la piloerección (piel de gallina) y la transpiración (sudoración); y aumentar la presión sanguínea. Los mensajes aferentes llevan señales de varios órganos y receptores sensoriales en el cuerpo a otros órganos y, especialmente, al cerebro.

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

Como se ha mencionado anteriormente, se ha identificado al sistema nervioso simpático renal como un factor principal para la fisiopatología compleja de la hipertensión, los estados de sobrecarga del volumen (tal como la insuficiencia cardíaca) y la enfermedad renal progresiva, tanto experimentalmente como en humanos. Los estudios que emplean la metodología de dilución del radiotrazador para medir el flujo del exceso de norepinefrina desde los riñones al plasma revelaron mayores tasas de exceso de norepinefrina (NE) renal en pacientes con hipertensión esencial, especialmente en sujetos hipertensos jóvenes, lo que junto con el aumento de exceso de NE del corazón, es coherente con el perfil hemodinámico que normalmente se observa en la hipertensión temprana y que se caracteriza por un aumento de la frecuencia cardíaca, gasto cardíaco y resistencia renovascular. Se sabe que la hipertensión esencial es habitualmente neotogénica, a menudo acompañada de una marcada sobreactividad del sistema nervioso simpático.

La activación de la actividad nerviosa simpática cardiorenal es aún más pronunciada en la insuficiencia cardíaca, como demuestra un aumento exagerado del exceso de flujo de NE del corazón y los riñones al plasma en este grupo de pacientes. En línea con esta noción está la demostración reciente de un fuerte valor predictivo negativo de la activación simpática renal en la mortalidad por cualquier causa y en el trasplante de corazón en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, que es independiente de la actividad simpática general, de la tasa de filtración glomerular y de la fracción de eyección ventricular izquierda. Estos resultados apoyan la noción de que los regímenes de tratamiento que se diseñan para reducir la estimulación simpática renal tienen el potencial de mejorar la supervivencia en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Tanto la enfermedad renal crónica, como la enfermedad renal en fase terminal se caracterizan por una mayor activación nerviosa simpática. En pacientes con enfermedad renal en fase terminal, los niveles en plasma de norepinefrina por encima del promedio han demostrado ser predictivos tanto para la muerte por cualquier causa, como para la muerte por enfermedad cardiovascular. Esto también es cierto para pacientes que padecen diabetes o nefropatía por contraste. Hay evidencia convincente que sugiere que las señales aferentes sensoriales que se originan en los riñones enfermos son contribuyentes principales para iniciar y mantener el elevado exceso simpático central en este grupo de pacientes; esto facilita la aparición de las bien conocidas consecuencias adversas del exceso de actividad simpática crónica, tales como la hipertensión, la hipertrofia ventricular izquierda, las arritmias ventriculares, la muerte cardíaca súbita, la resistencia a la insulina, la diabetes y el síndrome metabólico.

(i) Actividad simpática renal eferente

Los nervios simpáticos en los riñones terminan en los vasos sanguíneos, en el aparato yuxtaglomerular y en los túbulos renales. La estimulación de los nervios simpáticos renales provoca una mayor liberación de renina, una mayor reabsorción de sodio (Na+) y una reducción del flujo sanguíneo renal. Estos componentes de la regulación neuronal de la función renal se estimulan considerablemente en estados patológicos caracterizados por un mayor tono simpático, y contribuyen claramente al aumento de la tensión sanguínea en pacientes hipertensos. La reducción del flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular como resultado de la estimulación eferente simpática renal es probablemente una piedra angular de la pérdida de función renal en el síndrome cardiorenal, que es una disfunción renal resultado de una complicación progresiva de la insuficiencia cardíaca crónica, con un curso clínico que de forma típica fluctúa con el estado clínico y tratamiento del paciente. Las estrategias farmacológicas para impedir las consecuencias de la estimulación simpática renal eferente incluyen fármacos simpaticolíticos de acción central, betabloqueantes (para reducir la liberación de renina), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueantes del receptor (para bloquear la acción de la angiotensina II y la activación de la aldosterona como consecuencia de la liberación de renina) y diuréticos (para contrarrestar la retención de sodio y agua mediada por el sistema simpático renal). Sin embargo, las estrategias farmacológicas actuales tienen limitaciones significativas, que incluyen una eficacia limitada, problemas de conformidad, efectos secundarios y otros.

(ii) Actividad nerviosa aferente sensorial renal

Los riñones se comunican con estructuras integrales en el sistema nervioso central mediante nervios aferentes sensoriales renales. Varias formas de "lesión renal" pueden inducir la activación de señales aferentes sensoriales. Por ejemplo, la isquemia renal, la reducción de volumen sistólico o el flujo sanguíneo renal, o una abundancia de la enzima de adenosina puede desencadenar la activación de comunicación neuronal aferente. Como se muestra en las Figs. 12 y 13, esta comunicación aferente podría ser del riñón al cerebro, o podría ser de un riñón al otro riñón (a través del sistema nervioso central). Estas señales aferentes están integradas centralmente y pueden dar lugar a un aumento de la secreción simpática. Este accionamiento simpático se dirige a los riñones, activando de este modo el RAAS, e induciendo una mayor secreción de renina, la retención de sodio, la retención del volumen y la vasoconstricción. La sobreactividad simpática central también afecta otros órganos y estructuras corporales inervadas por nervios

simpáticos, como el corazón y la vasculatura periférica, dando lugar a los efectos adversos descritos de la activación simpática, varios de cuyos aspectos contribuyen también al aumento de la tensión sanguínea.

La fisiología sugiere por tanto que (i) la modulación del tejido con nervios simpáticos eferentes reducirá la liberación inadecuada de renina, la retención de sal y la reducción de flujo sanguíneo renal, y que (ii) la modulación del tejido con nervios sensoriales aferentes reducirá la contribución sistémica a la hipertensión y otros estados patológicos asociados al aumento del tono simpático central a través de su efecto directo en el hipotálamo posterior, así como en el riñón contralateral. Además de los efectos hipotensores centrales de la denervación renal aferente, se prevé una reducción deseable de la secreción simpática central a diversos otros órganos inervados de forma simpática, como el corazón y la vasculatura.

B. Beneficios clínicos adicionales de la denervación renal

Como se ha explicado anteriormente, es probable que la denervación renal sea útil en el tratamiento de varias condiciones clínicas caracterizadas por un aumento general, y especialmente renal, de la actividad simpática, como hipertensión, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, diabetes, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad renal crónica terminal, retención de fluidos inadecuada en insuficiencia cardíaca, síndrome cardiorenal y muerte súbita. Puesto que la reducción de las señales neuronales aferentes contribuye a la reducción sistémica de tono/impulso simpático, la denervación renal también podría ser útil para tratar otras condiciones asociadas a la hiperactividad simpática sistémica. Por tanto, la denervación renal también puede ser útil para otros órganos y estructuras corporales inervadas por nervios simpáticos, incluidos los identificados en la Fig. 10. Por ejemplo, como se ha explicado anteriormente, una reducción en el impulso simpático central puede reducir la resistencia a la insulina que afecta a personas con síndrome metabólico y con diabetes Tipo II. De forma adicional, los pacientes con osteoporosis se activan también de forma simpática, y también podrían beneficiarse de la regulación descendente del impulso simpático que acompaña la denervación renal.

C. Lograr acceso intravascular a la arteria renal

Según la presente tecnología, la neuromodulación de un plexo renal PR izquierdo y/o derecho, que está íntimamente asociado a una arteria renal izquierda y/o derecha, puede lograrse a través de un acceso intravascular. Como muestra la Fig. 14 muestra, la sangre movida por contracciones del corazón se transporta desde el ventrículo izquierdo del corazón por la aorta. La aorta desciende a través del tórax y se ramifica a las arterias renales izquierda y derecha. Por debajo de las arterias renales, la aorta se bifurca en las arterias ilíacas izquierda y derecha. La arterias ilíacas izquierda y derecha descienden, respectivamente, por las piernas izquierda y derecha, y se unen a las arterias femorales izquierda y derecha.

Como muestra la Fig. 15 muestra, la sangre se recoge en las venas y vuelve al corazón, a través de las venas femorales a las venas ilíacas y a la vena cava inferior. La vena cava inferior se ramifica a las venas renales izquierda y derecha. Por encima de las venas renales, la vena cava inferior asciende para transportar sangre a la aurícula derecha del corazón. Desde la aurícula derecha, la sangre se bombea a través del ventrículo derecho a los pulmones, donde se oxigena. Desde los pulmones, la sangre oxigenada se transporta a la aurícula izquierda. Desde la aurícula izquierda, el ventrículo izquierdo transporta la sangre oxigenada de nuevo a la aorta.

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

La región de la muñeca, brazo superior y hombro proporciona otras ubicaciones para la introducción de catéteres en el sistema arterial. Por ejemplo, en casos seleccionados puede utilizarse la cateterización de la arteria radial, braquial o axilar. Los catéteres que se introducen por estos puntos de acceso pueden pasarse a través de la arteria subclavia del lado izquierdo (o a través de las arterias subclavia y braquiocefálica del lado derecho), a través del arco aórtico, bajando por la arteria descendente y hacia las arterias renales utilizando la técnica angiográfica estándar.

D. Propiedades y características de la vasculatura renal

Dado que la neuromodulación de un plexo renal PR izquierdo y/o derecho puede lograrse, según la presente tecnología, mediante el acceso intravascular, las propiedades y características de la vasculatura renal pueden imponer restricciones y/o proporcionar información para el diseño de los aparatos, sistemas y métodos para lograr dicha neuromodulación renal. Algunas de estas propiedades y características pueden variar en la población de pacientes y/o dentro de un paciente específico con el tiempo, así como en respuesta a estados patológicos tales como hipertensión, enfermedad renal crónica, enfermedad vascular, enfermedad renal en fase terminal, resistencia a la insulina, diabetes, síndrome metabólico, etc. Como se explica en la presente memoria, estas propiedades y características pueden influir en la eficacia del procedimiento y el diseño específico del dispositivo intravascular. Las propiedades de interés pueden incluir, por ejemplo, propiedades de materiales/mecánicas, espaciales, dinámicas/hemodinámicas y/o termodinámicas de fluidos.

Como se ha explicado anteriormente, un catéter puede avanzar percutáneamente hacia la arteria renal izquierda o derecha a través de una vía intravascular mínimamente invasiva. Sin embargo, el acceso arterial renal mínimamente invasivo puede ser difícil, por ejemplo, porque en comparación con otras arterias a las que se accede rutinariamente utilizando catéteres, las arterias renales son con frecuencia extremadamente tortuosas, pueden tener un diámetro relativamente pequeño y/o pueden tener una longitud relativamente corta. Además, la aterosclerosis arterial renal es común en muchos pacientes, especialmente en aquellos con enfermedad cardiovascular. La anatomía arterial renal también puede variar significativamente de un paciente a otro, lo que complica aún más el acceso mínimamente invasivo. Puede observarse una variación significativa entre pacientes, por ejemplo, en un tortuosidad relativa, diámetro, longitud y/o carga de placa aterosclerótica, así como en el ángulo de despegue en el que una arteria renal se ramifique de la aorta. Los aparatos, métodos y sistemas para lograr la neuromodulación renal mediante acceso intravascular deberían tener en cuenta estos y otros aspectos de la anatomía arterial renal y sus variaciones entre la población de pacientes cuando se acceda de forma mínimamente invasiva a la arteria renal.

Además de complicar el acceso arterial renal, las particularidades de la anatomía renal complican también el establecimiento de un contacto estable entre el aparato neuromodulador y una superficie o pared luminal de la arteria renal. Cuando el aparato neuromodulador incluye un elemento de suministro de energía tal como un electrodo, son importantes para la previsibilidad un posicionamiento consistente y una fuerza de contacto aplicada adecuada por el elemento de suministro de energía a la pared del vaso. Sin embargo, la navegación es obstaculizada por el espacio estrecho en una arteria renal, así como por la tortuosidad de la arteria. Además, establecer un contacto consistente se complica por el movimiento del paciente, la respiración, y/o el ciclo cardíaco, porque estos factores pueden causar un movimiento significativo de la arteria renal con respecto a la aorta, y el ciclo cardíaco puede distender temporalmente la arteria renal (es decir, causar que la pared de la arteria pulse).

Incluso después de acceder a una arteria renal y facilitar el contacto estable entre el aparato neuromodulador y una superficie luminal de la arteria, los nervios en y alrededor de la capa adventicia de la arteria deben modularse de forma segura mediante el aparato neuromodulador. La aplicación eficaz del tratamiento térmico desde el interior de una arteria renal no es fácil dadas las potenciales complicaciones clínicas asociadas a este tratamiento. Por ejemplo, la íntima y la media de la arteria renal son muy vulnerables a lesiones térmicas. Como se explica con mayor detalle a continuación, el grosor de la íntima-media que separa el lumen del vaso de su adventicia, significa que los nervios renales de destino pueden estar a varios milímetros de distancia de la superficie luminal de la arteria. Debería suministrarse energía suficiente o eliminar calor de los nervios renales de destino para modular los nervios renales de destino sin enfriar excesivamente o calentar la pared del vaso hasta el punto en que la pared se congele, deseque o, de cualquier otra forma, se afecte potencialmente en una medida no deseable. Una complicación clínica potencial asociada al calentamiento excesivo es la formación de trombos de sangre que se coagula y que fluye a través de la arteria. Dado que este trombo puede causar un infarto renal, provocando de este modo un daño irreversible al riñón, el tratamiento térmico desde el interior de la arteria renal debe aplicarse cuidadosamente. En consecuencia, la mecánica de fluidos compleja y las condiciones termodinámicas presentes en la arteria renal durante el tratamiento, especialmente aquellas que pueden afectar a la dinámica de transferencia de calor en el lugar de tratamiento, pueden ser importantes para aplicar energía (p. ej., energía térmica de calentamiento) y/o para eliminar calor del tejido (p. ej., condiciones de enfriamiento térmico) desde dentro de la arteria renal.

El aparato neuromodulador también debe estar configurado para permitir un posicionamiento y reposicionamiento ajustables del elemento de suministro de energía dentro de la arteria renal, dado que la ubicación del tratamiento también puede afectar a la eficacia clínica. Por ejemplo, puede ser tentador aplicar un tratamiento circunferencial completo desde el interior de la arteria renal, dado que los nervios renales pueden espaciarse circunferencialmente alrededor de una arteria renal. En algunas situaciones, una lesión de círculo completo resultado, probablemente, de un tratamiento circunferencial continuo, puede estar potencialmente relacionada con estenosis de la arteria renal. Por lo tanto, puede ser deseable la formación de lesiones más complejas a lo largo de una dimensión longitudinal de la arteria renal mediante las estructuras de neuromodulación descritas en la presente memoria, y/o reposicionar el aparato neuromodulador a múltiples ubicaciones de tratamiento. Sin embargo, debe señalarse que un beneficio de crear una ablación circunferencial puede compensar el potencial de estenosis de la arteria renal, o puede mitigarse el riesgo con determinadas realizaciones o en determinados pacientes, pudiendo ser un objetivo crear una ablación circunferencial. Además, el posicionamiento y reposicionamiento variables del aparato neuromodulador puede resultar útil en circunstancias en las que la arteria renal sea especialmente tortuosa, o en donde haya vasos de ramificación proximales que salgan del vaso principal de la arteria renal, lo que dificulta el tratamiento en determinados lugares. La manipulación de un dispositivo en una arteria renal debería tener en cuenta también la lesión mecánica impuesta por el dispositivo a la arteria renal. El movimiento de un dispositivo en una arteria, por ejemplo, al insertar, manipular, sortear los recodos etc., puede contribuir a la disección, perforación, desnudamiento de la íntima, o a la alteración de la lámina elástica interior.

El flujo sanguíneo a través de una arteria renal puede ocluirse temporalmente durante un breve periodo de tiempo con complicaciones mínimas, o sin complicaciones. Sin embargo, la oclusión debe evitarse durante una cantidad significativa de tiempo para evitar una lesión al riñón, como la isquemia. Puede resultar beneficioso evitar totalmente la oclusión o, si la oclusión fuese ventajosa para la realización, limitar la duración de la oclusión a, por ejemplo, 2-5 minutos.

Sobre la base de los desafíos descritos anteriormente de (1) intervención de la arteria renal, (2) posicionamiento consistente y estable del elemento de tratamiento contra la pared vascular, (3) aplicación eficaz del tratamiento a través

de la pared vascular, (4) posicionamiento y, potencialmente, reposicionamiento del aparato de tratamiento para permitir múltiples lugares de tratamiento, y (5) evitación o limitación de la duración de la oclusión de flujo sanguíneo, diversas propiedades independientes y dependientes de la vasculatura renal que pueden ser de interés incluyen, por ejemplo, (a) diámetro del vaso, longitud del vaso, grosor íntima-media, coeficiente de fricción y tortuosidad; (b) distensibilidad, rigidez y módulo de elasticidad de la pared vascular; (c) velocidad sistólica pico y diastólica final del flujo sanguíneo, así como el caudal medio sistólica-diastólica pico del flujo sanguíneo, y el caudal sanguíneo volumétrico medio/máximo; (d) capacidad calorífica específica de la sangre y/o de la pared vascular, conductividad térmica de la sangre y/o de la pared vascular, y/o convectividad térmica del flujo sanguíneo más allá de un lugar de tratamiento de la pared vascular y/o transferencia térmica radiactiva; (e) movimiento de la arteria renal con respecto a la aorta inducido por la respiración, movimiento del paciente y/o pulsatilidad del flujo sanguíneo; y (f) así como el ángulo de despegue de la arteria renal con respecto a la aorta. Estas propiedades se discutirán en más detalle con respecto a las arterias renales. Sin embargo, dependiendo de los aparatos, sistemas y métodos utilizados para lograr la neuromodulación renal, tales propiedades de las arterias renales también pueden guiar y/o limitar características de diseño.

Como se la señalado anteriormente, un aparato posicionado dentro de una arteria renal debería conformarse a la geometría de la arteria. El diámetro de vaso de la arteria renal, D_{RA} , está de forma típica en un intervalo de aproximadamente 2-10 mm, con la mayor parte de la población de pacientes con un D_{RA} de aproximadamente 4 mm a aproximadamente 8 mm y un promedio de aproximadamente 6 mm. La longitud de vaso de la arteria renal, L_{RA} , entre su ostium en la unión de la arteria aorta/renal y sus ramificaciones distales, está de forma general en un intervalo de aproximadamente 5-70 mm, y una parte significativa de la población de pacientes está en un intervalo de aproximadamente 20-50 mm. Dado que el plexo renal de destino está incluido dentro de la adventicia de la arteria renal, el grosor compuesto íntima-media, IMT, (es decir, la distancia radial hacia afuera desde la superficie luminal de la arteria a la capa adventicia que contiene estructuras neuronales de destino) también es notable y está de forma general en un intervalo de aproximadamente 0,5-2,5 mm, con un promedio de aproximadamente 1,5 mm. Si bien es importante una cierta profundidad de tratamiento para alcanzar las fibras neuronales de destino, el tratamiento no debería ser demasiado profundo (p. ej., >5 mm de la pared interior de la arteria renal) para evitar tejidos no de destino y estructuras anatómicas tales como la vena renal.

Una propiedad adicional de la arteria renal, que puede ser de interés, es el grado de movimiento renal con relación a la aorta, inducido por la respiración y/o por la pulsatilidad del flujo sanguíneo. Un riñón de paciente situado en el extremo distal de la arteria renal, puede moverse hasta 10,16 cm (4 pulgadas) cranealmente con excursión respiratoria. Esto puede transmitir un movimiento significativo a la arteria renal que conecta la aorta y el riñón, requiriendo de este modo del aparato neuromodulador un equilibrio único de rigidez y flexibilidad para mantener el contacto entre el elemento de tratamiento térmico y la pared vascular durante ciclos de respiración. Además, el ángulo de despegue entre la arteria renal y la aorta puede variar significativamente entre pacientes, y también puede variar dinámicamente dentro de un paciente, p. ej., debido al movimiento del riñón. El ángulo de despegue puede estar, generalmente, en un intervalo de aproximadamente 30°-135°.

V. Ejemplos

Los siguientes Ejemplos son ilustrativos de varias realizaciones de la presente tecnología.

1. Un sistema de neuromodulación, que comprende:
un eje que incluye una parte proximal y una parte distal, en donde el eje está configurado para localizar de forma intravascular la parte distal en un lugar de tratamiento dentro de un vaso sanguíneo de un paciente humano;
un conjunto de neuromodulación en la parte distal del eje; y
una conjunto de monitorización nerviosa en la parte distal del eje y transformable entre un estado de suministro y un estado de despliegue, en donde el conjunto de monitorización nerviosa comprende una formación de electrodos de estimulación y una formación de electrodos de registro, y en donde, en el estado de despliegue, la formación de electrodos de estimulación y la formación de electrodos de registro están separados lateralmente entre sí y al menos una parte del conjunto de neuromodulación se encuentra entre las formaciones de electrodos de estimulación y de registro.

2. El sistema de neuromodulación del Ejemplo 1, en donde:
la formación de electrodos de estimulación comprende un primer bucle ánodo y un primer bucle cátodo, estando el primer bucle cátodo dispuesto entre el primer bucle ánodo y el conjunto de neuromodulación; y
la formación de electrodos de registro comprende un segundo bucle ánodo y un segundo bucle cátodo.

3. El sistema de neuromodulación del Ejemplo 2, en donde el primer y el segundo bucles de ánodo y de cátodo comprenden un hilo de nitinol recubierto con al menos uno de oro, platino, aluminio, acero inoxidable y platino-iridio.

4. El sistema de neuromodulación del Ejemplo 1, en donde al menos una de las formaciones de electrodos de estimulación y registro incluye un bucle multielectrodo que tiene al menos cuatro electrodos espaciados circunferencialmente alrededor del bucle.

5. El sistema de neuromodulación del Ejemplo 1, en donde:
la formación de electrodos de estimulación está configurada para suministrar estimulación nerviosa bipolar; y

el conjunto de electrodos de registro está configurado para el registro bipolar de la actividad nerviosa.

- 5 6. El sistema de neuromodulación del Ejemplo 1, en donde la formación de electrodos de estimulación está configurada para suministrar un pulso de corriente que tenga una intensidad de al menos 20 mA.
7. El sistema de neuromodulación del Ejemplo 1, en donde la formación de electrodos de estimulación está configurada para suministrar una onda a una frecuencia de aproximadamente 20 Hz.
- 10 8. El sistema de neuromodulación del Ejemplo 1, en donde la formación de electrodos de estimulación y la formación de electrodos de registro tienen un estado de suministro y un estado de despliegue, y en donde un diámetro exterior de los electrodos de estimulación y de registro es de aproximadamente 3-15 mm en el estado de despliegue.
- 15 9. El sistema de neuromodulación del Ejemplo 1, en donde la formación de electrodos de registro está configurada para registrar señales inferiores a 1,5 μ V.
- 20 10. El sistema de neuromodulación del Ejemplo 1, en donde la formación de electrodos de estimulación está configurada para proporcionar la estimulación bifásica a los nervios próximos al lugar de destino a anchos de pulso de hasta 1000 μ s.
- 25 11. El sistema de neuromodulación del Ejemplo 1, que comprende, además:
 un primer balón próximo al conjunto de neuromodulación;
 un segundo balón distal al conjunto de neuromodulación;
 un primer anillo conductor que se extiende alrededor de al menos una parte de una circunferencia externa del primer balón, en donde el primer anillo conductor está configurado para definir al menos una parte de la formación de electrodos de registro; y
 un segundo anillo conductor que se extiende alrededor de al menos una parte de una circunferencia externa del segundo balón, en donde el segundo anillo conductor está configurado para definir al menos una parte de la formación de electrodos de registro.
- 30 12. El sistema de neuromodulación del Ejemplo 1, en donde:
 el conjunto de monitorización nerviosa incluye un primer cuerpo inflable que tiene una superficie exterior;
 el conjunto de neuromodulación incluye un segundo cuerpo inflable dispuesto dentro del primer cuerpo inflable, en donde el segundo cuerpo inflable está configurado para suministrar la neuromodulación terapéuticamente efectiva al lugar de tratamiento;
 la formación de electrodos de estimulación comprende al menos una parte conductora que se extiende alrededor de la superficie exterior del primer cuerpo inflable próximo al lugar de tratamiento; y
 la formación de electrodos de registro comprende al menos una parte conductora que se extiende alrededor de la superficie exterior del primer cuerpo inflable distal al lugar de tratamiento.
- 35 40 13. El sistema de neuromodulación del Ejemplo 1, en donde:
 el conjunto de monitorización nerviosa incluye un primer cuerpo inflable que tiene una superficie exterior;
 el conjunto de neuromodulación incluye un segundo cuerpo inflable dispuesto dentro del primer cuerpo inflable, en donde el segundo cuerpo inflable está configurado para suministrar la neuromodulación terapéuticamente efectiva al lugar de tratamiento;
 la formación de electrodos de estimulación comprende una pluralidad de partes conductoras sobre la superficie exterior del primer cuerpo inflable próximo al lugar de tratamiento; y
 la formación de electrodos de registro comprende una pluralidad de partes conductoras sobre la superficie exterior del primer cuerpo inflable distal al lugar de tratamiento.
- 45 50 14. Un sistema de monitorización nerviosa renal, que comprende:
 un eje que incluye una parte proximal y una parte distal, en donde el eje está configurado para localizar de forma intravascular la parte distal en un lugar de tratamiento dentro de una arteria renal de un paciente humano; y
 un conjunto de monitorización nerviosa en la parte distal del eje, siendo el dispositivo de monitorización nerviosa transformable entre un estado de entrega y un estado de despliegue, en donde el dispositivo de monitorización nerviosa incluye—
 un conjunto de electrodos de estimulación que tiene al menos un electrodo y un diámetro exterior de entre 3 mm y 15 mm en el estado de despliegue, en donde el conjunto de electrodos de estimulación está configurado para estimular los nervios renales próximos al lugar de tratamiento, y
 un electrodo de registro distal al conjunto de electrodos de estimulación, teniendo el conjunto de electrodos de registro al menos un electrodo y un diámetro exterior de entre 3 mm y 15 mm en el estado de despliegue, en donde el conjunto de electrodos de registro está configurado para registrar actividad nerviosa distal al lugar de tratamiento.
- 55 60 15. El sistema de monitorización nerviosa del Ejemplo 14, que además comprende un conjunto de neuromodulación en la parte distal del eje entre el conjunto de electrodos de estimulación y el conjunto de electrodos de registro, en donde el conjunto de neuromodulación está configurado para administrar neuromodulación terapéuticamente efectiva al lugar de tratamiento.
- 65

16. El sistema de monitorización nerviosa del Ejemplo 14, en donde el conjunto de electrodos de estimulación está separado al menos 10 mm lateralmente del conjunto de electrodos de registro en el estado de despliegue.
- 5 17. El sistema de monitorización nerviosa del Ejemplo 14, en donde:
 el conjunto de electrodos de estimulación comprende un bucle estimulante que tiene una pluralidad de electrodos espaciados entre sí sobre una circunferencia del bucle estimulante, siendo los electrodos individuales al menos uno de un ánodo, un cátodo y un neutro; y
 el conjunto de electrodos de registro comprende un bucle de registro que tiene una pluralidad de
 10 electrodos espaciados entre sí sobre una circunferencia del bucle de registro, siendo los electrodos individuales al menos uno de un ánodo, un cátodo y un neutro.
18. El sistema de monitorización nerviosa del Ejemplo 14, en donde:
 el conjunto de electrodos de estimulación comprende un primer bucle estimulante y un segundo bucle
 15 estimulante distal respecto al primer bucle estimulante en el estado de despliegue, siendo el primer bucle estimulante un ánodo y siendo el segundo bucle estimulante un cátodo; y
 el conjunto de electrodos de registro comprende un primer bucle de registro y un segundo bucle de registro, siendo el primer bucle de registro un ánodo y el segundo bucle de registro un cátodo.
- 20 19. Un método de monitorización de la actividad nerviosa renal, comprendiendo el método:
 desplegar un conjunto de monitorización nerviosa en una arteria renal de un paciente humano, en donde
 el conjunto de monitorización nerviosa comprende una primera formación de electrodos en una parte distal de un
 eje y una segunda formación de electrodos separado lateralmente de la primera formación de electrodos;
 25 desplegar un conjunto de neuromodulación en un lugar de destino dentro de la arteria renal entre la
 primera y la segunda formaciones de electrodos;
 estimular los nervios renales con la primera formación de electrodos; registrar la actividad nerviosa renal
 resultante de la estimulación con el segundo conjunto de electrodos; y
 administrar la neuromodulación terapéuticamente efectiva al lugar de destino con el conjunto de
 neuromodulación.
- 30 20. El método del Ejemplo 19, en donde:
 estimular los nervios renales con la primera formación de electrodos comprende suministrar una
 pluralidad de pulsos de estímulos con la primera formación de electrodos; teniendo cada pulso de estímulo una
 intensidad de aproximadamente 20-60 mA en una longitud de pulso de aproximadamente 100-400 μ s;
 35 registrar la actividad nerviosa renal con la segunda formación de electrodos comprende registrar los
 electrogramas de los electrodos individuales de la segunda formación de electrodos, en donde los electrogramas
 corresponden a la actividad nerviosa que resulta de los pulsos de estímulos; y
 detectar las ubicaciones nerviosas cerca de la segunda formación de electrodos, en donde la segunda
 formación de electrodos está próxima a la primera formación de electrodos.
- 40 21. El método del Ejemplo 19, en donde:
 la estimulación de los nervios renales con la primera formación de electrodos comprende proporcionar
 estimulación bipolar a los nervios renales; y
 registrar la actividad nerviosa que resulta de la estimulación con la segunda formación de electrodos
 45 comprende proporcionar un registro bipolar de la actividad nerviosa, en donde la segunda formación de
 electrodos es distal a la primera formación de electrodos.
22. El método del Ejemplo 19, en donde la estimulación de los nervios renales con la primera formación de
 electrodos comprende suministrar un pulso de corriente que tenga una intensidad de al menos 20 mA.
- 50 23. El método del Ejemplo 19, en donde desplegar el conjunto de monitorización nerviosa en la arteria renal
 comprende desplegar la primera formación de electrodos próximo a la segunda formación de electrodos, en
 donde la primera y segunda formaciones de electrodos comprenden, cada una, un primer electrodo de bucle y un
 segundo electrodo de bucle.
- 55 24. El método del Ejemplo 19, en donde desplegar el conjunto de monitorización nerviosa en la arteria renal
 comprende desplegar la primera formación de electrodos próximo a la segunda formación de electrodos, en donde la
 primera y la segunda formaciones de electrodos comprenden, cada una, al menos un bucle multielectrodo que tiene
 una pluralidad de electrodos espaciados alrededor de una circunferencia del bucle multielectrodo.
- 60 25. El método del Ejemplo 19, en donde:
 desplegar el conjunto de monitorización nerviosa en la arteria renal comprende inflar un primer balón
 dentro de la arteria renal, en donde el primer balón inflado contacta una pared interna de la arteria renal, y en
 donde la primera y segunda formaciones de electrodos están sobre una superficie exterior del primer balón;

desplegar el conjunto de neuromodulación en el lugar de destino dentro de la arteria renal entre la primera y segunda formaciones de electrodos comprende inflar un segundo balón dentro del primer balón, en donde el segundo balón está configurado para entrar en contacto con el primer balón para definir una región de neuromodulación; y

5 administrar la neuromodulación terapéuticamente efectiva al lugar de destino con el conjunto de neuromodulación comprende la aplicación criogénicamente de enfriamiento a la arteria renal próxima a la región de neuromodulación.

26. El método del Ejemplo 19, en donde:

10 estimular los nervios renales y registrar la actividad nerviosa resultante después de suministrar una neuromodulación terapéuticamente efectiva de primer ciclo al lugar de destino; y

el método comprende, además, suministrar un segundo ciclo de neuromodulación terapéuticamente efectiva al lugar de destino con el conjunto de neuromodulación cuando la actividad nerviosa registrada esté por encima de un umbral predeterminado.

15 27. Un método de monitorización de la actividad nerviosa renal, comprendiendo el método:

desplegar un conjunto de monitorización nerviosa en un vaso de un cuerpo humano, en donde el conjunto de monitorización nerviosa comprende un primer anillo multielectrodo y un segundo anillo multielectrodo;

desplegar un conjunto de neuromodulación en el vaso entre el primer y segundo anillos multielectrodo;

20 suministrar pulsos de señal a través de electrodos del primer anillo multielectrodo;

analizar los electrogramas para cada electrodo del segundo anillo multielectrodo;

proveer energía de neuromodulación terapéuticamente efectiva al lugar de tratamiento; y

determinar si la neuromodulación trató terapéuticamente nervios próximos al lugar de tratamiento.

25 VI. Conclusión

Las descripciones detalladas anteriores de realizaciones de la tecnología no pretenden ser exhaustivas ni limitar la tecnología a una forma precisa descrita anteriormente. Aunque anteriormente se han descrito realizaciones específicas de, y ejemplos para, la tecnología con fines ilustrativos, son posibles diversas modificaciones equivalentes dentro del ámbito de la tecnología, como reconocerán los expertos en la técnica pertinente. Por ejemplo, aun cuando las etapas se presentan en un orden dado, unas realizaciones alternativas pueden llevar a cabo las etapas en un orden distinto. Las diversas realizaciones descritas en la presente memoria pueden combinarse también para proporcionar realizaciones adicionales.

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

40 Además, a menos que la palabra “o” se limite expresamente para significar solo un solo elemento exclusivo de los otros artículos con referencia a una lista de dos o más artículos, el uso de “o” en dicha lista debe interpretarse como que incluye (a) cualquier elemento único de la lista, (b) todos los elementos de la lista, o (c) cualquier combinación de los elementos de la lista. De forma adicional, el término “que comprende” se emplea en muchos lugares para que signifique incluir al menos la(s) característica(s) mencionada(s), de modo que no se excluya cualquier número mayor de la misma característica y/o tipos adicionales de otras características. También se apreciará que se han descrito realizaciones específicas en la presente memoria con fines ilustrativos, pero que pueden hacerse diversas modificaciones sin desviarse de la tecnología. Además, si bien se han descrito ventajas asociadas con ciertas realizaciones de la tecnología en el contexto de esas realizaciones, otras realizaciones pueden mostrar también tales ventajas, y no todas las realizaciones tienen que mostrar necesariamente dichas ventajas dentro del alcance de la tecnología. Por tanto, la descripción y la tecnología asociada pueden abarcar otras realizaciones que no se muestran o describen expresamente en la presente memoria.

50

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de neuromodulación, que comprende:
 - 5 un eje que incluye una parte proximal y una parte distal, en donde el eje está configurado para localizar de forma intravascular la parte distal en un lugar de tratamiento dentro de un vaso sanguíneo de un paciente humano;
 - un conjunto de neuromodulación en la parte distal del eje; y
 - 10 un conjunto de monitorización nerviosa en la parte distal del eje y adaptable entre un estado de suministro y un estado de despliegue, en donde el conjunto de monitorización nerviosa comprende una formación de electrodos de estimulación y una formación de electrodos de registro, y en donde, en el estado de despliegue, la formación de electrodos de estimulación y la formación de electrodos de registro están separados lateralmente entre sí, y al menos una parte del conjunto de neuromodulación está entre las formaciones de electrodos de estimulación y de registro,
 - 15 en donde al menos uno de las formaciones de electrodos de estimulación y de registro incluye un bucle multielectrodo que tiene al menos cuatro electrodos espaciados circunferencialmente alrededor del bucle.

- 20 2. El sistema de neuromodulación de la reivindicación 1, en donde:
 - la formación de electrodos de estimulación comprende un primer bucle ánodo y un primer bucle cátodo, estando el primer bucle cátodo dispuesto entre el primer bucle ánodo y el conjunto de neuromodulación;
 - 25 y
 - la formación de electrodos de registro comprende un segundo bucle ánodo y un segundo bucle cátodo.

3. El sistema de neuromodulación de la reivindicación 2, en donde el primer y segundo bucles ánodo y cátodo comprenden un hilo de nitinol recubierto con al menos uno de oro, platino, aluminio, acero inoxidable y platino-iridio.

4. El sistema de neuromodulación de la reivindicación 1, en donde:
 - 35 la formación de electrodos de estimulación está configurada para suministrar estimulación nerviosa bipolar; y
 - el conjunto de electrodos de registro está configurado para el registro bipolar de la actividad nerviosa.

5. El sistema de neuromodulación de la reivindicación 1, en donde la formación de electrodos de estimulación está configurada para suministrar un pulso de corriente que tenga una intensidad de al menos 20 mA; o en donde la formación de electrodos de estimulación está configurada para suministrar una onda a una frecuencia de aproximadamente 20 Hz; o en donde la formación de electrodos de estimulación y la formación de electrodos de registro tienen un estado de suministro y un estado de despliegue, y en donde un diámetro exterior de los electrodos de estimulación y de registro es de aproximadamente 3-15 mm en el estado de despliegue.

6. El sistema de neuromodulación de la reivindicación 1, en donde la formación de electrodos de registro está configurada para registrar señales inferiores a 1,5 μ V.

7. El sistema de neuromodulación de la reivindicación 1, en donde la formación de electrodos de estimulación está configurada para proporcionar estimulación bifásica a los nervios próximos al lugar de destino en anchos de pulso de hasta 1000 μ s.

8. El sistema de neuromodulación de la reivindicación 1, que además comprende:
 - 55 un primer balón proximal al conjunto de neuromodulación;
 - un segundo balón distal al conjunto de neuromodulación;
 - un primer anillo conductor que se extiende alrededor de al menos una parte de una circunferencia externa del primer balón, en donde el primer anillo conductor está configurado para definir al menos una parte de la formación de electrodos de registro; y
 - 60 un segundo anillo conductor que se extiende alrededor de al menos una parte de una circunferencia externa del segundo balón, en donde el segundo anillo conductor está configurado para definir al menos una parte de la formación de electrodos de registro.

9. El sistema de neuromodulación de la reivindicación 1, en donde:

- el conjunto de monitorización nerviosa incluye un primer cuerpo inflable que tiene una superficie exterior;
- 5 el conjunto de neuromodulación incluye un segundo cuerpo inflable dispuesto dentro del primer cuerpo inflable, en donde el segundo cuerpo inflable está configurado para suministrar la neuromodulación terapéuticamente efectiva al lugar de tratamiento;
- la formación de electrodos de estimulación comprende al menos una parte conductora que se extiende alrededor de la superficie exterior del primer cuerpo inflable próximo al lugar de tratamiento; y
- 10 la formación de electrodos de registro comprende al menos una parte conductora que se extiende alrededor de la superficie exterior del primer cuerpo inflable distal al lugar de tratamiento.
10. El sistema de neuromodulación de la reivindicación 1, en donde:
- 15 el conjunto de monitorización nerviosa incluye un primer cuerpo inflable que tiene una superficie exterior;
- el conjunto de neuromodulación incluye un segundo cuerpo inflable dispuesto dentro del primer cuerpo inflable, en donde el segundo cuerpo inflable está configurado para suministrar la neuromodulación terapéuticamente efectiva al lugar de tratamiento;
- 20 la formación de electrodos de estimulación comprende una pluralidad de partes conductoras sobre la superficie exterior del primer cuerpo inflable próximo al lugar de tratamiento; y
- la formación de electrodos de registro comprende una pluralidad de partes conductoras sobre la superficie exterior del primer cuerpo inflable distal al lugar de tratamiento.
- 25 11. Un sistema de neuromodulación, según la reivindicación 1, la formación de electrodos de estimulación tiene un diámetro exterior entre 3 mm y 15 mm en el estado de despliegue, en donde la formación de electrodos de estimulación está configurada para estimular los nervios renales próximos al lugar de tratamiento, y en donde la formación de electrodos de registro es distal a la formación de electrodos de estimulación, en donde la formación de electrodos de registro tiene un diámetro exterior entre 3 mm y 15 mm en el estado de despliegue, en donde la formación de electrodos de registro está configurada para registrar la actividad nerviosa distal al lugar de tratamiento.
- 30
12. El sistema de monitorización nerviosa de la reivindicación 11, que comprende además un conjunto de neuromodulación en la parte distal del eje entre el conjunto de electrodos de estimulación y el conjunto de electrodos de registro, en donde el conjunto de neuromodulación está configurado para administrar neuromodulación terapéuticamente efectiva al lugar de tratamiento.
- 35
13. El sistema de monitorización nerviosa de la reivindicación 11, en donde el conjunto de electrodos de estimulación está separado al menos 10 mm lateralmente del conjunto de electrodos de registro en el estado de despliegue.
- 40
14. El sistema de monitorización nerviosa de la reivindicación 11, en donde:
- 45 el conjunto de electrodos de estimulación comprende un bucle estimulante que tiene una pluralidad de electrodos espaciados entre sí sobre una circunferencia del bucle estimulante, siendo los electrodos individuales al menos uno de un ánodo, un cátodo y un neutro; y
- el conjunto de electrodos de registro comprende un bucle de registro que tiene una pluralidad de electrodos espaciados entre sí sobre una circunferencia del bucle de registro, siendo los electrodos individuales al menos uno de un ánodo, un cátodo y un neutro.
- 50 15. El sistema de monitorización nerviosa de la reivindicación 11, en donde:
- 55 el conjunto de electrodos de estimulación comprende un primer bucle estimulante y un segundo bucle estimulante distal respecto al primer bucle estimulante en el estado de despliegue, siendo el primer bucle estimulante un ánodo y siendo el segundo bucle estimulante un cátodo; y
- el conjunto de electrodos de registro comprende un primer bucle de registro y un segundo bucle de registro, siendo el primer bucle de registro un ánodo y siendo el segundo bucle de registro un cátodo.

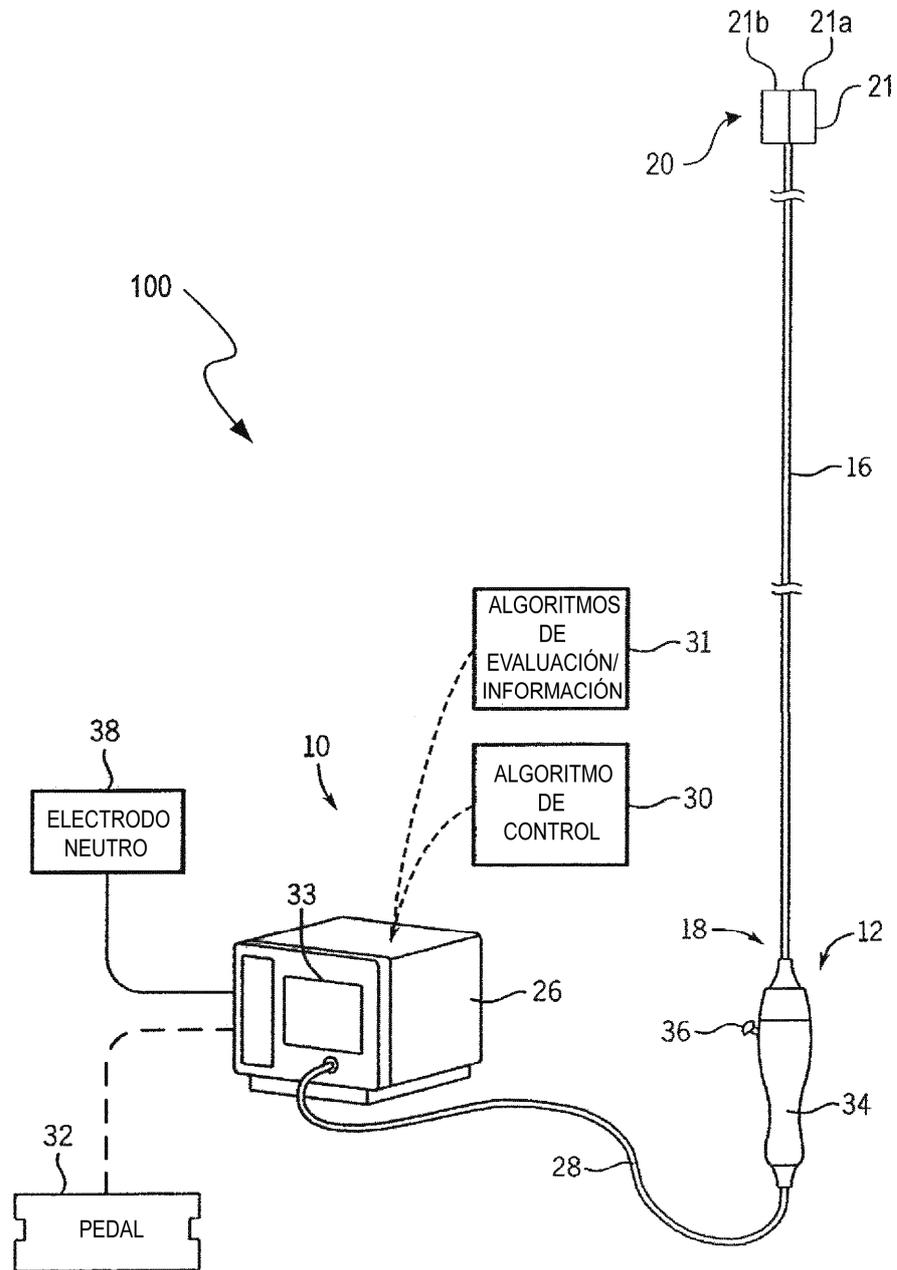


FIG. 1

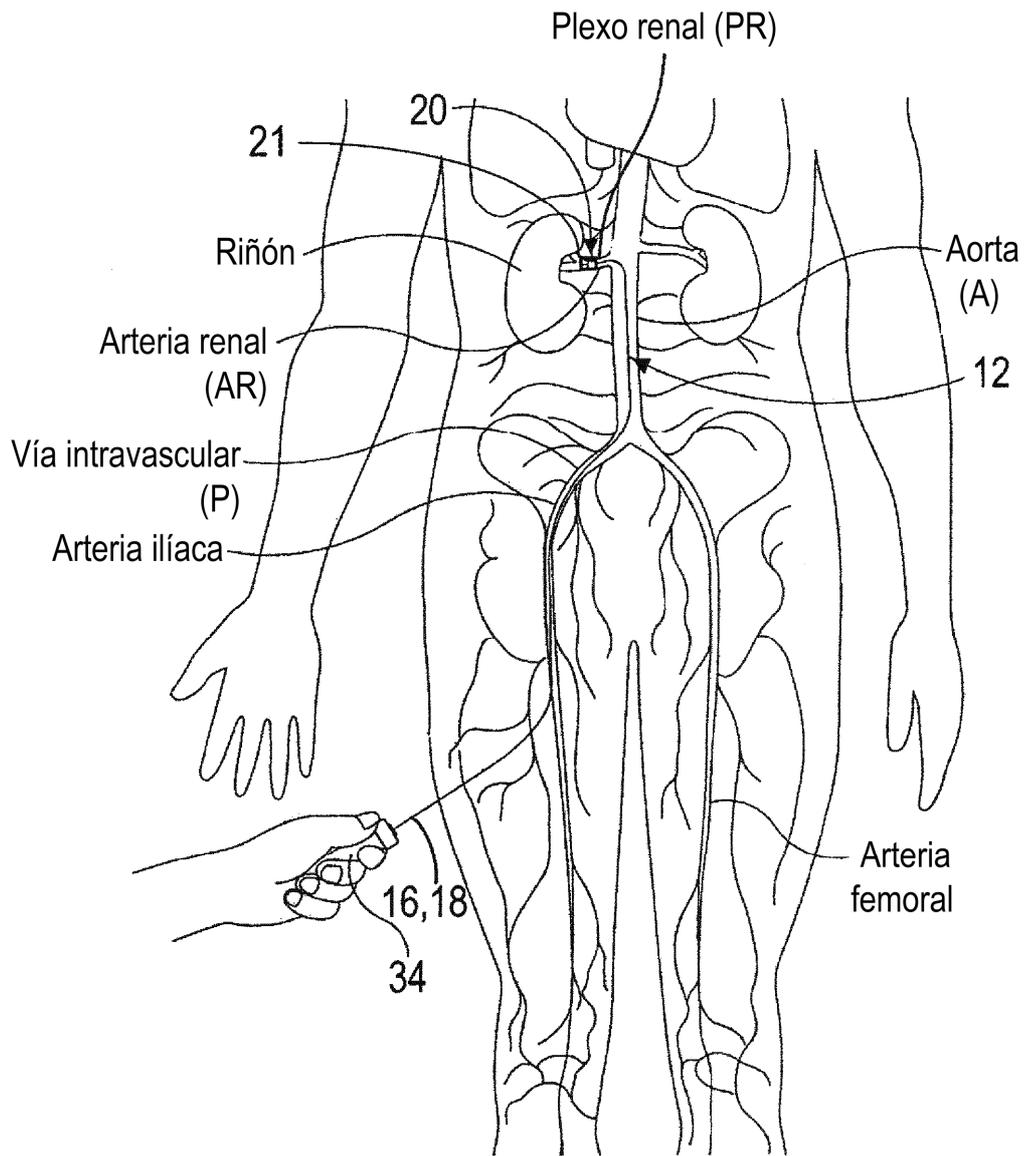


FIG. 2

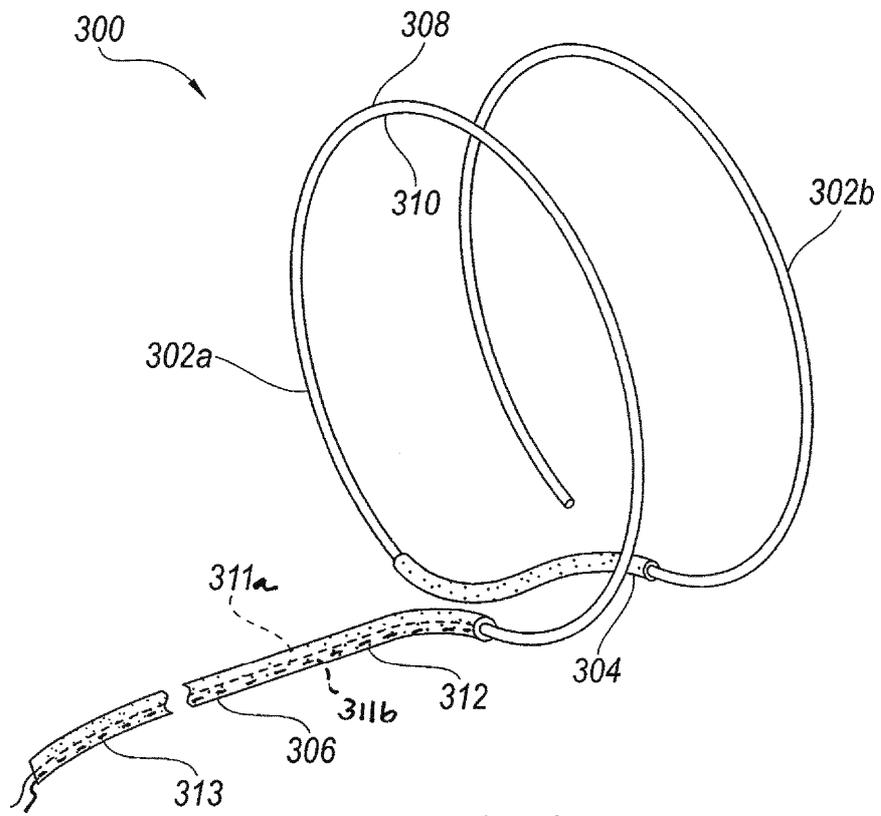


FIG. 3A

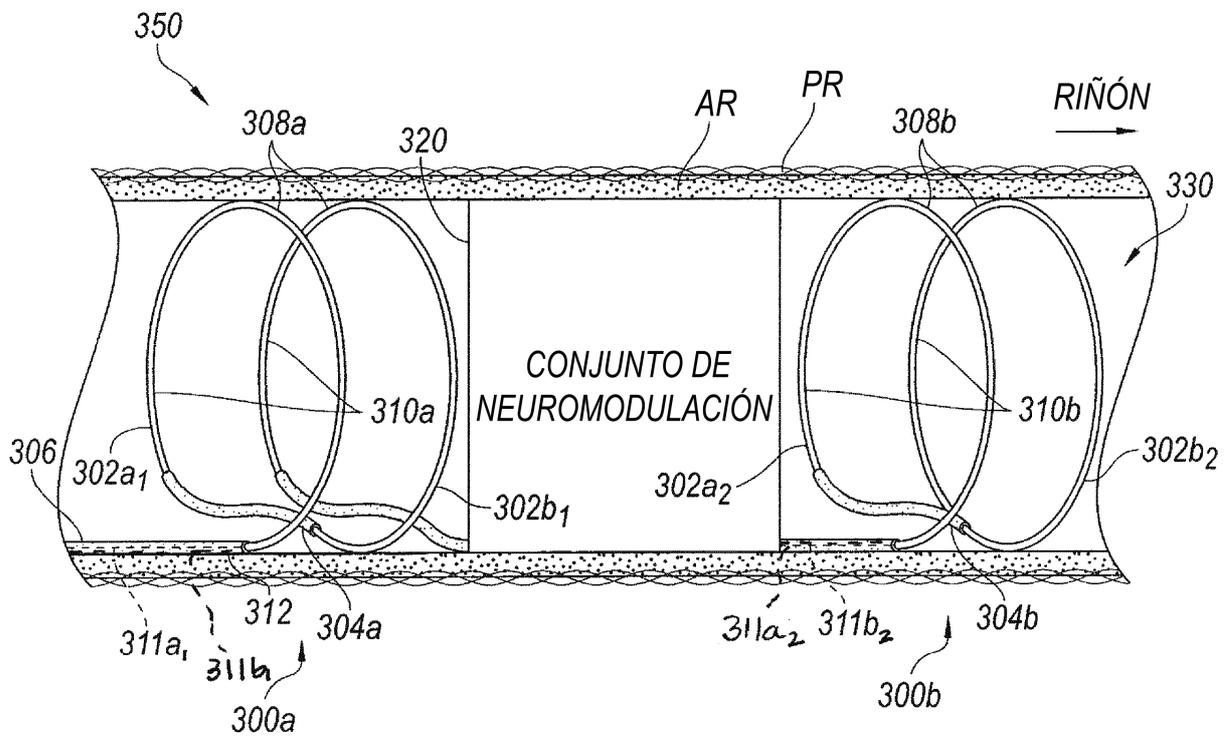


FIG. 3B

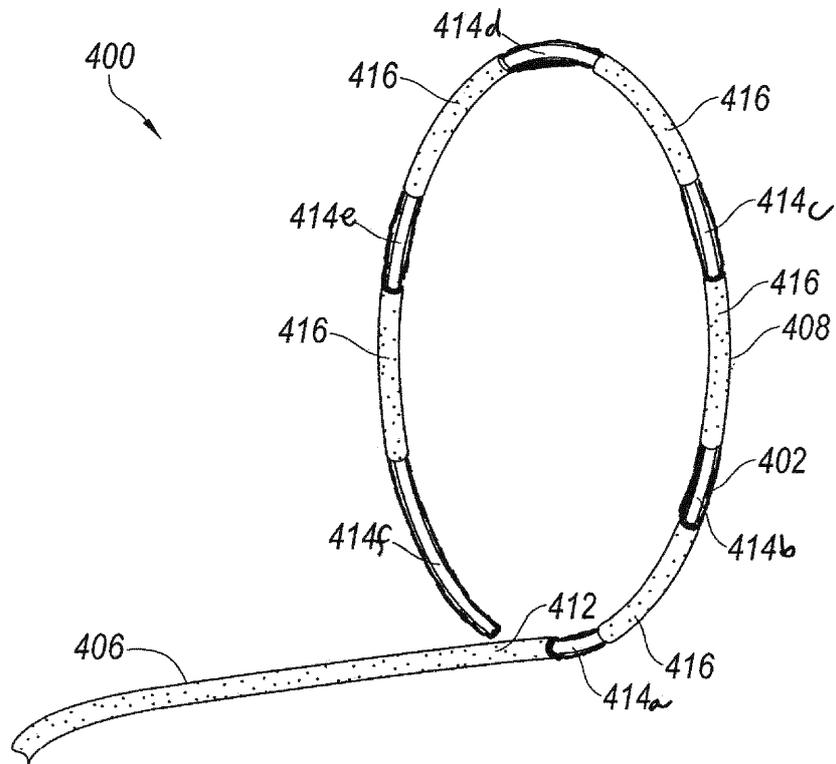


FIG. 4A

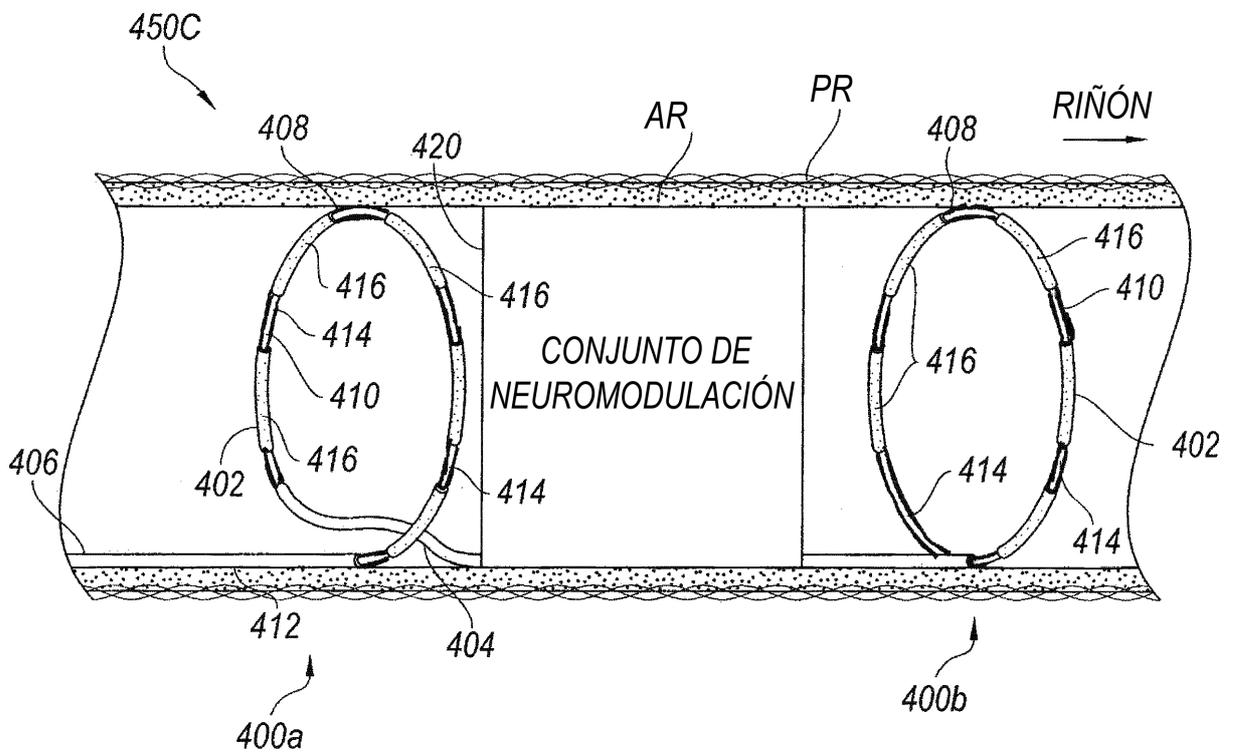


FIG. 4C

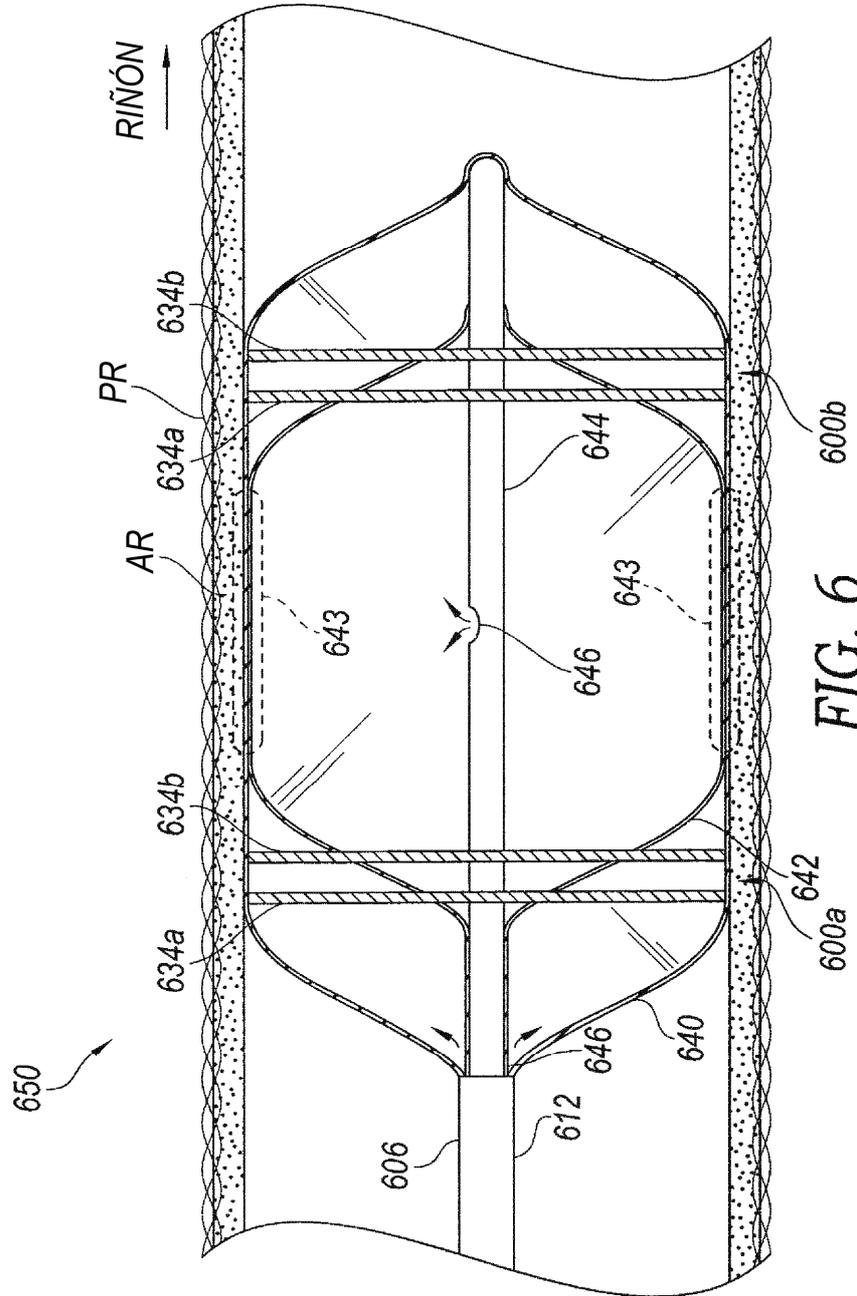
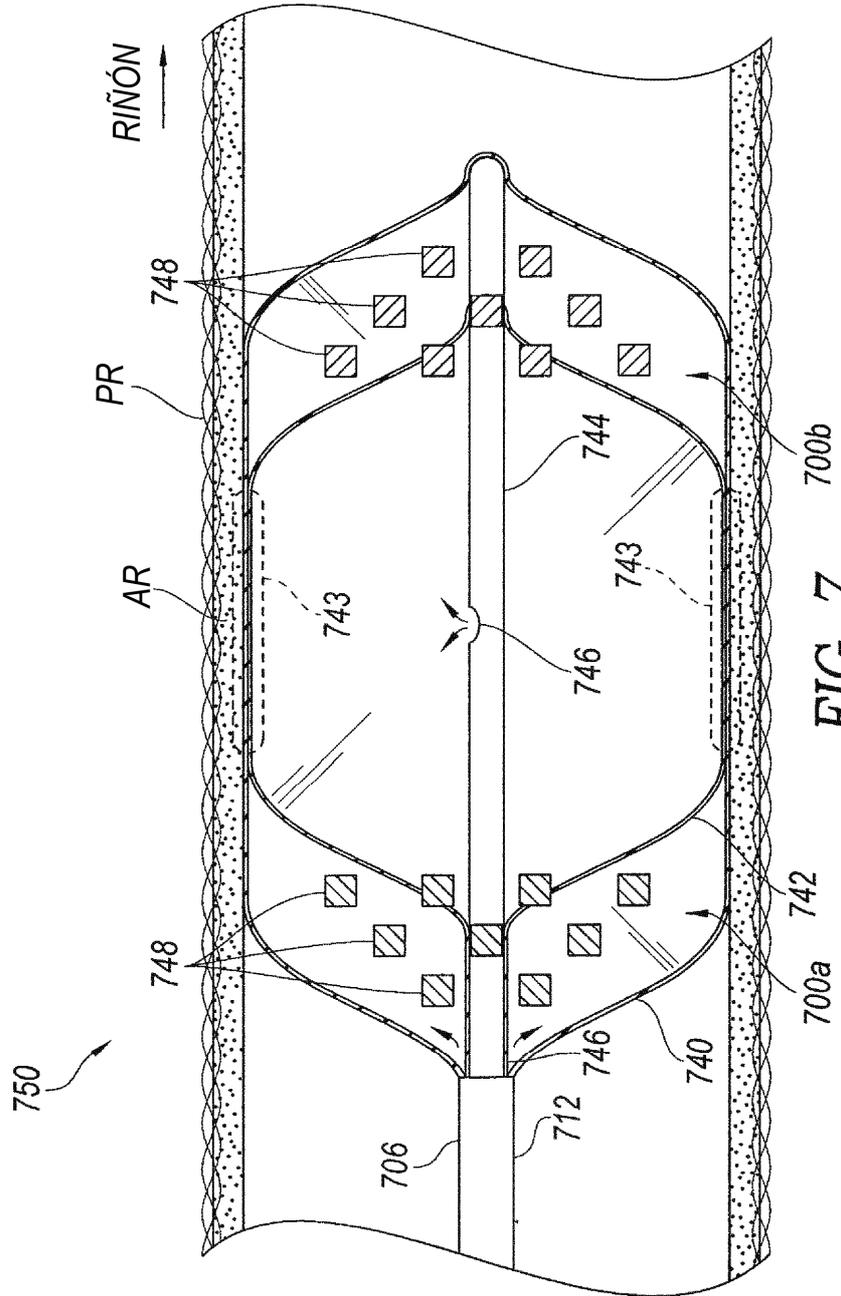


FIG. 6



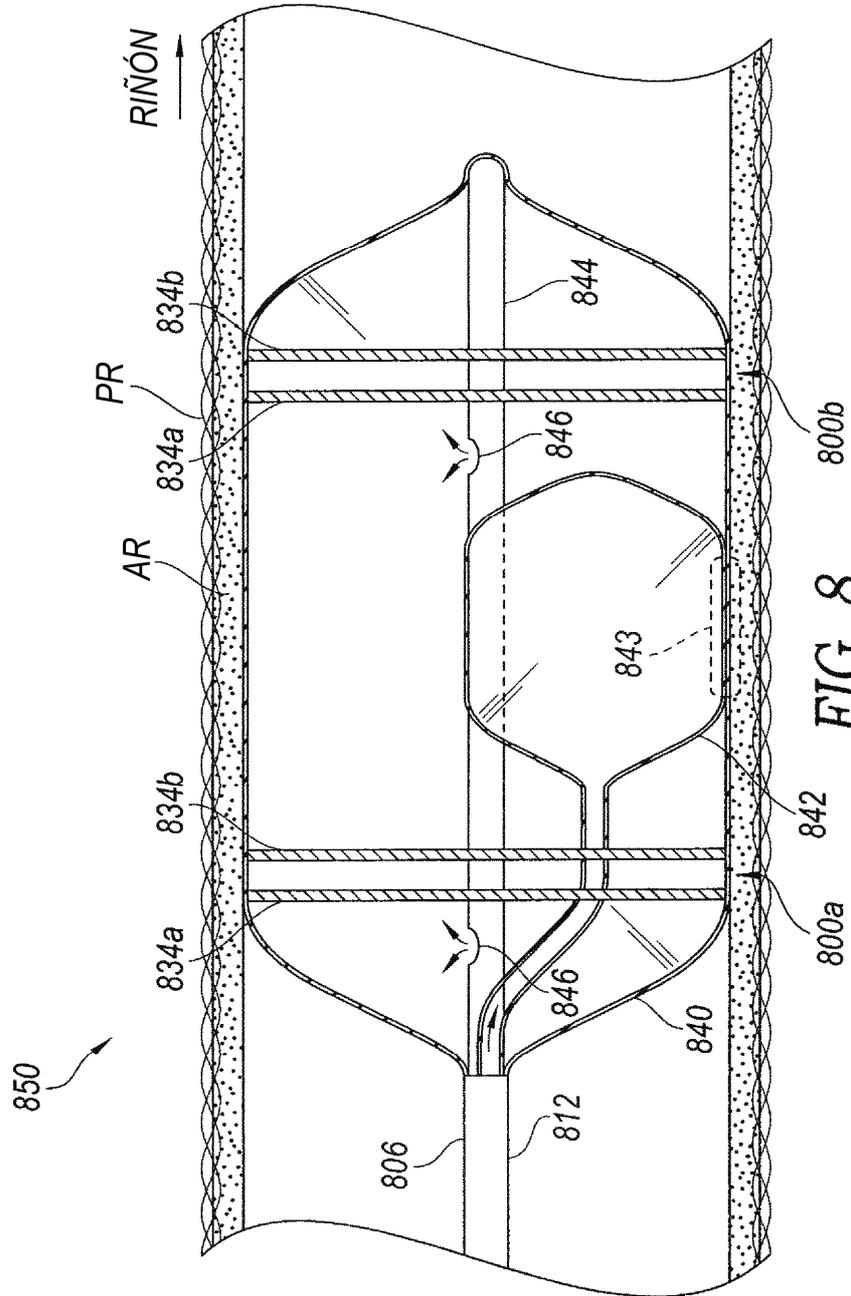


FIG. 8

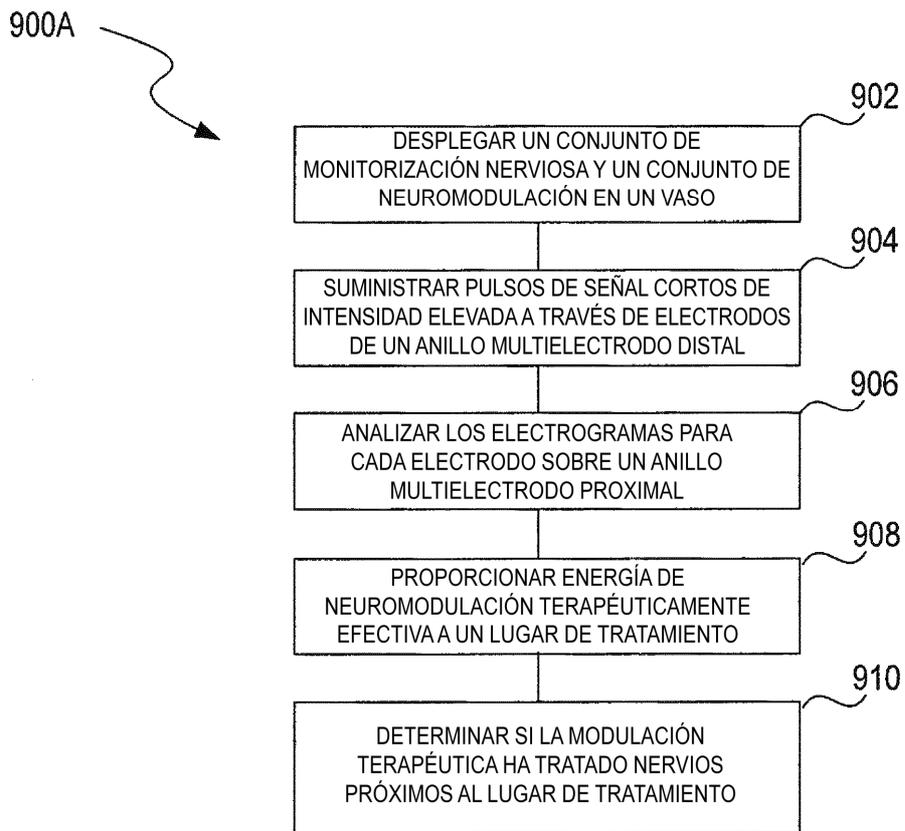


FIG. 9A

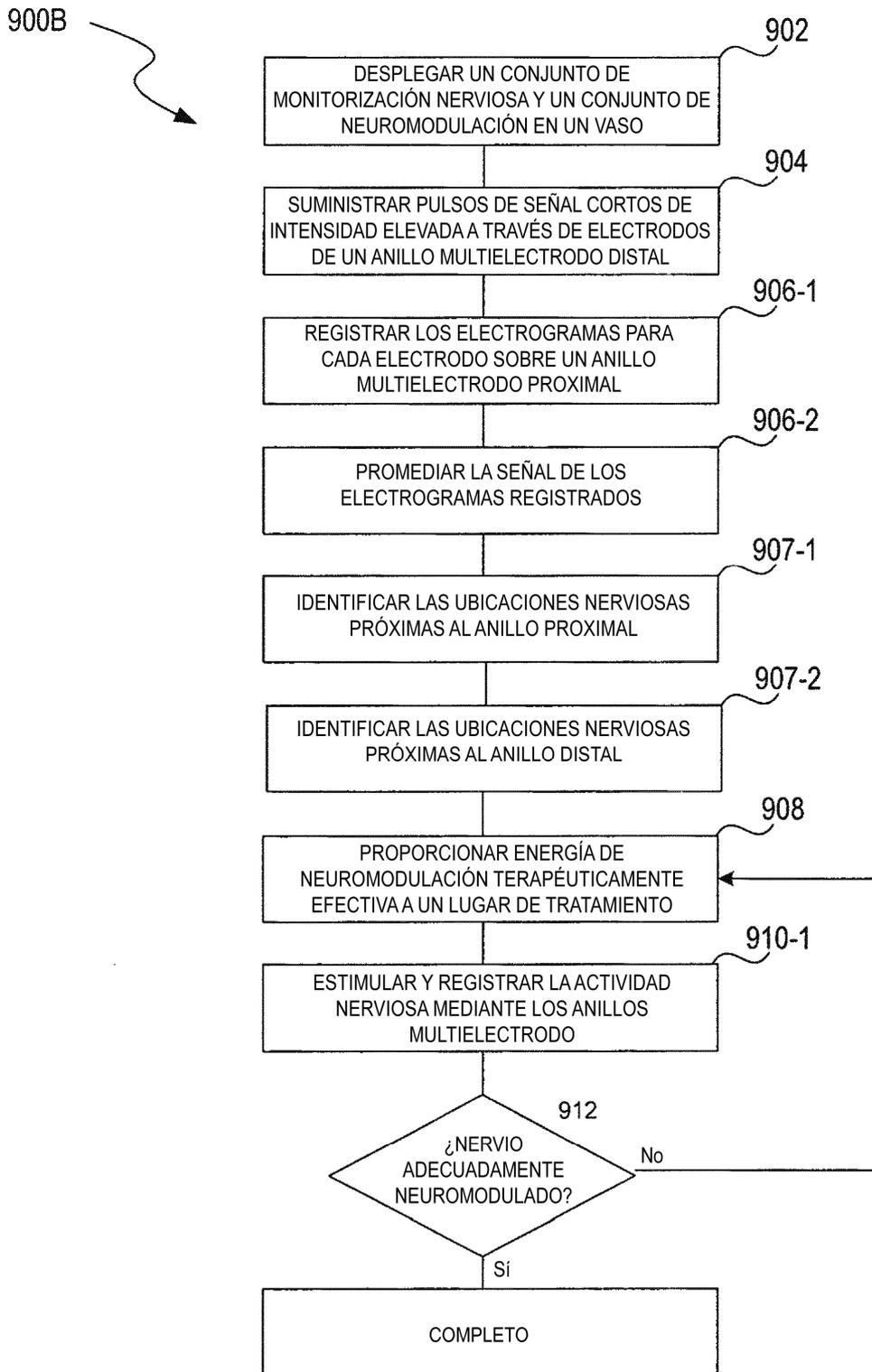


FIG. 9B

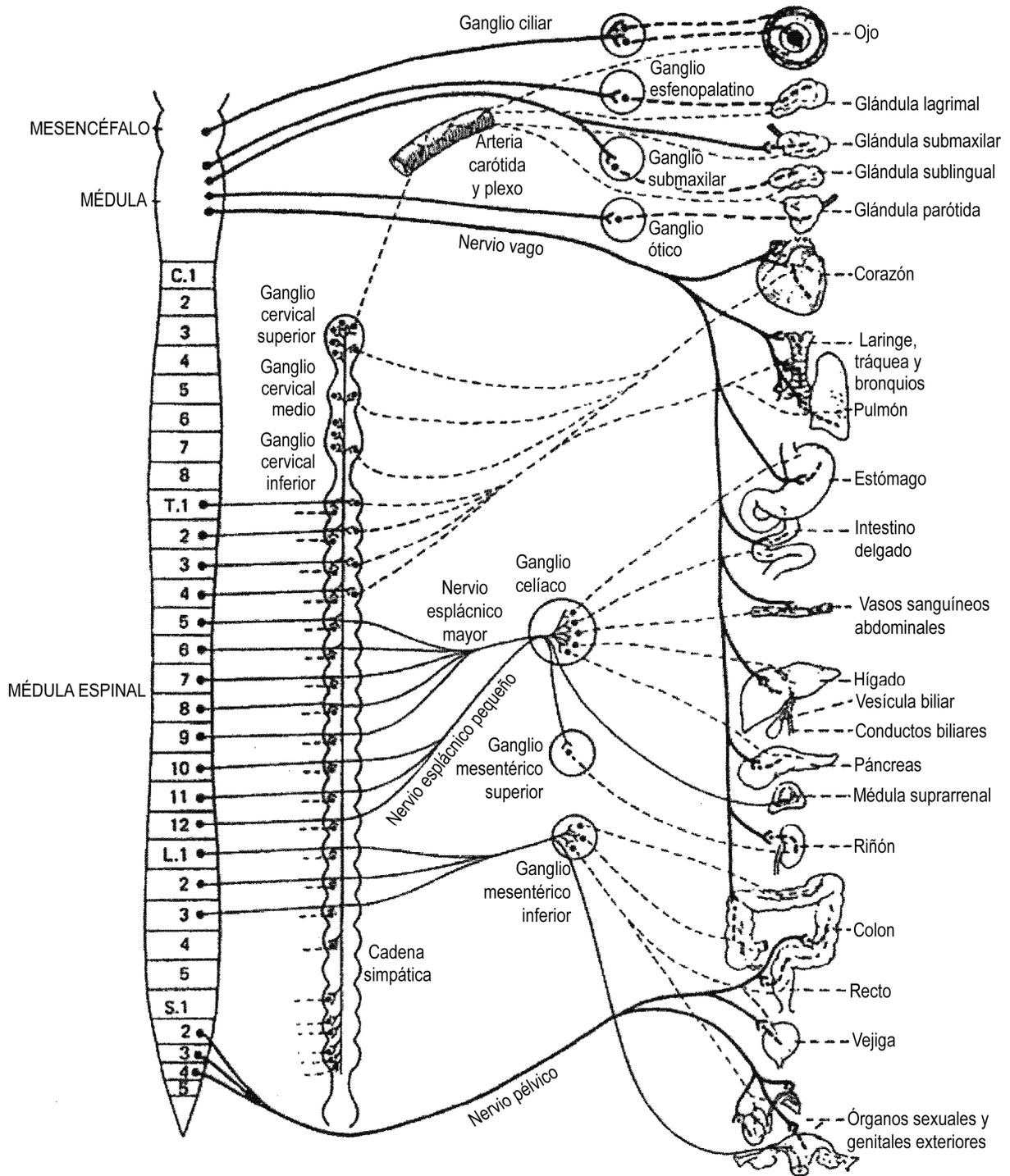


FIG. 10

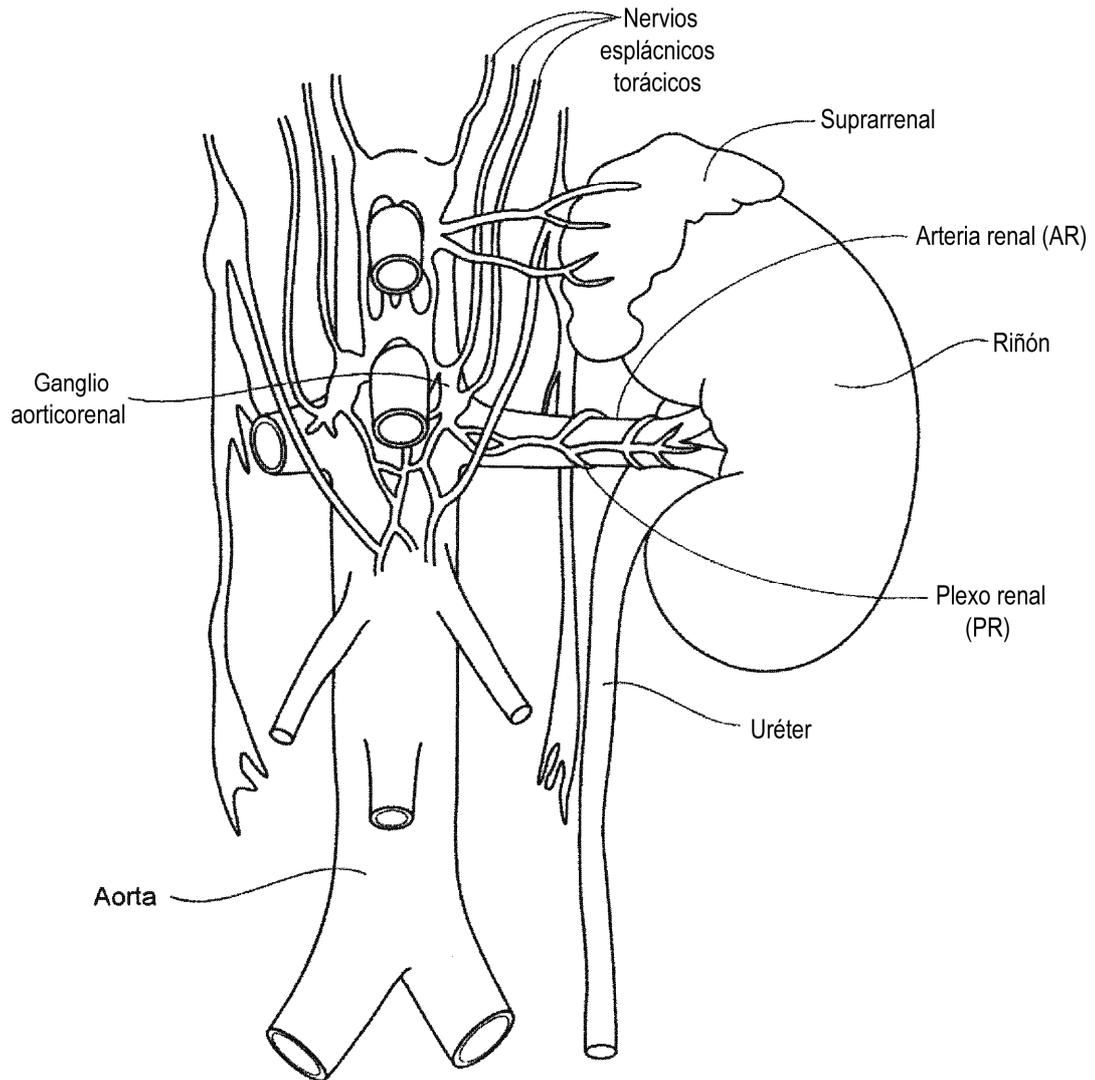


FIG. 11

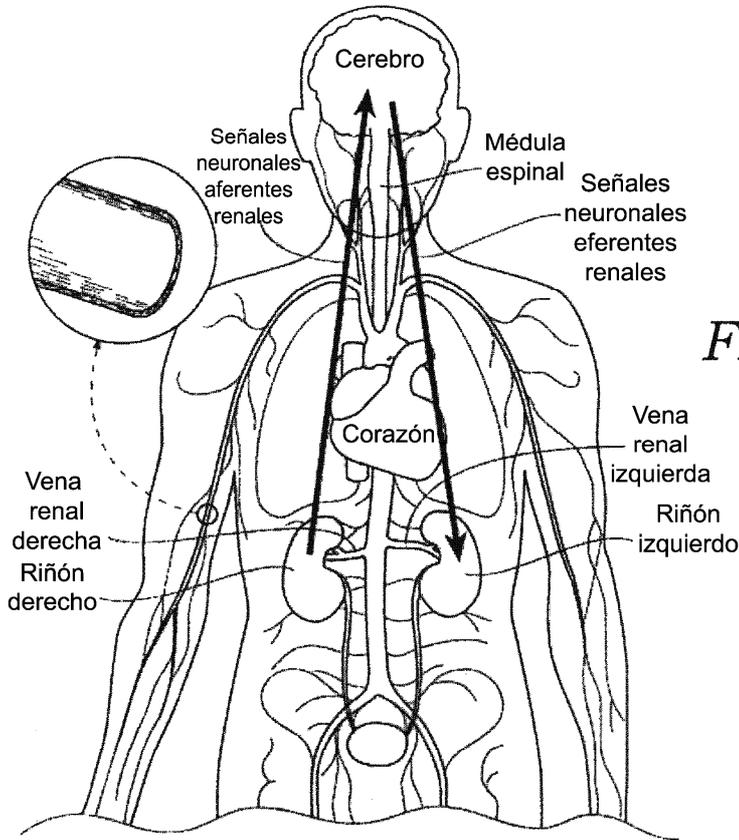


FIG. 12

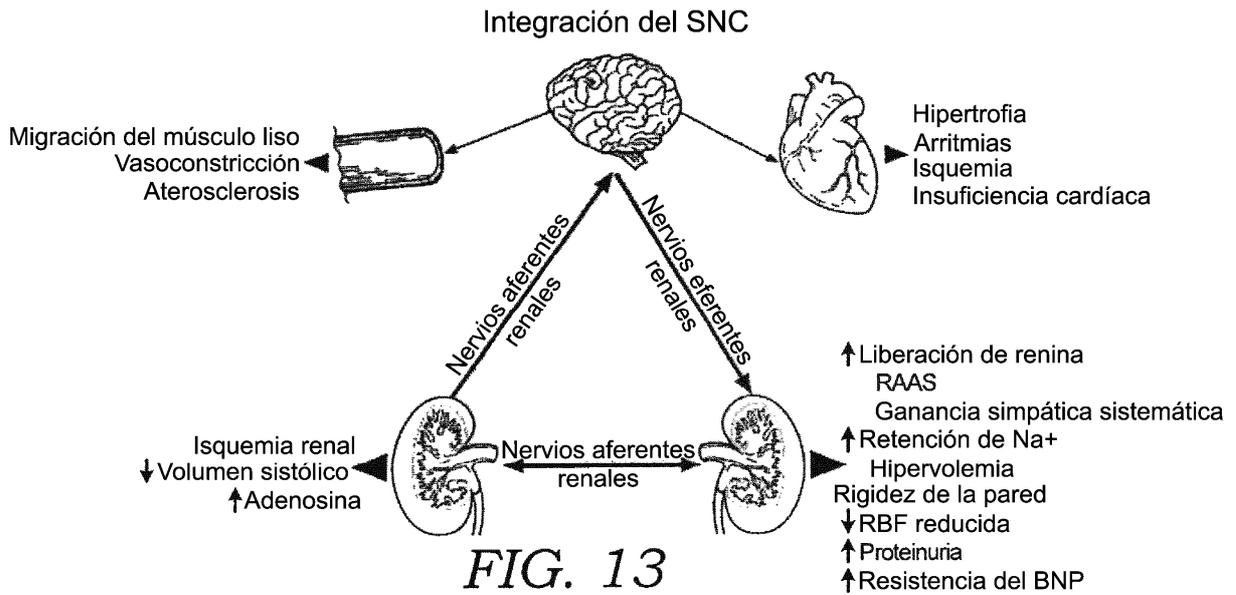


FIG. 13

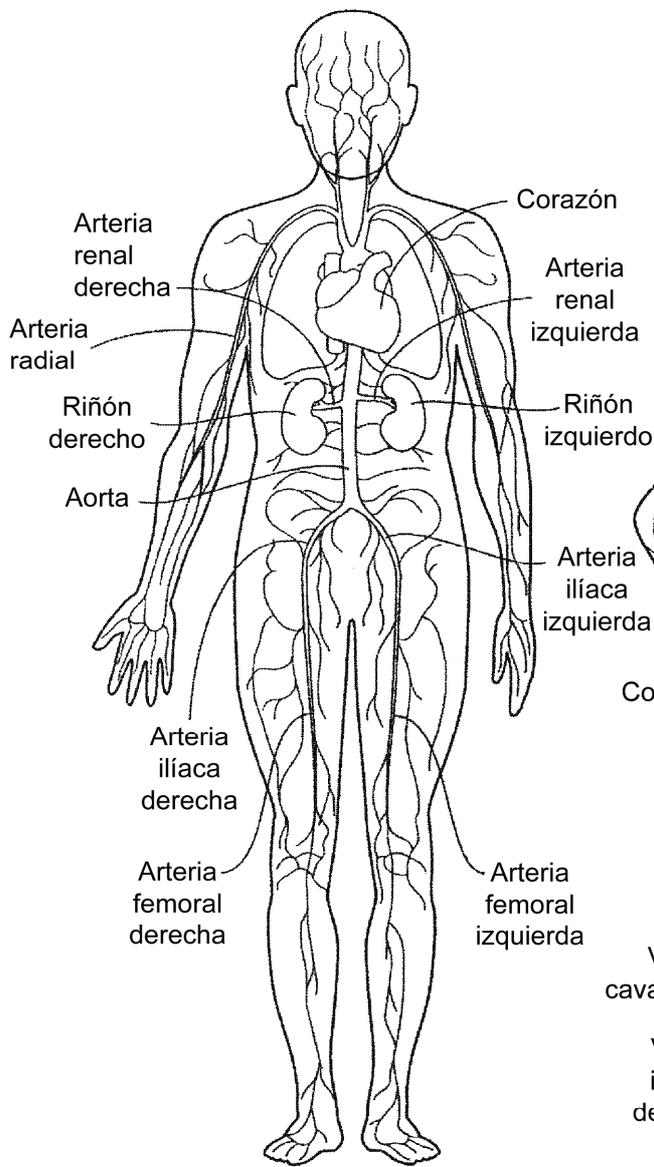


FIG. 14
Vasculatura arterial

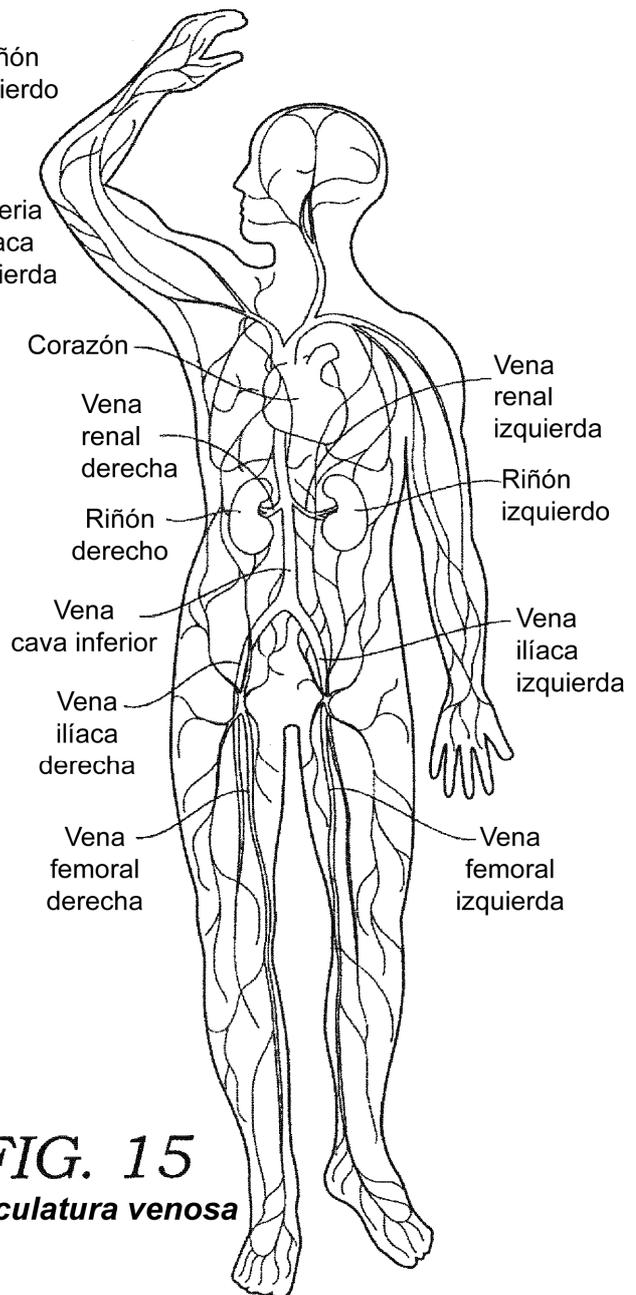


FIG. 15
Vasculatura venosa