

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 977 410**

51 Int. Cl.:

A61B 5/00 (2006.01)

A61B 18/14 (2006.01)

A61N 1/05 (2006.01)

A61N 1/36 (2006.01)

A61B 5/24 (2011.01)

A61B 5/0215 (2006.01)

A61B 17/22 (2006.01)

A61B 18/20 (2006.01)

A61B 18/00 (2006.01)

A61B 18/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.12.2016** **PCT/IB2016/057258**

87 Fecha y número de publicación internacional: **08.06.2017** **WO17093926**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.12.2016** **E 16870095 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2024** **EP 3383303**

54 Título: **Sistema de mapeo de nervios funcionales que inervan la pared de las arterias, mapeo tridimensional y catéteres para los mismos**

30 Prioridad:

01.12.2015 US 201514956350

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.08.2024

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

WANG, JIE

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 977 410 T3

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

DESCRIPCIÓN

Sistema de mapeo de nervios funcionales que inervan la pared de las arterias, mapeo tridimensional y catéteres para los mismos

Campo de la invención

Esta invención se refiere a sistemas de catéter diseñados específicamente para su uso en el mapeo y la ablación del nervio renal.

Antecedentes de la invención

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

Hiperactividad e hipertensión del nervio simpático renal

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

Diversos datos han confirmado los efectos positivos del bloqueo del nervio renal en la disminución de la hipertensión; los datos han confirmado adicionalmente la conexión entre el aumento de la actividad del sistema nervioso simpático y la hipertensión. En particular, los estudios han demostrado la disfunción renal como un mecanismo de aumento de la actividad del sistema nervioso simpático que conduce a la hipertensión (Campese, 2002; Ye, 2002), que el bloqueo de la actividad del nervio renal controla la hipertensión en animales con insuficiencia renal crónica (Campese, 1995), y que la denervación renal quirúrgica realizada para eliminar el dolor intratable en pacientes con enfermedad renal poliquística también elimina la hipertensión (Valente 2001). Estudios adicionales han identificado el aumento del derrame de noradrenalina en la vena renal como el culpable de la hipertensión esencial (Esler et al., 1990), y han demostrado que la denervación por nefrectomía elimina la hipertensión en seres humanos en diálisis con hipertensión severa refractaria a la terapia con múltiples medicamentos (Converse 1992). También se ha demostrado que la denervación renal retrasa o previene el desarrollo de muchas formas experimentales de hipertensión en animales (por ejemplo, ratas espontáneamente hipertensas (SHR), SHR propensas a ictus, SHR New Zealand, ratas hipertensas al límite (BHR), Goldblatt 1K, 1C (rata), Goldblatt 2K, 2C (rata), coartación aórtica (perros), transección del nervio aórtico (rata), DOCA-NaCl (rata, cerdo), Angiotensina II (rata, conejo), alimentación con grasa - obesidad (perro), envoltura renal (rata)) (DiBona y Kopp, 1997).

Ciertos esfuerzos previos para disminuir la hipertensión refractaria se centraron en un enfoque farmacológico terapéutico y, en particular, la administración local de agentes bloqueadores de nervios, tales como anestésicos locales, ketamina, antidepresivos tricíclicos o neurotoxinas, en el sitio del(de los) nervio(s).

Los estudios realizados en caninos demostraron una prueba de concepto con respecto a este enfoque farmacológico terapéutico. En un estudio, para recopilar datos se utilizó un total de once (11) perros a los que se les realizó una microembolización para inducir insuficiencia cardíaca aguda; se trataron ocho (8) perros con un bloqueo del nervio renal creado mediante la inyección de 10 ml de bupivacaína (Marcaine®) dentro de la fascia de Gerota, mientras que tres (3) sirvieron como controles. La producción de orina, medida cada quince (15) minutos, aumentó significativamente en los animales tratados con bupivacaína en comparación con los controles, y se observaron tanto natriuresis como diuresis, confirmando la base fisiológica de un efecto antihipertensivo. Se encontraron los mismos resultados en otros seis (6) perros con microembolización que dio como resultado insuficiencia cardíaca crónica (Vigilance 2005).

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

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

Un estudio de Mahfoud et al. (2011) ensayó el efecto de la denervación renal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, así como presión sanguínea alta de ≥ 160 mmHg (o ≥ 150 mmHg para pacientes con diabetes mellitus tipo 2) a pesar de haber sido tratados con al menos 3 medicamentos antihipertensivos (incluido 1 diurético). Al inicio y en las visitas de seguimiento que tienen lugar uno (1) y tres (3) meses después del procedimiento, se midieron compuestos químicos en sangre y glucosa, insulina, péptido C y HbA1c en ayunas, mientras que se realizó un ensayo oral de tolerancia a la glucosa (OGTT) al inicio del estudio y después de 3 meses. La concentración de glucosa en plasma se evaluó con el método de la glucosa-oxidasa, mientras que las concentraciones plasmáticas de insulina y péptido C se midieron mediante un ensayo de quimioluminiscencia. Tres meses después de la denervación, los indicadores diabéticos habían mejorado sustancialmente. Al inicio, 13 pacientes en el grupo de tratamiento tenían niveles de insulina ≥ 20 μ U/ml. El tratamiento disminuyó este número en un 77 % ($n=10$), sin cambios en el grupo de control. La sensibilidad a la insulina también aumentó significativamente después de la denervación renal. En 34 pacientes (grupo de ensayo, $n=25$; grupo de control, $n=9$), la OGTT al inicio del estudio reveló 8 pacientes con alteración de la glucemia en ayunas, 18 pacientes con alteración de la tolerancia a la glucosa y 8 pacientes con diabetes mellitus. Después del procedimiento, 7 de 25 pacientes mostraron mejoría en OGTT. El número de pacientes diagnosticados con diabetes mellitus mediante OGTT se redujo en un 12 % ($n=3$); y el número de pacientes con tolerancia normal a la glucosa aumentó en un 16 % ($n=4$). Los pacientes del grupo de control no tuvieron cambios significativos en el metabolismo de la glucosa o la insulina durante el seguimiento.

El estudio de Mahfoud et al. demostró, por tanto, de manera concluyente que el sistema nervioso simpático renal es un regulador importante de la resistencia a la insulina y muestra que la ablación del nervio renal mejora sustancialmente la sensibilidad a la insulina y el metabolismo de la glucosa.

Estudios de ensayos de ablación del nervio renal

Durante la década de los 50, la simpatectomía quirúrgica se utilizó en seres humanos como tratamiento para la hipertensión severa antes de la disponibilidad de medicamentos antihipertensivos (Smithwick y Thompson, 1953). Sin embargo, dicha denervación renal quirúrgica era extremadamente invasiva e implicaba un procedimiento quirúrgico mayor; por lo tanto, tuvo grandes limitaciones en la práctica clínica (DiBona, 2003).

Recientemente, las tecnologías de catéter endovascular se han utilizado preferiblemente para crear una desnervación selectiva en el riñón humano. Los nervios renales se encuentran principalmente fuera de la túnica media del vaso, dentro del espacio adventicial de la arteria renal. Por consiguiente, puede suministrarse energía de radiofrecuencia, energía láser, ultrasonido focalizado de alta intensidad y alcohol a las paredes de la arteria renal, y las técnicas crioblásticas también se utilizan en las paredes de la arteria renal, a través de la luz de la arteria renal, para extirpar

nervios renales simpáticos.

El primer estudio en seres humanos de la ablación del nervio renal por metodologías de catéter tuvo lugar en sujetos de ensayo de pacientes hipertensos en 2009. Se inscribieron sujetos de ensayo pacientes cuya presión sanguínea de pie (SBP) era mayor o igual a 160 mmHg a pesar de que el paciente estaba tomando más de tres medicamentos antihipertensivos (incluidos diuréticos) o que tenían una intolerancia confirmada a los medicamentos antihipertensivos (Krum et al., 2009). En este estudio de cuarenta y cinco (45) pacientes, la presión sanguínea global inicial del paciente consistió en (mmHg) de $177/101 \pm 20/15$. Entre los pacientes inscritos, el 89 % de los pacientes respondieron a la terapia de denervación renal y observaron una reducción de la presión sanguínea.

Para evaluar si la denervación renal se había realizado efectivamente, después de la ablación del nervio renal, se midió el derrame renal de noradrenalina para determinar el éxito de la denervación simpática. La presión sanguínea se midió al inicio del estudio y 1 mes, 3 meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses después del procedimiento. En cada punto de tiempo, se registraron disminuciones en la presión sistólica y diastólica, con disminuciones que continúan con el paso del tiempo. Tras el procedimiento, se mostró una disminución general en el derrame de noradrenalina total del cuerpo del 28 % ($p = 0,043$) entre los 45 sujetos de ensayo, de los cuales aproximadamente un tercio era atribuible a la denervación simpática renal. El tratamiento se suministró sin complicaciones en 43/45 pacientes, sin complicaciones vasculares crónicas.

Protocolos actuales en la denervación renal

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

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

Los procedimientos con catéter endovascular tal como los enumerados anteriormente tienen como objetivo preservar el flujo sanguíneo y minimizar la lesión endotelial, mientras que las ablaciones focales espaciadas a lo largo del vaso renal permiten una curación rápida. La ablación nerviosa resultante disminuye simultáneamente la contribución renal a la activación simpática sistémica y los efectos eferentes de la activación simpática del riñón, al tiempo que ofrece un resultado clínicamente duradero.

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

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

Mapeo anatómico y focalización en la ablación del nervio renal

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

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

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

El plexo intermesentérico, que contiene el ganglio mesentérico superior, recibe contribuciones de los nervios espláncnicos lumbares y da lugar a ramificaciones que a menudo acompañan a la arteria ovárica o testicular antes de llegar al riñón (DiBona y Kopp, 1997, pág. 79). Los nervios renales entran en el hilio del riñón en asociación con la arteria y la vena renales (DiBona y Kopp, 1997, pág. 81). Posteriormente se distribuyen a lo largo de los segmentos vasculares arteriales renales en la corteza renal y la médula externa, incluyendo las arterias interlobar, arqueada e interlobular, y las arteriolas glomerulares aferentes y eferentes (DiBona y Kopp, 1997, pág. 81).

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

Sistemas de catéter

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

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

A) Catéter de mapeo de electrofisiología Medtronic Achieve™

5 Este catéter se utiliza normalmente para evaluar el aislamiento de las venas pulmonares cuando se trata la fibrilación auricular paroxística. Se utiliza junto con el sistema de criablación Arctic Front de Medtronic. El catéter de mapeo Achieve™ tiene una sección de mapeo distal con un asa circular que está disponible en dos diámetros de asa (15 mm y 20 mm). Se despliega a través de la luz de la guía del Arctic Front, lo que permite una única punción transeptal. El
10 catéter cuenta con ocho electrodos espaciados uniformemente en un bucle, lo que permite a los médicos mapear la conducción eléctrica entre la aurícula izquierda y las venas pulmonares. De manera adicional, el catéter permite la evaluación del potencial de las venas pulmonares antes y después de la criablación y también ayuda a los médicos a evaluar el tiempo hasta el efecto durante la criablación. Sus especificaciones son las siguientes:

- 15 i. Tamaño del eje del catéter de 3,3 Fr, 1,1 mm (0,043")
- ii. 165 cm de longitud total; 146 cm de longitud útil
- iii. Dos tamaños de bucle: 15 mm y 20 mm
- iv. Dos espaciados entre electrodos: 4 mm y 6 mm
- 20 v. Ocho electrodos de 1 mm
- vi. El catéter es compatible con un ID mínimo de 3,8 Fr, 1,3 mm (0,049")

B) Catéter de ablación y mapeo EF cardíaco todo en uno de la Universidad Northwestern/Universidad de Illinois en Urbana-Champaign

25 Este catéter es un catéter combinado utilizado para realizar ablaciones y mapeo electrofisiológico cardíaco. El catéter con globo incluye sensores de temperatura, presión y ECG y un LED que puede realizar ablación de tejido cardíaco. El catéter se basa en un diseño de interconexiones "pop-out" y en el concepto de electrónica extensible. En este diseño, todos los dispositivos médicos necesarios están impresos en una sección de un catéter con globo endocárdico estándar (un tubo delgado y flexible) donde la pared es más delgada que el resto; esta sección está ligeramente
30 empotrada, del resto de la superficie del catéter. En esta sección empotrada, los dispositivos y accionadores sensibles están protegidos durante el viaje del catéter a través del cuerpo hasta el corazón. Una vez que el catéter llega al corazón, el catéter se infla y la sección delgada se expande significativamente para que los componentes electrónicos queden expuestos y en contacto con el corazón.

35 Cuando el catéter está colocado, los dispositivos individuales pueden realizar sus tareas específicas según sea necesario. El sensor de presión determina la presión sobre el corazón; el sensor de ECG monitorea el estado del corazón durante el procedimiento; el LED arroja luz para obtener imágenes y también proporciona energía para la terapia de ablación para extirpar tejido (en este caso, normalmente tejido que induce taquicardia); y el sensor de temperatura controla la temperatura para no dañar otros tejidos sanos. Todo el sistema está diseñado para funcionar
40 de manera confiable sin ningún cambio en las propiedades mientras el globo se infla y desinfla.

El sistema está diseñado para suministrar información crítica de alta calidad, tal como temperatura, fuerza mecánica, flujo sanguíneo y electrogramas al equipo quirúrgico en tiempo real.

45 C) Medtronic Arctic Front®

Arctic Front® es un sistema de ablación con crioglobo aprobado por la FDA. El globo se coloca a través de la vaina orientable FlexCath® adjunta; el refrigerante líquido se bombea mediante la unidad de control CryoConsole. La unidad se utiliza normalmente para tratar la fibrilación auricular paroxística. Sus especificaciones son las siguientes:

- 50 i. Dos diámetros de globo: 23 mm y 28 mm
- ii. Sistema de seguridad de doble globo
- iii. Deflexión bidireccional (45 grados máximo)
- iv. Compatible con la vaina orientable FlexCath® 12F
- 55 v. 102 cm de longitud de trabajo

D) Productos de diagnóstico catéter de mapeo circular Lasso

60 El catéter de mapeo circular variable LASSO 2515 presenta un bucle variable que se ajusta para adaptarse a venas de entre 25 y 15 mm.

E) Sistema de catéter Ardian Symplicity®

65 El sistema de catéter actual utilizado para la ablación renal, que comprende un catéter de ablación y un generador de radiofrecuencia, es decir, el sistema de catéter Symplicity®, está especialmente diseñado por Ardian Inc. (Mountain View, CA, EE. UU.). Sin embargo, el catéter Symplicity® no posee funciones de mapeo y la ablación es su única

función; y, en segundo lugar, dichos sistemas de catéter (así como la angioplastia y los dispositivos de protección distal para la angioplastia) se diseñaron para los sistemas de arterias coronarias y carótidas, por lo tanto, estos sistemas se usarían "fuera del uso contemplado" para la ablación del nervio renal y la denervación para tratar la hipertensión, la insuficiencia cardíaca, la insuficiencia renal y la diabetes.

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

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

Un aspecto importante no considerado en los sistemas y técnicas de intervención actuales es la precisión y exactitud en la localización y suministro de una dosis efectiva de energía a un punto de ablación adecuado en la pared arterial. Los procedimientos actuales comúnmente aceptados para realizar la ablación del nervio renal a través de catéteres normalmente consisten en las etapas de administrar a la pared arterial de 4 a 6 ablaciones, cada una de las cuales consiste en 2 minutos de energía de RF y espaciadas tanto longitudinal como rotacionalmente a lo largo de la pared interna de cada arteria renal. Las ablaciones tuvieron que realizarse "a ciegas" de esta manera helicoidal porque se desconoce la ubicación exacta de los nervios que inervan la arteria renal con respecto al catéter de ablación antes y durante el suministro de la energía de ablación. Una dosis de energía dirigida de manera imprecisa no solo causa daños innecesarios a los tejidos sanos y a los nervios no simpáticos sino que, lo que es más importante, no puede proporcionar la solución prometida para la hipertensión a la que se destina el procedimiento de intervención. De hecho, en ciertos entornos clínicos que no sean los dos estudios publicados, la tasa de respuesta del tipo de procedimiento de intervención "ciego" actual podría ser tan baja como el 50 % (Medical devices: pág. 1-2, 22 de febrero de 2012).

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

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

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

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

El documento US 2011/306851 divulga un catéter provisto de electrodos en una punta en espiral.

El documento US 2001/007070 muestra un catéter con electrodos en una bobina, que es suficientemente flexible como para adoptar una configuración relativamente recta cuando se retrae dentro de la vaina. La porción distal del catéter incluye una característica de memoria de forma de modo que cuando se despliega de la vaina la porción distal forma dicha bobina.

El documento US 2009/076409 divulga un catéter con electrodos en una porción que puede contraerse o expandirse. Una parte de electrodo autoexpandible puede expandirse cuando ésta se encuentra fuera de un catéter guía.

Sumario de la invención

Fue teniendo en cuenta las necesidades anteriores que se desarrolló la presente invención. Las realizaciones de la divulgación están dirigidas a catéteres, y a sistemas para la ubicación exacta y precisa de áreas inervadas con nervios en una pared arterial; asegurando que una energía suficiente se dirige con precisión a un nervio objetivo para suscitar una respuesta deseada, tal como la estimulación y la ablación; y para realizar una evaluación inmediata posterior al procedimiento de una ablación nerviosa suficiente. Además, las realizaciones de la divulgación también están dirigidas a proporcionar una interfaz para una representación clara de la ubicación y el tipo de nervios que inervan la ubicación que se sondea en la pared arterial. Los métodos de la presente divulgación no forman parte de la invención, pero se proporcionan para una mejor comprensión de la invención. Un catéter de acuerdo con la invención se divulga en la reivindicación 1.

Breve descripción de las figuras

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

La **Figura 2** es un diagrama esquemático que muestra las etapas del método para determinar si los nervios simpáticos o parasimpáticos que funcionan están cerca de una dosis de energía suministrada a la pared arterial. Los gráficos ilustran posibles señales fisiológicas registradas. El método de la Figura 2 no forma parte de la invención reivindicada.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- La **Figura 6B** muestra una vista frontal de la porción distal de un catéter de ablación de acuerdo con la Figura 6A desde la dirección de suministro del cable.

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

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

- La **Figura 7A** muestra una vista en alzado de una porción distal de un catéter de ablación en donde un único electrodo **755** está ubicado en la punta de un catéter orientable **753**.

- 60 La **Figura 7B** muestra una vista frontal de la porción distal de un catéter de ablación mostrado en la Figura 7A desde la dirección de suministro del cable, mostrando el electrodo **755**. Las siguientes Figuras 8 a 20H se refieren a aspectos que no forman parte de la invención reivindicada.

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

La **Figura 9A** muestra los efectos máximo y mínimo de la estimulación de la arteria renal izquierda sobre la presión

sistólica arterial (ASP). Se muestra la presión sistólica arterial (ASP, medida en mmHg) después de una estimulación eléctrica en la arteria renal izquierda (LRA); se muestran también las medidas del valor inicial, así como las respuestas máxima y mínima después de la estimulación.

- 5 La **Figura 9B** muestra los efectos máximo y mínimo de la estimulación de la arteria renal izquierda sobre la presión arterial diastólica (ADP). Se muestra la presión arterial diastólica (ADP, medida en mmHg) después de una estimulación eléctrica en la arteria renal izquierda (LRA); se muestran medidas del valor inicial, así como las respuestas máxima y mínima después de la estimulación.
- 10 La **Figura 9C** muestra los efectos máximo y mínimo de la estimulación de la arteria renal izquierda sobre la presión arterial media (MAP). Se muestra la presión arterial media (MAP, medida en mmHg) después de una estimulación eléctrica en la arteria renal izquierda (LRA); se muestran medidas del valor inicial, así como las respuestas máxima y mínima después de la estimulación.
- 15 La **Figura 9D** muestra los efectos máximo y mínimo de la estimulación de la arteria renal izquierda sobre la frecuencia cardíaca (HR). Se muestran los cambios máximo y mínimo en la frecuencia cardíaca después de la estimulación eléctrica de la arteria renal izquierda (LRA); se muestran medidas del valor inicial, así como las frecuencias cardíacas máxima y mínima después de la estimulación.
- 20 La **Figura 10A** muestra los efectos máximo y mínimo de la estimulación de la arteria renal derecha sobre la presión arterial sistólica (ASP). Se muestra la presión sistólica arterial (ASP, medida en mmHg) después de la estimulación en la arteria renal derecha (RRA); se muestran también las medidas del valor inicial, así como las respuestas máxima y mínima después de la estimulación eléctrica.
- 25 La **Figura 10B** muestra los efectos máximo y mínimo de la estimulación de la arteria renal derecha sobre la presión diastólica arterial (ADP). Se muestra la presión arterial diastólica (ADP, medida en mmHg) después de una estimulación eléctrica en la arteria renal derecha (RRA); se muestran también las medidas del valor inicial, así como las respuestas máxima y mínima después de la estimulación.
- 30 La **Figura 10C** muestra la presión arterial media (MAP, medida en mmHg) después de una estimulación eléctrica en la arteria renal derecha (LRA); se muestran también las medidas del valor inicial, así como las respuestas máxima y mínima después de la estimulación.
- 35 La **Figura 10D** muestra los efectos máximo y mínimo de la estimulación de la arteria renal derecha sobre la frecuencia cardíaca (HR). Se muestran los cambios máximo y mínimo en la frecuencia cardíaca después de la estimulación eléctrica de la arteria renal derecha (RRA); se muestran también las medidas del valor inicial, así como las frecuencias cardíacas máxima y mínima después de la estimulación.
- 40 La **Figura 11** muestra las disminuciones en la frecuencia cardíaca una vez que se aplicaron las estimulaciones de la arteria intrarrenal a ciertas ubicaciones de la arteria renal.
- 45 La **Figura 12A** muestra los cambios en la presión sistólica arterial (ASP) durante cuatro ablaciones renales separadas en la arteria renal izquierda. Se muestran los cambios en la presión sistólica arterial (ASP, medida en mmHg) durante cuatro ablaciones renales separadas en la arteria renal izquierda (LRA).
- 50 La **Figura 12B** muestra los cambios en la presión diastólica arterial (ADP) durante cuatro ablaciones renales separadas en la arteria renal izquierda. Se muestran los cambios en la presión diastólica arterial (ADP, medida en mmHg) durante cuatro ablaciones renales separadas en la arteria renal izquierda (LRA).
- 55 La **Figura 12C** muestra los cambios en la presión arterial media (MAP) durante cuatro ablaciones renales separadas en la arteria renal izquierda. Se muestran los cambios en la presión arterial media (MAP, medida en mmHg) durante cuatro ablaciones renales separadas en la arteria renal izquierda (LRA).
- 60 La **Figura 12D** muestra los cambios en la frecuencia cardíaca (HR) durante cuatro ablaciones renales separadas en la arteria renal izquierda. Se muestran los cambios en la frecuencia cardíaca durante cuatro ablaciones renales separadas en la arteria renal izquierda (LRA).
- 65 La **Figura 13A** muestra los cambios en la presión sistólica arterial (ASP) durante cuatro ablaciones renales separadas en la arteria renal derecha. Se muestran los cambios en la presión sistólica arterial (ASP, medida en mmHg) durante cuatro ablaciones renales separadas en la arteria renal derecha (RRA).
- La **Figura 13B** muestra los cambios en la presión diastólica arterial (ADP) durante cuatro ablaciones renales separadas en la arteria renal derecha. Se muestran los cambios en la presión diastólica arterial (ADP, medida en mmHg) durante cuatro ablaciones renales separadas en la arteria renal derecha (RRA).
- La **Figura 13C** muestra los cambios en la presión arterial media (MAP) durante cuatro ablaciones renales separadas

en la arteria renal derecha. Se muestran los cambios en la presión arterial media (MAP, medida en mmHg) durante cuatro ablaciones renales separadas en la arteria renal derecha (RRA).

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

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

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

La **Figura 16** muestra los cambios de la presión sanguínea sistólica como resultado de la estimulación eléctrica en varias ubicaciones (RA: Arteria renal; AA: Aorta abdominal).

La **Figura 17A** muestra el esquema de ablación de una ablación completa; cada círculo gris en la arteria renal representa un sitio de ablación.

La **Figura 17B** muestra el esquema de ablación de una ablación proximal; cada círculo gris en la arteria renal representa un sitio de ablación.

La **Figura 18A** muestra la reducción de la presión sanguínea como resultado de la ablación total

La **Figura 18B** muestra la reducción de la presión sanguínea como resultado de la ablación proximal.

La **Figura 19A** muestra la distribución de la longitud de las arterias renales principales (mRA) izquierdas en una población de muestra china. La longitud promedio de las mRA izquierdas fue de $28,46 \pm 12,09$ mm. De 1 mm a 70 mm, la longitud se dividió en 14 secciones con un intervalo de 5 mm. Las personas con arterias renales principales izquierdas de 25 a 30 mm de longitud constituyeron el grupo más grande (18,6 %) de esta población.

La **Figura 19B** muestra la distribución de la longitud de las arterias renales principales (mRA) derechas en una población de muestra china. La longitud promedio de las mRA derechas fue de $35,94 \pm 15,57$ mm. De 1 mm a 70 mm, la longitud se dividió en 14 secciones con un intervalo de 5 mm. La longitud de la mRA derecha estaba relativamente diversificada en comparación con la de la mRA izquierda. Las personas con arterias renales principales derechas que tenían entre 40 y 45 mm de longitud constituyeron el grupo más grande (16,4 %) en esta población.

La **Figura 20A** muestra la distribución de los diámetros de las arterias renales principales izquierdas en el ostium en una muestra de población china.

La **Figura 20B** muestra la distribución de los diámetros de las arterias renales principales izquierdas a 1/3 de la longitud de las arterias renales en una población de muestra china.

La **Figura 20C** muestra la distribución de los diámetros de las arterias renales principales izquierdas a 2/3 de la longitud de las arterias renales en una población de muestra china.

La **Figura 20D** muestra la distribución de los diámetros de las arterias renales principales izquierdas en la bifurcación de las arterias renales en una población de muestra china,

La **Figura 20E** muestra la distribución de los diámetros de las arterias renales principales derechas en el ostium en una población de muestra china.

La **Figura 20F** muestra la distribución de los diámetros de las arterias renales principales derechas a 1/3 de la longitud de las arterias renales en una muestra de población china.

La **Figura 20G** muestra la distribución de los diámetros de las arterias renales principales derechas a 2/3 de la longitud de las arterias renales en una muestra de población china.

La **Figura 20H** muestra la distribución de los diámetros de las arterias renales principales derechas en la bifurcación de las arterias renales en una población de muestra china.

La **Figura 21A** muestra una punta del catéter que comprende una estructura en forma de espiral de un bucle 2100 que tiene una pluralidad de electrodos 2101

La **Figura 21B** muestra la misma punta del catéter de la Figura 21A como vista desde el extremo distal que comprende una estructura en forma de espiral de un bucle 2100 que tiene una pluralidad de electrodos 2101.

La **Figura 21C** muestra una punta del catéter que comprende una estructura en forma de pirámide espiral de dos bucles 2110 que tiene una pluralidad de electrodos 2111 en una realización de esta invención.

La **Figura 21D** muestra la misma punta del catéter de la Figura 21C como vista desde el extremo distal que comprende una estructura en forma de pirámide en espiral de dos bucles 2110 que tiene una pluralidad de electrodos 2111.

La **Figura 22A** muestra una punta del catéter en una realización de esta invención que comprende elementos elásticos 2200 que tienen una pluralidad de electrodos 2201. Los elementos elásticos 2200 están unidos a un eje de control 2203 en sus extremos proximales. Los elementos elásticos 2200 se retraen dentro de una estructura tubular 2204.

La **Figura 22B** muestra la misma punta del catéter de la Figura 22A con los elementos elásticos 2200 y los electrodos 2201 empujados fuera de la estructura tubular 2204 por el eje de control 2203.

La **Figura 22C** muestra una punta del catéter de acuerdo con la invención en donde un anillo de control 2205 envuelve los elementos elásticos 2200 y puede usarse para controlar la cantidad de expansión de los elementos elásticos 2200 cuando los elementos elásticos 2200 y los electrodos 2201 son empujados fuera de la estructura tubular 2204 por el eje de control 2203.

La **Figura 23A** muestra una punta del catéter en una realización de esta invención que comprende elementos elásticos 2300 que tienen una pluralidad de electrodos 2301. Los elementos elásticos 2300 están unidos a un eje de control 2303 en sus extremos proximales mientras que sus extremos distales están unidos a una varilla de control 2305. Los elementos elásticos 2300 se retraen dentro de una estructura tubular 2304.

La **Figura 23B** muestra la misma punta del catéter de la Figura 23A con los elementos elásticos 2300 empujados fuera de la estructura tubular 2304 por el eje de control 2303 sin arrastrar hacia atrás de la varilla de control 2305.

La **Figura 23C** muestra la misma punta del catéter de la Figura 23A con los elementos elásticos 2300 empujados fuera de la estructura tubular 2304 por el eje de control 2303. Se arrastra hacia atrás de la varilla de control 2305 para provocar el abombamiento de los elementos elásticos 2300.

La **Figura 24** muestra un diseño de catéter para la ablación proximal donde un único catéter tiene un primer conjunto de electrodos 2411 para estimulación eléctrica y un segundo conjunto de electrodos 2421 para ablación.

La **Figura 25** muestra un diseño de catéter no reivindicado para la ablación proximal donde un catéter 2510 se usa para estimulación eléctrica y otro catéter 2520 se usa para ablación,

La **Figura 26** muestra los cambios en los parámetros fisiológicos cuando se usa un catéter de ablación como se describe en el presente documento.

Descripción detallada de la invención

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

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

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

La Figura 1 muestra un sistema de denervación renal que utiliza la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca como

parámetros fisiológicos para identificar la respuesta nerviosa. El sistema comprende uno o más dispositivos **101** para el suministro de energía a la pared arterial que se encuentra en comunicación eléctrica con una fuente de alimentación **102**. El sistema comprende además sensores **103** para detectar señales fisiológicas en comunicación eléctrica con el dispositivo **104** para el análisis de las señales fisiológicas. El indicador **105** en comunicación eléctrica con el dispositivo **104** muestra el resultado del análisis del dispositivo **104**. El dispositivo **101**, en forma de catéter de doble función, se muestra insertado en la arteria renal mediante un procedimiento de intervención mínimamente invasivo. Al menos uno de los electrodos del dispositivo **101** entra en contacto con la pared arterial renal en una ubicación definida y es capaz de suministrar una dosis de energía desde la fuente de alimentación **102** para la estimulación o ablación de los nervios que pueden estar inervando el área de la pared arterial con la cual el electrodo está en contacto. Los sensores **103** detectan cambios en la presión sanguínea y/o la frecuencia cardíaca a medida que se suministra energía suficiente para la estimulación o ablación nerviosa desde un electrodo en el dispositivo **101** al punto donde el electrodo está en contacto con la pared arterial. Las señales del sensor **103** se introducirán en el dispositivo **104**, que determinará digitalmente si la señal suscitada se debe a nervios simpáticos o parasimpáticos, o a la falta de los mismos. El indicador **105** mostrará entonces el resultado del análisis del dispositivo **104**.

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

En un ejemplo, la fuente de alimentación **102** suministra energía a la pared arterial a través del dispositivo **101**. En otro ejemplo, la energía se suministra de forma remota a través del cuerpo humano mediante una fuente de alimentación **102** en la pared arterial sin dispositivo **101**. En un ejemplo adicional, la fuente de alimentación **102** es una fuente de alimentación multicanal capaz de suministrar dosis separadas de energía de forma independiente a distintas ubicaciones en la pared arterial. En otros ejemplos, la fuente de alimentación **102** es una fuente de alimentación de un solo canal capaz de suministrar solo 1 dosis de energía cada vez. En otro ejemplo, la dosificación de energía que suministrará la fuente de alimentación **102** es ajustable para inducir diferentes efectos en un nervio específico, tal como estimulación o ablación. En un ejemplo adicional, la energía suministrada por la fuente de alimentación **102** es una o más de energías eléctricas, mecánicas, ultrasónicas, radiación, ópticas y térmicas.

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

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

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

En ciertos ejemplos, el dispositivo **104** y el indicador **105** están integrados como un solo dispositivo y, en ejemplos adicionales, tanto el dispositivo **104** como el indicador **105** están integrados en la fuente de alimentación **102**.

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

Se usa un método, que no forma parte de la invención reivindicada, para identificar la presencia de nervios simpáticos o parasimpáticos funcionales que inervan un área seleccionada en la pared arterial basándose en los cambios en los parámetros fisiológicos inducidos por una dosis de energía. El método comprende una o más de las etapas de preparar un valor inicial de los parámetros fisiológicos a medir antes de suministrar una dosis de energía a la pared arterial;

suministrar una dosis de energía a la pared arterial; detectar los cambios fisiológicos como resultado de la energía suministrada; calificar el cambio en función de un conjunto de valores empíricos predeterminados; y, basado en las calificaciones, determinar si hay nervios simpáticos o parasimpáticos funcionales en las inmediaciones del sitio de suministro de energía.

La Figura 2 es un diagrama de flujo que ilustra las etapas del método no reivindicado para determinar la presencia de cualquier nervio simpático o parasimpático funcional que inerva un área seleccionada de una pared arterial.

En la etapa 1, las señales fisiológicas del sensor **103** son grabadas continuamente por el dispositivo **104** para producir un valor inicial fiable que refleje cualquier cambio instantáneo en las señales.

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

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

En un ejemplo, las señales fisiológicas detectadas por el sensor **103** comprenden una o más de presión sanguínea, frecuencia cardíaca, niveles de sustancias bioquímicas tales como la epinefrina, norepinefrina, renina-angiotensina II y vasopresina, actividad eléctrica cardíaca, actividad muscular, actividad del nervio esquelético, potencial de acción de las células y otras reacciones corporales observables como resultado de lo anterior, como la respuesta de la pupila y la constricción vascular.

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

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

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

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

En un ejemplo adicional, los resultados de la etapa 5 se mostrarán en el indicador 105.

El método no reivindicado se utiliza para identificar los sitios adecuados para la ablación nerviosa en la pared arterial para alterar el barorreflejo a través de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático. El método no reivindicado proporciona una indicación de si la energía de ablación se suministra con precisión a los nervios objetivo en la pared arterial. En un ejemplo, el método se utiliza para la evaluación inmediata posterior al procedimiento de la ablación nerviosa.

En otro ejemplo, se obtiene un mapa de las áreas inervadas en un vaso sanguíneo mediante la aplicación repetida de dicho método en toda la pared interna de un vaso sanguíneo. En un ejemplo adicional, dicho mapa generado puede correlacionarse con la estructura tridimensional (3D) del vaso sanguíneo obtenida usando datos predeterminados de técnicas de obtención de imágenes tomográficas tales como imágenes por resonancia magnética, tomografía computarizada o ultrasonido para mostrar una imagen en 3D de las áreas inervadas a los médicos durante un procedimiento intervencionista. Se podría obtener imágenes de la posición instantánea del catéter en un vaso sanguíneo mediante técnicas de obtención de imágenes en vivo, tales como rayos X o ultrasonido, durante el procedimiento intervencionista. En otro ejemplo más, las técnicas avanzadas de procesamiento de imágenes correlacionan la estructura 3D del vaso sanguíneo con la posición instantánea del catéter de mapeo y, por lo tanto, establecen la relación entre las ubicaciones de estimulación eléctrica, la inervación nerviosa, ubicaciones de ablación y estructura 3D del vaso sanguíneo.

La presente divulgación también proporciona catéteres especialmente diseñados con un extremo distal orientable (es

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

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

En otro ejemplo, el catéter tiene una punta del catéter orientable con un solo electrodo en su punta (Figura 7A-B),

En ciertos ejemplos, las puntas del catéter anteriores pueden introducirse en la arquitectura arterial para realizar las funciones de un stent.

En un ejemplo, el diámetro de estas puntas de catéter, d , puede variar de 0,5 mm a 10 mm; la longitud de las puntas del catéter, L , puede variar de 20 mm a 80 mm; los diámetros de la bobina, D , puede variar de 3,0 mm a 7,5 mm; las distancias entre cada bobina, 1 , puede variar de 4 mm a 6 mm; el número de bobinas puede variar de 3,3 a 20; y las longitudes completamente desenrolladas de las bobinas pueden variar de 31 mm a 471 mm.

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

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

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

Los métodos, que no forman parte de las reclamaciones, del uso de los catéteres se describen en el presente documento para mapear la distribución del nervio renal, que comprende las etapas de usar la estimulación eléctrica mientras se supervisan los cambios en las respuestas fisiológicas, tales como la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca, para mapear la distribución del nervio renal e identificar los puntos de ablación dentro de las arterias renales para la denervación ideal de los nervios renales. Estos métodos comprenden activar los electrodos independientes de los catéteres descritos para emitir una carga eléctrica para estimular el nervio renal subyacente mientras se supervisan las respuestas fisiológicas tales como la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca; la presencia de cambios en la respuesta fisiológica indica la presencia de un nervio simpático subyacente en las inmediaciones del electrodo activado y una ubicación superior para la ablación. Una aglomeración de datos de mapeo puede tomar la forma de una guía

clínicamente útil que respete la distribución del nervio renal para ayudar a los médicos a realizar la ablación.

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

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

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

También se describe un método no reivindicado de ablación de nervios renales para tratar enfermedades causadas por hiperactividad sistémica del nervio renal, que comprende las etapas de: (a) aplicar el método de mapeo descrito en el presente documento para mapear los nervios renales; (b) aplicar energía de radiofrecuencia a través del catéter a porciones específicas del sitio de la luz de la arteria renal para extirpar los nervios renales mapeados; y (c) aplicar estimulación nuevamente para evaluar la efectividad de la ablación. En ejemplos adicionales, basado en el mapeo de los nervios renales, se pueden utilizar otras técnicas de ablación generalmente conocidas en la técnica sobre las paredes de la arteria renal para extirpar los nervios simpáticos renales, por ejemplo, técnicas ablativas que utilizan otra energía ablativa tal como energía láser, ultrasonido enfocado de alta intensidad o técnicas criobláticas.

También se describe un método no reivindicado para localizar o identificar un nervio funcional que inerva la pared de un vaso sanguíneo en un sujeto, que comprende las etapas de a) suministrar energía a una o más ubicaciones en dicha pared del vaso suficiente para cambiar uno o más parámetros fisiológicos asociados con la inervación de dicho vaso por un nervio simpático o parasimpático; y b) medir dichos uno o más parámetros fisiológicos después de cada suministro de energía, y determinar el cambio de los parámetros correspondientes obtenidos sin suministro de energía a dicho recipiente; en donde la falta de cambio en dichos parámetros fisiológicos en la etapa b indica la ausencia de un nervio funcional en la ubicación de suministro de energía, un cambio significativo en dichos parámetros fisiológicos en la etapa b indica la presencia de un nervio funcional en la ubicación del suministro de energía, y la dirección del cambio en dichos parámetros fisiológicos en la etapa b determina que el nervio sea simpático o parasimpático en la ubicación del suministro de energía. En un ejemplo, el vaso sanguíneo es una arteria, incluyendo una arteria renal. En un ejemplo, el nervio funcional está relacionado con el barorreflejo. En otro ejemplo, el sujeto del método es un animal humano o no humano. Debe entenderse que la falta de cambio significa que el cambio sería considerado por un experto en la materia como insignificante o estadísticamente insignificante, y un cambio significativo significa que el cambio sería considerado por un experto en la materia como significativo o estadísticamente significativo.

En un ejemplo, el método no reivindicado para localizar o identificar un nervio funcional que inerva la pared de un vaso sanguíneo en un sujeto comprende una etapa de suministrar energía a una ubicación donde se ha extirpado un nervio, en donde la falta de cambio en dichos parámetros fisiológicos confirma la ablación nerviosa. En un ejemplo, la energía suministrada es regulable y consiste en energías eléctricas, mecánicas, ultrasónicas, radiación, ópticas y térmicas. En otra realización, la energía suministrada provoca estimulación nerviosa o ablación nerviosa.

En un ejemplo, los parámetros fisiológicos descritos en el método utilizado para localizar o identificar un nervio funcional que inerva la pared de un vaso sanguíneo en un sujeto se seleccionan a partir de la presión sanguínea, frecuencia cardíaca, actividad eléctrica cardíaca, actividad muscular, actividad del nervio esquelético, potencial de acción de las células, respuesta de la pupila, electromiograma, constricción vascular y niveles de bioquímicos seleccionados de epinefrina, norepinefrina, renina-angiotensina II y vasopresina. En otra realización, el nervio funcional es un nervio simpático o parasimpático.

En un ejemplo, un sistema para localizar o identificar un nervio funcional que inerva la pared de un vaso sanguíneo en un sujeto comprende: a) un dispositivo de suministro de energía configurado para suministrar energía a una o más ubicaciones en dicha pared suficiente para estimular un nervio que inerva dicho vaso; b) uno o más dispositivos de medición para medir uno o más parámetros fisiológicos asociados con la inervación de dicho vaso sanguíneo por un nervio simpático o parasimpático, antes o después de que dicho dispositivo de suministro de energía suministre energía a dicho nervio; y c) un dispositivo configurado para acoplarse al uno o más dispositivos de medición para mostrar la ubicación e identidad de un nervio que inerva dicha pared del vaso. En un ejemplo, los dispositivos de medición se colocan dentro del vaso o fuera del cuerpo. En otro ejemplo, los dispositivos de medición comprenden uno o más microcontroladores u ordenadores.

En un ejemplo, dicho sistema muestra la ubicación y la identidad de un nervio como números, textos, símbolos, colores,

sonido, formas de onda, o una combinación de los mismos.

En un ejemplo, dicho sistema se utiliza en un método para localizar o identificar un nervio funcional que inerva la pared de un vaso sanguíneo en un sujeto, que comprende las etapas de a) suministrar energía a una o más ubicaciones en dicha pared del vaso suficiente para cambiar uno o más parámetros fisiológicos asociados con la inervación de dicho vaso por un nervio simpático o parasimpático; y b) medir dichos uno o más parámetros fisiológicos después de cada suministro de energía, y determinar el cambio de los parámetros correspondientes obtenidos sin suministro de energía a dicho recipiente; en donde la falta de cambio en dichos parámetros fisiológicos en la etapa b indica la ausencia de un nervio funcional en la ubicación de suministro de energía, un cambio significativo en dichos parámetros fisiológicos en la etapa b indica la presencia de un nervio funcional en la ubicación del suministro de energía, y la dirección del cambio en dichos parámetros fisiológicos en la etapa b determina que el nervio sea simpático o parasimpático en la ubicación del suministro de energía.

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

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

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

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

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

También se describe un método no reivindicado para utilizar un catéter para localizar o identificar un nervio funcional que inerva la pared de un vaso sanguíneo en un sujeto, que comprende las etapas de: a) insertar dicho catéter en dicho vaso sanguíneo y activar los electrodos en el catéter para suministrar energía a una o más ubicaciones en dicha pared del vaso suficiente para cambiar uno o más parámetros fisiológicos asociados con la inervación de dicho vaso por un nervio simpático o parasimpático; y b) medir dichos uno o más parámetros fisiológicos después de cada suministro de energía, y determinar el cambio de los parámetros correspondientes obtenidos sin suministro de energía a dicho recipiente; en donde la falta de cambio en dichos parámetros fisiológicos en la etapa b indica la ausencia de un nervio funcional en la ubicación de suministro de energía, un cambio significativo en dichos parámetros fisiológicos en la etapa b indica la presencia de un nervio funcional en la ubicación del suministro de energía, y la dirección del cambio en dichos parámetros fisiológicos en la etapa b determina que el nervio sea simpático o parasimpático en la ubicación del suministro de energía. En una realización, dicho vaso es una arteria, incluyendo una arteria renal. En un ejemplo, el nervio funcional está relacionado con el barorreflejo. En un ejemplo, el lugar donde se suministra la energía es un área donde se ha extirpado un nervio, en donde la falta de cambio en dichos parámetros fisiológicos en la etapa b confirma la ablación nerviosa. En otro ejemplo, el sujeto utilizado es un animal humano o no humano. En otro ejemplo, los parámetros fisiológicos descritos se seleccionan de presión sanguínea, frecuencia cardíaca, actividad eléctrica cardíaca, actividad muscular, actividad del nervio esquelético, potencial de acción de las células, respuesta de la pupila, electromiograma, constricción vascular y niveles de bioquímicos seleccionados de epinefrina, norepinefrina, renina-angiotensina II y vasopresina. En otro ejemplo más, dicha energía es regulable y consiste en una o más de energías eléctricas, mecánicas, ultrasónicas, radiación, ópticas y térmicas. En un ejemplo, dicha energía causa estimulación nerviosa o ablación nerviosa. En otro ejemplo, el nervio funcional es un nervio simpático o parasimpático. En otro ejemplo más, la energía suministrada cae dentro de los siguientes intervalos: a) tensión de entre 2 y 30 voltios; b) resistencia de entre 100 y 1000 ohmios; c) corriente de entre 5 y 40 miliamperios; d) tiempo de aplicación entre 0,1 y 20 milisegundos; e) el tiempo total aplicado es de 1 a 5 minutos.

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

También se describe un método no reivindicado para la ablación del nervio renal adyacente a una arteria renal de un sujeto, que comprende las etapas de: a) determinar la presencia de un nervio renal i) poniendo en contacto un primer sitio en la pared interna de la arteria renal con uno o más primeros electrodos; ii) aplicando una primera estimulación eléctrica introduciendo corriente eléctrica en dicho primer sitio a través de dichos primeros electrodos, en donde dicha

corriente eléctrica se controla para que sea suficiente para provocar cambios en uno o más parámetros fisiológicos cuando hay un nervio subyacente en dicho primer sitio, dichos uno o más parámetros fisiológicos se seleccionan del grupo que consiste en presión sanguínea sistólica, presión sanguínea diastólica, presión arterial media y frecuencia cardíaca; y midiendo dichos uno o más parámetros fisiológicos después de dicha primera estimulación eléctrica, en donde un aumento de dichos parámetros fisiológicos en comparación con las mediciones obtenidas antes de dicha primera estimulación eléctrica indicaría la presencia de un nervio renal; b) poner en contacto un segundo sitio en la pared interna de la arteria renal con uno o más segundos electrodos, dicho segundo sitio es proximal al ostium de dicha arteria renal en comparación con dicho primer sitio; c) suministrar energía de ablación a dicho segundo sitio a través de dichos segundos electrodos; y d) aplicar una segunda estimulación eléctrica a dicho primer sitio a través de dichos primeros electrodos y medir dichos parámetros fisiológicos después de dicha segunda estimulación eléctrica, en donde ningún aumento de dichos parámetros fisiológicos después de dicha segunda estimulación eléctrica indica ablación del nervio renal en dicho sujeto.

En un ejemplo, el método además comprende la repetición de las etapas (b) a (d) en un nuevo segundo sitio si la ablación en un segundo sitio original no había eliminado el nervio renal en dicho sujeto.

En un ejemplo, antes de suministrar energía de ablación en la etapa (c), se aplica estimulación eléctrica a dicho segundo sitio mediante dichos uno o más segundos electrodos, en donde la energía de ablación sólo se suministra cuando dicha estimulación eléctrica provoca un aumento de dichos parámetros fisiológicos en comparación con las mediciones obtenidas antes de dicha estimulación eléctrica.

En un ejemplo, el segundo sitio es un sitio dentro de un tercio de la longitud de dicha arteria renal adyacente al ostium.

En un ejemplo, los primeros electrodos y los segundos electrodos están ubicados en un único catéter.

En un ejemplo, los primeros electrodos y los segundos electrodos están ubicados en catéteres diferentes.

En un ejemplo, la corriente eléctrica tiene uno o más de los siguientes parámetros: a) tensión entre 2 y 30 voltios; b) resistencia de entre 100 y 1000 ohmios; c) corriente de entre 5 y 40 miliamperios; d) tiempo de aplicación entre 0,1 y 20 milisegundos; y e) tiempo total aplicado entre 1 y 5 minutos.

En un ejemplo, los primeros electrodos o segundos electrodos están ubicados en un catéter que comprende una punta expandible en su extremo distal. En otra realización, la punta expandible, vista desde el extremo distal, tiene un diámetro en el intervalo de 3,5 mm a 20 mm. En un ejemplo adicional, la punta expandible comprende una estructura tubular que alberga uno o más elementos elásticos con curvaturas preformadas, en donde dicho primer o segundo electrodo está dispuesto en dichos uno o más elementos elásticos, dichos uno o más elementos elásticos están unidos en sus extremos proximales a un eje de control, en donde el movimiento de dicho eje de control hace que uno o más elementos elásticos sean empujados fuera de dicha estructura tubular para reanudar la curvatura preformada o retraídos dentro de dicha estructura tubular.

En un ejemplo, el primer o segundo electrodo está dispuesto en una sección de un catéter que tiene una configuración que comprende una espiral que tiene uno o más bucles. En otro ejemplo, la configuración comprende una pirámide en espiral con los bucles haciéndose progresivamente más pequeños desde un extremo proximal hasta un extremo distal.

La invención reivindicada proporciona un catéter para el mapeo y la ablación de los nervios renales distribuidos en la arteria renal, que comprende: a) un primer conjunto de electrodos que comprende uno o más electrodos configurados para suministrar una o ambas energías de estimulación eléctrica y ablación; b) un segundo conjunto de electrodos que comprende uno o más electrodos configurados para suministrar una o ambas energías de estimulación eléctrica y ablación; en donde dichos primer y segundo conjuntos de electrodos están ubicados en un extremo distal de dicho catéter, dicho primer conjunto de electrodos está más cerca del extremo distal de dicho catéter en comparación con dicho segundo conjunto de electrodos.

En una realización, la distancia relativa entre dicho primer conjunto de electrodos y dicho segundo conjunto de electrodos se puede ajustar.

En una realización, el extremo distal de dicho catéter está en una configuración para permitir que dicho primer conjunto de electrodos o dicho segundo conjunto de electrodos entren en contacto con la pared de la arteria renal en múltiples sitios, en donde dicha configuración, vista desde el extremo distal, tiene un diámetro en el intervalo de 3,5 mm a 20 mm.

En una realización, el primer o segundo conjunto de electrodos está dispuesto en dicho extremo distal que tiene una configuración que comprende una espiral que tiene uno o más bucles. En otra realización, la configuración comprende una pirámide en espiral con los bucles haciéndose progresivamente más pequeños desde un extremo proximal hasta un extremo distal.

En la invención reivindicada, el extremo distal de dicho catéter comprende una estructura tubular que alberga uno o más elementos elásticos con curvaturas preformadas, en donde dicho primer o segundo conjunto de electrodos está dispuesto en dichos uno o más elementos elásticos, dichos uno o más elementos elásticos están unidos en sus extremos proximales a un eje de control, en donde el movimiento de dicho eje de control hace que uno o más elementos elásticos sean empujados fuera de dicha estructura tubular para reanudar la curvatura preformada o retraídos dentro de dicha estructura tubular. El catéter comprende además un anillo de control que envuelve dichos uno o más elementos elásticos, en donde el movimiento de dicho anillo de control a lo largo de dichos elementos elásticos controla la extensión en la que dichos uno o más elementos elásticos retoman su curvatura preformada. En una variante, el catéter comprende además una varilla de control dentro de dicho eje de control, en donde el extremo distal de dicha varilla de control está unida a los extremos distales de dichos uno o más elementos elásticos, en donde retraer dicha varilla de control después de que dichos uno o más elementos elásticos sean empujados fuera de dicha estructura tubular hará que dichos uno o más elementos elásticos sobresalgan en su centro.

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

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

Obsérvese que la expresión de transición "que comprende", que es sinónimo de "que incluye", "que contiene" o "caracterizado por", es inclusivo o abierto y no excluye elementos o etapas del método adicionales, no citados.

EJEMPLO 1

Localizar nervios que inervan una pared arterial

Se diseñó y ejecutó un método no reivindicativo para localizar los nervios que inervan una pared arterial mediante el examen de los cambios en los parámetros fisiológicos después del suministro de una dosis adecuada de energía en experimentos agudos con cerdos. Los objetivos de estos experimentos son:

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

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

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

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

EJEMPLO 2

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

Para demostrar que la energía suministrada a diferentes ubicaciones en una pared arterial puede tener diferentes efectos sobre los parámetros fisiológicos, tales como la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca, y que esas características pueden aprovecharse para identificar el tipo de nervio que inerva una pared arterial, se suministró energía eléctrica a las áreas inervadas en las paredes arteriales renales del modelo de cerdo de acuerdo con varias estrategias. Parámetros detallados de la energía eléctrica suministrada al Cerdo n.º 1, Cerdo n.º 2, Cerdo n.º 3, Cerdo n.º 4, Cerdo n.º 5, Cerdo n.º 6 y Cerdo n.º 7 se muestran en las Tablas 1 a 7 respectivamente. Para los Cerdos n.º 4 a n.º 7, el equipo utilizado es SyMap Cath S07A600 y SYMPIONEER S1 v01/01.

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

La energía eléctrica suministrada a diferentes ubicaciones en la arteria renal causó diferentes efectos sobre la presión sanguínea sistólica, la presión sanguínea diastólica, la presión sanguínea media y la frecuencia cardíaca en todos los cerdos analizados. Por ejemplo, en respuesta a la energía eléctrica suministrada al riñón izquierdo, el cambio máximo en la presión sanguínea sistólica fue respectivamente de 19,5 mmHg y 29 mmHg en el Cerdo n.º 1 y el Cerdo n.º 3; el cambio mínimo de la presión sanguínea sistólica fue respectivamente de 2 mmHg y 1 mmHg en el Cerdo n.º 1 y el Cerdo n.º 3. Sin embargo, en Cerdo n.º 2, los cambios en la presión sanguínea sistólica fueron consistentes cuando la energía eléctrica se suministró al lado de la aorta abdominal o al lado del riñón. Además, el lugar de estimulación que causó el efecto máximo o mínimo variaba de un animal a otro, indicando que la distribución de los nervios autónomos renales no es consistente entre animales. Estos fenómenos en la presión sanguínea sistólica, la presión sanguínea diastólica, la presión sanguínea media y la frecuencia cardíaca durante el suministro de energía eléctrica a la pared de la arteria renal izquierda se observaron y se resumen en la Tabla 8A, 8B, 8C y 8D, respectivamente. También se observaron fenómenos similares en la presión sanguínea sistólica, la presión sanguínea diastólica, la presión sanguínea media y la frecuencia cardíaca durante la estimulación eléctrica en la arteria renal derecha y se resumen además en la Tabla 9A, 9B, 9C y 9D, respectivamente.

Estos datos proporcionan una prueba conceptual para localizar e identificar los nervios que inervan una pared arterial, específicamente, que una respuesta fisiológica sustancial, en este caso, el aumento o disminución máximos en la presión sanguínea medida, estaba inducida por el suministro de energía eléctrica a través de un catéter colocado en una ubicación definida donde las ramas del nervio renal están distribuidas abundantemente. Los datos promediados (media \pm DT) calculados a partir de las Tablas 8A-D y las Tablas 9A-D están representados gráficamente en la Figura 9 y la Figura 10, incluidas todas las subfiguras.

TABLA 1
Estimulación del nervio renal para el mapeo

Cerdo n.º 1:

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

TABLA 2
Estimulación del nervio renal para el mapeo

Cerdo n.º 2:

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

TABLA 3
Estimulación del nervio renal para el mapeo

Cerdo n.º 3:

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

TABLA 4
Estimulación del nervio renal para el mapeo

Cerdo n.º 4:

Arteria renal	Sitio de estimulación	Parámetros de estimulación
Izquierda	Proximal	10 mA; 120 s
	Centro, Distal, Ostium	10 mA; 60 s
Derecha	Proximal	10 Vx60 s
	Centro	10 Vx60 s

TABLA 5
Estimulación del nervio renal para el mapeo

Cerdo n.º 5:

Arteria renal	Sitio de estimulación	Parámetros de estimulación
Izquierda	Proximal	40 mA x 60 s x 20 Hz
	Centro	40 mA x 60 s x 20 Hz
	Distal	40 mA x 60 s x 20 Hz
Derecha	Proximal	40 mA x 60 s x 20 Hz
	Centro	40 mA x 60 s x 20 Hz
	Distal	40 mA x 60 s x 20 Hz

TABLA 6
Estimulación del nervio renal para el mapeo

Cerdo n.º 6:

Arteria renal	Sitio de estimulación	Parámetros de estimulación
Izquierda	Proximal	20 mA x 90 s x 20 Hz
	Centro	10 V x 90 s x 20 Hz
Derecha	Proximal	40 mA x 90 s x 20 Hz
	Distal	40 mA x 90 s x 20 Hz

TABLA 7
Estimulación del nervio renal para el mapeo

Cerdo n.º 7:

Arteria renal	Sitio de estimulación	Parámetros de estimulación
Izquierda	Proximal	40 mA x 120 s x 2 ms x 20 Hz
	Distal	40 mA x 120 s x 2 ms x 20 Hz
Derecha	Proximal	40 mA x 120 s x 2 ms x 20 Hz

TABLA 8A**Cambios en la presión sanguínea sistólica (SBP) durante la estimulación eléctrica en la arteria renal izquierda**

SBP	Estimulación del riñón izquierdo							
	Respuestas máximas (mmHg)				Respuestas mínimas (mmHg)			
N.º Animal	Valor inicial	Máxima	Δ	Localización de la estimulación	Valor inicial	Mínima	Δ	Localización de la estimulación
Cerdo 1	131,5	151	19,5	Lado de la AO	140	142	2	Lado renal
Cerdo 2	155	159	4	Lado renal	155	159	4	Lado de la AO
Cerdo 3	173	202	29	Lado renal	169	170	1	Lado de la AO
Cerdo 4	156	157	1	Lado renal (inferior)	159	152	-7	Ostium (inferior)
Cerdo 5	116	130	14	Lado de la AO (superior)	138	139	1	Lado renal (superior)
Cerdo 6	140	150	10	Lado de la AO (posterior)	160	160	0	Centro (inferior)
Cerdo 7	140	144	4	Lado renal (inferior)	144,3	138	-6	Lado de la AO (inferior)
Promedio	134,5	156,1	21,6		152,9	151,4	-1,4	
DT	18,6	22,4	10,0		12,6	12,2	4,4	

TABLA 8B**Cambios en la presión sanguínea diastólica (DBP) durante la estimulación eléctrica en la arteria renal izquierda**

DBP	Estimulación del riñón izquierdo							
	Respuestas máximas (mmHg)				Respuestas mínimas (mmHg)			
N.º Animal	Valor inicial	Máxima	Δ	Localización de la estimulación	Valor inicial	Mínima	Δ	Localización de la estimulación
Cerdo 1	99	108	9	Lado de la AO	116	117	1	Lado renal
Cerdo 2	112	115	3	Lado renal	114	116	2	Lado de la AO
Cerdo 3	119	139	20	Lado renal	110	115	5	Lado de la AO
Cerdo 4	115	121	6	Lado de la AO (superior)	89	88	-1	Centro (inferior)
Cerdo 5	71	75	4	Lado de la AO (inferior)	79	76	-3	Lado de la AO (superior)
Cerdo 6	104	115	11	Lado de la AO (posterior)	104	104	0	Centro (inferior)
Cerdo 7	140	144	4	Lado renal (inferior)	143	138	-5	Lado de la AO (inferior)
Promedio	108,3	116,7	8,6		107,9	107,7	-0,1	
DT	21,0	22,7	6,0		20,6	20,5	3,3	

TABLA 8C**Cambios en la presión arterial media (MAP) durante la estimulación eléctrica en la arteria renal izquierda**

MAP	Estimulación del riñón izquierdo							
	Respuestas máximas (mmHg)				Respuestas mínimas (mmHg)			
N.º Animal	Valor inicial	Máxima	Δ	Localización de la estimulación	Valor inicial	Mínima	Δ	Localización de la estimulación
Cerdo 1	112,5	125	12,5	Lado de la AO	123	128	5	Lado renal
Cerdo 2	130	133	3	Lado renal	131	132	1	Lado de la AO
Cerdo 3	141	158	17	Lado renal	136	138	2	Lado de la AO
Cerdo 4	120	123	3	Lado de la AO (superior)	114	111	-3	Centro (inferior)
Cerdo 5	93	99	6	Lado de la AO (inferior)	103	103	0	Centro (superior)
Cerdo 6	128	137	9	Lado de la AO (posterior)	144	139	-5	Centro (inferior)
Cerdo 7	116	120	4	Lado de la AO (superior)	138	125	-13	Lado renal (superior)
Promedio	120,1	127,9	7,8		127,0	125,1	-1,9	
DT	15,3	18,0	5,4		14,5	13,6	5,9	

TABLA 8D**Cambios en la frecuencia cardíaca (HR) durante la estimulación eléctrica en la arteria renal izquierda**

HR	Estimulación del riñón izquierdo							
	Respuestas máximas (latidos/min)				Respuestas mínimas (latidos/min)			
N.º Animal	Valor inicial	Máxima	Δ	Localización de la estimulación	Valor inicial	Mínima	Δ	Localización de la estimulación
Cerdo 1	150	151	1	Lado renal	140	150	+10	Lado renal
Cerdo 2	136	132	-6	Lado de la AO	132	120	-12	Lado renal
Cerdo 3	138	142	4	Lado renal	159	150	-9	Lado de la AO
Cerdo 4	99	92	-2	Centro (inferior)	92	91	-1	Lado renal (inferior)
Cerdo 5	43	45	2	Centro (inferior)	56	54	-2	Lado de la AO (superior)
Cerdo 6	79	98	19	Lado de la AO (posterior)	101	80	-21	Lado de la AO (posterior)
Cerdo 7	45	48	3	Lado renal (superior)	45	45	0	Lado de la AO (inferior)
Promedio	93,9	101,1	5,3		103,6	95,3	-8,3	
DT	43,4	43,2	6,3		42,9	39,9	7,2	

TABLA 9A**Cambios en la presión sanguínea sistólica (SBP) durante la estimulación eléctrica en la arteria renal derecha**

SBP	Estimulación del riñón derecho							
	Respuestas máximas (mmHg)				Respuestas mínimas (mmHg)			
N.º Animal	Valor inicial	Máxima	Δ	Localización de la estimulación	Valor inicial	Mínima	Δ	Localización de la estimulación
Cerdo 1	151,5	156	4,5	Lado renal	155	158	3	Lado de la AO
Cerdo 2	155	166	13	Lado renal	157	162	5	Lado de la AO
Cerdo 3	154	167	13	Lado renal	157	162	5	Lado de la AO
Cerdo 4	146	155	9	Lado de la AO (Superior, anterior)	95	95	0	Centro (superior)
Cerdo 5	141	151	10	Lado de la AO (superior)	144	144	0	Lado renal (superior)
Cerdo 6	128	138	10	Lado renal (superior)	174	152	-22	Lado de la AO (inferior, anterior)
Cerdo 7	132	140	8	Lado de la AO (inferior)	162	143	-19	Lado de la AO (superior)
Promedio	143,6	153,3	9,6		149,1	145,1	-4,0	
DT	10,4	11,4	3,0		25,5	23,5	11,5	

TABLA 9B**Cambios en la presión sanguínea diastólica (DBP) durante la estimulación eléctrica en la arteria renal derecha**

DBP	Estimulación del riñón derecho							
	Respuestas máximas (mmHg)				Respuestas mínimas (mmHg)			
N.º Animal	Valor inicial	Máxima	Δ	Localización de la estimulación	Valor inicial	Mínima	Δ	Localización de la estimulación
Cerdo 1	111,5	113	1,5	Lado renal	113	113	0	Lado de la AO
Cerdo 2	115	119	6	Lado renal	114	117	3	Lado de la AO
Cerdo 3	110	113	3	Lado renal	112	110	-2	Lado de la AO
Cerdo 4	91	95	4	Lado de la AO (Superior, anterior)	51	51	0	Centro (superior)
Cerdo 5	79	91	12	Lado de la AO (superior)	83	82	-1	Lado renal (superior)
Cerdo 6	76	88	12	Lado de la AO (superior)	106	102	-4	Lado de la AO (inferior, anterior)
Cerdo 7	62	69	7	Lado de la AO (inferior)	111	86	-25	Lado de la AO (superior)
Promedio	91,8	98,3	6,5		98,6	91,4	-7,1	
DT	20,3	17,7	4,2		23,6	23,3	9,4	

TABLA 9C

Cambios en la presión arterial media (MAP) durante la estimulación eléctrica en la arteria renal derecha

MAP	Estimulación del riñón derecho							
	Respuestas máximas (mmHg)				Respuestas mínimas (mmHg)			
N.º Animal	Valor inicial	Máxima	Δ	Localización de la estimulación	Valor inicial	Mínima	Δ	Localización de la estimulación
Cerdo 1	130	130	0	Lado de la AO	131	130	-1	Lado renal
Cerdo 2	130	131	11	Lado renal	132	135	3	Lado de la AO
Cerdo 3	127	130	3	Lado renal	136	131	-5	Lado de la AO
Cerdo 4	65	70	5	Centro, (superior)	116	120	4	Lado de la AO (superior, anterior)
Cerdo 5	103	118	15	Lado de la AO (superior)	108	109	1	Lado renal
Cerdo 6	94	111	16	Lado de la AO (superior)	149	146	-3	Lado de la AO (inferior, anterior)
Cerdo 7	100	104	4	Lado de la AO (inferior)	133	114	-19	Lado de la AO (superior)
Promedio	107,0	114,9	7,7		128,4	126,4	-2,3	
DT	24,0	23,4	6,3		13,2	12,8	0,6	

TABLA 9D

Cambios en la frecuencia cardíaca (HR) durante la estimulación eléctrica en la arteria renal derecha

HR	Estimulación del riñón derecho							
	Respuestas máximas (latidos/min)				Respuestas mínimas (latidos/min)			
N.º Animal	Valor inicial	Máxima	Δ	Localización de la estimulación	Valor inicial	Mínima	Δ	Localización de la estimulación
Cerdo 1	141	146	5	Lado de la AO	144	135	-9	Lado renal
Cerdo 2	135	147	12	Lado renal	120	117	-3	Lado de la AO
Cerdo 3	129	135	6	Lado renal	126	123	-3	Lado de la AO
Cerdo 4	163	171	8	Centro, (superior)	90	84	-6	Lado de la AO (superior, anterior)
Cerdo 5	38	40	2	Lado de la AO (superior)	46	40	-6	Lado de la AO (inferior)
Cerdo 6	80	87	7	Lado de la AO (inferior, anterior)	142	77	-65	Lado de la AO (inferior, anterior)
Cerdo 7	35	35	0	Lado de la AO (inferior)	50	44	-6	Lado de la AO (superior)
Promedio	103,0	108,7	5,7		102,6	88,6	-14,0	
DT	51,8	54,9	3,9		41,3	38,0	2,6	

TABLA 10

Posibles efectos de la estimulación de los nervios renales

Publicación	Modelo animal	Cambio de la presión sanguínea cuando se estimula el nervio renal	Cambio de la frecuencia cardíaca cuando se estimula el nervio renal
Ueda H, Uchida Y y Kambaka K. "Mechanism of the Reflex Depressor Effect by Kidney in Dog". Jpn. Heart J. 1967, 8 (6): 597-606	Perro	disminución	N/A

(continuación)

Publicación	Modelo animal	Cambio de la presión sanguínea cuando se estimula el nervio renal	Cambio de la frecuencia cardíaca cuando se estimula el nervio renal
Beacham WS y Kunze DL, "Renal Receptors Evoking a Spinal Vasomotor Reflex", J. Physiol., 1969, 201 (1): 73-85	Gato	disminución	N/A
Aars H y Akre S "Reflex Changes in Sympathetic Activity and Arterial Blood Pressure Evoked by Afferent Stimulation of the Renal Nerve", Acta Physiol. Scand., 1970, 78 (2): 184-188	Conejo	disminución	N/A
Ma G y Ho SY, "Hemodynamic Effects of Renal Interoreceptor and Afferent Nerve Stimulation in Rabbit", Acta Physiol. Sinica, 1990, 42 (3): 262-268	Conejo	disminución	Disminución
Lu M, Wei SG y Chai XS, "Effect of Electrical Stimulation of Afferent Renal Nerve on Arterial Blood Pressure, Heart Rate and Vasopressin in Rabbits", Acta Physiol. Sinica, 1995, 47 (5): 471-477	Conejo	disminución	disminución

- 5 Entre todos los experimentos de estimulación realizados en cerdos de acuerdo con el protocolo descrito anteriormente, ciertas ubicaciones en la pared arterial renal condujeron a disminuciones significativas en la frecuencia cardíaca sin causar cambios en la presión sanguínea o el cambio en la presión sanguínea es mínimo en comparación con la disminución en la frecuencia cardíaca (Figura 11). A menudo se registraron ligeras disminuciones en la presión sanguínea, en especial, la presión sanguínea diastólica. De los 56 puntos de datos que incluyen los 4 parámetros fisiológicos evaluados en los experimentos, había al menos 1 punto de datos, de cada parámetro fisiológico que respondió con la dosis de energía mediante una caída o ningún/cambio insignificante en el valor; esto representó más del 23 % de los puntos de datos en este experimento. Estos cambios fisiológicos distintivos en respuesta a las estimulaciones parecen indicar que los nervios que inervan estas ubicaciones son de naturaleza parasimpática y son diferentes de los nervios simpáticos que inervan las ubicaciones que dan como resultado aumentos en la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca tras la estimulación. La Tabla 10 resumió el efecto de suministrar una dosis adecuada de energía al nervio renal aferente en diferentes estudios con modelos animales de perros, gatos y conejos. Junto con esta invención, los estudios en la Tabla 10 habían demostrado que no es raro inducir efectos similares a la actividad parasimpática cuando se suministra una dosis adecuada de energía a los nervios que inervan el riñón. Dicho de otra forma, hay una indicación de que, en el circuito neural de la arteria renal, existen nervios que pueden inducir actividad parasimpática en lugar de actividad simpática y, por lo tanto, no deben ser extirpados cuando se tratan enfermedades relacionadas con la presión sanguínea.

EJEMPLO 3

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

- Después de los estudios para localizar e identificar nervios en una pared arterial, también se suministraron energías a la dosis adecuada para las ablaciones a los puntos inervados en la pared arterial renal de los mismos cerdos. Se suministraron cuatro ablaciones a las arterias renales izquierda y derecha comenzando desde el lado del riñón y moviéndose hacia el lado de la aorta abdominal en el orden de movimiento desde la anterior, a la posterior, a la superior y luego a la pared inferior; cada ablación estaba a ≤ 5 mm de distancia de la ubicación de la ablación anterior y la cabeza del electrodo (punta del catéter) del catéter de ablación se giró 90 grados después de cada ablación. Basado en la bibliografía (Krum 2009, 2010), se debe usar un bajo nivel de energía (5-8 vatios) para la ablación renal; por lo tanto, se usaron 5 vatios y 8 vatios para la ablación renal. Para la ablación de la arteria renal izquierda, el nivel de energía aplicado fue de 5 vatios y el tiempo de ablación fue de 120 segundos; para la arteria renal derecha, el nivel de energía de ablación aplicado fue de 8 vatios y la duración del tiempo fue de 120 segundos. Se midió que la temperatura en el sitio de ablación era de 40 °C a 50 °C. Los parámetros fisiológicos: presión sanguínea sistólica, presión sanguínea diastólica, presión arterial media y frecuencia cardíaca se examinaron durante las ablaciones. Los datos mostraron claramente que la ablación en diferentes lugares dentro de la arteria renal dio como resultado diferentes cambios en la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca, demostrando aún más que los cambios en los parámetros fisiológicos, tales como la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca, pueden usarse como indicadores

para un suministro preciso de energía de ablación a un nervio objetivo y proporcionar evidencia adicional de que la distribución de los nervios en la pared arterial varía de un caso a otro.

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

EJEMPLO 4

Resultados experimentales de la ablación irreversible del nervio renal

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

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

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

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

EJEMPLO 5

Diseños de catéteres de mapeo renal

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

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

En un ejemplo, la punta alargada del catéter tiene forma helicoidal.

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

En otro ejemplo, uno o más cables conductores están acoplados y suministran energía de radiofrecuencia (RF) a la pluralidad de electrodos, siendo la energía de RF energía de RF unipolar o energía de RF bipolar. Un generador de radiofrecuencia suministra energía a través de uno o más cables conductores a la pluralidad de electrodos. Un controlador está configurado para controlar la fuente de energía para suministrar energía a la pluralidad de electrodos de manera independiente, de manera secuencial o simultánea mientras la punta del catéter permanece en una posición estática en la arteria renal.

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

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

Las Figuras 3 a 7 son ejemplos e ilustraciones de estos catéteres y electrodos de ablación. Se muestran vistas en alzado, en sección transversal y frontales de una porción distal de la punta del catéter de ablación

En un ejemplo, el catéter tiene una punta alargada de forma helicoidal. Una pluralidad de electrodos están espaciados uniformemente comenzando desde su colocación en el extremo proximal de la punta del catéter a través del extremo distal de la punta del catéter mediante segmentos eléctricamente no conductores.

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

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

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

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

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

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

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

EJEMPLO 6

Ablación renal proximal

Utilizando el enfoque de mapeo renal anterior que implica estimulación de la arteria renal y cambios en la presión sanguínea y/o la frecuencia cardíaca, se descubrió que la estimulación de la porción proximal de la arteria renal en cerdos causaba un aumento más significativo en la presión sanguínea, como se muestra en la Figura 16. Los efectos de la ablación completa de la arteria renal (n = 21) (Figura 17A) frente a la ablación de la arteria renal proximal (n =

19) (Figura 17B) sobre la presión arterial sistólica y diastólica se compararon adicionalmente en dos grupos de pacientes. Los resultados, como se muestran en la Tabla 11, revelaron que mediante el enfoque de mapeo simpático renal y utilizando una estrategia de ablación de la arteria renal de longitud completa, solo se necesitaban 6 o 7 sitios de ablación para la arteria renal izquierda y la arteria renal derecha, respectivamente. Una vez que se aplicó el enfoque de mapeo simpático renal proximal, los sitios de ablación se redujeron aún más a aproximadamente 3 para cada lado de la arteria renal; mientras tanto, el tiempo total de ablación, el tiempo del procedimiento y la impedancia también se redujeron significativamente en comparación con la estrategia de ablación de longitud total. Se ha hecho un seguimiento de estos pacientes durante 6 meses para supervisar su presión sanguínea. Se han logrado reducciones comparables en la presión sanguínea mediante una cantidad significativamente menor de ablaciones renales alrededor de la porción proximal de la arteria renal (Tabla 12 y Figura 18A y 18B). Los valores de P son para los resultados de ANOVA de medidas repetidas. Se compararon los grupos individuales dentro de cada grupo mediante la prueba de diferencia mínima significativa de Fisher. Los valores de presión sanguínea (BP) entre grupos se compararon en cada punto de tiempo con una prueba t no apareada. Recientemente, Sakakura et al demostraron la distribución de los nervios renales periarteriales simpáticos en el hombre y demostraron que la densidad de las fibras nerviosas simpáticas renales periarteriales es menor en las ubicaciones distales y dorsales, pero mayor en las ubicaciones proximales (J. Am. Coll. Cardiol. 2014;64:635-643). Estos resultados proporcionaron una base anatómica para su uso de esta estrategia de ablación proximal en la práctica clínica.

TABLA 11. Longitud completa frente a parámetros de ablación proximal

	Grupo de longitud completa (n=21)	Grupo proximal (n=19)	valor de p
N.º de ablación			
LRA	6±1	3	<0,001
RRA	7±1	3,2±0,2	<0,001
Tiempo medio de RF por sitio (s)	67±4	69±9	0,93
Tiempo total de RF (s)	906±130	331±32	<0,001
Potencia (W)	10±2	11±1	0,87
Temp. (°C)	40±1	40±1	0,91
Impedancia (Ω)	188±25	169±11	0,047
Tiempo del procedimiento (min)	73±8	45±7	0,013

TABLA 12. BP sistólica y diastólica al inicio y durante los 6 meses de seguimiento

	Valor inicial	1 mes	3 meses	6 meses	valor de p
Longitud total					
BP sistólica	178,1±13,5	147,7±9,4	143,4±7,0	140,4±7,1	<0,001
BP diastólica	101,7±9,1	91,0±6,0	85,3±4,6	81,3±3,6	<0,001
Proximal					
BP sistólica	179,8±10,8	149,11±8,6*	144,1±7,6	140,3±7,6	<0,001
BP diastólica	103,3±9,0	88,21±6,3	84,5±4,7	81,2±4,7	<0,001

También se describe un método no reivindicado para el tratamiento de una enfermedad causada por hiperactividad del nervio renal sistémico mediante mapeo y ablación sólo en la porción proximal de la arteria renal. En un ejemplo, se mapea y extirpa exactamente el mismo sitio en la porción proximal de la arteria renal. En otro ejemplo, la ablación se realiza en uno o más sitios en la porción proximal de la arteria renal mientras se mapean uno o más sitios separados en la arteria renal y se suministra estimulación eléctrica antes y después de la ablación para verificar si la ablación es exitosa.

También se describe un método no reivindicado en el que se realiza un mapeo en la porción distal de la arteria renal para suministrar estimulación eléctrica antes y después de la ablación en la porción proximal de la arteria renal para verificar si la ablación es exitosa. En un ejemplo, la estimulación eléctrica en sitios mapeados en la porción distal de la arteria renal no provoca fisiológica después de que la ablación en la porción proximal indica que la ablación fue exitosa.

También se describe un método no reivindicado para identificar a los que responden a la ablación renal mediante estimulación eléctrica en la porción proximal de la arteria renal y observar cualquier cambio fisiológico provocado.

En un ejemplo, el procedimiento de mapeo y ablación comienza en la porción proximal de la arteria renal y avanza hacia la porción distal hasta que no se observa respuesta cuando se administra la estimulación eléctrica. En un ejemplo, se mapean uno o más sitios en la porción distal y el procedimiento de ablación comenzará en la porción proximal de la arteria renal y progresará hacia la porción distal hasta que no se observe respuesta cuando se

administre estimulación eléctrica en uno o más sitios mapeados en la porción distal de la arteria renal.

En un ejemplo, se usa un primer conjunto de uno o más electrodos para mapear uno o más sitios inervados con nervio renal en la porción distal de la arteria renal de modo que la estimulación eléctrica administrada en dicha una o más ubicaciones mapeadas provocará cambios en los parámetros fisiológicos. A continuación, un segundo conjunto de electrodos realizará la ablación en la porción proximal de la arteria renal. En un ejemplo, la energía de ablación del segundo conjunto de electrodos se suministra a ubicaciones aleatorias en la porción proximal de la arteria renal. En otro ejemplo, los electrodos del segundo conjunto de electrodos también administrarán estimulación eléctrica para mapear el nervio renal antes de que se suministre energía de ablación a las ubicaciones mapeadas. En un ejemplo adicional, después de que el segundo conjunto de electrodos haya suministrado las energías de ablación, el primer conjunto de electrodos administrará estimulación eléctrica en la ubicación mapeada en la porción distal de la arteria renal para verificar si se provocará algún cambio en los parámetros fisiológicos para confirmar que el nervio renal ha sido interrumpido por la energía de ablación del segundo conjunto de electrodos.

EJEMPLO 7

Diseño de catéteres de mapeo renal

Basado en los hallazgos de esta solicitud, los catéteres con funciones de estimulación eléctrica y ablación están diseñados específicamente para su uso en la ablación de la porción proximal de la arteria renal.

En un ejemplo, el extremo distal del catéter puede diseñarse para que tenga cualquier forma de modo que se haga contacto con la pared arterial renal interna en una o más ubicaciones dentro de la porción proximal de la arteria renal. En un ejemplo, se pueden diseñar catéteres con dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete u ocho electrodos en forma de espiral, pero solo cubren la porción proximal de la arteria renal. En otro ejemplo, cualquiera de los catéteres del Ejemplo 5 puede modificarse y adaptarse para contactar sólo con la porción proximal de la arteria renal. En un ejemplo, la punta del catéter se adapta a la arteria renal que tiene el diámetro típico encontrado en las poblaciones asiáticas. En un ejemplo, la población asiática comprende la población china. La Figura 19A muestra la distribución de la longitud de la arteria renal principal izquierda en una muestra de población china, mientras que la Figura 19B muestra la distribución de la longitud de la arteria renal principal derecha en la misma muestra. Las Figuras 20 A a D muestran respectivamente la distribución del diámetro de la arteria renal izquierda medido en el ostium, 1/3 de la longitud, 2/3 de la longitud y en la bifurcación en una muestra de población china. Las figuras 20 E a H muestran respectivamente la distribución del diámetro de la arteria renal derecha medido en el ostium, 1/3 de la longitud, 2/3 de la longitud y en la bifurcación en la misma muestra.

En un ejemplo, las estructuras helicoidales, en espiral u otras en la punta del catéter de esta invención tienen un diámetro de entre 3,5 mm y 20 mm. En otro ejemplo, la punta del catéter tiene una longitud de entre 2 mm y 1,5 cm.

En un ejemplo, la punta del catéter comprende una estructura en forma de espiral. En otro ejemplo, la punta del catéter adopta una forma de espiral tras la activación. En un ejemplo, la punta del catéter comprende aleaciones o polímeros con memoria de forma que adoptan una forma de espiral cuando se calientan o enfrían hasta una temperatura de transición específica. En otro ejemplo, diferentes partes de la punta del catéter están hechas de aleaciones o polímeros con memoria de forma que tienen diferentes temperaturas de transición de modo que la punta del catéter pueda activarse para adoptar más de una configuración. En un ejemplo, la estructura en espiral se puede activar para adoptar diferentes diámetros en función del tamaño de la arteria renal. Por ejemplo, la estructura en espiral puede tener diámetros que oscilan entre 3,5 mm y 20 mm. En un ejemplo, la estructura en forma de espiral comprende un elemento elástico que puede adoptar la forma de una pirámide en espiral. En otro ejemplo, la estructura en forma de espiral comprende una espiral de un solo bucle. La Figura 21A muestra una punta del catéter que comprende una estructura en forma de espiral de un bucle 2100 que tiene una pluralidad de electrodos 2101. La Figura 21B muestra la misma punta del catéter vista desde el extremo distal. En un ejemplo, la estructura en espiral forma un círculo completo cuando se ve desde el extremo distal. En otro ejemplo, el diámetro de la espiral se selecciona de 3,5 mm a 20 mm. En un ejemplo adicional, hay múltiples bucles en la estructura en espiral. Por ejemplo, puede haber uno, 1,5 o dos bucles en la estructura en espiral. En un ejemplo, hay múltiples electrodos a lo largo de la estructura en espiral. Por ejemplo, hay 4, 5, 6 u 8 electrodos en la estructura en espiral.

En un ejemplo, la estructura en forma de espiral es una pirámide en espiral como se muestra en las Figuras 21 C y D donde el diámetro del bucle distal es más pequeño que el bucle más proximal. Cuando se inserta la punta de un catéter en una arteria renal, el segundo bucle más grande podrá hacer contacto con la pared arterial si el primer bucle es demasiado pequeño para hacerlo. En un ejemplo, la estructura en espiral comprende múltiples bucles, disminuyendo el diámetro de cada bucle desde el extremo distal hasta el extremo proximal. En otro ejemplo, cada bucle más pequeño encaja en el diámetro interior del bucle más grande de modo que todos los diámetros en ese intervalo estén cubiertos.

En la invención, la punta del catéter comprende una estructura en expansión. En una realización, la estructura en expansión puede expandirse hasta un diámetro de entre 3,5 mm y 20 mm. En una opción, la estructura en expansión comprende uno o más elementos elásticos preformados con una curvatura que está unida a un eje de control en su extremo proximal y puede manipularse para moverse dentro o fuera de una estructura tubular. En las Figuras 22A a

C se muestran ejemplos de estructura expandible en diferentes realizaciones de esta invención. La Figura 22A muestra los elementos elásticos **2200** estando confinados dentro de la estructura tubular **2204**. La Figura 22B muestra los elementos resilientes **2200** retomando su curvatura preformada cuando son empujados por el eje de control **2203** para salir de la estructura tubular **2204**. La Figura 22C muestra un anillo de control **2205** en el extremo proximal de los elementos resilientes **2200** y envuelve a todos los elementos resistentes **2200**. El anillo de control **2205** puede ser empujado independientemente hacia arriba o hacia abajo a lo largo de los elementos elásticos **2200** de modo que la cantidad de expansión de los elementos resilientes **2200** puedan ser controlados.

En otra opción, los extremos distales de uno o más elementos elásticos están unidos a una varilla de control que puede moverse independientemente del eje de control. Las Figuras 23 A a C muestran una realización de esta invención que tiene esta característica. Como se muestra en la Figura 23B, los elementos resistentes **2300** no retoman su curvatura preformada cuando se empujan fuera de la estructura tubular porque están unidos a la varilla de control **2305** en sus extremos distales. Cuando la varilla de control **2305** es arrastrada hacia atrás, la longitud de la varilla de control **2305** extendida fuera del eje de control es más corta que los elementos elásticos **2300** y esto hará que los elementos elásticos se abulten como se muestra en la Figura 23C. Cuanto más se arrastra la varilla de control **2305** hacia atrás, más abultados están los elementos resilientes **2300**. Dicho de otra forma, esto permitirá que esta punta del catéter se adapte a arterias renales de diferentes tamaños.

En una realización, los elementos elásticos de esta invención comprenden materiales superelásticos. En una realización, el material superelástico comprende aleaciones con memoria de forma. En una realización, las aleaciones con memoria de forma comprenden níquel-titanio o cobre-zinc-aluminio. En otra realización, el material superelástico comprende polímeros superelásticos.

El mapeo y la ablación de la arteria renal se realizan con diferentes porciones del mismo catéter, como se muestra en la Figura 24. El catéter de esta invención tiene dos o más conjuntos de electrodos que comprenden al menos un primer conjunto de electrodos **2411** adaptado para llevar a cabo el mapeo del nervio renal en la porción distal de la arteria renal y un segundo conjunto de electrodos **2421** adaptado para llevar a cabo la ablación en la porción proximal de la arteria renal. En una realización, el primer conjunto de electrodos **2411** está ubicado en una punta del catéter expandible de modo que se pueda contactar con múltiples sitios en la porción distal de la arteria renal y se pueda administrar estimulación eléctrica a cada uno de estos sitios de forma individual o conjunta. En otra realización, el primer conjunto de electrodos **2411** comprende sólo un electrodo para administrar estimulación eléctrica a un único sitio en la arteria renal. En una realización, el primer conjunto de electrodos **2411** está ubicado en una punta del catéter dirigible en donde se puede ajustar la curvatura de la punta del catéter. En una realización, se puede ajustar la distancia entre el primer y el segundo conjunto de electrodos. En una realización, el primer conjunto de electrodos está ubicado en cualquiera de las puntas del catéter mostradas en las Figuras 3-7, 21-23.

En una realización, el segundo conjunto de electrodos **2421** está ubicado en una punta del catéter expandible para que se pueda contactar múltiples sitios en la porción proximal de la arteria renal y se pueda suministrar energía de ablación a cada uno de estos sitios individualmente o juntos. En otra realización, el segundo conjunto de electrodos **2421** comprende sólo un electrodo para suministrar energía de ablación a un único sitio en la arteria renal. En una realización, el segundo conjunto de electrodos **2421** está ubicado en cualquiera de las puntas del catéter mostradas en las Figuras 3-7, 21-23.

En una variante no reivindicada, la estimulación eléctrica y la ablación del nervio renal desde dentro de la arteria renal se realizan con dos catéteres separados como se muestra en la Figura 25. En un ejemplo, un primer catéter **2510** se inserta en la porción distal de una arteria renal para administrar estimulación eléctrica. Por ejemplo, la punta del primer catéter **2510** puede ser una de las que se muestran en las Figuras 3-7, 21-23. En un ejemplo, un segundo catéter **2529** se inserta en la porción proximal de una arteria renal para suministrar energía de ablación. Por ejemplo, la punta del segundo catéter **2520** puede ser una de las que se muestran en las Figuras 3-7, 21-23.

La Figura 26 muestra los cambios fisiológicos asociados con el uso del catéter de la Figura 24 para la ablación de la arteria renal. El catéter se inserta primero en la arteria renal de modo que el primer conjunto de electrodos se pone en contacto con la pared interna de la porción distal de la arteria renal en múltiples sitios y el segundo conjunto de electrodos se pone en contacto con la pared interna de la porción proximal de la arteria renal como se muestra en la Figura 24. La estimulación eléctrica se administra desde cada uno de estos electrodos al sitio con el que hace contacto. Si se observan cambios en los parámetros fisiológicos como resultado de la estimulación (punto de tiempo A), el segundo conjunto de electrodos suministrará energía de ablación a la porción proximal de la arteria renal (punto de tiempo B). Si no se observan cambios en los parámetros fisiológicos como resultado de la estimulación (punto de tiempo O), el primer conjunto de electrodos se manipulará de modo que cada electrodo entre en contacto con un nuevo sitio y se administrará nuevamente estimulación eléctrica a estos nuevos sitios y este proceso se repetirá hasta que se observen cambios en los parámetros fisiológicos en respuesta a la estimulación eléctrica (punto de tiempo A). La longitud entre el primer conjunto de electrodos y el segundo conjunto de electrodos se puede ajustar de modo que ambos conjuntos de electrodos puedan colocarse en una ubicación óptima para sus funciones en la arteria renal. Después de que el segundo conjunto de electrodos suministrara energía de ablación (punto de tiempo B), el primer conjunto de electrodos que mantuvo su contacto con los múltiples sitios de la pared de la arteria renal administrará estimulación eléctrica para comprobar que el nervio renal ha sido extirpado. En caso de que todavía haya cambios

fisiológicos en respuesta a la estimulación eléctrica (punto de tiempo C), la energía de ablación se suministrará en los mismos sitios para realizar la ablación completa del nervio renal (punto de tiempo D). La ablación completa del nervio podría validarse mediante estimulación eléctrica adicional del primer conjunto de electrodos sin cambios fisiológicos resultantes (punto de tiempo E). Opcionalmente, incluso si el primer conjunto de electrodos confirma que el nervio renal ha sido extirpado, estos electrodos se manipulan para ponerse en contacto con nuevas ubicaciones en la arteria renal y se administra estimulación eléctrica para garantizar que no haya vías alternativas en el nervio renal que no hayan sido extirpadas por el segundo conjunto de electrodos (punto de tiempo F).

En un ejemplo, hay múltiples electrodos en el primer conjunto de electrodos que se insertan aleatoriamente en la porción distal de la arteria renal. Puesto que hay varios electrodos, la posibilidad de que uno o más electrodos entren en contacto con un sitio inervado por el nervio renal es alta y se podría suministrar energía de estimulación eléctrica sin identificar qué electrodo(s) está(n) provocando los cambios fisiológicos. En otro ejemplo, hay múltiples electrodos en el segundo conjunto de electrodos que se insertan aleatoriamente en la porción proximal de la arteria renal. Puesto que hay varios electrodos en el segundo conjunto de electrodos, la posibilidad de que uno o más de estos electrodos entren en contacto con un sitio inervado por el nervio renal es alta y la energía de ablación podría suministrarse sin determinar con precisión si los electrodos están en contacto con un sitio inervado por el nervio renal. En un ejemplo, el segundo conjunto de electrodos está dispuesto de forma helicoidal de manera que se pueda completar fácilmente un patrón de ablación helicoidal convencional. En otro ejemplo, los electrodos están ubicados en una punta del catéter expandible tal como los de las Figuras 5 y 6 de modo que los electrodos se puedan ajustar para entrar en contacto con la pared interna de la arteria renal de diferentes tamaños. En otro ejemplo, el segundo conjunto de electrodos comprende sólo un electrodo en una punta del catéter orientable como se muestra en la Figura 7 y la Figura 24; se puede completar un patrón de ablación helicoidal de la manera convencional con esta configuración. En otro ejemplo, el segundo conjunto de electrodos que comprende solo un electrodo también administra estimulación eléctrica y la energía de ablación solo se suministrará a sitios específicos donde los cambios fisiológicos se provocan mediante la estimulación eléctrica del mismo electrodo. Las estimulaciones eléctricas del primer conjunto de electrodos antes y después de la ablación servirán para confirmar si la ablación en la porción proximal de la arteria renal es suficiente para lograr el efecto deseado.

En un ejemplo, un segundo conjunto de electrodos que tiene múltiples electrodos está programado para suministrar energía de ablación comenzando desde el electrodo en la porción proximal de la arteria renal y progresando hacia aquellos electrodos en la porción distal de la arteria renal, mientras que la estimulación eléctrica se administra mediante un primer conjunto de electrodos en uno o más sitios mapeados en la porción distal de la arteria renal tanto antes como después de cada suministro de energía de ablación. En otra realización, el suministro de energía de ablación se detendrá automáticamente una vez que la energía de estimulación eléctrica del primer conjunto de electrodos ya no provoque cambios en los parámetros fisiológicos. En otra realización más, la estimulación eléctrica del primer conjunto de electrodos se administra sólo antes y después de que todos los electrodos del segundo conjunto de electrodos hayan suministrado energía de ablación. Si aún se observan cambios fisiológicos, el segundo conjunto de electrodos se manipulará de modo que cada electrodo entre en contacto con un nuevo sitio en la porción proximal de la arteria renal para la ablación y este proceso continuará hasta que la energía de estimulación eléctrica del primer conjunto de electrodos ya no provoque cambios en los parámetros fisiológicos.

En un ejemplo, el catéter que tiene un primer conjunto de electrodos para la porción distal de la arteria renal y un segundo conjunto de electrodos para la porción proximal de la arteria renal se puede usar en el sistema mostrado en la Figura 1.

EJEMPLO 8

Identificar los respondedores a la ablación renal

Los candidatos adecuados para la terapia de denervación simpática renal se pueden seleccionar mediante la detección de ciertos niveles de hormonas neurales en sangre. Sin embargo, catecolaminas que incluyen la epinefrina, noradrenalina y dopamina no están coordinadas específicamente con el tono del sistema nervioso simpático debido a que los niveles de catecolaminas están influenciados por muchos otros factores. Por ejemplo, se ha demostrado que la noradrenalina plasmática aumenta con la edad (Ziegler MG et al: Plasma noradrenaline increases with age. *Nature* 1976, 261:333), el fumar (Cryer PE et al: Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking associated hemodynamic and metabolic events. *N. Engl. J. Med.* 1976, 295:573), la cafeína (Robertson D et al: Effects of caffeine on plasma renin activity, catecholamines and blood pressure. *N. Engl. J. Med.* 1978, 298:181), la actividad física (Planz G et al: Correlation between increased dopamine- β -hydroxylase activity and catecholamine concentration in plasma: Determination of acute changes in sympathetic activity in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1975, 8:181) y la restricción de sodio (Robertson D et al: Salt restriction increases serum catecholamines and urinary normetanephrine excretion. *Fed Proc* 1977, 36:956). Los niveles de metanefrina y normetanefrina en plasma y orina reflejan la activación del sistema nervioso simpático, por tanto, implican además niveles de tono simpático (Robertson D et al, *Hypertension* 1979, 1:118-124) debido a que tanto la metanefrina como la normetanefrina están menos influenciadas por otros factores. Sin embargo, no se pueden realizar evaluaciones precisas de metanefrina y normetanefrina en orina mediante métodos de laboratorio habituales. Para medir la metanefrina y normetanefrina en orina durante la activación simpática, Robertson et al utilizaron una dieta de privación de sodio y ejercicio para activar el sistema simpático, a

continuación, utilizó el método de relación isotópica empleando cromatografía de gases-espectrometría de masas para medir la metanefrina y normetanefrina en orina, y un método radioenzimático para medir la epinefrina y norepinefrina en plasma. Estos investigadores recolectaron muestras de orina y sangre en un periodo de 24 horas de sujetos normales y sujetos hipertensos "al límite" que tenían presión sanguínea normal intercalada entre niveles hipertensos. Se descubrió que tanto la privación de sodio como el ejercicio provocaban aumentos en los niveles de norepinefrina plasmática y normetanefrina en orina tanto en sujetos con hipertensión normal como en el límite, pero en el grupo de hipertensos al límite, estas respuestas fueron exageradas como lo indican los niveles significativamente más altos de norepinefrina en plasma y normetanefrina en orina en comparación con los sujetos normales. Recientemente, se han desarrollado métodos más sensibles y específicos para medir los metabolitos O-metilados libres de catecolamina en plasma y orina, metanefrina y normetanefrina, con el fin de diagnosticar feocromocitomas y paragangliomas, por ejemplo, cromatografía líquida con espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) (Lagerstedt SA: Clinical Chemistry 2014, 50:3603-611; Gabler et al., J. Chromatograph Separat Techniq 2012, 4:7; Marrington R et al; Ann. Clin. Biochem. 2010; 47:467-475; Peitzsch M: Clinica Chimica Acta 2013, 418:50-58). Aunque todos estos investigadores utilizaron LC-MS/MS para medir la metanefrina y la normetanefrina, sin embargo, sus métodos fueron diferentes. Por ejemplo, Lagerstedt et al. tuvieron que utilizar Oasis HLB para la extracción en fase sólida (SPE) para mejorar la sensibilidad y especificidad de su enfoque. Debido a que Lagerstedt et al no separaron cromatográficamente la epinefrina, por tanto, su método tiene interferencia de la epinefrina una vez que su nivel estuvo por encima de 10,0 nmol/l en plasma. Para aumentar aún más la sensibilidad y eliminar esta interferencia, Gabler et al separaron cromatográficamente la normetanefrina de la epinefrina. El grupo de Marrington y el grupo de Peitzsch creían que las mediciones de metanefrina y normetanefrina en orina usando LC-MS/MS son superiores al usar muestras de sangre, debido a que "las concentraciones más altas de metabolitos urinarios que plasmáticos hacen que sus mediciones sean más simples y fáciles y ampliamente disponibles" (Peitzsch M: Clinica Chimica Acta, 2013: 418, 50-58). Marrington et al midieron tanto la metanefrina urinaria total como la normetanefrina urinaria total, incluidas las formas libres y conjugadas. Peitzsch et al creían que los niveles de formas libres de metanefrina y normetanefrina en la orina reflejaban la producción de estas dos hormonas dentro de las células tumorales cromafines suprarrenales y feocromocitoma. Su enfoque permitió medir las catecolaminas urinarias y sus metabolitos O-metilados libres y desconjugados hasta niveles de 1,2 nmol/l. Todos estos estudios demostraron el uso de LC-MS/MS para medir metanefrina y normetanefrina para el diagnóstico de feocromocitomas y paragangliomas. La relación entre los niveles de normetanefrina y el tono del nervio simpático en los pacientes con hipertensión primaria ha sido prevista por Foti et al. (Foti et al., The Relationships of Free to Conjugated Normetanephine in Plasma and Spinal Fluid of Hypertensive Patients. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1982, 55:81-85), quienes midieron la normetanefrina total y libre en plasma mediante un ensayo radioenzimático. Encontraron que las concentraciones medias de normetanefrina libre en normotensos e hipertensos eran de 117 ± 10 y 155 ± 33 ng/litro, respectivamente; Las concentraciones medias de normetanefrina conjugada fueron de 1.417 ± 109 y 1.670 ± 320 ng/litro en normotensos e hipertensos primarios, respectivamente. Las concentraciones de normetanefrina libre y conjugada fueron un 30 % y un 18 % más altas en pacientes con hipertensión primaria. En conjunto, se cree que usar LC-MS/MS para medir metanefrina y normetanefrina en plasma y orina, en particular, las combinaciones de formato total y libre de estas dos hormonas, puede evaluar el tono del sistema nervioso simpático y seleccionar aún más la población de pacientes adecuada para la terapia de denervación simpática renal.

También se divulga un método no reivindicado para identificar a un sujeto con hiperactividad del nervio renal sistémico como respondedor al tratamiento con modulación renal, que comprende las etapas de: obtener un fluido corporal de dicho sujeto; medir la cantidad de un metabolito en dicho fluido corporal con HPLC-MS, en donde dicho metabolito comprende una o más de metanefrina libre, metanefrina conjugada, normetanefrina libre y normetanefrina conjugada; comparar el nivel de dicho metabolito con un valor de referencia; e identificar a dicho sujeto como respondedor si el nivel de dicho metabolito es superior al valor de referencia en una cantidad específica.

En un ejemplo, el fluido corporal es sangre u orina.

En un ejemplo, el valor de referencia es la concentración del metabolito en una población normal. En un ejemplo, el valor de referencia para la normetanefrina conjugada es de 1.417 ± 109 ng/litro. En otro ejemplo, el valor de referencia para la normetanefrina libre es de 117 ± 10 ng/litro.

En un ejemplo, la cantidad medida es un 30 % superior al valor de referencia de normetanefrina libre. En otro ejemplo, la cantidad medida es un 18 % superior al valor de referencia de normetanefrina conjugada.

En un ejemplo, el valor inicial se obtiene de un metabolito de referencia en el mismo fluido corporal.

En un ejemplo, el método anterior para identificar un sujeto con hiperactividad del nervio renal sistémico como respondedor al tratamiento con modulación renal va seguido de los procedimientos de mapeo y ablación descritos en los Ejemplos 1 a 7 y otras partes de esta solicitud.

Como se señaló anteriormente, se seleccionaron pacientes con hipertensión resistente a los medicamentos antihipertensivos disponibles para estudios de ablación renal y este procedimiento intervencionista demostró una tasa de éxito clínico del 89 % en la reducción de su presión sanguínea. Se demostró que la estimulación eléctrica de la arteria renal puede provocar una respuesta fisiológica en un sujeto y, por lo tanto, es un indicio de si el nervio renal

jugaba un papel en la hipertensión. Por lo tanto, un método de mapeo no reivindicado sirve como método para identificar a los que responden a la ablación.

También se divulga un método no reivindicado para identificar pacientes que responden a la ablación renal para el tratamiento de enfermedades causadas por hiperactividad del nervio renal sistémico, que comprende las etapas de a) introducir un catéter en la luz de una arteria renal de un paciente de modo que una punta del catéter entre en contacto con un sitio en la pared interna de la arteria renal; b) medir uno o más parámetros fisiológicos para obtener mediciones iniciales antes de introducir una corriente eléctrica en el sitio, tales parámetros fisiológicos incluyen la presión sanguínea sistólica, la presión sanguínea diastólica, la presión arterial media y/o la frecuencia cardíaca; c) aplicar estimulación eléctrica introduciendo una corriente eléctrica en el sitio a través del catéter, en donde la corriente eléctrica se controla para que sea suficiente para provocar un aumento en los parámetros fisiológicos cuando hay un nervio subyacente en el sitio; y d) medir los parámetros fisiológicos anteriores en un intervalo de tiempo deseado después de cada estimulación eléctrica, en donde un aumento de los parámetros fisiológicos con respecto a las mediciones iniciales después de la estimulación eléctrica indicaría que el paciente responde a la ablación renal.

En un ejemplo, el catéter es un catéter ablativo diseñado para tratar arritmias cardíacas. En otra realización, el catéter es un catéter ablativo diseñado específicamente para mapear los nervios renales para procedimientos ablativos.

En un ejemplo, el intervalo de tiempo deseado en la etapa (d) es de aproximadamente 5 segundos a aproximadamente 2 minutos.

En un ejemplo, el uno o más parámetros fisiológicos incluyen la presión sanguínea sistólica, y el aumento de la presión sanguínea sistólica está en el intervalo de 4 a 29 mmHg.

En un ejemplo, el uno o más parámetros fisiológicos incluyen la presión sanguínea diastólica, y el aumento de la presión sanguínea diastólica está en el intervalo de 1,5 a 20 mmHg,

En un ejemplo, el uno o más parámetros fisiológicos incluyen la presión arterial media, y el aumento de la presión arterial media está en el intervalo de 3 a 17 mmHg.

En un ejemplo, el uno o más parámetros fisiológicos incluyen la frecuencia cardíaca, y el aumento de la frecuencia cardíaca está en el intervalo de 4 a 12 latidos/min.

En un ejemplo, la corriente eléctrica suficiente para provocar cambios en los parámetros fisiológicos comprende uno o más de los siguientes parámetros: a) tensión de entre 2 y 30 voltios; b) resistencia de entre 100 y 1000 ohmios; c) corriente de entre 5 y 40 miliamperios; d) aplicada entre 0,1 y 20 milisegundos; y e) el tiempo total aplicado es de entre 1 y 5 minutos.

EJEMPLO 9

Ablación renal en ubicaciones distintas de la arteria renal

La estimulación de la arteria renal da como resultado aumentos o disminuciones respectivamente de la presión sanguínea sistémica/frecuencia cardíaca, indicando de este modo la ubicación de las innervaciones de los nervios simpáticos y parasimpáticos renales. De modo experimental, se ha demostrado que la estimulación eléctrica se puede administrar desde el interior de la arteria renal. Puesto que los nervios renales viajan alrededor de la arteria renal dentro de aventuras vasculares y las venas renales son paralelas a la arteria renal, por tanto, la estimulación eléctrica se puede lograr mediante un abordaje de la vena renal (Madhavan et al: *J Cardiovasc Electrophysiol*, Vol. *pág. 1-4*) o desde fuera de la arteria renal, es decir, estimulación directa del nervio renal. Basado en el estudio de Chinushi et al (Hypertension 2013;61:450-456.) que mostró un aumento de la presión sanguínea por estimulación de los nervios renales, Madhavan creía que se puede lograr un aumento de la presión sanguínea mediante la estimulación transvenosa de los nervios simpáticos renales. En su estudio se utilizaron siete perros y un babuino. Se colocó un catéter en la vena del animal y se le administró estimulación de alta frecuencia (800-900 pps, 10 V, 30-200 segundos). Estos investigadores observaron un aumento significativo en la presión sanguínea sistólica de 117 (± 28) a 128 (± 33) mmHg, y un aumento en la presión sanguínea diastólica de 75 (± 19) a 87 (± 29) mmHg. Ese estudio confirmó hallazgos previos de aumentos en la presión sanguínea por estimulación de los nervios simpáticos renales (Wang, US2011/0306851). Sin embargo, los investigadores actuales creen que los efectos de la estimulación del nervio simpático renal sobre la presión sanguínea se pueden utilizar para tratar afecciones hipotensivas tales como el síncope neurocardiogénico. Por tanto, el método de estimulación del nervio renal descrito en el presente documento se puede realizar mediante un abordaje de la arteria intrarrenal, abordaje de la arteria extrarrenal, tal como la estimulación directa de la arteria renal o mediante estimulación de la vena intrarrenal.

REFERENCIAS

1. Aars, H. y Akre, S., (1970), Reflex Changes in Sympathetic Activity and Arterial Blood Pressure Evoked by Afferent Stimulation of the Renal Nerve, *Acta Physiol. Scand.*, 78 (2): 184-188

2. Beacham, W.S. y Kunze, D.L., (1969), Renal Receptors Evoking a Spinal Vasomotor Reflex, *J. Physiol.*, 201 (1): 73-85
3. Campese, V.M., Kogosov, E., (abril 1995), Renal afferent denervation prevents hypertension in rats with chronic renal failure, 25(4 Pt. 2): 878-882.
- 5 4. Campese, V.M., y Krol, E., (junio 2002), Neurogenic factors in renal hypertension, *Current Hypertension Reports*, 4(3):256-260.
5. Converse, R.L. Jr., Jacobsen, T.N., Toto, R.D., Jost, C.M., Cosentino, F., Fouad-Tarazi, F., Victor, R.G., (diciembre 1992) Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure, *New England Journal of Medicine*, 327(27): 1912-1918.
- 10 6. Dibona, Gerald F. y Ulla C. Kopp, (enero 1997), Neural Control of Renal Function, *Physiological Reviews*, 77(1): 75-197.
7. DiBona, G.F. (2003), Neural control of the kidney: past, present and future. *Hypertension*, 41: 621-624.
8. Esler, M., Jennings, G., Lambert, G., Meredith, I., Horne, M., Eisenhofer, G., (octubre 1990) Overflow of catecholamine neurotransmitters to the circulation: source, fate, and functions, *Physiological Reviews*, 70(4):963-985.
- 15 9. Esler, M., Schlaich, M., Sobotka, P. et al., (2009) Catheter-based renal denervation reduces total body and renal noradrenaline spillover and blood pressure in resistant hypertension, *Journal of Hypertension*, 27(supl. 4):s167.
10. Esler, M. et al., (4 de diciembre de 2010), Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomized controlled study, *The Lancet*, 376: 1903-1909.
- 20 11. Krum, H., Schlaich, M., Whitbourn, R., Sobotka, P.A., Sadowski, J., Krzysztof, Bartus, K., Kapelak, B., Walton, A., Sievert, H., Thambar, S., Abraham, W.T., y Esler, M., (abril 2009), Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study, *The Lancet*, 373(9671): 1275-1281.
12. Lu, M., Wei, S.G. y Chai, X.S., (1995), Effect of Electrical Stimulation of Afferent Renal Nerve on Arterial Blood Pressure, Heart Rate and Vasopressin in Rabbits, *Acta Physiol. Sinica*, 47 (5): 471-477
- 25 13. Ma, G. and Ho, S.Y., (1990), Hemodynamic Effects of Renal Interoreceptor and Afferent Nerve Stimulation in Rabbit, *Acta Physiol. Sinica*, 42 (3): 262-268
14. Mahfoud, F., Schlaich, M., Kindermann, I., Ukena, C., Cremers, B., Brandt, M.C., Hoppe, U.C., Vonend, O., Rump, L.C., Sobotka, P.A., Krum, H., Esler, M., y Böhm, M., (10 de mayo de 2011), Effect of Renal Sympathetic Denervation on Glucose Metabolism in Patients With Resistant Hypertension: A Pilot Study, *Circulation* 123(18): 1940-1946.
- 30 15. Medical devices: pág. 1-2, 22 de febrero de 2012
16. Schlaich, M.P., Sobotka, P.A., Krum, H., Lambert, E., y Esler, M.D., (27 de agosto de 2009), *New England Journal of Medicine*, 36(9): 932-934.
- 35 17. Schlaich, M.P., Krum, H., Whitbourn, R. et al., (2009), A novel catheter based approach to denervate the human kidney reduces blood pressure and muscle sympathetic nerve activity in a patient with end stage renal disease and hypertension. *Journal of Hypertension*, 27(supl. 4):s154.
18. Smithwick, R.H., y Thompson, J.E., (15 de agosto de 1953), Splanchnicectomy for essential hypertension; results in 1,266 cases. *J. Am. Med. Association*, 152(16): 1501-1504.
- 40 19. Talenfeld, A.D., Schwoppe, R.B., Alper, H.J., Cohen, E.I., y Lookstein, R.A., (junio 2007), MDCT Angiography of the Renal Arteries in Patients with Atherosclerotic Renal Artery Stenosis: Implications for Renal Artery Stenting with Distal Projection, *American Journal of Roentgenology*, 188: 1652-1658.
20. Ueda, H., Uchida, Y., y Kamisaka, K., (1967), Mechanism of the Reflex Depressor Effect by Kidney in Dog, *Jpn. Heart J.*, 8 (6): 597-606
- 45 21. Valente, J.F., Dreyer, D.R., Breda, M.A., Bennett, W.M., (enero 2001), Laparoscopic renal denervation for intractable ADPKD-related pain. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 16(1): 160.
22. Vigilance D.W., Mutrie C.J., Yi G.H., Yu K., Guo A., Gelfand M., Smith C.R., Oz M.C., Levin H., Wang J., (2005), A novel approach to increase total urine output in acute heart failure: unilateral renal nerve blockade. *Journal of the American College of Cardiology Supplemento* 2005, 45(3): 166A.
- 50 23. Wang, J., Mapping sympathetic nerve distribution for renal ablation and catheters for the same, solicitud de patente de EE. UU. N.º 2011/0306851 A1, presentada el 26 de agosto de 2011.
24. Ye, S., Zhong, H., Yanamadala, V., Campese, V.M., (agosto 2002), Renal injury caused by intrarenal injection of phenol increases afferent and efferent sympathetic nerve activity, *American Journal of Hypertension*, 15(8): 717-724,
- 55 25. Ziegler MG et al: Plasma noradrenaline increases with age. *Nature* 1976, 261: 333
26. Cryer PE et al: Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking associated hemodynamic and metabolic events. *N. Engl. J. Med.* 1976, 295: 573
27. Robertson D et al: Effects of caffeine on plasma renin activity, catecholamines and blood pressure. *N. Engl. J. Med.* 1978, 298:181
- 60 28. Planz G et al: Correlation between increased dopamine-β-hydroxylase activity and catecholamine concentration in plasma: Determination of acute changes in sympathetic activity in man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1975, 8: 181
29. Robertson D et al: Salt restriction increases serum catecholamines and urinary normetanephrine excretion. *Fed Proc* 1977, 36: 956
30. Robertson D et al, *Hypertension* 1979,1: 118-124
- 65 31. Lagerstedt SA: *Clinical Chemistry* 2014, 50:3603-611
32. Gabler et al., *J. Chromatograph Separat Techniq* 2012, 4:7

33. Marrington R et al: Ann. Clin. Biochem. 2010;47:467-475
34. Peitzsch M: Clinica Chimica Acta 2013: 418, 50-58
35. Foti et al, The Relationships of Free to Conjugated Normetanephrine in Plasma and Spinal Fluid of Hypertensive Patients. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1982, 55: 81-85
5 36. MADHAVAN et al: *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*, Vol. *pág.*, 1-4
37. Chinushi et al (Hypertension 2013;61: 450-456.

REIVINDICACIONES

1. Un catéter para el mapeo y la ablación de nervios renales distribuidos en la arteria renal, que comprende:

- 5 a. un primer conjunto de electrodos (2411) que comprende uno o más electrodos configurados para suministrar una o ambas energías de estimulación eléctrica y ablación;
 b. un segundo conjunto de electrodos (2421) que comprende uno o más electrodos configurados para suministrar una o ambas energías de estimulación eléctrica y ablación; en donde dichos primer y segundo conjuntos de electrodos (2411, 2421) están ubicados en un extremo distal de dicho catéter, dicho primer conjunto de electrodos (2411) está más cerca del extremo distal de dicho catéter en comparación con dicho segundo conjunto de electrodos (2421);

en donde el extremo distal de dicho catéter comprende una estructura tubular (2204; 2304) que alberga uno o más elementos elásticos (2200; 2300) con curvaturas preformadas, en donde dicho primer o segundo conjunto de electrodos está dispuesto en dichos uno o más elementos elásticos (2200; 2300), dichos uno o más elementos elásticos (2200; 2300) están unidos en sus extremos proximales a un eje de control (2203; 2303), en donde el movimiento de dicho eje de control hace que dichos uno o más elementos elásticos (2200; 2300) sean empujados fuera de dicha estructura tubular (2204; 2304) para reanudar la curvatura preformada o retraídos dentro de dicha estructura tubular (2204; 2304);

20 **caracterizado por que** el catéter comprende además:

- 25 - un anillo de control (2205) que envuelve dichos uno o más elementos elásticos (2200), en donde el movimiento de dicho anillo de control (2205) a lo largo de dichos elementos elásticos (2200) controla la medida en que dichos uno o más elementos elásticos reanudan su curvatura preformada, controlando dicho anillo (2205) una cantidad de expansión de los elementos elásticos (2200) cuando los elementos elásticos (2200) y los electrodos son empujados fuera de la estructura tubular (2204; 2304) por el eje de control (2203; 2303); o
 - una varilla de control (2305) dentro de dicho eje de control (2303), en donde el extremo distal de dicha varilla de control (2305) está unido a los extremos distales de dichos uno o más elementos elásticos (2300), en donde retraer dicha varilla de control después de que dichos uno o más elementos elásticos (2300) sean empujados fuera de dicha estructura tubular (2304) hará que dichos uno o más elementos elásticos sobresalgan en su centro.

2. El catéter de la reivindicación 1, en donde se puede ajustar la distancia relativa entre dicho primer conjunto de electrodos (2411) y dicho segundo conjunto de electrodos (2421).

35 3. El catéter de la reivindicación 1 o 2, en donde el extremo distal de dicho catéter está en una configuración para permitir que dicho primer conjunto de electrodos (2411) o dicho segundo conjunto de electrodos (2421) entre en contacto con la pared de la arteria renal en múltiples sitios, en donde dicha configuración, vista desde el extremo distal, tiene un diámetro en el intervalo de 3,5 mm a 20 mm.

40 4. El catéter de la reivindicación 1 o 2 o 3, en donde dicho primer o segundo conjunto de electrodos (2411, 2421) está dispuesto en dicho extremo distal que tiene una configuración que comprende una espiral (2100; 2110) que tiene uno o más bucles.

45 5. El catéter de la reivindicación 4, en donde dicha configuración comprende una pirámide en espiral (2110) con los bucles haciéndose progresivamente más pequeños desde un extremo proximal hasta un extremo distal.

6. El catéter de la reivindicación 4 o 5, en donde la espiral (2100; 2110) comprende uno, 1,5 o dos bucles y en donde hay múltiples electrodos a lo largo de la espiral (2100; 2110), opcionalmente hay 4, 5, 6 u 8 electrodos en la espiral.

50 7. El catéter de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el primer conjunto de electrodos (2411) está adaptado para llevar a cabo el mapeo del nervio renal en la porción distal de la arteria renal y el segundo conjunto de electrodos (2421) está adaptado para llevar a cabo la ablación en la porción proximal de la arteria renal.

55 8. El catéter de la reivindicación 1, en donde el anillo de control (2205) en el extremo proximal de los elementos elásticos (2200) está configurado para enfundar todos los elementos elásticos (2200), estando configurado el anillo de control para ser empujado independientemente hacia arriba o hacia abajo a lo largo de la longitud de los elementos elásticos (2200) para controlar la cantidad de expansión de los elementos elásticos.

60 9. Un sistema para localizar e identificar nervios funcionales que inervan la pared de una arteria, en donde el sistema comprende el dispositivo 101 para el suministro de energía a la pared arterial; una fuente de alimentación (102) para alimentar el dispositivo (101); un sensor (103) para detectar señales de parámetros fisiológicos; un dispositivo (104) para analizar los datos del sensor (103); y un indicador (105) para mostrar los resultados del dispositivo (104), en donde el dispositivo (101) para el suministro de energía comprende un catéter de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

Figura 1

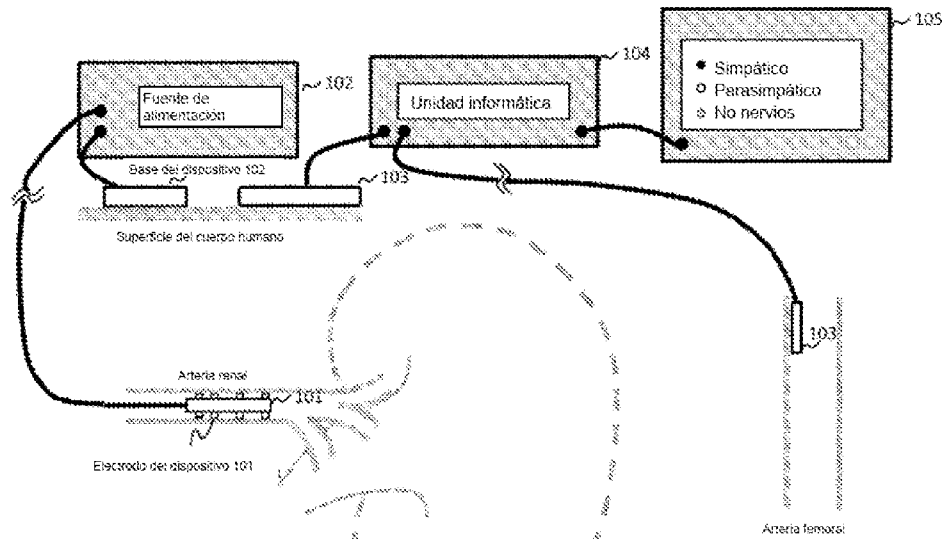


Figura 2

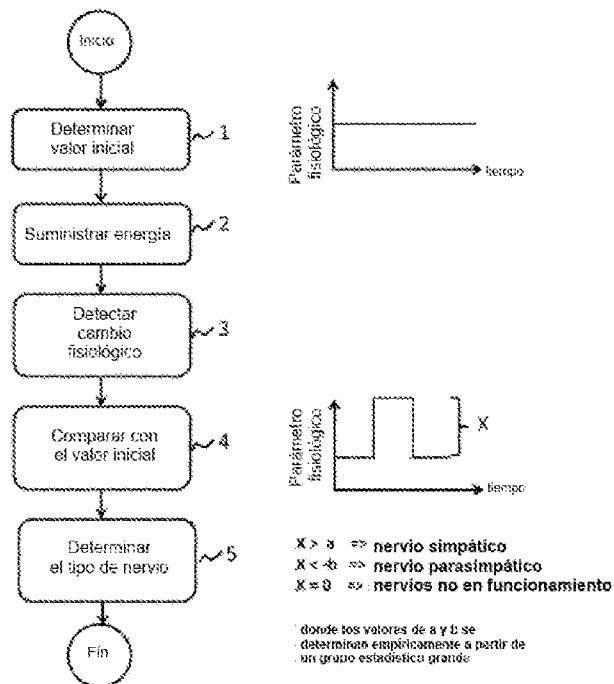


Figura 3A

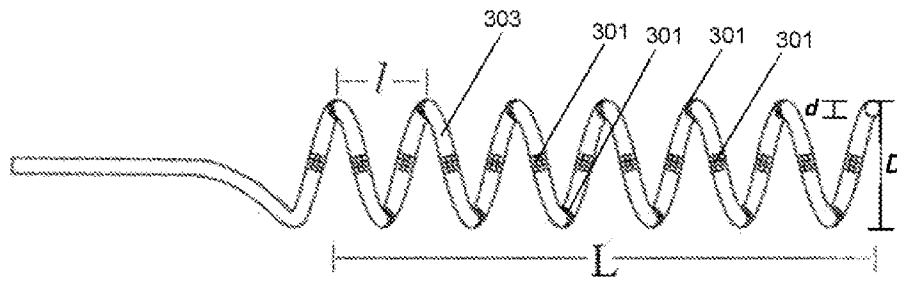


Figura 3B

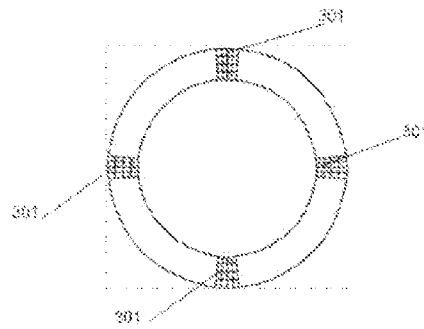


Figura 3C

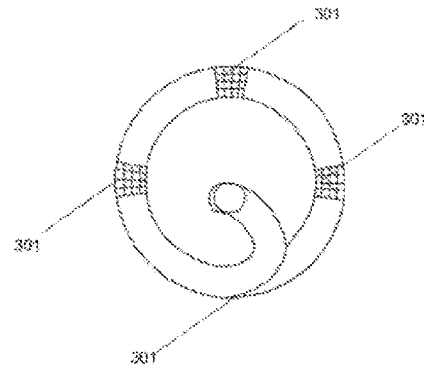


Figura 3D

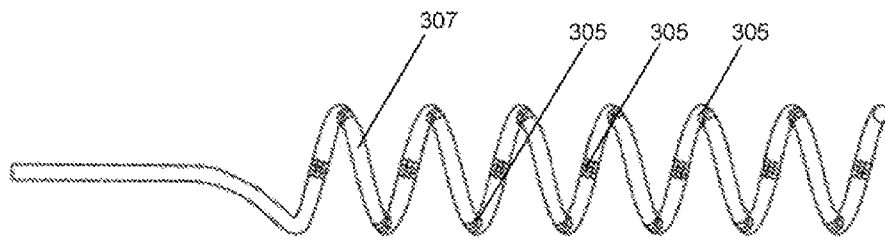


Figura 3E

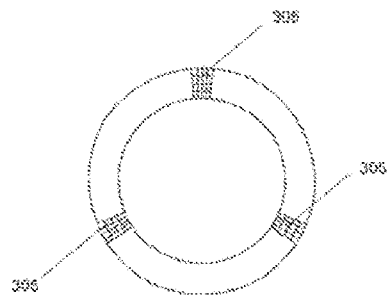


Figura 3F

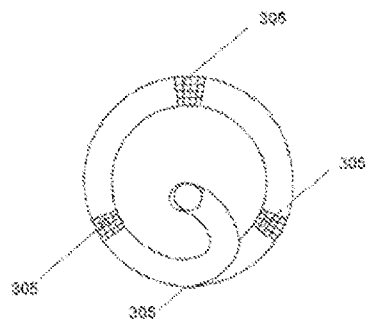


Figura 3G

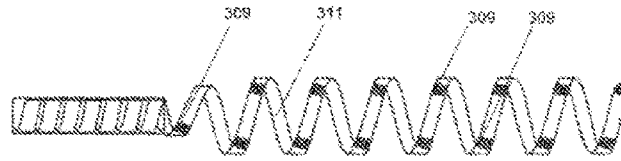


Figura 3H

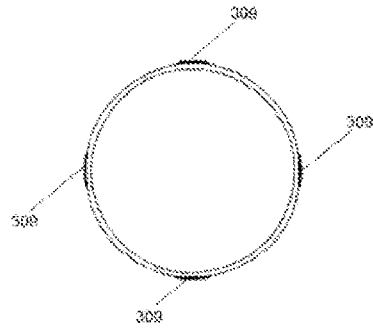


Figura 3I

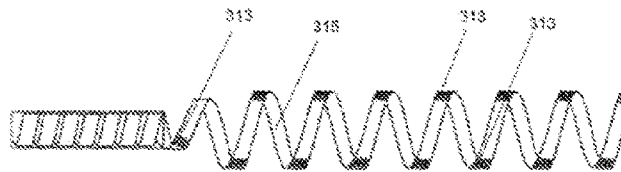


Figura 3J

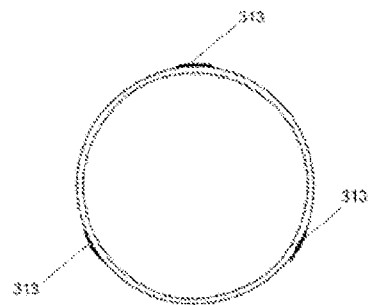


Figura 4A

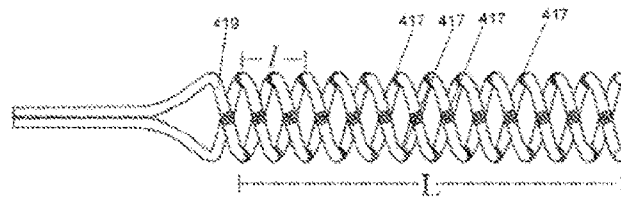


Figura 4B

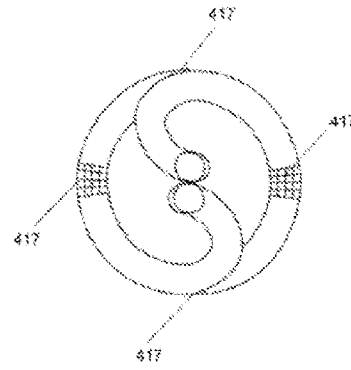


Figura 4C

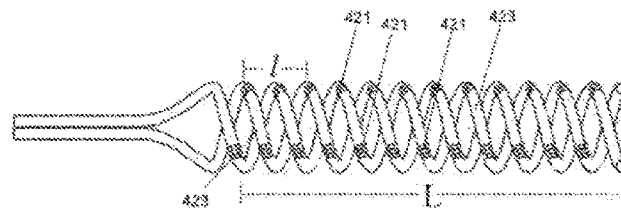


Figura 4D

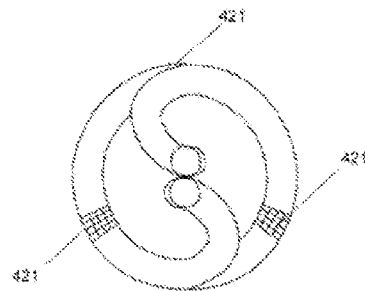


Figura 4E

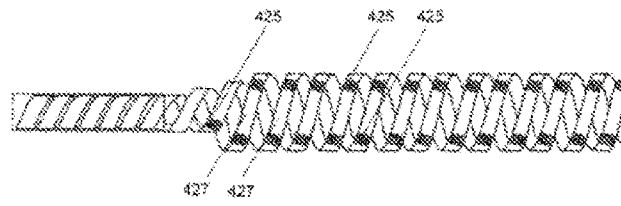


Figura 4F

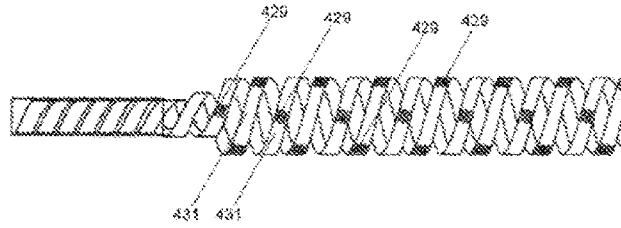


Figura 5A

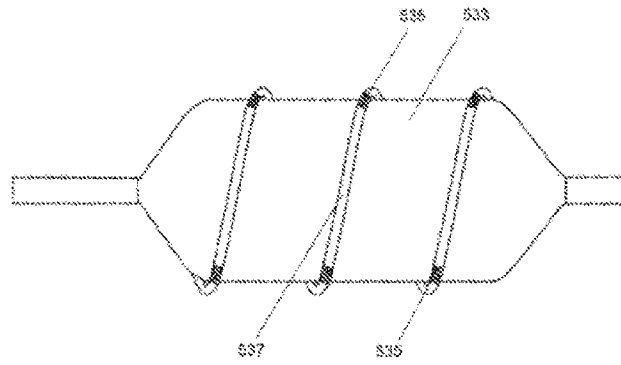


Figura 5B

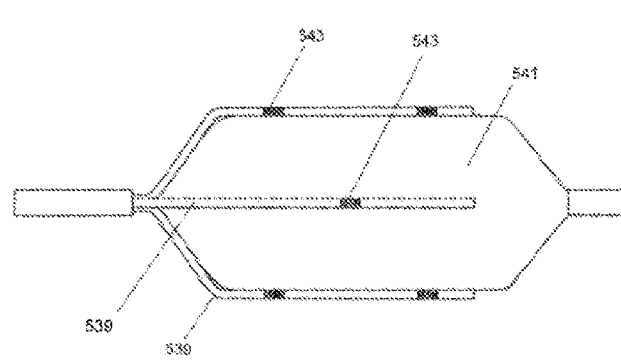


Figura 6A

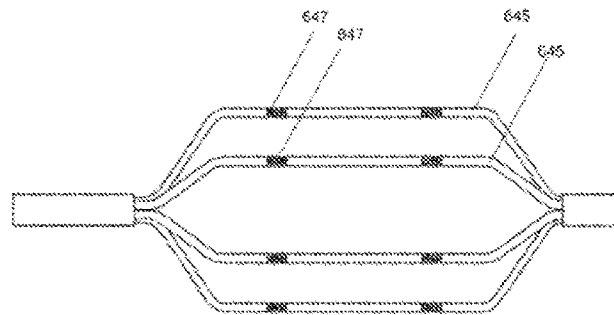


Figura 6B

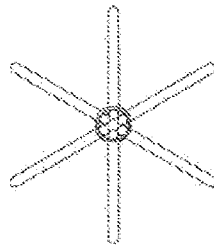


Figura 6C

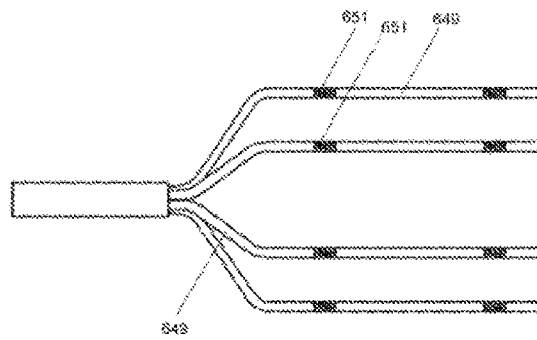


Figura 6D

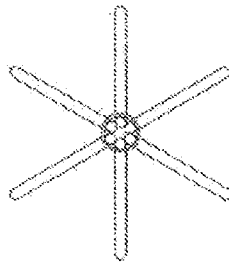


Figura 7A

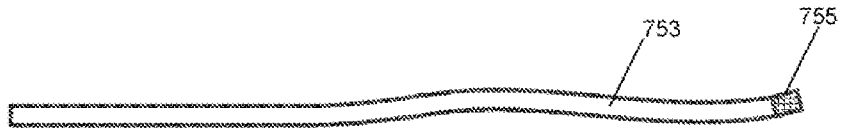


Figura 7B

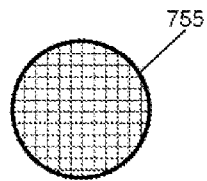


Figura 8

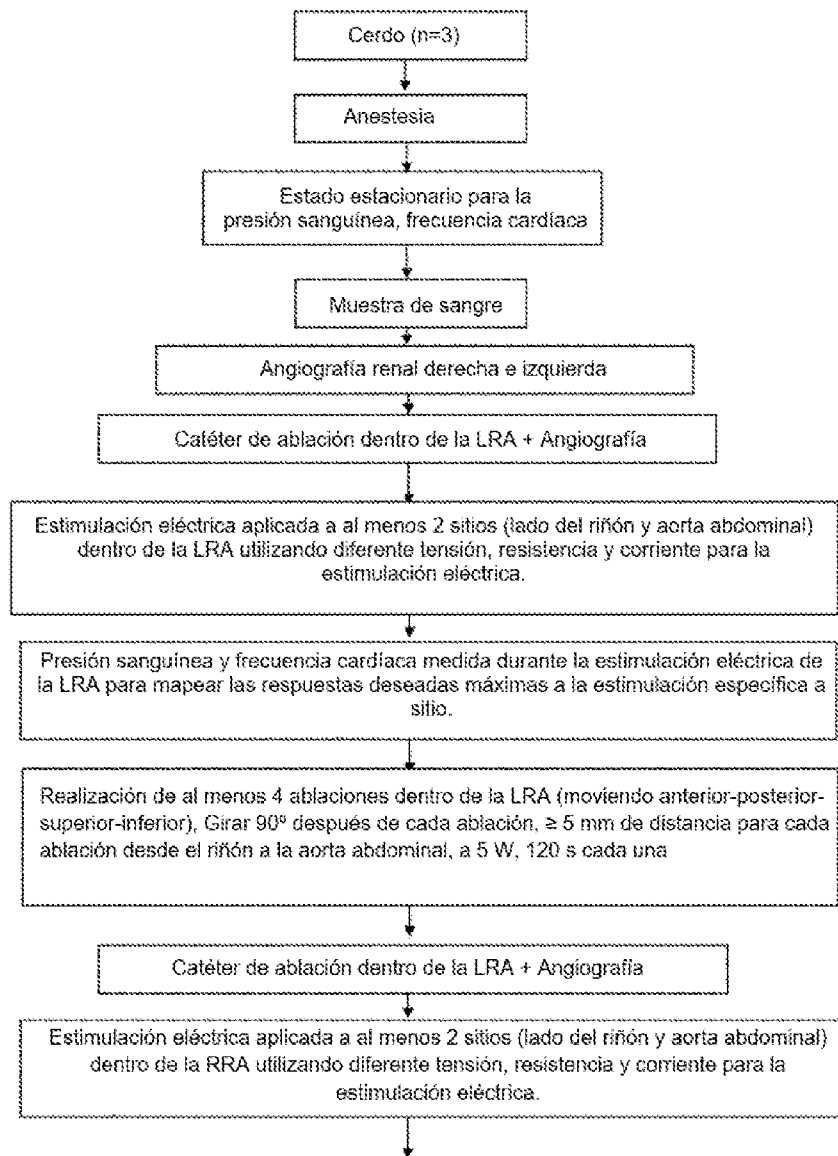


Figura 8 (continuación)

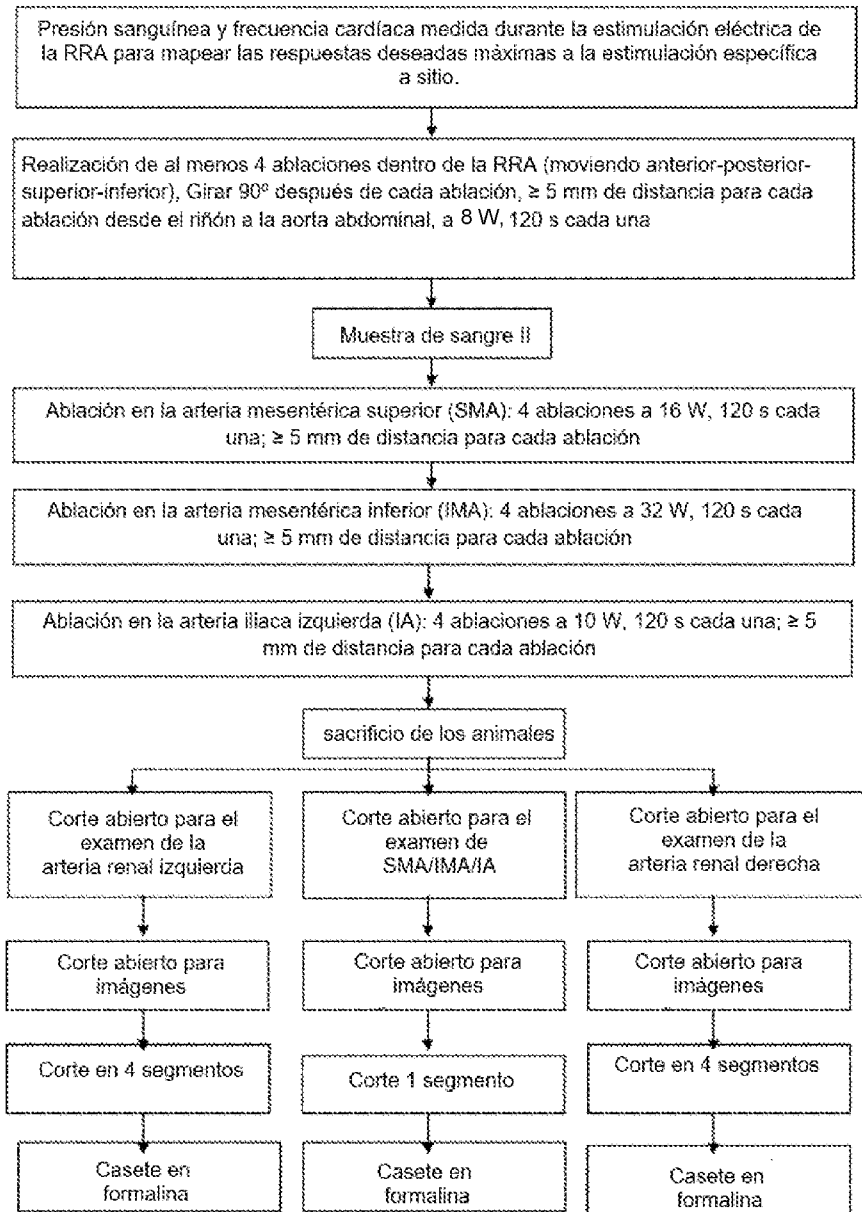


Figura 9A

**Efecto de estimulación en ASP en cerdos
(LRA, n=7)**

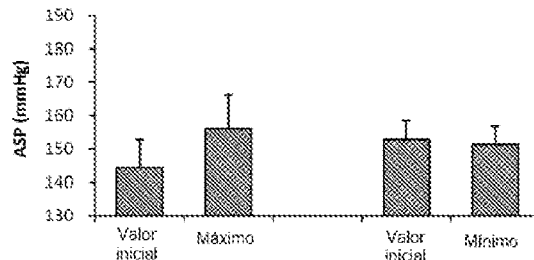


Figura 9B

**Efecto de estimulación en ADP en cerdos
(LRA, n=7)**

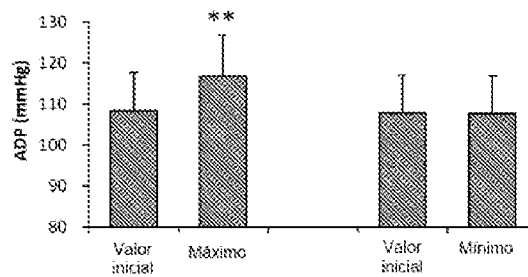


Figura 9C

**Efecto de estimulación en MAP en cerdos
(LRA, n=7)**

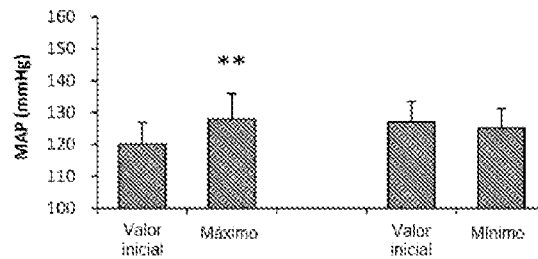


Figura 9D

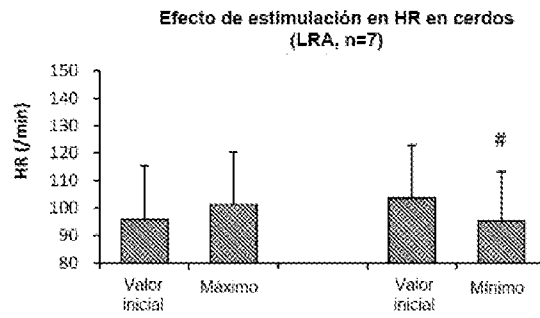


Figura 10A

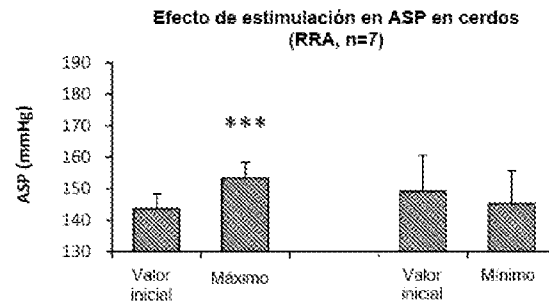


Figura 10B

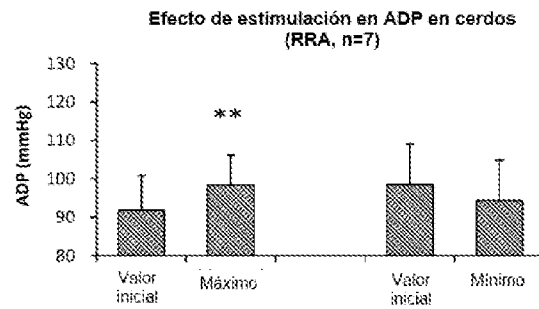


Figura 10C

Efecto de estimulación en MAP en cerdos
(RRA, n=7)

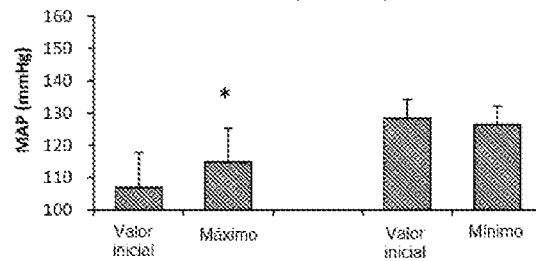


Figura 10D

Efecto de estimulación en HR en cerdos
(RRA, n=7)

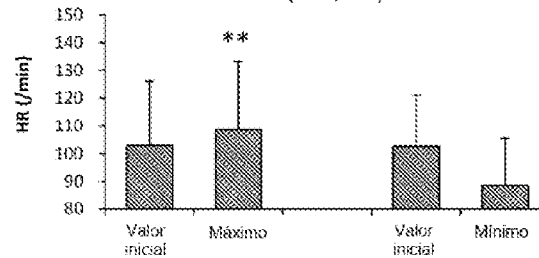


Figura 11

Efecto de estimulación en HR en cerdos
(Puntos de estimulación=8)

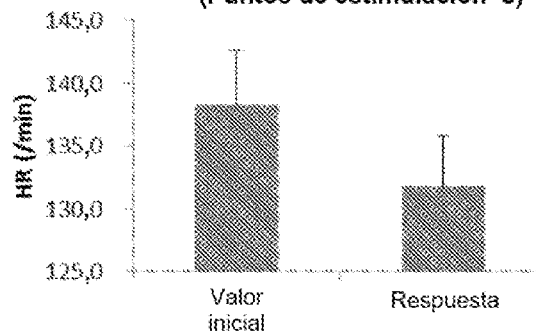


Figura 12A

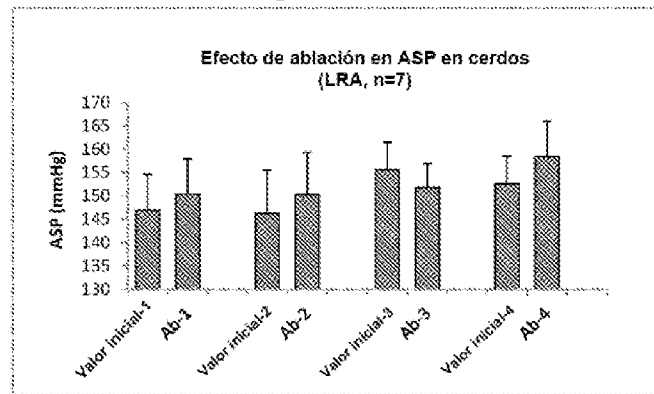


Figura 12B

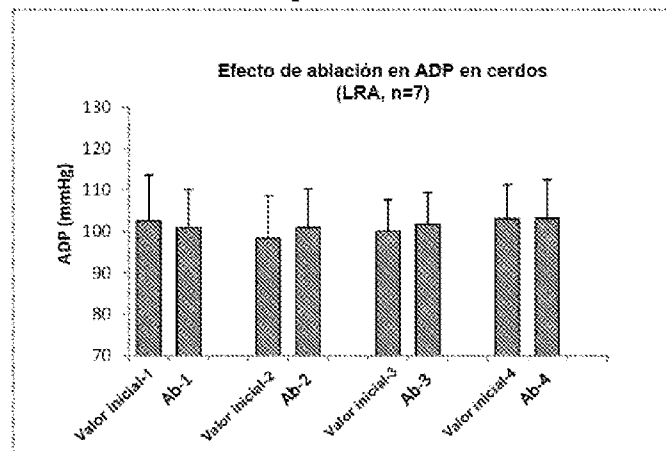


Figura 12C

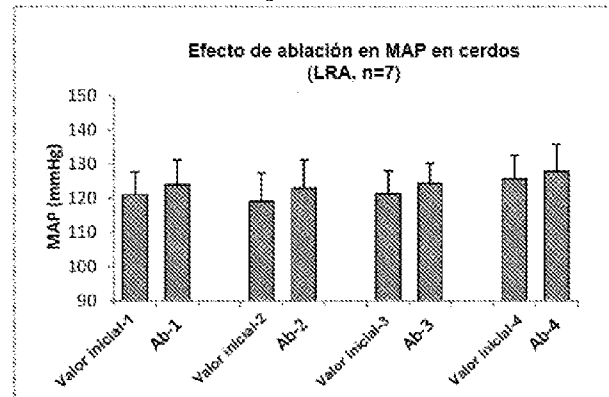


Figura 12D

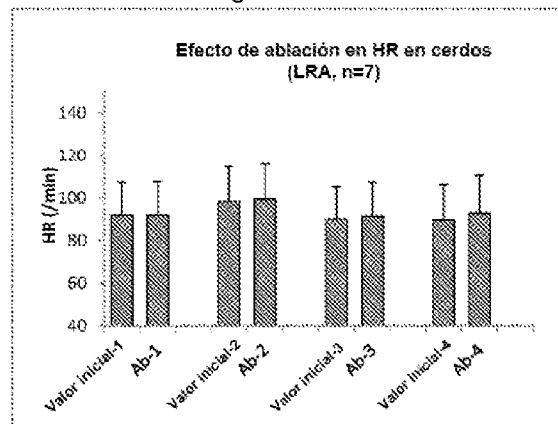


Figura 13A

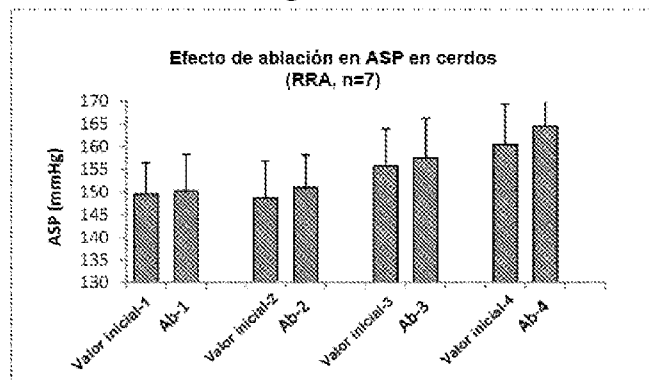


Figura 13B

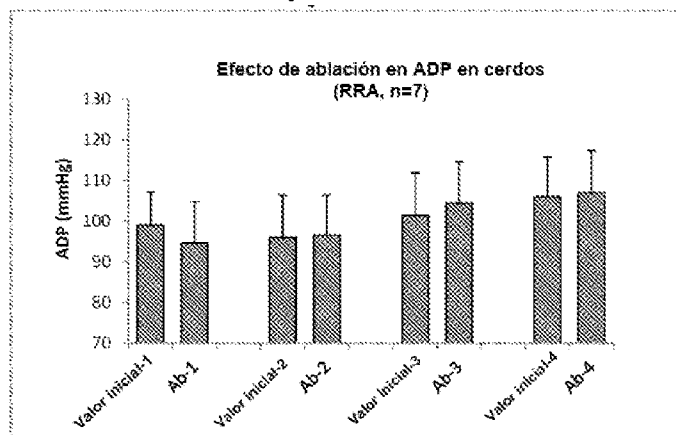


Figura 13C

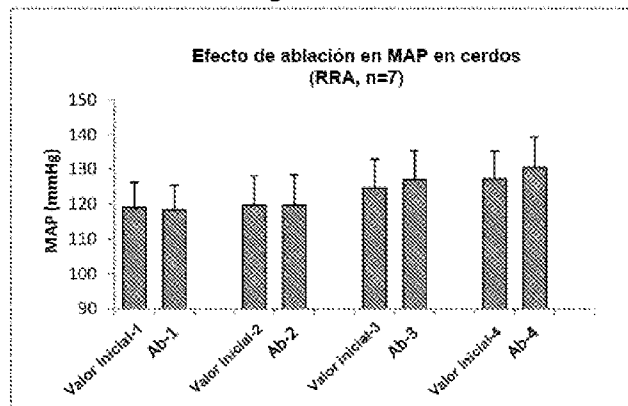


Figura 13D

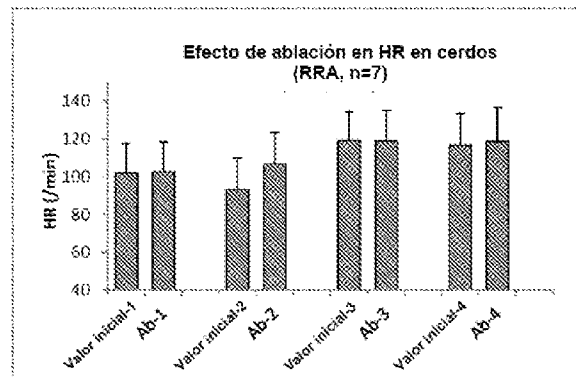


Figura 14

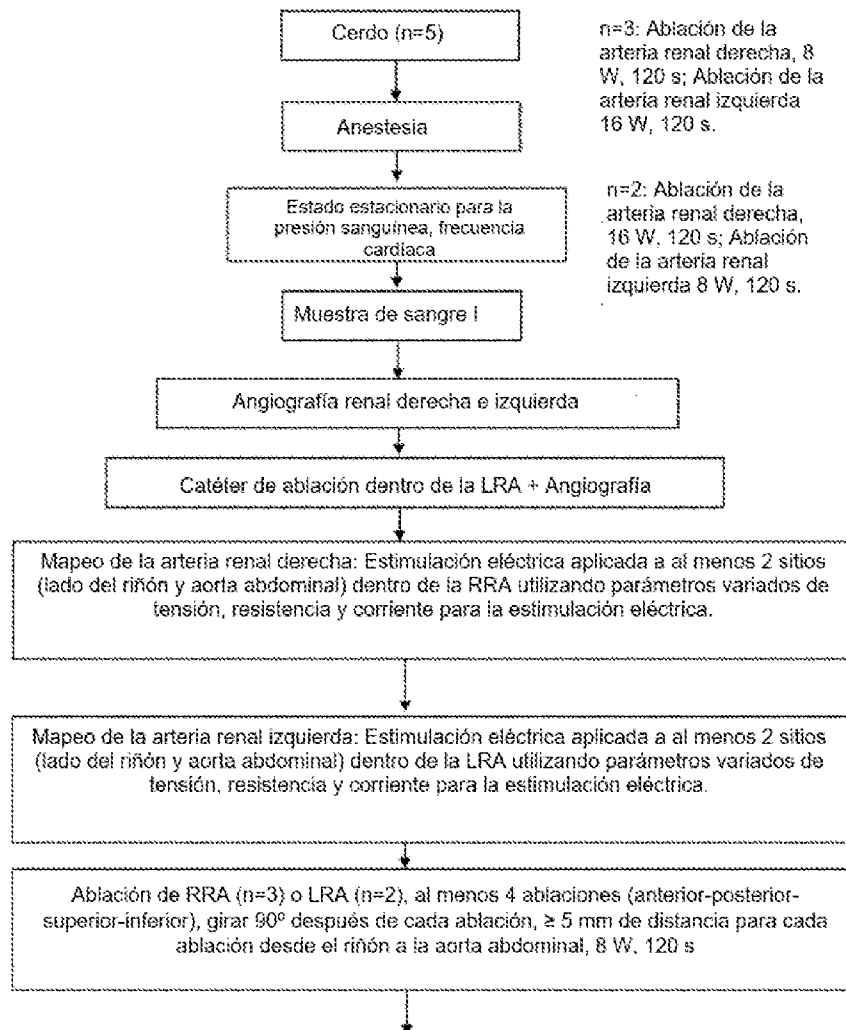


Figura 14 (continuación)

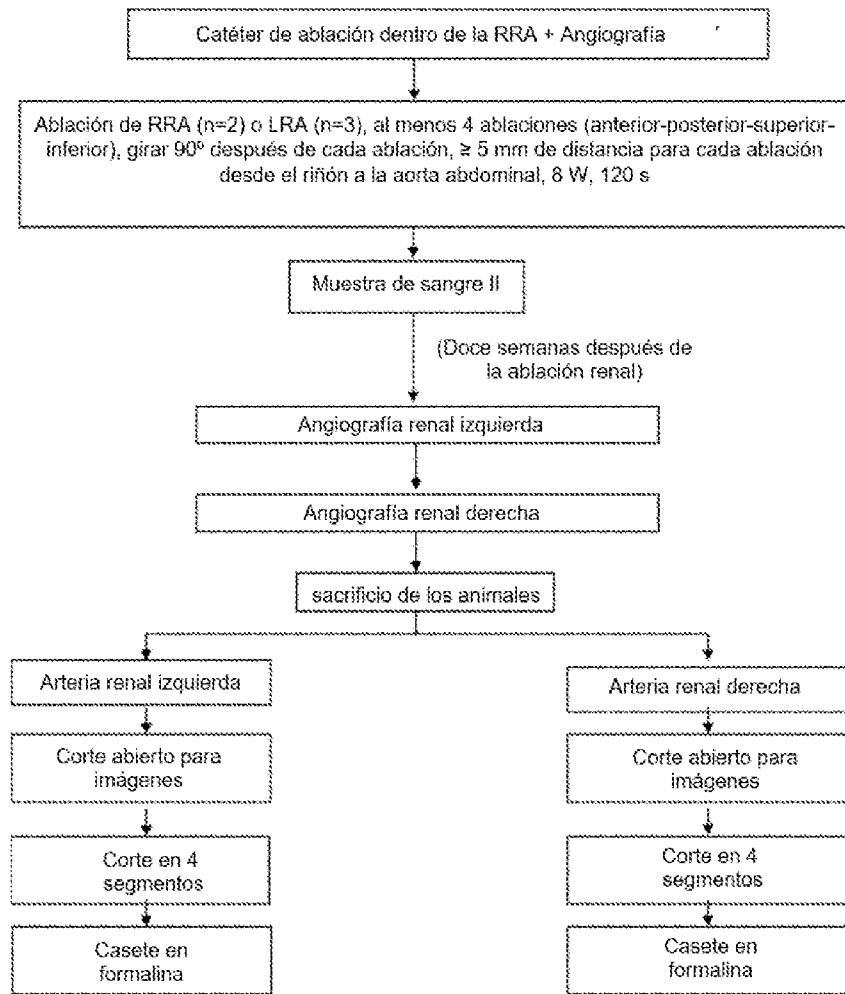
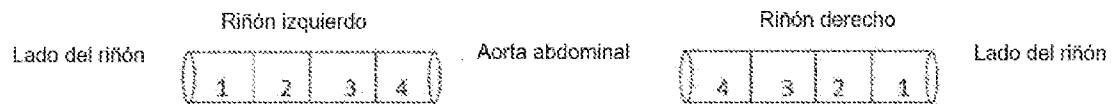


Figura 15



Etiquetado del casete de histología:

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

Figura 16

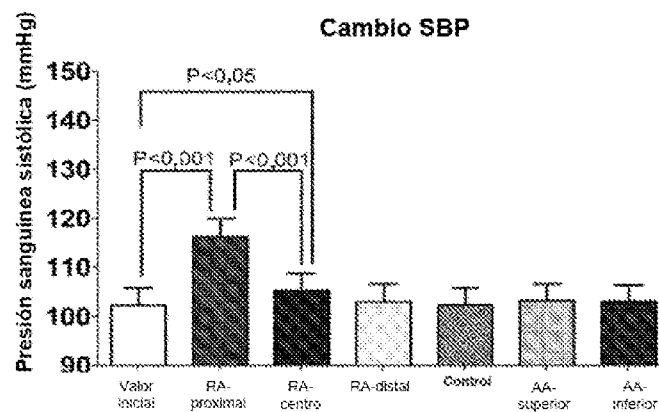


Figura 17A

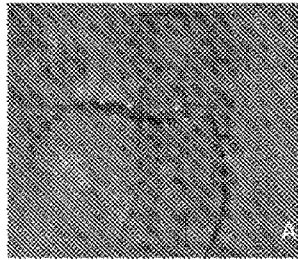


Figura 17B

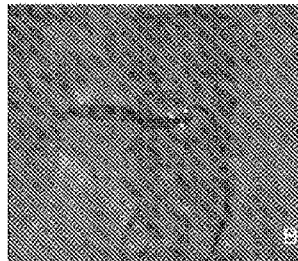


Figura 18A

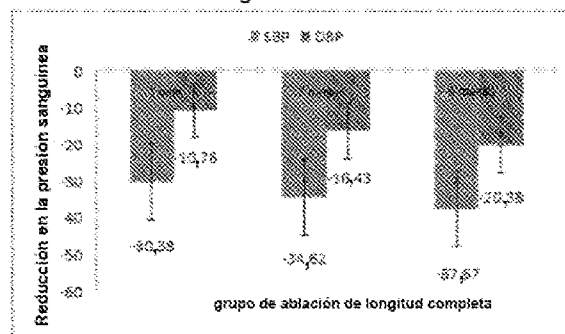


Figura 18B

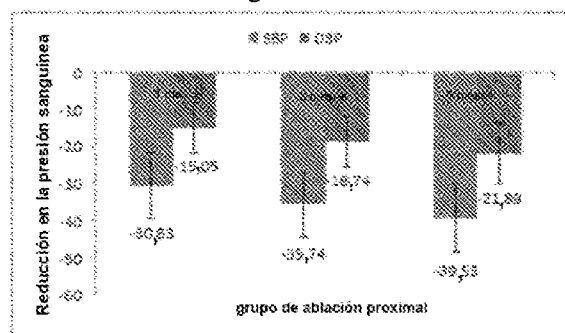


Figura 19A

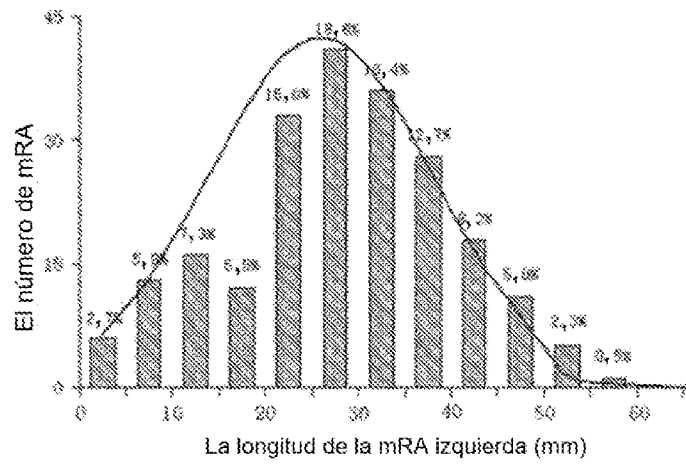


Figura 19B

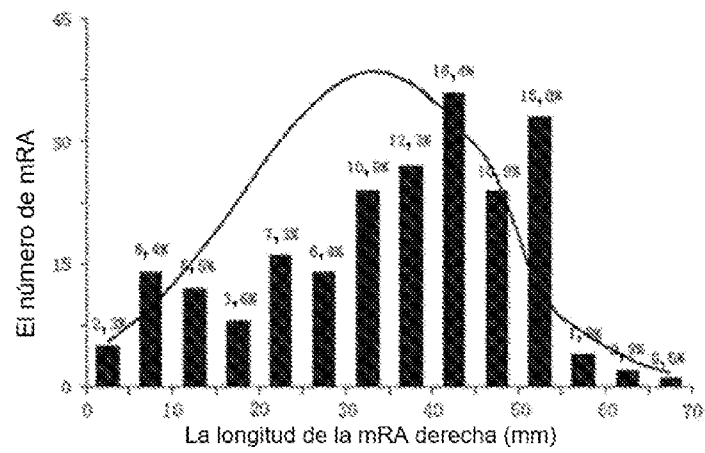


Figura 20A

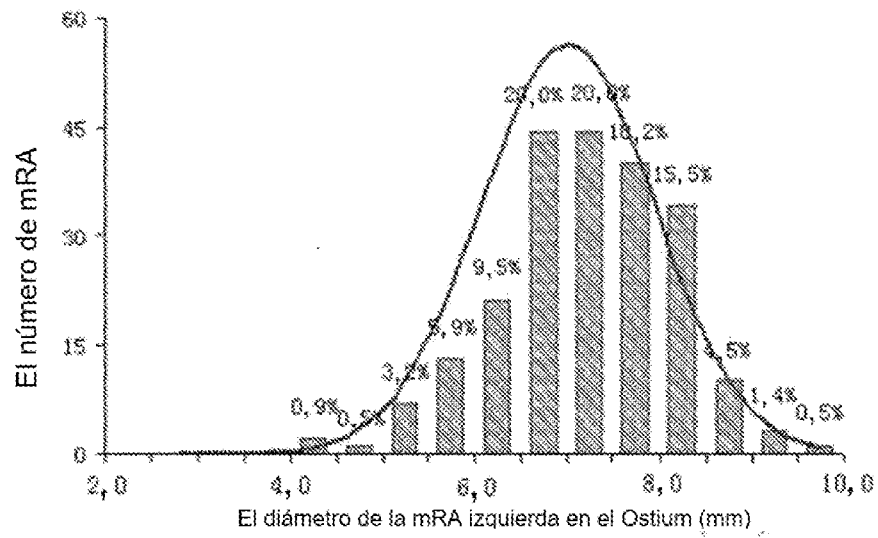


Figura 20B

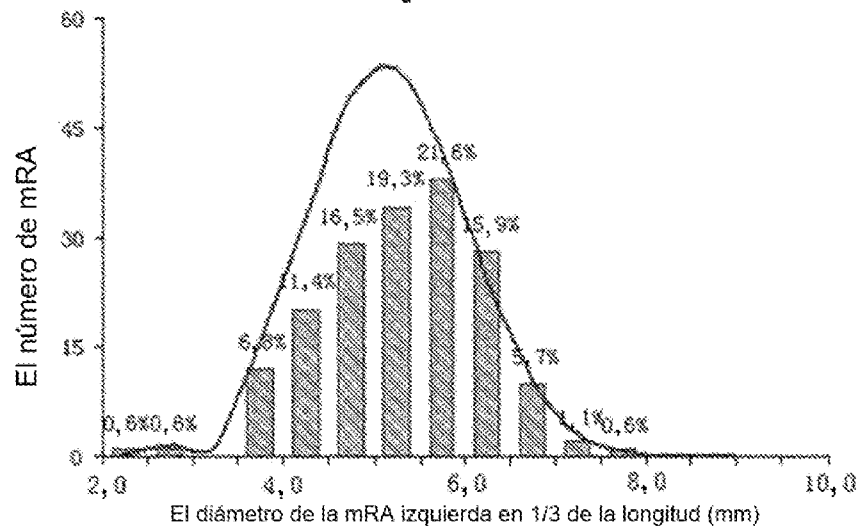


Figura 20C

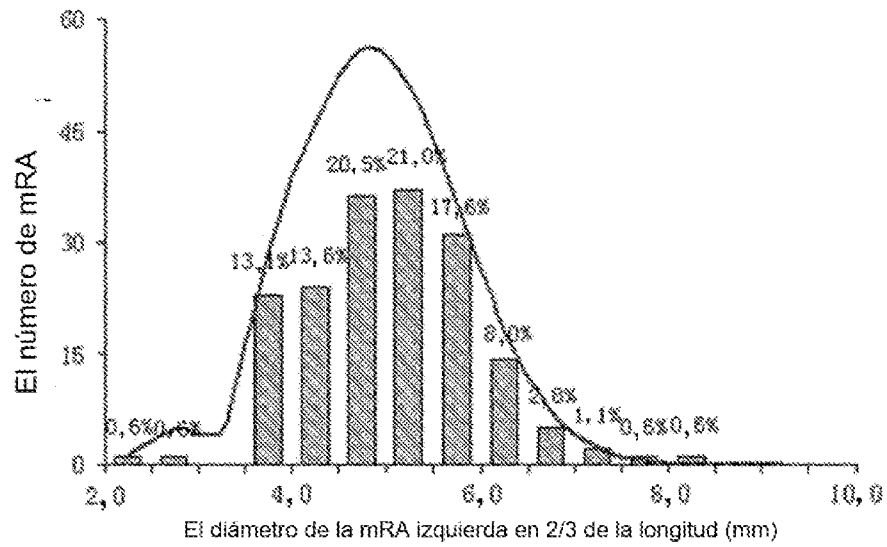


Figura 20D

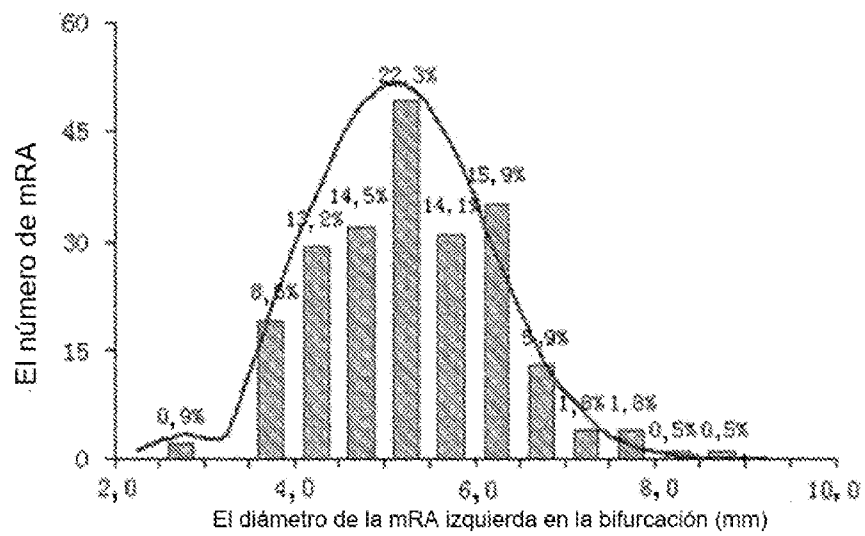


Figura 20E

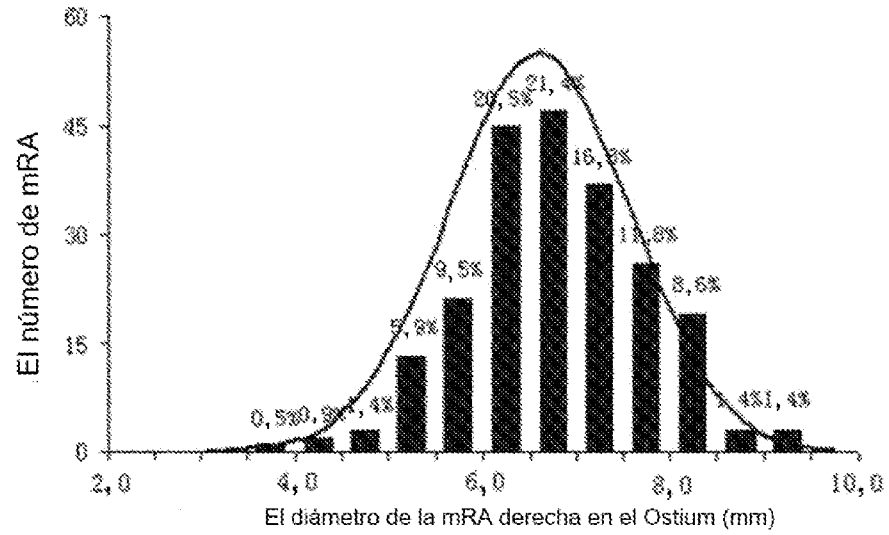


Figura 20F

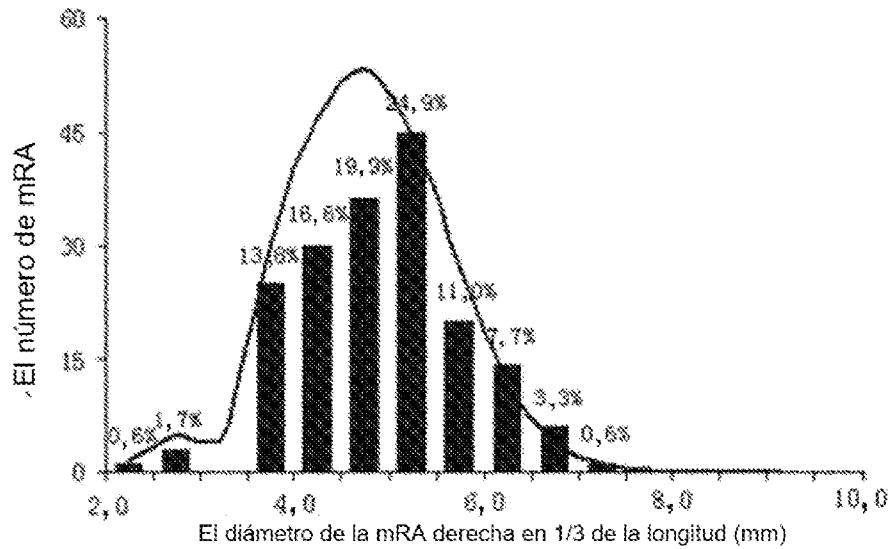


Figura 20G

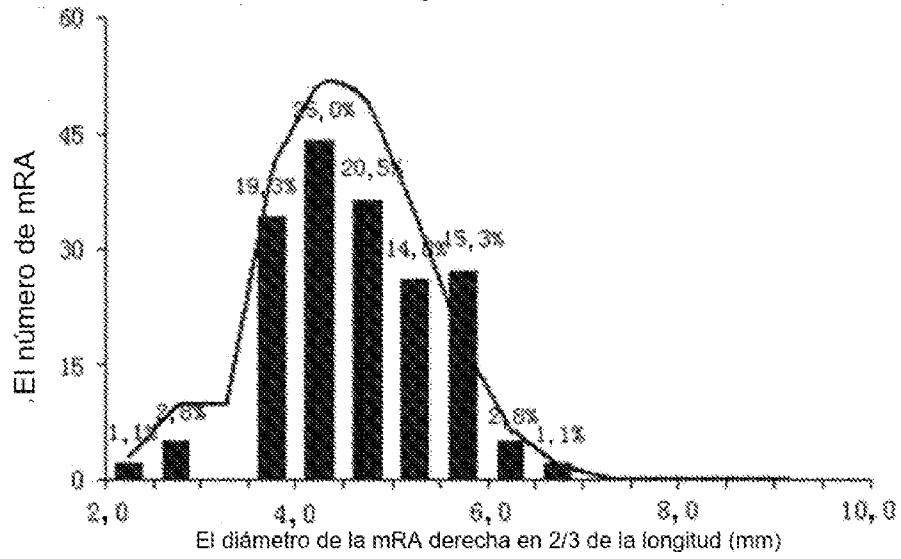


Figura 20H

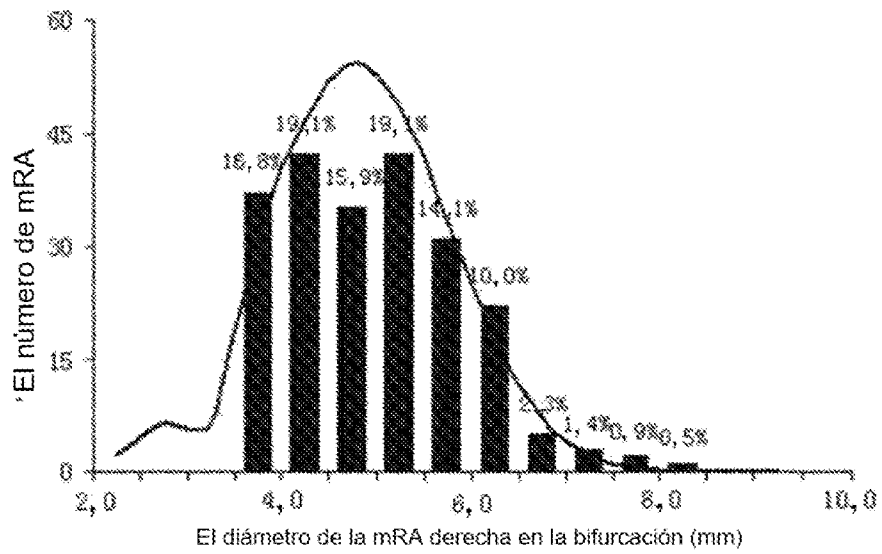


Figura 21A

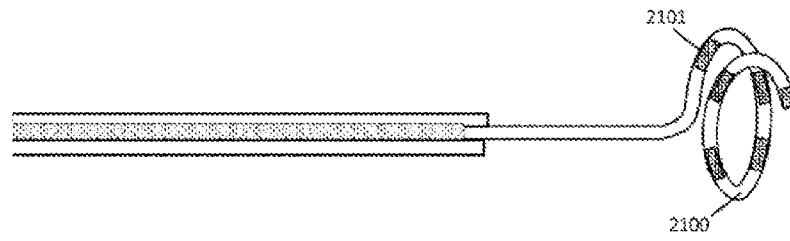


Figura 21B

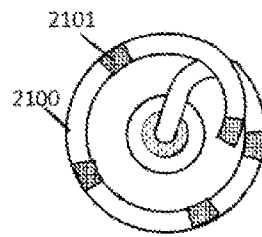


Figura 21C

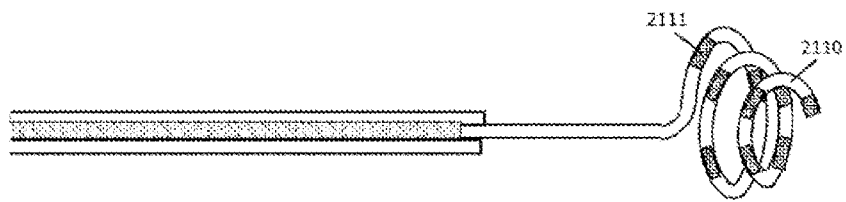


Figura 21D

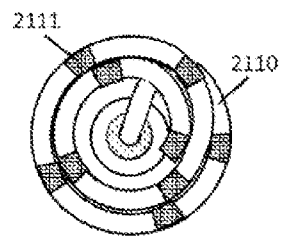


Figura 22A

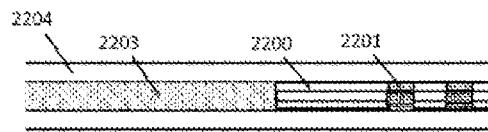


Figura 22B

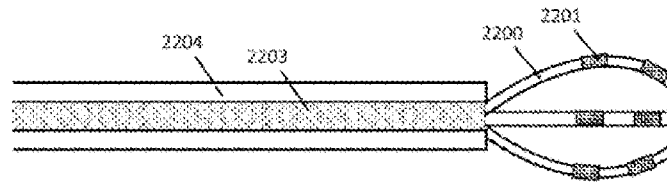


Figura 22C

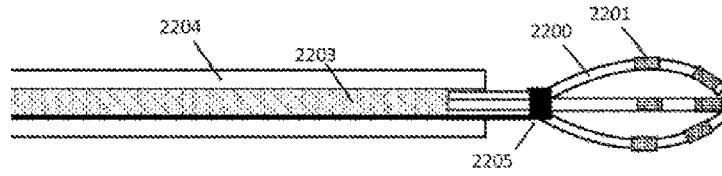


Figura 23A

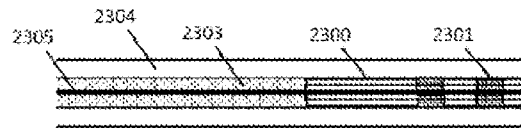


Figura 23B

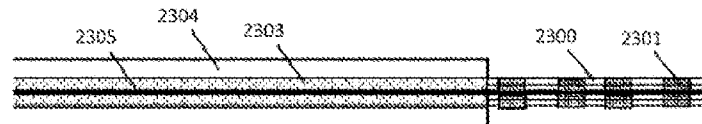


Figura 23C

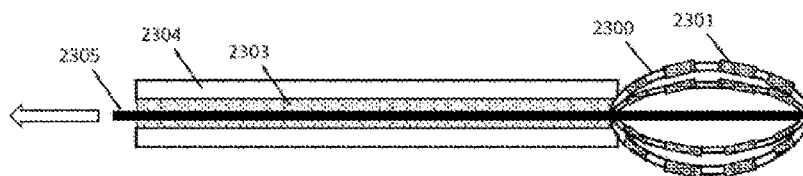


Figura 24

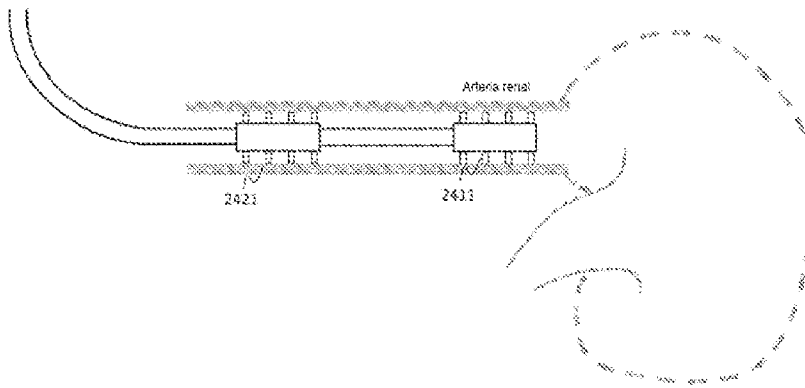


Figura 25

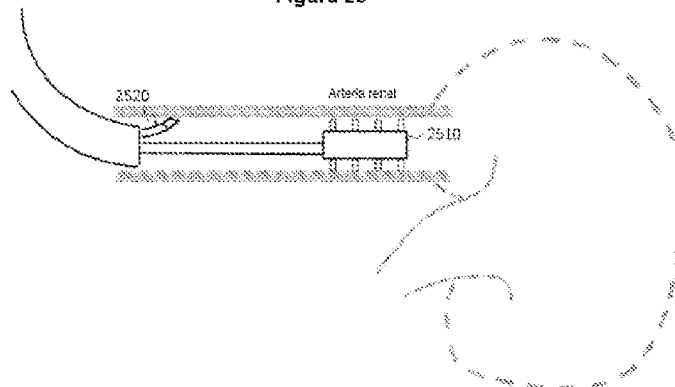


Figura 26

