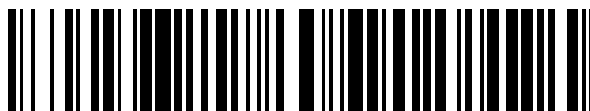


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 763 871**

51 Int. Cl.:

A61B 18/02 (2006.01)

A61B 18/00 (2006.01)

A61B 17/22 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.10.2011** **PCT/US2011/057483**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.05.2012** **WO12058153**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.10.2011** **E 11778763 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2019** **EP 2632364**

54 Título: **Dispositivos crioterapéuticos de neuromodulación**

30 Prioridad:

23.10.2011 US 201113279328
23.10.2011 US 201113279330
23.10.2011 US 201113279327
26.08.2011 US 201161528091 P
23.10.2011 US 201113279316
23.10.2011 US 201113279324
23.10.2011 US 201113279312
12.10.2011 US 201161546510 P
23.10.2011 US 201113279326
23.10.2011 US 201113279321
29.08.2011 US 201161528684 P
26.10.2010 US 406968 P
23.10.2011 US 201113279325

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.06.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

BUCKLEY, NAOMI;
CLARK, BENJAMIN J.;
CUMMINS, MICHAEL;
DONOVAN, DANNY;
GELFAND, MARK;
HUGHES, LUKE;
KELLY, BRIAN;
KELLY, GARY;
KELLY, GRACE;
KELLY, JOHN;
LEUNG, MARK S.;
MCMULLIN, GWENDA;
MULLINS, BARRY;
NAGA, KARUN D.;
NAASH, STEPHEN;
RYBA, ERIC;
SWEENEY, FIACHRA;
TILOTTA, VINCENZO;
WOOLLEY, LANA y
ZARINS, DENISE

74 Agente/Representante:

SÁNCHEZ SILVA, Jesús Eladio

ES 2 763 871 T3

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

DESCRIPCIÓN

Dispositivos crioterapéuticos de neuromodulación

5 Campo técnico

La presente tecnología se refiere generalmente a dispositivos crioterapéuticos. En particular, varias modalidades se dirigen a dispositivos crioterapéuticos para la neuromodulación intravascular de acuerdo con la reivindicación independiente 1; las modalidades preferidas se describen en las reivindicaciones dependientes.

10

Antecedentes

15

El sistema nervioso simpático (SNS) es un sistema de control corporal principalmente involuntario que típicamente se asocia con respuestas al estrés. Las fibras del SNS inervan el tejido en casi todos los sistemas de órganos del cuerpo humano y pueden afectar características como el diámetro de la pupila, la motilidad intestinal y la excreción urinaria. Dicha regulación puede tener una utilidad adaptativa para mantener la homeostasis o para preparar el cuerpo para una respuesta rápida a los factores ambientales. La activación crónica del SNS, sin embargo, es una mala respuesta adaptativa común que puede impulsar la progresión de muchos estados de enfermedad. La activación excesiva del SNS renal en particular se ha identificado, experimentalmente y en humanos, como un contribuyente probable a la fisiopatología compleja de la hipertensión, los estados de sobrecarga de volumen (la insuficiencia cardíaca) y la enfermedad renal progresiva. Por ejemplo, la dilución de radiotrazadores ha demostrado un aumento de las tasas de liberación de norepinefrina (NE) renal en pacientes con hipertensión esencial.

20

25

La hiperactividad del nervio simpático cardiorrenal puede ser particularmente pronunciada en pacientes con insuficiencia cardíaca. Por ejemplo, en estos pacientes a menudo se encuentra un exceso de NE exagerado desde el corazón y los riñones hasta el plasma. La activación aumentada del SNS comúnmente caracteriza tanto la enfermedad renal crónica como en la etapa terminal. En pacientes con enfermedad renal en etapa terminal se ha demostrado que los niveles plasmáticos de NE por encima de la media son predictivos de enfermedades cardiovasculares y varias causas de muerte. Esto también es cierto para los pacientes que sufren de nefropatía diabética o de contraste. La evidencia sugiere que las señales aferentes sensoriales que se originan en los riñones enfermos son las principales contribuyentes para iniciar y mantener una descarga simpática central elevada.

30

35

Los nervios simpáticos hacia los riñones terminan en los vasos sanguíneos, el aparato yuxtaglomerular y los túbulos renales. La estimulación de los nervios simpáticos renales puede causar un aumento de liberación de renina, un aumento de reabsorción de sodio (Na^+) y una reducción del flujo de sangre renal. Estos componentes de la regulación neural de la función renal se estimulan considerablemente en estados de enfermedad caracterizados por un tono simpático aumentado y probablemente contribuyen al aumento de la presión arterial en pacientes hipertensos. La reducción del flujo de sangre renal y la tasa de filtración glomerular como resultado de la estimulación eferente simpática renal es probablemente la piedra angular de la pérdida de la función renal en el síndrome cardiorrenal (es decir, la disfunción renal como una complicación progresiva de la insuficiencia cardíaca crónica). Las estrategias farmacológicas para contrarrestar las consecuencias de la estimulación simpática eferente renal incluyen fármacos simpaticolíticos de acción central, los bloqueadores beta (destinados a reducir la liberación de renina), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores de los receptores (destinados a bloquear la acción de la angiotensina II y la activación de la aldosterona como consecuencia de la liberación de renina) y diuréticos (destinados a contrarrestar la retención de sodio y agua mediada por el simpático renal). Sin embargo, estas estrategias farmacológicas tienen limitaciones significativas que incluyen la eficacia limitada, problemas de cumplimiento, efectos secundarios y otros. En consecuencia, existe una fuerte necesidad de la salud pública de estrategias de tratamiento alternativas.

40

45

El documento US 6.468.297 B1 se refiere a intervenciones intravasculares mejoradas criogénicamente.

50

Breve descripción de los dibujos

Muchos aspectos de la presente descripción se pueden entender mejor con referencia a los siguientes dibujos. Los componentes en los dibujos no están necesariamente a escala. En cambio, se hace énfasis en ilustrar claramente los principios de la presente descripción. Además, los componentes se pueden mostrar como transparentes en ciertas vistas solo por claridad de ilustración y no para indicar que el componente que se ilustra es necesariamente transparente.

55

La Figura 1 ilustra un sistema crioterapéutico de acuerdo con una modalidad de la presente tecnología.

La Figura 2A es una vista en sección transversal ampliada que ilustra una modalidad de una porción distal de un tubo de inserción y un conjunto de enfriamiento en un estado de entrega (por ejemplo, configuración de perfil reducido o colapsada) de acuerdo con una modalidad de la presente tecnología.

60

La Figura 2B es una vista en sección transversal ampliada del conjunto de enfriamiento de la Figura 2A en un estado desplegado (por ejemplo, configuración expandida).

Las Figuras 2C y 2D son vistas lateral y posterior en sección transversal ampliadas de un conjunto de enfriamiento que se configura de acuerdo con otra modalidad de la presente tecnología.

65

La Figura 2E es una vista en sección transversal ampliada de porciones proximales y distales de un dispositivo crioterapéutico que se configura de acuerdo con aún otra modalidad más de la presente tecnología.

- La Figura 3A ilustra la modulación criogénica de los nervios renales con un sistema crioterapéutico de acuerdo con una modalidad de la tecnología.
- La Figura 3B es un diagrama de bloques que ilustra un método de modulación criogénica de los nervios renales de acuerdo con cualquier modalidad de la presente tecnología.
- 5 Las Figuras 4A y 4B son vistas en sección transversal ampliadas de dispositivos crioterapéuticos que tienen porciones de extremo distal escalonadas que se configuran de acuerdo con modalidades de la presente tecnología.
- La Figura 5A es una vista parcialmente esquemática de un sistema crioterapéutico que se configura de acuerdo con otra modalidad de la presente tecnología.
- 10 La Figura 5B es una vista en sección transversal ampliada de una porción distal de un tubo de inserción y un conjunto de enfriamiento en un estado desplegado de acuerdo con una modalidad de la presente tecnología.
- La Figura 6A es una vista en planta que ilustra un conjunto de preenfriamiento que se configura de acuerdo con una modalidad de la presente tecnología.
- La Figura 6B es una vista en sección transversal que ilustra el conjunto de preenfriamiento de la Figura 6A.
- 15 La Figura 7 es una vista en sección transversal que ilustra un conjunto de preenfriamiento que tiene una válvula que se configura de acuerdo con una modalidad de la presente tecnología.
- La Figura 8A es una vista en sección transversal que ilustra un conjunto de preenfriamiento que tiene un separador de flujo que se configura de acuerdo con una modalidad de la presente tecnología.
- La Figura 8B es una vista en sección transversal que ilustra el conjunto de preenfriamiento de la Figura 8A.
- 20 La Figura 9A es una vista en sección transversal que ilustra un conjunto de preenfriamiento que tiene un separador de flujo configurado de acuerdo con otra modalidad de la presente tecnología.
- La Figura 9B es una vista en sección transversal que ilustra el conjunto de preenfriamiento de la Figura 9A.
- La Figura 10 es una vista parcialmente esquemática que ilustra un miembro tubular de un conjunto de preenfriamiento que se enrolla alrededor de un portal de descarga dentro de un mango que se configura de acuerdo con una modalidad de la presente tecnología.
- 25 La Figura 11 es una vista parcialmente esquemática que ilustra un miembro tubular de un conjunto de preenfriamiento que se enrolla junto a un portal de descarga dentro de un mango que se configura de acuerdo con una modalidad de la presente tecnología.
- La Figura 12 es una vista en sección transversal que ilustra un conjunto de enfriamiento que tiene tubos de suministro con porciones distales en ángulo que se configura de acuerdo con una modalidad de la presente tecnología.
- 30 La Figura 13 es una vista en sección transversal que ilustra un conjunto de enfriamiento que tiene un tubo de suministro con una porción helicoidal que se envuelve alrededor de un pasaje de descarga que se configura de acuerdo con una modalidad de la presente tecnología.
- La Figura 14 es una vista en sección transversal que ilustra un conjunto de enfriamiento que tiene un tubo de suministro con una porción helicoidal que se envuelve alrededor de un pasaje de escape que se configura de acuerdo con otra modalidad de la presente tecnología.
- 35 La Figura 15A es una vista en sección transversal que ilustra un conjunto de enfriamiento que tiene un balón interno con orificios del balón interno que se configura de acuerdo con una modalidad de la presente tecnología.
- La Figura 15B es una vista en sección transversal que ilustra el conjunto de enfriamiento de la Figura 15A.
- La Figura 16A es una vista en sección transversal que ilustra un conjunto de enfriamiento que tiene un balón interno con orificios del balón interno y un balón externo con una porción helicoidal elevada que se configura de acuerdo con una modalidad de la presente tecnología.
- 40 La Figura 16B es una vista en sección transversal que ilustra el conjunto de enfriamiento de la Figura 16A.
- La Figura 17A es una vista en sección transversal que ilustra un conjunto de enfriamiento que tiene miembros alargados térmicamente aislantes que se configuran de acuerdo con una modalidad de la presente tecnología.
- 45 La Figura 17B es una vista en sección transversal que ilustra el conjunto de enfriamiento de la Figura 17A.
- La Figura 18A es una vista en sección transversal que ilustra un conjunto de enfriamiento que tiene miembros alargados, térmicamente aislantes que se configuran de acuerdo con otra modalidad de la presente tecnología.
- La Figura 18B es una vista en sección transversal que ilustra el conjunto de enfriamiento de la Figura 18A.
- La Figura 19A es una vista de perfil que ilustra un conjunto de enfriamiento que tiene un miembro helicoidal térmicamente aislante que se configura de acuerdo con una modalidad de la presente tecnología.
- 50 Las Figuras 19B y 19C son vistas en sección transversal que ilustran el conjunto de enfriamiento de la Figura 19A.
- La Figura 20A es una vista de perfil que ilustra un conjunto de enfriamiento que tiene un miembro térmicamente aislante que se asemeja a un doble helicoide entrelazado que se configura de acuerdo con una modalidad de la presente tecnología.
- 55 Las Figuras 20B y 20C son vistas en sección transversal que ilustran el conjunto de enfriamiento de la Figura 20A.
- La Figura 21A es una vista en sección transversal que ilustra un conjunto de enfriamiento que tiene miembros alargados, térmicamente aislantes, móviles dentro de un balón que se configura de acuerdo con otra modalidad de la presente tecnología.
- La Figura 21B es una vista en sección transversal que ilustra el conjunto de enfriamiento de la Figura 21A.
- 60 La Figura 21C es una vista en sección transversal que ilustra el conjunto de enfriamiento de la Figura 21A en un estado de entrega dentro de una funda de entrega.
- La Figura 22A es una vista en sección transversal que ilustra un conjunto de enfriamiento que tiene miembros alargados, térmicamente aislantes, móviles dentro de un balón que se configura de acuerdo con una modalidad de la presente tecnología.
- 65 La Figura 22B es una vista en sección transversal que ilustra el conjunto de enfriamiento de la Figura 22A.

- La Figura 23A es una vista de perfil que ilustra un conjunto de enfriamiento que tiene múltiples balones parcialmente circunferenciales que se configura de acuerdo con una modalidad de la presente tecnología.
- La Figura 23B es una vista isométrica que ilustra el conjunto de enfriamiento de la Figura 23A.
- La Figura 24A es una vista de perfil que ilustra un conjunto de enfriamiento que tiene múltiples balones parcialmente circunferenciales que se configuran de acuerdo con otra modalidad de la presente tecnología.
- La Figura 24B es una vista isométrica que ilustra el conjunto de enfriamiento de la Figura 24A.
- La Figura 25 es una vista de perfil que ilustra un conjunto de enfriamiento que tiene una ranura helicoidal que se configura de acuerdo con una modalidad de la presente tecnología.
- La Figura 26 es una vista de perfil que ilustra un conjunto de enfriamiento que tiene ranuras separadas que se configura de acuerdo con una modalidad de la presente tecnología.
- La Figura 27A es una vista de perfil que ilustra un conjunto de enfriamiento que tiene ranuras separadas que se configura de acuerdo con otra modalidad de la presente tecnología.
- La Figura 27B es una vista en sección transversal que ilustra el conjunto de enfriamiento de la Figura 27A.
- La Figura 28 es una vista isométrica que ilustra el conjunto de enfriamiento de la Figura 27A.
- La Figura 29 es una vista de perfil que ilustra un conjunto de enfriamiento que tiene protuberancias separadas que se configura de acuerdo con una modalidad de la presente tecnología.
- La Figura 29 es una vista de perfil que ilustra un conjunto de enfriamiento que tiene un balón helicoidal envuelto alrededor de un pasaje de descarga que se configura de acuerdo con una modalidad de la presente tecnología.
- La Figura 30 es una vista de perfil que ilustra un conjunto de enfriamiento que tiene un balón helicoidal envuelto alrededor de un lumen de suministro que se configura de acuerdo con una modalidad de la presente tecnología.
- La Figura 31 es una vista de perfil que ilustra un conjunto de enfriamiento que tiene un balón helicoidal envuelto alrededor de un lumen de suministro que se configura de acuerdo con otra modalidad de la presente tecnología.
- La Figura 32A es una vista de perfil que ilustra un conjunto de enfriamiento que tiene un miembro de conformación con una memoria de forma que se configura de acuerdo con una modalidad de la presente tecnología.
- La Figura 32B es una vista en sección transversal que ilustra el conjunto de enfriamiento de la Figura 32A.
- La Figura 33A es una vista de perfil que ilustra un conjunto de enfriamiento que tiene un balón que se curva a lo largo de su longitud que se configura de acuerdo con una modalidad de la presente tecnología.
- Las Figuras 33B y 33C son vistas en sección transversal que ilustran el conjunto de enfriamiento de la Figura 33A.
- La Figura 33D es una vista en sección transversal que ilustra el conjunto de enfriamiento de la Figura 33A en un estado de entrega dentro de una funda de entrega.
- La Figura 34 es una vista en sección transversal que ilustra un conjunto de enfriamiento que tiene un balón que se curva a lo largo de su longitud que se configura de acuerdo con otra modalidad de la presente tecnología.
- La Figura 35A es una vista de perfil que ilustra un conjunto de enfriamiento que tiene un balón que tiene una porción longitudinal restringida que se configura de acuerdo con una modalidad de la presente tecnología.
- La Figura 35B es una vista en sección transversal que ilustra el conjunto de enfriamiento de la Figura 35A.
- La Figura 36 es una vista en sección transversal que ilustra un conjunto de enfriamiento que tiene un balón que tiene una porción longitudinal restringida que se configura de acuerdo con otra modalidad de la presente tecnología.
- La Figura 37 es una vista de perfil que ilustra un conjunto de enfriamiento que tiene un balón en lazo que se configura de acuerdo con una modalidad de la presente tecnología.
- La Figura 38A es una vista de perfil que ilustra un conjunto de enfriamiento que tiene múltiples balones alargados que se configura de acuerdo con una modalidad de la presente tecnología.
- La Figura 38B es una vista en sección transversal que ilustra el conjunto de enfriamiento de la Figura 38A.
- La Figura 39A es una vista de perfil que ilustra un conjunto de enfriamiento que tiene múltiples balones alargados que se configura de acuerdo con otra modalidad de la presente tecnología.
- Las Figuras 39B y 39C son vistas en sección transversal que ilustran el conjunto de enfriamiento de la Figura 39A.
- La Figura 40 es una vista en sección transversal que ilustra un conjunto de enfriamiento que tiene múltiples balones alargados que se configura de acuerdo con otra modalidad de la presente tecnología.
- La Figura 41 es una vista de perfil que ilustra un conjunto de enfriamiento que tiene múltiples balones helicoidales que se configura de acuerdo con una modalidad de la presente tecnología.
- La Figura 42 es una vista de perfil que ilustra un conjunto de enfriamiento que tiene múltiples balones helicoidales que se configura de acuerdo con otra modalidad de la presente tecnología.
- La Figura 43A es una vista de perfil que ilustra un conjunto de enfriamiento que tiene múltiples balones alargados que se unen a un miembro de conformación de acuerdo con una modalidad de la presente tecnología.
- La Figura 43B es una vista en sección transversal que ilustra el conjunto de enfriamiento de la Figura 43A.
- La Figura 43C es una vista de perfil que ilustra el conjunto de enfriamiento de la Figura 43A con el miembro de conformación retraído.
- La Figura 44A es una vista de perfil que ilustra un conjunto de enfriamiento que tiene múltiples balones alargados que se unen a un miembro de conformación que se configura de acuerdo con otra modalidad de la presente tecnología.
- La Figura 44B es una vista en sección transversal que ilustra el conjunto de enfriamiento de la Figura 44A.
- La Figura 44C es una vista de perfil que ilustra el conjunto de enfriamiento de la Figura 44A con el miembro de conformación retraído.
- La Figura 45A es una vista de perfil que ilustra un conjunto de enfriamiento que tiene múltiples balones alargados de diferente composición que se configura de acuerdo con una modalidad de la presente tecnología.
- La Figura 45B es una vista en sección transversal que ilustra el conjunto de enfriamiento de la Figura 45A expandido a una primera dimensión de sección transversal.
- La Figura 45B-1 es una vista en sección transversal ampliada que ilustra una partición que se muestra en la Figura 45B.

La Figura 45C es una vista en sección transversal que ilustra el conjunto de enfriamiento de la Figura 45A expandido a una segunda dimensión de sección transversal más grande que la primera dimensión de sección transversal.

La Figura 46 es una vista en sección transversal que ilustra un conjunto de enfriamiento que tiene múltiples balones alargados de diferente composición que se configuran de acuerdo con otra modalidad de la presente tecnología.

5 La Figura 46-1 es una vista en sección transversal ampliada que ilustra una partición que se muestra en la Figura 46

La Figura 47 es una vista de perfil que ilustra un conjunto de enfriamiento que tiene un balón primario helicoidal envuelto alrededor de un balón secundario que se configura de acuerdo con una modalidad de la presente tecnología.

La Figura 48A es una vista de perfil que ilustra un conjunto de enfriamiento que tiene un balón primario helicoidal dentro de un balón secundario que se configura de acuerdo con una modalidad de la presente tecnología.

10 La Figura 48B es una vista en sección transversal que ilustra el conjunto de enfriamiento de la Figura 48A.

La Figura 49 es una vista de perfil que ilustra un conjunto de enfriamiento que tiene un balón primario helicoidal envuelto alrededor de un balón secundario que se configura de acuerdo con otra modalidad de la presente tecnología.

La Figura 50 es una vista de perfil que ilustra un conjunto de enfriamiento que tiene un balón primario helicoidal envuelto alrededor de un balón secundario que se configura de acuerdo con otra modalidad de la presente tecnología.

15 La Figura 51 es una vista de perfil que ilustra un conjunto de enfriamiento que tiene un balón primario helicoidal envuelto alrededor de un balón secundario que se configura de acuerdo con otra modalidad de la presente tecnología.

La Figura 52A es una vista de perfil que ilustra una porción distal de un dispositivo crioterapéutico que incluye un conjunto de enfriamiento y un miembro de oclusión que se configura de acuerdo con una modalidad de la presente tecnología.

La Figura 52B es una vista en sección transversal que ilustra la porción distal de la Figura 52A.

20 La Figura 53 es una vista en sección transversal que ilustra una porción distal de un dispositivo crioterapéutico que incluye un conjunto de enfriamiento y un miembro de oclusión que se configura de acuerdo con otra modalidad de la presente tecnología.

La Figura 54 es una vista en sección transversal que ilustra un conjunto de enfriamiento que puede ser adecuado para la circulación de un refrigerante sin cambio de fase que se configura de acuerdo con una modalidad de la presente tecnología.

25 La Figura 55 es una vista en sección transversal que ilustra un conjunto de enfriamiento que puede ser adecuado para la circulación de un refrigerante sin cambio de fase que se configura de acuerdo con otra modalidad de la presente tecnología.

La Figura 56 es una ilustración conceptual del sistema nervioso simpático (SNS) y cómo el cerebro se comunica con el cuerpo a través del SNS.

30 La Figura 57 es una vista anatómica ampliada de los nervios que inervan un riñón izquierdo para formar el plexo renal que rodea la arteria renal izquierda.

Las Figuras 58A y 58B son vistas anatómicas y conceptuales de un cuerpo humano, respectivamente, que representa la comunicación neuronal eferente y aferente entre el cerebro y los riñones.

35 Las Figuras 59A y 59B son vistas anatómicas de la vasculatura arterial y la vasculatura venosa de un ser humano, respectivamente.

Descripción detallada

40 Los detalles específicos de varias modalidades de la tecnología se describen a continuación con referencia a las Figuras de la 1 a la 59B. Aunque muchas de las modalidades se describen a continuación con respecto a dispositivos, sistemas y métodos para la modulación intravascular de nervios renales mediante el uso de enfoques crioterapéuticos, otras aplicaciones y otras modalidades además de las que se describen en la presente descripción están dentro del alcance de la tecnología. Además, otras diversas modalidades de la tecnología pueden tener diferentes configuraciones, componentes o procedimientos que los que se describen en la presente descripción. Por lo tanto, una persona de conocimientos básicos en la técnica comprenderá que la tecnología puede tener otras modalidades con elementos adicionales, o la tecnología puede tener otras modalidades sin varios de los elementos que se muestran y se describen más abajo con referencia a las Figuras de la 1 a la 59B.

50 Con respecto a los términos "distal" y "proximal" dentro de esta descripción, a menos que se especifique lo contrario, los términos pueden hacer referencia a una posición relativa de las porciones de un dispositivo crioterapéutico y/o un dispositivo de entrega asociado con referencia a un operador y/o una ubicación en la vasculatura. Por ejemplo, proximal se puede referir a una posición más cercana al operador del dispositivo o a una incisión en la vasculatura, y distal se puede referir a una posición que está más distante del operador del dispositivo o más lejos de la incisión a lo largo de la vasculatura.

Neuromodulación renal

60 La neuromodulación renal es la incapacidad parcial o completa u otra interrupción efectiva de los nervios que inervan los riñones. En particular, la neuromodulación renal comprende inhibir, reducir y/o bloquear la comunicación neural a lo largo de las fibras neurales (es decir, fibras nerviosas eferentes y/o aferentes) que inervan los riñones. Dicha incapacidad puede ser a largo plazo (por ejemplo, permanente o por períodos de meses, años o décadas) o a corto plazo (por ejemplo, por períodos de minutos, horas, días o semanas). Se espera que la neuromodulación renal trate eficazmente varias afecciones clínicas que se caracterizan por una mayor actividad simpática general y, en particular, afecciones que se asocian con la sobreestimulación simpática central, como la hipertensión, la insuficiencia cardíaca, el infarto agudo de miocardio, el síndrome metabólico, la resistencia a la insulina, la diabetes, la hipertrofia ventricular izquierda, la enfermedad renal

crónica y en etapa terminal, la retención inadecuada de líquidos en la insuficiencia cardíaca, el síndrome cardiorrenal y la muerte súbita. La reducción de las señales nerviosas aferentes contribuye a la reducción sistémica del tono/impulso simpático, y se espera que la neuromodulación renal sea útil en el tratamiento de varias afecciones que se asocian con la sobreactividad o la hiperactividad simpática sistémica. La neuromodulación renal puede beneficiar potencialmente una variedad de órganos y estructuras corporales inervadas por los nervios simpáticos. Por ejemplo, una reducción en el impulso simpático central puede reducir la resistencia a la insulina que afecta a los pacientes con síndrome metabólico y a los diabéticos tipo II. Además, la osteoporosis se puede activar mediante el simpático y se podría beneficiar de la regulación negativa del impulso simpático que acompaña a la neuromodulación renal. A continuación, se proporciona una descripción más detallada de una anatomía y fisiología de un paciente correspondientes.

Se pueden usar varias técnicas para incapacitar parcial o completamente las vías neurales, como las que inervan los riñones. La crioterapia, por ejemplo, incluye el enfriamiento del tejido en un sitio objetivo de una manera que modula la función neural. Los mecanismos de daño al tejido crioterapéutico incluyen, por ejemplo, lesión celular directa (por ejemplo, necrosis), lesión vascular (por ejemplo, privar a la célula de nutrientes al dañar los vasos sanguíneos de suministro) e hipotermia subletal con la subsecuente apoptosis. La exposición al enfriamiento crioterapéutico puede causar la muerte celular aguda (por ejemplo, inmediatamente después de la exposición) y/o la muerte celular retardada (por ejemplo, durante la descongelación de tejidos y la subsecuente hiperperfusión). Varias modalidades de la presente tecnología incluyen enfriar una estructura en o cerca de una superficie interna de una pared de una arteria renal, de manera que el tejido próximo (por ejemplo, adyacente) se enfría efectivamente a una profundidad donde residen los nervios renales simpáticos. Por ejemplo, la estructura de enfriamiento se enfría en la medida en que provoca una modulación criogénica del nervio renal terapéuticamente efectiva. Se espera que el enfriamiento suficiente de al menos una porción de un nervio renal simpático disminuya o bloquee potencialmente la conducción de las señales nerviosas para producir una reducción prolongada o permanente de la actividad simpática renal.

La crioterapia tiene ciertas características que pueden ser beneficiosas para la neuromodulación renal intravascular. Por ejemplo, el enfriamiento rápido del tejido proporciona un efecto analgésico, de manera que las crioterapias pueden ser menos dolorosas que la ablación del tejido a altas temperaturas. Las crioterapias pueden requerir menos medicación analgésica para mantener la comodidad del paciente durante un procedimiento en comparación con los procedimientos de ablación por calor. Además, reducir el dolor mitiga el movimiento del paciente y, por lo tanto, aumenta el éxito del operador y reduce las complicaciones del procedimiento. La crioterapia tampoco suele causar un endurecimiento significativo del colágeno y, por lo tanto, la crioterapia no suele asociarse con estenosis de los vasos.

Las crioterapias generalmente funcionan a temperaturas que hacen que los aplicadores crioterapéuticos se adhieran al tejido húmedo. Esto puede ser beneficioso porque promueve el contacto estable, constante y continuo durante el tratamiento. Las condiciones típicas de tratamiento pueden hacer que esto sea una característica atractiva porque, por ejemplo, un paciente se puede mover durante el tratamiento, un catéter asociado con un aplicador se puede mover, y/o la respiración puede hacer que los riñones suban y bajen y, por lo tanto, muevan las arterias renales. Además, el flujo de sangre es pulsátil y hace que las arterias renales pulsen. La adhesión asociada con el enfriamiento crioterapéutico también puede ser ventajosa cuando se tratan arterias renales cortas en las que el posicionamiento intravascular estable puede ser más difícil de lograr.

Modalidades seleccionadas de sistemas criogénicos renales

La Figura 1 ilustra un sistema crioterapéutico 100 que se configura de acuerdo con varias modalidades de la presente tecnología. El sistema crioterapéutico 100 puede incluir una consola 102 y un dispositivo crioterapéutico 120. En la modalidad que se muestra en la Figura 1, la consola 102 incluye un contenedor de suministro 104, un refrigerante 106 en el contenedor de suministro 104 y una válvula de control de suministro 108 en comunicación fluida con el contenedor de suministro 104. El contenedor de suministro 104 puede ser un cartucho de un solo uso o un contenedor más grande que contiene un volumen suficiente de refrigerante 106 para realizar múltiples procedimientos. Los contenedores de suministro más grandes, por ejemplo, pueden ser cilindros recargables. El contenedor de suministro 104 se configura para retener el refrigerante 106 a una presión deseada. Por ejemplo, en una modalidad, el N₂O líquido se contiene en el contenedor de suministro 104 a una presión de 750 psi (5,17 MPa) o mayor, de manera que está en al menos un estado sustancialmente líquido a temperatura ambiente. En otras modalidades, el refrigerante 106 puede incluir dióxido de carbono, un hidrofluorocarbono ("HFC"; por ejemplo, Freon®, R-410A, etc.), y/u otros refrigerantes comprimidos o condensados adecuados que se pueden retener en el contenedor de suministro 104 a una presión suficientemente alta para mantener el refrigerante 106 en al menos un estado sustancialmente líquido a temperatura ambiente (por ejemplo, aproximadamente 210 psi (1,45 MPa) para R-410A).

La válvula de control de suministro 108 se acopla a una línea de suministro 110 que se configura para transportar el refrigerante 106 al dispositivo crioterapéutico 120. La válvula de control de suministro 108 se puede operar de forma manual o automática. La consola 102 puede incluir opcionalmente una bomba 111, tal como una bomba de vacío o una bomba de alimentación de CC, y/o una válvula de control de contrapresión 113 que se acopla a una línea de descarga 115 que se configura para recibir refrigerante descargado 117 del dispositivo crioterapéutico 120. La bomba 111 puede reducir la contrapresión del refrigerante evaporado y, junto con la tasa de flujo de suministro, aumentar la potencia de refrigeración. En otras modalidades, el refrigerante expandido 117 se puede descargar a presión ambiente.

La consola 102 puede incluir, además, un controlador 118 opcional que opera la válvula de control de suministro 108 y la válvula de control de contrapresión 113. El controlador 118, por ejemplo, puede ser un procesador o un circuito dedicado que implementa un algoritmo informático para ejecutar un procedimiento automáticamente. La consola 102 también puede incluir una interfaz de usuario opcional que recibe información del usuario y/o proporciona información al usuario y/o circuitos para monitorear sensores opcionales (por ejemplo, presión o temperatura) si están presentes en el dispositivo crioterapéutico 120. En una modalidad, el controlador 118 opera la válvula de control de contrapresión 113 para controlar la cantidad de vacío que se aplica al refrigerante descargado 117 que retorna desde el dispositivo crioterapéutico 120. Esto modula la contrapresión del refrigerante evaporado para controlar la temperatura en el dispositivo crioterapéutico 120. En otra modalidad, la válvula de control de suministro 108 y/o la válvula de control de contrapresión 113 se pueden usar para aumentar la contrapresión del refrigerante descargado 117. El aumento de la contrapresión del refrigerante descargado 117 podría aumentar el punto de ebullición del refrigerante. Por ejemplo, en el caso de N₂O, un ligero aumento en la contrapresión de 1 atm a aproximadamente 2 atm elevaría el punto de ebullición de aproximadamente -88 °C a aproximadamente -75 °C; un aumento en la contrapresión a 3 atm elevaría el punto de ebullición a aproximadamente -65 °C.

En ciertas modalidades, el sistema crioterapéutico 100 también puede preenfriar el refrigerante 106 para proporcionar una mayor potencia de refrigeración en el refrigerante 106 cuando llega al sistema de enfriamiento. El sistema 100, por ejemplo, puede incluir un preenfriador 119 (se muestra en líneas discontinuas) en la consola 102. En otras modalidades, el sistema 100 puede incluir un preenfriador a lo largo de la línea de suministro 110, en un mango en una región proximal del sistema 100, o que se acopla en cualquier otra parte al dispositivo crioterapéutico 120.

El dispositivo crioterapéutico 120 incluye un tubo de inserción 122 que tiene una porción proximal 124, un mango 125 en una región proximal de la porción proximal 124, y una porción distal 126 que se extiende distalmente con respecto a la porción proximal 124. El dispositivo crioterapéutico 120 puede incluir, además, un conjunto de enfriamiento 130 en la porción distal 126 del tubo de inserción 122. El tubo de inserción 122 se configura para ubicar la porción distal 126 de manera intravascular en un sitio de tratamiento próximo (por ejemplo, en o cerca) de una arteria renal u ostium renal, y el conjunto de enfriamiento 130 se configura para proporcionar una modulación criogénica del nervio renal terapéuticamente efectiva.

La Figura 2A es una vista en sección transversal ampliada que ilustra una modalidad de la porción distal 126 del tubo de inserción 122 y el conjunto de enfriamiento 130 en un estado de entrega (por ejemplo, configuración de perfil reducido o colapsada), y la Figura 2B es una vista en sección transversal ampliada del conjunto de enfriamiento 130 en un estado desplegado (por ejemplo, configuración expandida). En la modalidad que se muestra en la Figura 2A la porción distal 126 del tubo de inserción 122 puede incluir una primera zona 127a y una segunda zona 127b (separadas por líneas discontinuas) rebajada hacia dentro con respecto a la primera zona 127a. La primera zona 127a se puede delimitar de la segunda zona 127b mediante un escalón 128, como un rebaje (por ejemplo, una ranura anular u otra circunferencial que se configura para ajustarse con otro miembro). En consecuencia, la primera zona 127a puede tener una primera dimensión externa o primera dimensión de sección transversal (por ejemplo, área o diámetro), y la segunda zona 127b puede tener una segunda dimensión externa o segunda dimensión de sección transversal menor que la primera dimensión. El tubo de inserción 122 se puede dimensionar para caber dentro de una funda 150 de 8 Fr o más pequeña (por ejemplo, una funda guía de 6 Fr) para adaptarse a pequeñas arterias renales.

El dispositivo crioterapéutico 120 también puede incluir un tubo o lumen de suministro 132 y un tubo o lumen de descarga 134 a lo largo de al menos una porción del tubo de inserción 122. El lumen de suministro 132 puede ser un tubo pequeño que se configura para retener el refrigerante en un estado líquido a una alta presión. El diámetro interno del lumen de suministro 132 se selecciona de manera que al menos una porción del refrigerante que alcanza el conjunto de enfriamiento 130 esté en un estado líquido en un extremo distal 135 del lumen de suministro 132. El lumen de descarga 134 puede ser un tubo exterior, y el lumen de suministro 132 se puede extender dentro del lumen de descarga 134 a lo largo de al menos la porción distal 126 del tubo de inserción. Como se describe con más detalle más abajo, varias modalidades del dispositivo crioterapéutico 120 pueden incluir, además, uno o más sensores 138, tales como un sensor de temperatura o sensor de presión, que se acoplan al controlador 118 (Figura 1) por un cable 139. En varias modalidades, el sistema crioterapéutico 100 se puede configurar para verificar la calibración adecuada de los sensores 138 antes de un tratamiento crioterapéutico. Por ejemplo, el sistema crioterapéutico 100 puede comparar automáticamente una temperatura medida desde un sensor de temperatura con la temperatura ambiente a medida que el sistema crioterapéutico 100 inicia un ciclo de encendido para verificar que el sensor de temperatura funciona correctamente.

La modalidad del conjunto de enfriamiento 130 que se muestra en las Figuras 2A y 2B puede tener un aplicador 140 que incluye un balón 142 u otro tipo de miembro expansible que define una cámara de expansión que se configura para ocluir completamente una arteria renal u ostium renal. El balón 142 puede ser relativamente corto (por ejemplo, 10 mm o menos) para adaptarse a la longitud y la tortuosidad de una arteria renal (por ejemplo, entre 4-6 cm) y puede tener un diámetro en una configuración expandida lo suficientemente grande como para contactar una porción significativa de la circunferencia interna de la arteria renal (por ejemplo, entre 3-10 mm de diámetro). En otras modalidades que se describen más abajo los balones se pueden configurar para ocluir solo parcialmente una arteria renal u ostium renal. El balón 142 puede comprender un material distensible, un material no distensible y/o una combinación de materiales distensibles y no distensibles. En diversas modalidades, por ejemplo, el balón 142 se puede hacer de poliuretano y/u otros materiales distensibles o semidistensibles que se pueden expandir y ajustarse a las paredes de los vasos para ocluir completamente

vasos de diferentes tamaños (por ejemplo, vasos que tienen un diámetro interno de aproximadamente 3 mm a aproximadamente 10 mm, o en aplicaciones específicas de aproximadamente 4 mm a aproximadamente 8 mm). En otras modalidades el balón 142 se puede hacer de nailon y/u otros materiales no distensibles y dimensionarse para adaptarse a vasos dentro de un cierto rango de tamaños. Por ejemplo, un balón de nailon no distensible se puede dimensionar para adaptarse a vasos que tienen un diámetro interno entre aproximadamente 3 mm y 6 mm, y un balón de nailon no distensible más grande se puede dimensionar para adaptarse a vasos que tienen un diámetro interno entre aproximadamente 7 mm y 10 mm.

En la modalidad que se ilustra en las Figuras 2A y 2B la porción distal del balón 142 no se conecta a un miembro de soporte (por ejemplo, el lumen de suministro 132 y/u otro soporte) y, por lo tanto, puede moldearse por inmersión y/o formarse de cualquier otra manera para tener una porción distal continua. La porción distal continua del balón 142 proporciona una superficie suave con la cual contactar las paredes de los vasos para evitar rasgar, perforar y/o dañar de cualquier otra manera las paredes de los vasos. Además, el conjunto de enfriamiento 130 que se muestra en la Figura 2B puede tener una longitud total más corta que un balón que se conecta distalmente, lo que puede facilitar el posicionamiento del conjunto de enfriamiento 130 en vasos relativamente cortos (por ejemplo, una arteria renal que tiene una longitud de 6 cm o menos).

El conjunto de enfriamiento 130 puede incluir, además, un orificio 144 en comunicación fluida con la cámara de expansión. En una modalidad, el orificio 144 se puede definir por un extremo distal de un tubo capilar 146 que se inserta en el extremo distal 135 del lumen de suministro 132. Alternativamente, la abertura en el extremo distal 135 del lumen de suministro 132 puede definir un orificio. El tubo capilar 146 y/o el orificio 144 pueden tener un diámetro menor que el del lumen de suministro 132 para impedir el flujo de refrigerante cerca de la cámara de expansión, de esta manera se aumenta la caída de presión del refrigerante 106 que ingresa a la cámara de expansión y se concentra la potencia de refrigeración en el conjunto de enfriamiento 130. En otras modalidades, el lumen de suministro 132 puede tener un diámetro interno sustancialmente constante (por ejemplo, 0,008 pulgadas (0,203 mm), 0,009 pulgadas (0,229 mm), 0,010 pulgadas (0,254 mm), etc.) de manera que el orificio 144 tenga un diámetro al menos igual al del lumen de suministro 132. El dispositivo crioterapéutico 120 puede incluir, además, hardware adicional (por ejemplo, válvulas, medidores de flujo y presión, etc.) y/o software en el mango 125 (Figura 1) y/o en la consola 102 (Figura 1) para controlar el refrigerante 106 a través del lumen de suministro 132 y enfocar la potencia de refrigeración hacia la porción de extremo distal 126 del tubo de inserción 122.

El orificio 144 se puede dimensionar en relación con el área y/o la longitud del lumen de descarga 134 en la porción distal 126 del tubo de inserción 122 para proporcionar una tasa de flujo de refrigerante suficiente, producir una caída de presión suficiente en la cámara de expansión y permitir una ventilación suficiente del refrigerante descargado 117 a través del lumen de descarga 134. En una modalidad, el orificio 144 puede tener un diámetro de aproximadamente 0,003 pulgadas (0,076 mm) o más, tal como de aproximadamente 0,004 pulgadas (0,101 mm) a aproximadamente 0,009 pulgadas (0,229 mm). En diversas modalidades, el diámetro interno y/o el área de sección transversal del lumen de descarga 132 y el diámetro y/o el área de sección transversal del orificio 144 pueden tener una relación entre aproximadamente 4:1 y 10:1. Por ejemplo, el lumen de descarga 132 puede tener un diámetro interno entre aproximadamente 0,030 pulgadas (0,762 mm) y aproximadamente 0,050 pulgadas (1,27 mm), y el orificio 144 puede tener un diámetro de aproximadamente 0,003 pulgadas (0,0762 mm) a aproximadamente 0,008 pulgadas (0,203 mm; por ejemplo, 0,004 pulgadas (0,101 mm)). En otras modalidades, el lumen de descarga 134 y el orificio 144 pueden tener otras dimensiones adecuadas. En modalidades adicionales, el tubo de inserción 122 puede incluir lúmenes adicionales o dispositivos que se extienden a través de ellos (por ejemplo, lúmenes de detección de presión, pasajes de fluido adicionales, etc.) y la relación de la dimensión de la sección transversal del lumen de descarga 132 con la dimensión total de la sección transversal ocupada por el lumen de suministro y/u otros miembros dentro del tubo de inserción 122 puede ser de aproximadamente 4:1 y 10:1.

La tasa de flujo del refrigerante 106 también se puede manipular mediante el cambio de las longitudes del lumen de suministro 132 y el tubo capilar 146 una con respecto a la otra. Por ejemplo, en ciertas modalidades, el tubo capilar 146 puede tener como máximo $\frac{1}{3}$ de la longitud del lumen de suministro 132. En diversas modalidades, el tubo capilar 146 puede tener una longitud entre 2 pulgadas (5,08 cm) y 30 pulgadas (76,2 cm) y el lumen de suministro 132 se puede dimensionar en consecuencia. En otras modalidades el tubo capilar 146 puede ser más corto o más largo con respecto al lumen de suministro 132 y/o el tubo capilar 146 se puede omitir.

El conjunto de enfriamiento 130 se pasa de manera intravascular a un sitio objetivo T en un vaso V mientras está en la configuración de entrega que se muestra en la Figura 2A. Con referencia a la Figura 2B, el conjunto de enfriamiento 130 y la funda 150 se mueven uno con respecto al otro, de manera que el conjunto de enfriamiento 130 se extiende distalmente más allá de la funda 150. Por ejemplo, la funda 150 se puede tirar proximalmente y/o el conjunto de enfriamiento 130 se puede empujar distalmente. En la operación, el refrigerante 106 pasa a través del lumen de suministro 132, a través del orificio 144, y dentro de la cámara de expansión que se define por el balón 142. A medida que el refrigerante 106 pasa a través del orificio 144, se expande a una fase gaseosa, de manera que infla el balón y provoca una caída de temperatura significativa en la cámara de expansión. La porción del aplicador 140 que contacta el tejido en el objetivo T puede ser una región de transferencia de calor 149 o una zona de transferencia de calor que, junto con el refrigerante 106 en la cámara de expansión, provoca una modulación criogénica del nervio renal criogénicamente efectiva. El refrigerante descargado 117 pasa en una dirección proximal a través del lumen de descarga 134. En diversas modalidades, la longitud del tubo de inserción 122 se puede minimizar para disminuir las pérdidas (por ejemplo, pérdidas por fricción) del refrigerante que

fluye a través del lumen de suministro 132 y a través del lumen de descarga 134, de esta manera se mejora el potencial de refrigeración y la eficiencia del conjunto de enfriamiento 130. Las pérdidas de fricción adicionales que se pueden provocar por lúmenes de descarga más largos, por ejemplo, pueden inhibir la ventilación del refrigerante descargado 117 y, por lo tanto, aumentar la presión y la temperatura dentro del balón 142. En consecuencia, el tubo de inserción 122 se puede configurar para tener una longitud total general de menos de 90 cm (por ejemplo, de 80 cm a 85 cm, de 70 cm a 80 cm, etc.). En otras modalidades el tubo de inserción 122 puede ser más largo y/o incluir elementos adicionales para mejorar la potencia de refrigeración en el conjunto de enfriamiento 130.

La modalidad del conjunto de enfriamiento 130 que se ilustra en las Figuras 2A y 2B ocluye completamente el vaso V y produce un tratamiento circunferencial completo en el sitio objetivo T (es decir, una región enfriada continua que se extiende completamente alrededor de la circunferencia interna del vaso V en un plano que es perpendicular o transversal de cualquier otra manera con respecto a una dirección longitudinal del vaso V en el objetivo T). La oclusión total del vaso V limita que el flujo de sangre caliente la región de transferencia de calor 149 de manera que la potencia de enfriamiento del refrigerante se puede aplicar de manera más eficiente al objetivo T. Aunque la oclusión del vaso sanguíneo renal durante un período de tiempo excesivo puede causar potencialmente la isquemia de un riñón, se ha descubierto que el flujo de sangre renal se puede ocluir completamente durante un período de tiempo suficiente para completar la crioterapia en el objetivo T (por ejemplo, 2-5 minutos). El controlador 118 (Figura 1) se puede programar para limitar la duración del flujo de refrigerante (por ejemplo, 2-5 minutos) mediante el uso de un temporizador electrónico o mecánico para controlar una válvula. Alternativamente, se puede incorporar un temporizador en el mango 125 (Figura 1) u otra parte del dispositivo crioterapéutico 120. Si está presente, el sensor 138 puede proporcionar retroalimentación al controlador 118 para regular o controlar el sistema 100. En algunas modalidades puede ser deseable que el algoritmo de control esté completamente automatizado, pero en otras modalidades la terapia que se administra puede utilizar la entrada del usuario. En modalidades adicionales la duración del flujo de refrigerante se puede limitar por el volumen del refrigerante en el contenedor de suministro 104. Como se describe con mayor detalle más abajo, en otras modalidades, el conjunto de enfriamiento 130 se puede configurar para ocluir parcialmente el flujo de sangre.

En diversas modalidades el sensor 138 puede ser un termopar que se coloca en una superficie externa del balón 142 y se configura para proporcionar una lectura de temperatura en tiempo real de la temperatura externa del balón 142. Como tal, el sistema crioterapéutico 100 se puede regular a través del controlador 118 (por ejemplo, mediante el uso de un circuito de control de software) de manera que aumente y disminuya la potencia de enfriamiento en función de la diferencia entre la temperatura externa del balón en tiempo real y una temperatura de tratamiento predeterminada (por ejemplo, -40 °C, -60 °C, etc.). Por ejemplo, la salida de potencia de enfriamiento se puede regular mediante válvulas de conmutación (por ejemplo, la válvula de control de suministro 108 y/o la válvula de control de contrapresión 113) en varias etapas de un tratamiento crioterapéutico en respuesta a las temperaturas medidas. En otras modalidades la salida de potencia de enfriamiento se puede modular mediante el uso de control proporcional en donde la presión de entrega del refrigerante 106 y/o la tasa de flujo de la bomba de vacío 111 se pueden variar en respuesta a la temperatura externa del balón medida. Por consiguiente, el termopar externo permite que el sistema crioterapéutico 100 compense las variables que afectan el enfriamiento en el sitio objetivo T, tales como variaciones en el diámetro de la arteria, el flujo de sangre a través de la arteria y/o el flujo de sangre a través de otros vasos en los alrededores de la arteria renal.

Las Figuras 2C-2E son vistas en sección transversal ampliadas que ilustran la porción distal 126 del dispositivo crioterapéutico 120 que se configura de acuerdo con otras modalidades de la presente tecnología. Con referencia a la Figura 2C, una porción distal 152 del balón 142 se puede conectar a un conector distal 162 a través de unión térmica, adhesivos y/u otros mecanismos de unión adecuados. El conector distal 162 puede tener una punta curvada en forma de bala como se muestra en la Figura 2C o se puede configurar de cualquier otra manera para proporcionar una punta atraumática para la navegación a través de la vasculatura.

El dispositivo crioterapéutico 120 incluye, además, un lumen del alambre guía 133a a través del cual se puede recibir un alambre guía 133b para guiar la porción distal 126 del tubo de inserción 122 a través de la vasculatura. En la modalidad que se ilustra en la Figura 2C, el lumen del alambre guía 133a se extiende completamente a través del tubo de inserción 122 desde la abertura proximal del tubo de inserción 122 en un adaptador 201 (por ejemplo, en el mango 125 que se muestra en la Figura 1) hasta más allá de la abertura distal del tubo de inserción 122 en una configuración sobre el alambre (OTW), mientras que en la modalidad que se ilustra en la Figura 2E, el lumen del alambre guía 133a se extiende solo a través de una porción del tubo de inserción 122 en una configuración de intercambio rápido (RX). Aunque el extremo proximal del lumen del alambre guía 133a se muestra en la Figura 2E que se extiende a través de la pared lateral del tubo de inserción 122 en la porción distal 126, en otras modalidades el extremo proximal del lumen del alambre guía 133a puede ser accesible en cualquier lugar entre los extremos proximal y distal del tubo de inserción 122. El lumen del alambre guía 133a que se muestra en las Figuras 2C-2E, o variaciones de este, se pueden incluir en diversas modalidades que se describen en la presente descripción para facilitar la navegación a través de la vasculatura. Las configuraciones de alambre guía OTW y RX adecuadas se describen en la Patente de EE. UU. Núm. 5,455,134, presentada el 27 de octubre de 1994, la Patente de EE. UU. Núm. 5,782,760, presentada el 23 de mayo de 1995, Publicación de Patente de EE. UU. Núm. 2003/0040769, presentada el 23 de agosto de 2001 y la Publicación de Patente de los Estados Unidos Núm. 2008/0171979, presentada el 17 de octubre de 2006.

La Figura 3A ilustra la modulación criogénica de los nervios renales con una modalidad del sistema 100. El dispositivo crioterapéutico 120 proporciona acceso al plexo renal a través de un recorrido intravascular P que conduce a una

respectiva arteria renal RA. Como se ilustra, una sección de la porción proximal 124 del tubo de inserción 122 se expone externamente al paciente. Al manipular la porción proximal 124 del tubo de inserción 122 desde fuera del recorrido intravascular P, el cuidador puede avanzar el tubo de inserción 122 a través del recorrido intravascular tortuoso P (por ejemplo, a través de la arteria femoral o una arteria radial) y manipular remotamente la porción distal 126 (por ejemplo, con un accionador en el mango 125). Por ejemplo, el tubo de inserción 122 puede incluir, además, uno o más alambres de tracción u otros dispositivos guía para dirigir la porción distal 126 a través de la vasculatura. La guía de imagen, por ejemplo, CT, radiográfica, IVUS, OCT u otra modalidad de guía adecuada, o sus combinaciones, se pueden usar para ayudar a la manipulación del cuidador. Después de que el aplicador de enfriamiento 140 se coloca adecuadamente en la arteria renal RA o en el ostium renal, se puede expandir o desplegarse de cualquier otra manera mediante el uso de la consola 102 (Figura 1), el mango 125 (Figura 1) y/u otros medios hasta que el aplicador 140 contacte la pared interna de la arteria renal RA. La aplicación determinada de potencia de enfriamiento del aplicador 140 se aplica luego al tejido para inducir uno o más efectos neuromoduladores deseados en regiones localizadas de la arteria renal y regiones adyacentes del plexo renal, que se encuentran íntimamente dentro, adyacentes a o muy cerca de la adventicia de la arteria renal. La aplicación intencional de los efectos neuromoduladores puede lograr la neuromodulación a lo largo de todo o una porción del plexo renal.

Los efectos neuromoduladores son generalmente una función, al menos en parte, de la temperatura del aplicador 140, el contacto entre el aplicador 140 y la pared del vaso, el tiempo de permanencia del aplicador 140 mientras se enfría, la cantidad de ciclos de enfriamiento (por ejemplo, uno o más ciclos de enfriamiento separados por un período de calentamiento), y el flujo de sangre a través del vaso. Los efectos de enfriamiento deseados pueden incluir enfriar el aplicador, de manera que las temperaturas de las fibras neurales objetivo estén por debajo del umbral deseado para lograr la crioterapia o criablación. Por ejemplo, el gas refrigerante en el aplicador 140 se puede enfriar a una temperatura de aproximadamente -88 °C a aproximadamente -60 °C o, en otras modalidades, el gas en el aplicador 140 puede tener una temperatura de aproximadamente -80 °C a aproximadamente -40 °C.

En diversas modalidades, los efectos neuromoduladores pueden ocurrir dentro de los 100 segundos (por ejemplo, 90 segundos, 75 segundos, 60 segundos, 30 segundos, etc.) de la aplicación del aplicador enfriado 140 a la arteria renal RA o al ostium renal en uno o más ciclos de enfriamiento. En una modalidad el proceso puede incluir dos ciclos de enfriamiento separados por un período de calentamiento, pero en otras modalidades el proceso puede tener más de dos ciclos de enfriamiento separados por períodos de calentamiento. Los ciclos de enfriamiento pueden tener la misma duración o diferentes duraciones, como aproximadamente de 10 segundos a aproximadamente 90 segundos cada uno. La duración de los períodos de calentamiento puede ser suficiente para descongelar parcial o completamente la materia congelada en los puntos de contacto de enfriamiento. En varias modalidades, las duraciones de los períodos de calentamiento pueden ser de aproximadamente 5 segundos a aproximadamente 90 segundos. Los períodos de calentamiento individuales entre ciclos de enfriamiento pueden durar la misma cantidad de tiempo o diferentes cantidades de tiempo. Las duraciones de los ciclos de enfriamiento y calentamiento se pueden predeterminar y programar en un algoritmo, o el sistema puede incluir un algoritmo de control automático mediante el uso de un circuito de retroalimentación que se basa en la presión y/o temperatura dentro y/o en la superficie externa del balón. Por ejemplo, el algoritmo de control puede terminar un ciclo de calentamiento e iniciar un ciclo de enfriamiento mediante la evaluación de cuándo la materia congelada se ha descongelado lo suficiente en función de las mediciones de presión y/o temperatura. En dependencia de la cantidad y la duración de los ciclos de enfriamiento, el tiempo total del procedimiento desde el despliegue del conjunto de enfriamiento 130 (por ejemplo, como se muestra en la Figura 2B) hasta la retracción del conjunto de enfriamiento al estado de entrega (por ejemplo, como se muestra en la Figura 2A) puede ser inferior a cinco minutos (por ejemplo, inferior a 3 minutos). Cuando se tratan ambas arterias renales RA, el tiempo total del procedimiento desde el momento del despliegue del conjunto de enfriamiento 130 en la primera arteria renal RA, hasta el reposicionamiento, despliegue y retracción del conjunto de enfriamiento 130 en la segunda arteria renal RA puede ser inferior a 12 minutos (por ejemplo, 10 minutos, 6 minutos, etc.). En ciertas modalidades, el tiempo del procedimiento se puede disminuir mediante la ubicación del aplicador 140 alrededor de una circunferencia completa de la arteria renal RA (por ejemplo, a lo largo del mismo plano o a lo largo de planos paralelos separados lateralmente) y la realización de la neuromodulación en una sola aplicación. En otras modalidades, el aplicador 140 se puede aplicar a menos de una circunferencia completa de la arteria renal RA y/o en más de una aplicación.

La Figura 3B es un diagrama de bloques que ilustra un método 300 de modulación criogénica de los nervios renales mediante el uso del sistema 100 que se describió anteriormente con referencia a las Figuras 1-3A u otro sistema adecuado de acuerdo con una modalidad de la presente tecnología que se describe más abajo. Con referencia a las Figuras 1-3B juntas, el método 300 puede incluir ubicar de manera intravascular el conjunto de enfriamiento 130 en el estado de entrega (por ejemplo, como se muestra en la Figura 2A) en una arteria renal u ostium renal (bloque 305). El dispositivo crioterapéutico 120 y/o partes de este (por ejemplo, el conjunto de enfriamiento 130) se pueden insertar en un catéter guía (por ejemplo, la funda 150 que se muestra en las Figuras 2A-2C) para facilitar la entrega intravascular del conjunto de enfriamiento 130. En ciertas modalidades, por ejemplo, el dispositivo crioterapéutico 120 se puede configurar para que quepa dentro de un catéter guía de 8 Fr o más pequeño (por ejemplo, 7 Fr, 6 Fr, etc.) para acceder a pequeños vasos periféricos. Como se describió anteriormente, un alambre guía OTW o RX también se puede utilizar para manipular y mejorar el control del tubo de inserción 122 y el conjunto de enfriamiento 130.

El método 300 puede incluir, además, conectar el dispositivo crioterapéutico 120 a la consola 102 (bloque 310) e inflar parcial o totalmente un miembro expansible del conjunto de enfriamiento 130 (por ejemplo, el balón 142) para determinar

si el conjunto de enfriamiento 130 está en la posición correcta en el sitio objetivo (bloques 315 y 320). El miembro expansible se puede inflar a través del lumen de suministro 132 con el refrigerante desde el contenedor de suministro 104 en la consola 102 y/o con otros fluidos adecuados (por ejemplo, aire) desde un depósito de suministro de fluido secundario en comunicación fluida con el miembro expansible. Si el conjunto de enfriamiento 130 no está en la ubicación deseada, se puede liberar al menos algo de la presión en el miembro expansible (bloque 325). En ciertas modalidades, por ejemplo, el miembro expansible se puede desinflar completamente mediante la desconexión del dispositivo crioterapéutico 120 de la consola 102 y mediante el uso de una jeringa para desinflar manualmente el miembro expansible a través de una porción del extremo proximal del tubo de inserción 122. En otras modalidades el dispositivo crioterapéutico 120 puede permanecer unido a la consola 102 y se puede conectar una jeringa a lo largo del tubo de inserción 122 (por ejemplo, una jeringa de llave de paso) para desinflar el miembro expansible. En modalidades adicionales el controlador 118 en la consola 102 puede incluir algoritmos para desinflar parcial o totalmente el miembro expansible. En otras modalidades adicionales el conjunto de enfriamiento 130 se puede colocar en el sitio objetivo mediante el uso de marcadores radiopacos y/o marcas.

Una vez que el conjunto de enfriamiento 130 se ubica adecuadamente dentro de la primera arteria renal u ostium de esta, la consola 102 se puede manipular para iniciar el enfriamiento en el conjunto de enfriamiento 130 que modula los nervios renales para causar la denervación parcial o total del riñón (bloque 330). El enfriamiento criogénico se puede aplicar durante uno o más ciclos (por ejemplo, en incrementos de 30 segundos, incrementos de 60 segundos, incrementos de 90 segundos, etc.) en uno o más lugares a lo largo de la circunferencia y/o longitud de la primera arteria renal o el primer ostium renal. En una modalidad particular, por ejemplo, se pueden usar dos ciclos de 90 segundos. En diversas modalidades, el miembro expansible puede permanecer total o parcialmente inflado para mantener la posición del conjunto de enfriamiento 130 en el sitio objetivo entre ciclos de enfriamiento.

Después de la neuromodulación renal en la primera arteria renal, el método 300 puede incluir, además, desinflar el miembro expansible y retraer el conjunto de enfriamiento 130 al estado de entrega (bloque 335). El miembro expansible se puede desinflar manualmente al separar el dispositivo crioterapéutico 120 de la consola 102 y conectar una jeringa u otro dispositivo de evacuación adecuado al extremo proximal del tubo de inserción 122. En otras modalidades se puede conectar una jeringa a lo largo del tubo de inserción 122 sin separar el dispositivo crioterapéutico 120 de la consola 102, o el miembro expansible se puede desinflar automáticamente (por ejemplo, a través del controlador 118). En ciertas modalidades, el conjunto de enfriamiento 130 se puede retirar nuevamente dentro del catéter guía después de que el miembro expansible se desinfla. Opcionalmente, el conjunto de enfriamiento 130 se puede retirar del catéter guía durante el reposicionamiento y almacenarse temporalmente en una ubicación estéril (por ejemplo, en una solución salina).

El conjunto de enfriamiento 130 se puede entonces ubicar en una segunda arteria renal o un segundo ostium renal (bloque 340), y el miembro expansible se puede expandir para confirmar la posición del conjunto de enfriamiento 130 (bloque 345). En modalidades seleccionadas se puede administrar un material de contraste distalmente más allá del conjunto de enfriamiento 130 y se puede usar fluoroscopia y/u otras técnicas de imagen adecuadas para localizar la segunda arteria renal. Si es necesario, el contenedor de suministro 104 usado en la consola 102 se puede rellenar o retirar y reemplazarse con un nuevo contenedor de suministro (por ejemplo, un cartucho de refrigerante desechable) para proporcionar refrigerante suficiente para la neuromodulación renal en la segunda arteria renal o el segundo ostium renal. En modalidades en las que la consola 102 se separó del dispositivo crioterapéutico 120 durante el reposicionamiento del conjunto de enfriamiento 130, la consola 102 se puede volver a conectar al dispositivo crioterapéutico 120, de manera que el método 300 continúe con la aplicación de enfriamiento criogénico para efectuar la neuromodulación renal en la segunda arteria renal o segundo ostium renal (bloque 350).

En otras modalidades, varias etapas en el método 300 se pueden modificar, omitir y/o se pueden agregar etapas adicionales. Por ejemplo, la consola 102 se puede encender y cargar con el contenedor de suministro 104 fuera del campo estéril en el que se produce la crioterapia, y colocarse en una bolsa o carcasa estéril, de manera que se pueda llevar al campo estéril. Si el contenedor de suministro 104 debe volver a cargarse o rellenarse durante la crioterapia, la consola 102 se puede retirar del campo estéril, volver a cargarse y colocarse nuevamente en el campo estéril (por ejemplo, en una bolsa o carcasa estéril). En otras modalidades el contenedor de suministro 104 vacío se puede retirar de la consola 102 y depositarse dentro de una bolsa o carcasa estéril que rodea la consola 102, y un nuevo contenedor de suministro se puede unir a la consola 102 dentro de la bolsa o carcasa estéril, de manera que la consola 102 no abandona el campo estéril durante el tratamiento. En modalidades adicionales la consola 102 puede permanecer fuera del campo estéril y funcionar de forma remota.

La Figura 4A es una vista en sección transversal ampliada de una porción distal 426 de un dispositivo crioterapéutico 420 que se configura de acuerdo con otra modalidad de la presente tecnología. El dispositivo crioterapéutico 420 incluye elementos generalmente similares a los elementos del dispositivo crioterapéutico 120 que se describió anteriormente con referencia a las Figuras 1-3B. Por ejemplo, el dispositivo crioterapéutico 420 incluye el tubo de inserción alargado 122, los lúmenes de suministro y descarga 132 y 134 que se extienden a lo largo de al menos una porción del tubo de inserción 122, y el conjunto de enfriamiento 130 en la parte distal 426 del tubo de inserción 102. El conjunto de enfriamiento 130 incluye un miembro expansible, tal como el balón 142 u otro miembro expansible adecuado, que define al menos una porción de la cámara de expansión y recibe el refrigerante 106 en al menos una fase sustancialmente gaseosa a través del orificio 144.

En la modalidad que se ilustra el extremo distal 135 del lumen de suministro 132 se acopla a una porción distal 452 del balón 142 para proporcionar soporte y/o control adicional para el conjunto de enfriamiento 130, y el orificio 144 es una abertura que se posiciona a lo largo de la longitud del lumen de suministro 132 (por ejemplo, en lugar de en el extremo distal 135 del lumen de suministro 132 o en el extremo de un tubo capilar). El lumen de suministro 132 y la porción distal 452 del balón 142 se pueden unir mediante el uso de adhesivos (por ejemplo, unión térmica), sujetadores y/u otros mecanismos de unión adecuados que se conocen en la técnica. En otras modalidades el lumen de suministro 132 puede terminar en o dentro de la cámara de expansión, y/o el dispositivo crioterapéutico 420 puede incluir, además, un miembro de soporte (no se muestra) que se extiende desde el tubo de inserción 122 hasta al menos la porción distal 452 del balón 142.

Como se muestra en la Figura 4A el dispositivo crioterapéutico 420 puede incluir, además, un conector 454 en la porción proximal del balón 142 que se puede unir sobre la porción distal 426 del tubo de inserción 122 y de esta manera acoplar el balón 142 al tubo de inserción 122. El conector 454 se puede definir por una porción proximal del balón 142 (por ejemplo, el cuello del balón 142) que es integral con la porción expansible como se muestra en la Figura 4A, o el conector 454 puede ser un componente separado y distinto del balón 142, tal como un collar u otro retenedor adecuado. El conector 454 se puede unir a la porción distal 426 del tubo de inserción 122 mediante el uso de uniones térmicas, adhesivos, superficies de bloqueo (por ejemplo, roscas), ajuste por fricción, ajuste por presión, succión y/u otros mecanismos de unión adecuados, o el conector 454 se puede formar integralmente con la porción distal 426.

En la modalidad que se ilustra el conector 454 se coloca cerca del escalón 128 sobre la segunda zona 127b de la porción distal 426 del tubo de inserción 122. Como se muestra en la Figura 4A la primera zona 127a de la porción distal 426 puede tener una primera dimensión de sección transversal externa o diámetro OD₁ y la segunda zona 127b distal al escalón 128 puede tener una segunda dimensión de sección transversal externa o diámetro OD₂ menor que la primera dimensión de sección transversal externa OD₁. La reducción en la dimensión exterior de la porción distal 426 en el escalón 128 forma una ranura interna con respecto a la primera zona 127a, en la que al menos una porción del conector 454 y la región proximal de la porción expansible del balón 142 se pueden asentar, y de esta manera reduce el perfil de la porción distal 426 del tubo de inserción 122. En ciertas modalidades el escalón 128 se puede dimensionar de manera que una superficie externa 455 de la primera zona 127a esté al menos sustancialmente a ras con una superficie externa 457 del conector 454. En consecuencia, el diámetro externo OD₂ de la segunda zona 127b puede ser equivalente al diámetro externo OD₁ de la primera zona 127a menos dos veces el espesor del conector 454. En otras modalidades el diámetro externo OD₂ de la segunda zona 127b puede ser mayor o menor que el doble del espesor del conector 454.

En modalidades seleccionadas el conector 454 no es expansible, de manera que permanece dentro de la ranura y/o sustancialmente a ras con la superficie exterior 455 de la primera zona 127a cuando el conjunto de enfriamiento 130 se mueve al estado desplegado (por ejemplo, como se muestra en la Figura 4A). En otras modalidades el conector 454 puede ser expansible y aumentar en el área de la sección transversal a medida que el conjunto de enfriamiento 130 se mueve al estado desplegado.

En la modalidad que se muestra en la Figura 4A el área de la sección transversal del lumen de descarga (por ejemplo, que se define por las superficies internas del tubo de inserción 122) también disminuye en la transición entre la primera zona 127a y la segunda zona 127b, de manera que la porción distal 426 del tubo de inserción 122 tiene una primera dimensión de sección transversal interna o diámetro ID₁ en la primera zona 127a y una segunda menor dimensión de sección transversal interna o diámetro ID₂ en la segunda zona 127b. Para evitar una acumulación de presión en la cámara de expansión que pueda ser causada por una ventilación insuficiente a través del lumen de descarga 134, la segunda zona 127b se puede colocar solo en el extremo más distal del tubo de inserción 122 próxima a la cámara de expansión donde la densidad del refrigerante descargado 117 es la más alta. Por ejemplo, la segunda zona 127b puede tener una longitud de menos de 4 cm (por ejemplo, 2 cm, 1 cm, etc.). El refrigerante descargado 117 también se ventila adecuadamente a través del diámetro interno más pequeño ID₂ de la segunda zona 127b sin restricción indebida porque la longitud de la segunda zona 127b a lo largo del eje longitudinal del tubo de inserción 122 puede ser relativamente corta. Por ejemplo, la longitud de la segunda zona 127b se puede minimizar para adaptarse suficientemente al conector 454. En consecuencia, el lumen de descarga 134 más pequeño en la segunda zona 127b puede transportar principalmente refrigerante descargado 117 de alta densidad y puede expulsar el refrigerante descargado 117 hacia el lumen de descarga 134 más grande en la primera zona 127a a medida que el refrigerante descargado 117 disminuye de densidad, de esta manera se facilita la adecuada ventilación a través del segundo diámetro interior más pequeño ID₂ de la segunda zona 127b.

En la operación, la segunda zona 127b rebajada hacia dentro puede reducir el perfil de la porción distal 426 del tubo de inserción 122 y/o proporcionar una transición sustancialmente suave desde el tubo de inserción 122 al conector 454 sin poner en peligro las características de ventilación del lumen de descarga 134. La porción distal 426 de perfil reducido del tubo de inserción 122 también puede facilitar la entrega de un material de contraste fluido entre el tubo de inserción 122 y la funda 150 desde la porción proximal 124 (Figura 1) del tubo de inserción 122 a la porción distal 426 y alrededor el conjunto de enfriamiento 130 en el estado de entrega (por ejemplo, como se muestra en la Figura 2A) para obtener imágenes y localizar (por ejemplo, mediante el uso de la fluoroscopia) un objetivo en la vasculatura. Como se muestra en la Figura 4A, por ejemplo, la segunda zona rebajada 127b proporciona uno o más pasajes o canales C alrededor de la porción distal 426 del tubo de inserción 122 que son lo suficientemente grandes como para suministrar material de contraste distalmente más allá del conjunto de enfriamiento 130 sin ser bloqueado por un conector o balón que sobresale.

En ciertas modalidades se puede formar un canal C suficiente para el material de contraste cuando la diferencia entre el primer diámetro externo OD₁ y el segundo diámetro externo OD₂ de las zonas primera y segunda correspondientes 127a y 127b es menor que 0,01 pulgadas (0,254 mm). En otras modalidades, la diferencia entre las dimensiones exteriores OD₁ y OD₂ de las zonas primera y segunda 127a y 127b puede ser mayor o menor. Cuando se usa durante la neuromodulación renal, se puede ubicar una primera arteria renal mediante el suministro de material de contraste distalmente más allá del conjunto de enfriamiento 130 en el estado de entrega a través del canal C. Después de la neuromodulación renal en la primera arteria renal, el conjunto de enfriamiento 130 se puede retraer de regreso desde el estado desplegado al estado de entrega en el que se puede suministrar material de contraste adicional distalmente más allá del conjunto de enfriamiento 130 a través del canal C para localizar una segunda arteria renal.

En otras modalidades la porción distal 426 del tubo de inserción 122 no incluye el lumen de descarga 134 reducido que se muestra en la Figura 4A y, en cambio, puede tener una dimensión de sección transversal sustancialmente uniforme. Tal lumen de descarga puede adaptarse con relativa facilidad a un lumen del alambre guía (por ejemplo, como se muestra en las Figuras 2C-2E) a través del cual se puede extender un alambre guía para ubicar el conjunto de enfriamiento 130 en el sitio objetivo T en el vaso V. En esta modalidad el material de contraste para obtener imágenes de los sitios objetivo (por ejemplo, dos arterias renales) se puede entregar distalmente a través del lumen del alambre guía después de que el alambre guía se haya retraído.

La Figura 4B es una vista en sección transversal ampliada de una porción distal 456 de un dispositivo crioterapéutico 460 que se configura de acuerdo con otra modalidad de la presente tecnología. El dispositivo crioterapéutico 460 incluye elementos generalmente similares a los elementos del dispositivo crioterapéutico 420 que se describió anteriormente con referencia a la Figura 4A. Por ejemplo, la porción distal 456 del tubo de inserción 122 tiene el escalón 128 que delimita la primera zona 127a de la segunda zona 127b más pequeña. Sin embargo, en la modalidad que se muestra en la Figura 4B, la segunda zona 127b se define por un tubo separado 459 que sobresale del tubo de inserción 122. El tubo 459 disminuye el área de la sección transversal del lumen de descarga 134 en la segunda zona 127b similar a la porción escalonada hacia dentro del tubo de inserción 122 que se muestra en la Figura 4A.

Como se muestra en la Figura 4B, el dispositivo crioterapéutico 460 puede incluir, además, un conector proximal 458 que une el balón 142 a la porción distal 456 del tubo de inserción 122. A diferencia del conector 456 de la Figura 4A que se asienta sustancialmente dentro de la ranura que se forma por el escalón 128, el conector proximal 458 que se muestra en la Figura 4B se extiende sobre la segunda zona 127b sobre la superficie exterior 455 de la primera zona 127a. Al extender el conector proximal 456 sobre la primera zona 127a, se pone a disposición un área de superficie más grande para unir el balón 142 a la porción distal 456 del tubo de inserción 122. Por consiguiente, la longitud de la segunda zona 127b se puede reducir para facilitar la ventilación adecuada del refrigerante 117 a través del lumen de descarga 134 reducido (por ejemplo, como se muestra en las Figuras 4A y 4B).

En ciertas modalidades el conector proximal 458 no es expansible, de manera que mantiene un perfil sustancialmente reducido contra la superficie exterior 455 de la primera zona 127a tanto en el estado desplegado como en el de entrega. Esto puede reducir o evitar que el conector proximal 458 se enganche en la funda 150 a medida que se retrae desde la configuración desplegada a la configuración de entrega. En otras modalidades al menos una porción del conector proximal 458 puede ser expansible, pero se configura para mantener el perfil reducido de la porción distal 456 mientras el conjunto de enfriamiento 130 está en el estado de entrega. En consecuencia, el dispositivo crioterapéutico 460 con el conector proximal 458 extendido puede proporcionar un perfil sustancialmente reducido para entregar de manera intravascular el conjunto de enfriamiento 130 en un sitio objetivo dentro de un vaso periférico pequeño (por ejemplo, una arteria renal) y/o puede proporcionar uno o más canales C a través de los cuales se puede entregar un material de contraste fluido distalmente más allá del conjunto de enfriamiento 130.

Como se muestra adicionalmente en la Figura 4B, el dispositivo crioterapéutico 460 también incluye un conector distal 462 que retiene la porción distal 452 del balón 142 y un miembro de soporte 433 que se extiende a través del balón 142 que sujeta el balón 142 tanto en el estado de entrega como en el desplegado. El conector distal 462 también se puede unir (por ejemplo, mediante unión térmica) o formar integralmente con una punta atraumática 464 que se extiende distalmente desde ahí. La punta atraumática 464 se puede extender aproximadamente de 0,5 cm a 5 cm (por ejemplo, aproximadamente 1-2 cm) desde el conector distal 462 y tener un diámetro externo entre aproximadamente 0,010 pulgadas (0,254 mm) y aproximadamente 0,050 pulgadas (1,27 mm). En una modalidad, por ejemplo, la punta atraumática 464 puede tener una longitud de aproximadamente 2 cm y un diámetro externo de al menos 0,035 pulgadas (0,889 mm; por ejemplo, 0,038 pulgadas (0,965 mm)). En otras modalidades la punta atraumática 464 puede tener otras longitudes y/o diámetros externos adecuados. La punta atraumática 464 puede servir como una guía fija para facilitar la navegación a través de la vasculatura. En varias modalidades el ángulo y/u orientación rotacional de la punta atraumática 464 se puede ajustar mediante un alambre de control 467 (por ejemplo, un alambre de tracción) que se extiende a través de al menos una porción del tubo de inserción 122. Un usuario puede manipular el alambre de control 467 para desviar torsionalmente o mover de cualquier otra manera la punta atraumática 464 para dirigir la porción distal 456 del tubo de inserción 122 al sitio objetivo T. En otras modalidades la punta atraumática 464 puede definirse por una porción de extremo distal de un alambre guía (por ejemplo, el alambre guía 133b que se muestra en la Figura 2C) que se extiende a través del tubo de inserción 122 y más allá del conector distal 462.

La punta atraumática 464 se puede hacer de materiales o estructuras sustancialmente lisas y flexibles, de manera que pueda contactar suavemente y desviarse de las paredes de los vasos mientras el dispositivo crioterapéutico 460 navega por la vasculatura y, por lo tanto, evita la perforación y/u otro trauma a los vasos a través de los cuales se navega. Por ejemplo, la punta atraumática 464 se puede hacer de un espiral flexible (por ejemplo, un espiral de platino) sobre un núcleo o alambre (por ejemplo, un alambre de acero inoxidable). En diversas modalidades el alambre se puede configurar para disminuir gradualmente desde una porción proximal 469a de la punta atraumática 464 hasta una porción distal 469b de la punta atraumática 464. Un alambre afilado, por ejemplo, puede ser generalmente redondo en la porción proximal 469a que tiene un diámetro externo entre aproximadamente 0,005 pulgadas (0,127 mm) y 0,015 pulgadas (0,381 mm; por ejemplo, 0,009 pulgadas (0,229 mm)) y se puede aplanar hacia la porción distal 469b a un espesor entre aproximadamente 0,001 pulgada (0,025 mm) y aproximadamente 0,005 pulgada (0,127 mm; por ejemplo, 0,003 pulgada (0,076 mm)). En modalidades seleccionadas el alambre es sustancialmente plano en aproximadamente $\frac{1}{3}$ a $\frac{1}{2}$ de la longitud de la punta atraumática 464 desde el final proximal. En otras modalidades la punta atraumática 464 puede tener una sección transversal generalmente afilada o no afilada en toda su extensión. En varias modalidades al menos una porción de la punta atraumática 464 (por ejemplo, un espiral envuelto alrededor del alambre) se puede hacer de platino y/u otros materiales radiopacos (por ejemplo, una aleación de platino/iridio) que pueden facilitar la navegación del dispositivo crioterapéutico 460 a través de la vasculatura mediante el uso de técnicas de formación de imágenes que se conocen en la técnica. En ciertos aspectos de la tecnología el balón 142 también puede incluir marcadores radiopacos y/o marcas radiopacas (por ejemplo, que se hacen con tinta radiopaca) en sus porciones de extremo proximal y distal para facilitar aún más la navegación y el despliegue. En otras modalidades la punta atraumática 464 se puede hacer de otros materiales y estructuras deflectables y suaves, tales como un material polimérico (por ejemplo, polímero Pebax®, nailon, etc.), un material polimérico sobre un alambre metálico (por ejemplo, un alambre de acero inoxidable), y/u otros materiales adecuados.

En la modalidad que se ilustra en la Figura 4B, la punta atraumática 464 se conforma y/o se forma de cualquier otra manera en una curva o porción en ángulo. Cuando la punta atraumática 464 se hace de un material moldeable (por ejemplo, acero inoxidable, platino, etc.), la punta atraumática 464 se puede formar y/o reformar en la curvatura deseada. En otras modalidades la punta atraumática 464 se puede preformar a partir de un material no moldeable, de manera que tenga una curva fija no ajustable. La curva en la punta atraumática 464 puede ayudar aún más en la navegación de la vasculatura. Por ejemplo, la curva puede ayudar a mantener el conjunto de enfriamiento 130 dentro de un vaso deseado (por ejemplo, una arteria renal) y evitar los ramales laterales de este.

Monitoreo de presión en sistemas crioterapéuticos

La Figura 5A es una vista parcialmente esquemática de un sistema crioterapéutico 500 que se configura de acuerdo con otra modalidad de la presente tecnología, y la Figura 5B es una vista en sección transversal ampliada de una porción de extremo distal del sistema 500 de la Figura 5A. El sistema crioterapéutico 500 puede incluir elementos generalmente similares a los elementos del sistema crioterapéutico 100 que se describió anteriormente con referencia a las Figuras 1-3B. Con referencia a la Figura 5A, por ejemplo, el sistema crioterapéutico 500 puede incluir un dispositivo crioterapéutico 520 y una consola 502. La consola 502 puede incluir un contenedor de suministro de refrigerante 504 y una válvula de control de suministro 508 que se acoplan a una línea de suministro 510 que se configura para transportar el refrigerante 506 al dispositivo crioterapéutico 520. La consola 502 también puede incluir opcionalmente una bomba 511 y/o una válvula de control de contrapresión 513 que se acoplan a una línea de descarga 515 que se configura para recibir el refrigerante evaporado 517 desde el dispositivo crioterapéutico 520. Un controlador 518 se puede acoplar operativamente a la válvula de control de suministro 508 y/o la válvula de control de contrapresión 513 para regular el flujo de refrigerante a través del dispositivo crioterapéutico 520. En la modalidad que se ilustra el dispositivo crioterapéutico 520 incluye un tubo de inserción 522, un mango 525 en una región proximal de una porción proximal 524 del tubo de inserción 522, y una porción distal 526 que tiene un conjunto de enfriamiento 530 en una región de extremo distal de una porción distal 526 del tubo de inserción 522.

Como se muestra adicionalmente en la Figura 5A, la consola 502 también puede incluir un transductor de presión o sensor 570 (por ejemplo, un transductor de presión PX209-100G5V que se fabrica por Omega Engineering de Stamford, CT) que se acopla a una línea de presión 571 para controlar la presión dentro de una porción del conjunto de enfriamiento 530 (por ejemplo, una cámara de expansión) durante la crioterapia. En diversas modalidades el sensor de presión 570 se puede acoplar al controlador 518 para servir como un mecanismo de retroalimentación que controla la válvula de control de suministro 508 y/o la válvula de control de contrapresión 513 y, de esta manera regula el flujo de refrigerante hacia y/o desde el conjunto de enfriamiento 530 en respuesta a una presión detectada en el conjunto de enfriamiento 530. Por ejemplo, el sensor de presión 570 se puede configurar para indicar una presión por encima de un umbral predeterminado (por ejemplo, dentro de un rango de presión de estallido de la cámara de expansión). En respuesta, el controlador 518 puede disminuir o terminar el flujo de refrigerante al cerrar al menos parcialmente la válvula de control de suministro 508 y/o al aumentar el flujo de refrigerante desde el conjunto de enfriamiento 530 mediante la disminución de la contrapresión en la línea de descarga 515 (por ejemplo, mediante el uso de la bomba de vacío 511). En otras modalidades el sensor de presión 570 se puede acoplar directamente a la válvula de control de suministro 508 y/o la válvula de control de contrapresión 513 para regular automáticamente las válvulas 508 y 513 de encendido y/o apagado en respuesta a una presión detectada. En varias modalidades el sistema crioterapéutico 500 se puede configurar para verificar que el sensor de presión 570 esté calibrado adecuadamente antes de la crioterapia. Por ejemplo, el sistema 500 puede verificar

automáticamente la funcionalidad del sensor de presión 570 cuando el sistema 500 se enciende mediante la comparación de una lectura de presión del sensor de presión 570 con la presión ambiental.

Con referencia ahora a la Figura 5B, la región distal del dispositivo crioterapéutico 520 puede incluir elementos generalmente similares a los elementos del dispositivo crioterapéutico 120 que se describió anteriormente con referencia a las Figuras 2A-2E. Por ejemplo, el dispositivo crioterapéutico 520 incluye el lumen de suministro 132 que se acopla a la línea de suministro 510 (Figura 5A), el lumen de descarga 134 que se acopla a la línea de descarga 515 (Figura 5A) y el aplicador 140 que incluye el balón 142 u otro tipo de miembro expansible que define la cámara de expansión.

Como se muestra en la Figura 5B, el dispositivo crioterapéutico 520 puede incluir, además, un lumen de control de presión 572 que se acopla al sensor de presión 570 (Figura 5A) a través de la línea de presión 571 (Figura 5A). El lumen de control de presión 572 se puede extender a través del tubo de inserción 522 y tener una abertura distal 574 en comunicación fluida con la cámara de expansión (por ejemplo, que se define por el balón 142). Las dimensiones (por ejemplo, el área de la sección transversal, el diámetro interno y/o el diámetro externo) del lumen de control de presión 572 pueden ser lo suficientemente grandes como para detectar una lectura de presión dentro de la cámara de expansión con una precisión sustancial, pero lo suficientemente pequeñas como para reducir o evitar interferencias con el flujo de descarga de refrigerante a través del lumen de descarga 134. Por ejemplo, el lumen de suministro 132 y el lumen de control de presión 572 juntos pueden tener una primera dimensión de sección transversal (por ejemplo, una primera área de sección transversal) y el lumen de descarga 134 puede tener una segunda dimensión de sección transversal (por ejemplo, una segunda área de sección transversal), de manera que la relación de la segunda dimensión de sección transversal a la primera dimensión de sección transversal esté entre 4:1 y 10:1. En ciertas modalidades el lumen de control de presión 572 puede tener un diámetro interno de no más de 0,03 pulgadas (0,762 mm; por ejemplo, 0,015 pulgadas (0,381 mm), 0,010 pulgadas (0,254 mm), etc.) y un diámetro externo de no más de 0,060 pulgadas (1,52 mm; por ejemplo, 0,02 pulgadas (0,508 mm), 0,015 pulgadas (0,381 mm), etc.), y el lumen de descarga 134 se puede dimensionar en consecuencia. En la modalidad que se ilustra en la Figura 5B, el lumen de control de presión 572 termina en el tubo de inserción 522 antes de que el diámetro externo se reduzca en la segunda zona 127b de la porción distal 520. Esta configuración se puede usar en modalidades en las que el diámetro interno del tubo de inserción 522 se reduce (por ejemplo, como se muestra en las Figuras 4A y 4B) para no restringir la ventilación del refrigerante expandido 517 en la segunda zona 127b más pequeña. En otras modalidades la abertura 574 del lumen de control de presión 572 puede estar en o dentro del balón 542.

El lumen de control de presión 572 también puede tener una longitud suficiente para ubicar de manera intravascular la abertura 574 junto con el conjunto de enfriamiento 530 en el sitio objetivo T (por ejemplo, una arteria renal u ostium renal a través de una arteria femoral o una arteria radial). Por ejemplo, el lumen de control de presión 572 puede tener una longitud equivalente a la longitud total del tubo de inserción 522 (por ejemplo, al menos 48 pulgadas (122 cm)). En otras modalidades el lumen de control de presión 572 puede tener otras longitudes y/o dimensiones diferentes adecuadas. Por ejemplo, el lumen de control de presión 572 puede tener una primera longitud y la línea de presión 571 que se une a este puede tener una segunda longitud (por ejemplo, 48 pulgadas (122 cm), 30 pulgadas (76 cm), 12 pulgadas (30 cm), etc.) para extender el lumen de control de presión 572 al sensor de presión 570, de esta manera se permite que la consola 502 se coloque en un lugar deseado (por ejemplo, en una mesa) durante los tratamientos crioterapéuticos.

Durante los tratamientos crioterapéuticos el lumen de control de presión 572 y el sensor de presión 570 (Figura 5A) se pueden configurar para proporcionar una señal que indica un cambio de presión dentro de la cámara de expansión. Por ejemplo, el sensor de presión 570 se puede configurar para indicar una presión umbral por debajo de la presión de ruptura del balón 142 para reducir la probabilidad de que el balón 142 estalle durante la crioterapia. El balón 142 puede tener una presión de estallido que depende al menos en parte del material del que se hace el balón 142. Los materiales distensibles (por ejemplo, poliuretano), por ejemplo, suelen tener presiones de estallido más bajas (por ejemplo, 80 psi (0,55 MPa), 100 psi (0,69 MPa), 200 psi (1,38 MPa), etc.) que los materiales no distensibles (por ejemplo, nailon) que pueden tener presiones de estallido de 300 psi (2,07 MPa) o más. El sensor de presión 570 se puede configurar para controlar una presión umbral que puede ser igual a un valor de presión por debajo de la presión de estallido que proporciona un tiempo de respuesta adecuado para reaccionar al cambio de presión antes de que el balón 142 se rompa. En otras modalidades el sensor de presión 570 se puede configurar para indicar cuándo el balón 142 opera fuera de su presión de funcionamiento deseada (por ejemplo, 20-60 psi (0,14 -0,41 MPa).

El retraso de tiempo entre la presión en la abertura 574 del lumen de control de presión 572 en la cámara de expansión y la lectura de presión en el sensor de presión 570 puede depender del volumen del lumen de control de presión 572. Como tal, el lumen de control de presión 572 puede tener un volumen que tenga un tiempo de respuesta suficiente para responder adecuadamente al cambio de presión en la cámara de expansión (por ejemplo, antes de la ruptura del balón 142). En ciertas modalidades, por ejemplo, el sensor de presión 570 tiene un tiempo de respuesta de menos de 1,5 segundos, tal como un tiempo de respuesta de menos de 1 segundo, 0,2 segundos, 0,1 segundos o 15 milisegundos. Para mejorar la precisión de la lectura de presión y disminuir el tiempo de respuesta del sensor de presión 570, la longitud del lumen de control de presión 572 se puede acortar y los aumentos significativos del volumen en el lumen de control de presión 572 antes de conectarse al sensor de presión 570 se puede reducir. Por ejemplo, el lumen de control de presión 572 se puede acoplar a la línea de presión 571 en la porción proximal 524 (Figura 5A) del tubo de inserción 522 (por ejemplo, en el mango 525), y la línea de presión 571 puede tener un área de sección transversal similar a la del lumen de control de presión 572. En otras modalidades el lumen de control de presión 572 se puede acoplar al sensor de presión

570 en el mango 525 (por ejemplo, omitir la línea de presión 571) para acortar la longitud total del tubo de presión al sensor de presión 570, y se pueden acoplar alambres eléctricos al sensor de presión 570 para llevar una señal a la consola 502.

5 Con referencia a las Figuras 5A y 5B juntas, en ciertas modalidades la línea de presión 571 y/o el lumen de control de presión 572 se pueden acoplar al sensor de presión 570 mediante el uso de un accesorio o adaptador 576 (por ejemplo, un adaptador de conexión rápida). En la modalidad que se ilustra en la Figura 5A, por ejemplo, el adaptador 576 incluye un depósito interno o canal 578 que conecta fluidamente la línea de presión 571 con el sensor de presión 570. El canal 578 puede tener un volumen sustancialmente pequeño para no interrumpir el diferencial de presión desde la línea de presión 571 al sensor de presión 570 y mejorar la precisión de la medición de presión. Por ejemplo, en una modalidad el canal 578 tiene un volumen interno de no más de 0,1 cc. En otras modalidades el canal 578 puede tener un volumen interno mayor. En modalidades adicionales el adaptador 576 puede acoplar el lumen de control de presión 572 a la línea de presión 571 en el mango 525 u otra posición próxima a la porción proximal 524 del tubo de inserción 522. El adaptador 576, por lo tanto, permite que el lumen de control de presión 572 y/o la línea de presión 571 se separen del transductor de presión 570 después de un tratamiento crioterapéutico, de manera que el lumen de control de presión 572 se pueda descartar y el transductor de presión 570 se pueda almacenar (por ejemplo, junto con el mango 525 y/o la consola 502) para tratamientos de crioterapia posteriores sin alterar la precisión de la lectura de presión en el sensor de presión 570.

20 Con referencia de nuevo a la Figura 5B, en otras modalidades variadas, el dispositivo crioterapéutico 520 puede incluir, además, un lumen adicional de suministro de gas 579 que se acopla al contenedor de suministro 504 (Figura 5A) u otro depósito de suministro de gas para entregar gas adicional a la cámara de expansión y de esta manera modular la temperatura del aplicador 140. Por ejemplo, el lumen de suministro de gas 579 puede entregar el refrigerante 506 (por ejemplo, óxido nitroso) y/u otro gas presurizado o no presurizado (por ejemplo, aire) al balón 142 antes o durante la entrega del refrigerante 506 a través del orificio 144 para aumentar la presión dentro del balón 142 (por ejemplo, de aproximadamente 5 psi (34,5 kPa) a aproximadamente 60 psi (413,7 kPa)). El gas adicional en el balón 142 disminuye la caída de presión del refrigerante 506 en la cámara de expansión y, de esta manera aumenta la temperatura dentro del balón 142. Como tal, el lumen de suministro de gas 579 se puede usar para iniciar, restringir y/o suspender la entrada de gas adicional a la cámara de expansión (por ejemplo, mediante el uso de una válvula) y regular la temperatura del balón 142 sin requerir componentes complejos en la consola 502 (por ejemplo, un regulador de presión, un subenfriador, etc.) para cambiar la caída de presión dentro del balón 142. Además, cuando el lumen de suministro de gas 579 se acopla a un depósito de gas separado (por ejemplo, un suministro de aire), el lumen de suministro de gas 579 se puede usar para suministrar un gas al balón 142 antes de entregar el refrigerante 506 al balón 142 para monitorear la posición del aplicador 140 en el sitio objetivo T.

35 En modalidades adicionales se puede agregar un regulador de presión (no se muestra; por ejemplo, una válvula de seguridad) al lumen de descarga 134 para retener el refrigerante evaporado 517 de salir del balón 142 y/o en el lumen de descarga 134 hasta que la presión dentro del balón 142 esté a un valor predeterminado (por ejemplo, como se detecta mediante el uso del lumen de control de presión 572). En otras modalidades adicionales el dispositivo crioterapéutico 520 puede incluir tanto un regulador de presión para el lumen de descarga 134 como para el lumen de suministro de gas 579, de manera que la presión dentro del balón 142 se pueda modular durante el tratamiento crioterapéutico.

Preenfriamiento en sistemas crioterapéuticos

45 En la modulación criogénica del nervio renal el volumen de refrigerante disponible para enfriar puede ser limitado. Por consiguiente, puede ser útil aumentar la capacidad de enfriamiento de un refrigerante. El enfriamiento previo del refrigerante antes de expandir el refrigerante en un conjunto de enfriamiento es un ejemplo de un proceso que puede aumentar la capacidad de enfriamiento de un refrigerante. Incluso cuando el enfriamiento ocurre principalmente a través del cambio de fase, el uso de refrigerante más frío antes del cambio de fase puede aumentar la cantidad de enfriamiento. Además, si un tubo de suministro está en comunicación térmica con un tubo de descarga, disminuir la temperatura del refrigerante en el tubo de suministro puede enfriar la descarga de refrigerante en el tubo de descarga, lo que puede reducir la contrapresión en un conjunto de enfriamiento asociado y, de esta manera aumentar aún más el enfriamiento en el conjunto de enfriamiento asociado. El preenfriamiento puede reducir el volumen de refrigerante necesario para la modulación criogénica del nervio renal, lo que puede permitir el uso de tubos de inserción más pequeños y más flexibles dentro de la vasculatura. El preenfriamiento también puede mitigar las reducciones en la capacidad de enfriamiento asociadas con otros componentes de un sistema crioterapéutico, como los miembros de aislamiento térmico dentro de un aplicador y las válvulas solenoides en línea que liberan calor durante la operación.

60 El refrigerante presurizado que se usa en la modulación del criogénica del nervio renal se suministra típicamente fuera de la vasculatura a temperatura ambiente (por ejemplo, a partir de un aislante de temperatura ambiente). A medida que el refrigerante presurizado viaja a lo largo de un tubo de suministro dentro de la vasculatura, este puede aumentar en temperatura a través de la transferencia de calor con sangre y tejidos calientes. Por ejemplo, a medida que el refrigerante presurizado que se suministra aproximadamente a temperatura ambiente (por ejemplo, aproximadamente 23 °C) pasa a través de la vasculatura a temperatura corporal (por ejemplo, aproximadamente 37 °C), la temperatura del refrigerante presurizado puede aumentar de aproximadamente 25 °C a 37 °C antes de alcanzar un conjunto de enfriamiento. Los dispositivos crioterapéuticos que se configuran de acuerdo con varias modalidades de la presente tecnología pueden incluir un conjunto de preenfriamiento que se configura para enfriar refrigerante presurizado antes de que el refrigerante

presurizado se expanda en un conjunto de enfriamiento asociado. Por ejemplo, el refrigerante presurizado se puede enfriar para tener una temperatura justo antes de la expansión en un conjunto de enfriamiento asociado que sea inferior a la temperatura corporal (por ejemplo, inferior a aproximadamente 20 °C o inferior a aproximadamente 10 °C). Tales conjuntos de preenfriamiento se pueden configurar para estar fuera de la vasculatura y/o utilizar el mismo suministro de refrigerante que un conjunto de enfriamiento asociado. En varias modalidades que se configuran de acuerdo con la presente tecnología, el preenfriamiento puede ser útil para mantener el refrigerante en forma líquida hasta que alcanza un conjunto de enfriamiento donde se desea un enfriamiento criogénico. Por ejemplo, se puede reducir la evaporación asociada con el calentamiento del refrigerante que pasa a través de partes de un dispositivo crioterapéutico próximo a un conjunto de enfriamiento. En esta sección, los términos "proximal" y "distal" pueden hacer referencia a una posición con respecto a una fuente de refrigerante presurizado. Por ejemplo, proximal se puede referir a una posición más cercana a una fuente de refrigerante presurizado, y distal se puede referir a una posición más alejada de una fuente de refrigerante presurizado.

Las Figuras 6A-6B ilustran una parte de un dispositivo crioterapéutico 600 que incluye un conjunto de preenfriamiento 602, un tubo de inserción alargado 604 que define un pasaje de descarga y un conector 606 entre el conjunto de preenfriamiento y el tubo de inserción. El conjunto de preenfriamiento 602 incluye un miembro tubular flexible 608 que se extiende entre el conector 606 y un adaptador 610 que se configura para conectarse a una fuente de refrigerante presurizado (no se muestra). El conector 606 puede incluir un conector primario 612 que se une al tubo de inserción 604, un portal de descarga 614 que se ventila a la atmósfera, una primera rama 616 que se une al miembro tubular 608, y una segunda rama 618 que se une a un conducto de alambre de control 620. En varias modalidades el conector 606 puede incluir una o más ramas adicionales, tales como una rama que incluye un tubo que se conecta de manera fluida a un adaptador proximal de jeringa (por ejemplo, un adaptador proximal de jeringa que incluye un diafragma que se configura para ser perforado con una aguja de una jeringa). Dicha estructura puede ser útil, por ejemplo, para introducir un agente de contraste cerca de un conjunto de enfriamiento dentro de la vasculatura y/o para introducir material de relleno en el lumen de llenado de un conjunto de enfriamiento dentro de la vasculatura. Los materiales de relleno se analizan con mayor detalle más abajo.

Con referencia nuevamente a las Figuras 6A-6B, dos alambres de control 621 (Figura 6B) se pueden extender desde el conducto de alambre de control 620, a través del conector 606, y dentro del tubo de inserción 604. El conector 606 puede definir una ruta primaria de flujo de descarga generalmente recta desde el tubo de inserción 604 a la atmósfera a través del portal de descarga 614. El miembro tubular 608 incluye una porción proximal tubular 622 en el adaptador 610 y una porción distal tubular 624 en la primera rama 616. Como se muestra más claramente en la Figura 6B, la porción proximal tubular 622 puede incluir un primer tapón 626 y un segundo tapón 628, y el adaptador 610 puede incluir una abertura 630 próxima al segundo tapón 628. El adaptador 610 puede incluir una variedad de estructuras adecuadas para la conexión a una fuente de refrigerante presurizado, como un accesorio roscado, un accesorio de compresión o un accesorio de asas.

En la modalidad que se muestra en la Figura 6B, el dispositivo 600 incluye un tubo de suministro primario 632 que define un lumen de suministro primario, y el conjunto de preenfriamiento 602 incluye un tubo de suministro de preenfriamiento 634 que define un lumen de suministro de preenfriamiento. El tubo de suministro primario 632 y el tubo de suministro de preenfriamiento 634 pueden incluir una abertura proximal de suministro primario 636 y una abertura proximal de suministro de preenfriamiento 638, respectivamente, en el segundo tapón 628. La abertura proximal de suministro primario 636 y la abertura proximal de suministro de preenfriamiento 638 conectan de manera fluida el tubo de suministro primario 632 y el tubo de suministro de preenfriamiento 634, respectivamente, a un pasaje que se define por la abertura 630. Desde el segundo tapón 628, el tubo de suministro primario 632 y el tubo de suministro de preenfriamiento 634 se extienden a través de la porción proximal tubular 622 y a través del primer tapón 626. La porción distal tubular 624 define una cámara de expansión de preenfriamiento que se extiende desde el primer tapón 626 hasta la ruta de flujo de descarga primaria. El tubo de suministro de preenfriamiento 634 se extiende ligeramente más allá del primer tapón 626 y termina en una abertura distal de preenfriamiento 640 dentro de la cámara de expansión de preenfriamiento. Por consiguiente, la cámara de expansión de preenfriamiento está en conexión fluida con un flujo de refrigerante a través del tubo de suministro de preenfriamiento 634 de manera que una ruta de flujo de descarga de preenfriamiento se extiende desde la abertura distal de preenfriamiento 640 hasta la ruta de flujo de descarga primaria. El tubo de suministro primario 632 se extiende a través de la cámara de expansión de preenfriamiento, a través del conector 606 y dentro del tubo de inserción 604. La porción del tubo de suministro primario 632 que se extiende desde la abertura proximal de suministro primario 636 al tubo de inserción es una primera porción del tubo de suministro primario 632. Una segunda porción (no se muestra) del tubo de suministro primario 632 está cerca de un conjunto de enfriamiento (no se muestra) que se configura para estar dentro de la vasculatura.

La expansión del refrigerante presurizado en la cámara de expansión de preenfriamiento desde el tubo de suministro de preenfriamiento 634 puede enfriar la cámara de expansión de preenfriamiento y, de esta manera enfriar el tubo de suministro primario 632 y el refrigerante líquido dentro del tubo de suministro primario. Si el preenfriamiento se realiza lejos de un punto de entrada a la vasculatura (por ejemplo, si el refrigerante presurizado se enfría en una consola antes de ser transportado a un punto de entrada a la vasculatura), el calor de la atmósfera puede causar un calentamiento no deseado del refrigerante presurizado preenfriado. Colocar la cámara de expansión de preenfriamiento cerca del conector puede reducir dicho calentamiento indeseable. Un conjunto de preenfriamiento que se configura de acuerdo con varias modalidades de la presente tecnología puede tener una longitud suficiente para permitir la transferencia de calor entre refrigerante expandido dentro de una cámara de expansión de preenfriamiento y refrigerante presurizado dentro de una

porción de un tubo de suministro primario dentro del cámara de expansión de preenfriamiento. Por ejemplo, una cámara de preenfriamiento que se configura de acuerdo con varias modalidades de la presente tecnología puede tener una longitud mayor que aproximadamente 10 cm, tal como mayor que aproximadamente 15 cm o mayor que aproximadamente 25 cm. Una cámara de preenfriamiento que se configura de acuerdo con varias modalidades de la presente tecnología tiene una longitud de aproximadamente 20 cm a aproximadamente 30 cm.

Después de enfriar el tubo de suministro primario 632, el refrigerante de la cámara de expansión de preenfriamiento se puede unir a un flujo de refrigerante desde el pasaje de descarga y ventilar el portal de descarga 614 hacia la atmósfera. La Figura 6B muestra una primera flecha 642 que indica una dirección de flujo del refrigerante a través del portal de descarga 614 y una segunda flecha 644 que indica una dirección de flujo del refrigerante a través de la cámara de expansión de preenfriamiento. La dirección del flujo del refrigerante a través del portal de descarga 614 se alinea generalmente con el pasaje de descarga. En contraste, la dirección de flujo del refrigerante a través de la cámara de expansión de preenfriamiento no se alinea con el pasaje de descarga o la dirección de flujo del refrigerante a través del portal de descarga 614.

La Figura 7 ilustra una porción de un dispositivo crioterapéutico 700 similar al dispositivo crioterapéutico 600 de las Figuras 6A-6B, excepto que el dispositivo 700 tiene una cámara de expansión de preenfriamiento que se separa de manera fluida del pasaje de descarga. El dispositivo crioterapéutico 700, por ejemplo, incluye un conjunto de preenfriamiento 702 que incluye una válvula 704 y un tercer tapón 706 que separa de manera fluida la cámara de expansión de preenfriamiento de las porciones internas del tubo de inserción 604 y el conector 606. El tubo de suministro primario 632 se extiende a través del tercer tapón 706 y dentro del tubo de inserción 604.

Una flecha 708 indica una dirección de flujo del refrigerante a través de la cámara de expansión de preenfriamiento cuando la válvula 704 está abierta. Cuando la válvula 704 está cerrada la presión dentro de la cámara de expansión de preenfriamiento puede aumentar hasta que se equilibre con el tubo de suministro de preenfriamiento 634, lo que hace que se detenga el flujo a través del tubo de suministro de preenfriamiento. De esta manera, abrir y cerrar la válvula 704 puede encender o apagar el preenfriamiento. La apertura parcial de la válvula 704 puede regular la presión dentro de la cámara de expansión de preenfriamiento y, de esta manera regular el flujo de refrigerante a través del tubo de suministro de preenfriamiento 634 y una temperatura de preenfriamiento asociada. Por ejemplo, un accionador 710 se puede conectar operativamente a la válvula 704 y se configura para recibir una señal de un procesador 712. El procesador 712 se puede configurar para recibir una señal desde una interfaz de usuario 714 y/o un sensor 716 para dirigir el accionador 710 para abrir o cerrar la válvula por de manera total o gradualmente. El sensor 716, por ejemplo, puede ser un sensor de temperatura de un conjunto de enfriamiento asociado. En una modalidad el sensor de temperatura puede enviar una señal al procesador 712 lo que hace que la válvula 704 (a) se abra y el preenfriamiento aumente si una temperatura detectada del conjunto de enfriamiento o tejido próximo al conjunto de enfriamiento es mayor que un valor deseado, o para (b) cerrar y preenfriar para disminuir si la temperatura detectada del conjunto de enfriamiento o del tejido próximo al conjunto de enfriamiento es inferior a un valor deseado.

Las Figuras 8A-8B ilustran una parte de un dispositivo crioterapéutico 800 con un preenfriador 802 que se configura de acuerdo con otra modalidad de la presente tecnología. Acceder a una porción interna del miembro tubular 608 para formar el primer tapón 626 del conjunto de preenfriamiento 602 (Figuras 6A-6B) puede ser un desafío. En lugar del primer tapón 626 y el tubo de suministro de preenfriamiento 634 (Figura 6B), el preenfriador 802 puede incluir un separador de flujo que se une a un tubo de suministro primario. Por ejemplo, el preenfriador 802 puede incluir un separador de flujo 804 que se une a un tubo de suministro primario 806 y un contenedor 808 que tiene una porción proximal del contenedor 810 y una porción distal del contenedor 812. En esta modalidad el separador de flujo 804 divide el contenedor 802 en la porción proximal del contenedor 810 y la porción distal del contenedor 812. La porción proximal del contenedor 810 define una cámara proximal o un lumen de suministro combinado entre la abertura 630 y el separador de flujo 804 y la porción distal del contenedor 812 define una cámara de expansión de preenfriamiento. Como se muestra más claramente en la Figura 8B, el separador de flujo 804 define un pasaje primario 814 que se conecta de manera fluida al tubo de suministro primario 806 y un pasaje de preenfriamiento 816 a lo largo de una periferia del separador de flujo 804.

Con referencia todavía a la Figura 8B, el pasaje de preenfriamiento 816 se dimensiona para provocar una caída de presión suficiente para expandir el refrigerante y enfriar la cámara de expansión de preenfriamiento. El separador de flujo 804 incluye un segmento tubular 818 y un tapón separador de flujo 820. El tapón separador de flujo 820 se coloca entre una superficie externa del tubo de suministro primario 806 y una superficie interna del contenedor 808. El segmento tubular 818 se puede seleccionar para que tenga una dimensión de sección transversal externa (por ejemplo, diámetro) ligeramente más pequeña que una dimensión de sección transversal interna (por ejemplo, diámetro) del contenedor 808. El tapón separador de flujo 820 puede incluir, por ejemplo, un material adhesivo que se configura para unirse a la superficie externa del tubo de suministro primario 806 y la superficie interna del contenedor 808.

En una modalidad el separador de flujo 804 flota en el contenedor 808 (es decir, no se fija dentro del contenedor 808) de manera que el pasaje de preenfriamiento 816 es un espacio anular entre el separador de flujo 804 y una superficie interna del contenedor 808. En otras modalidades los separadores de flujo pueden tener diferentes configuraciones. Por ejemplo, un separador de flujo se puede fijar al contenedor y un pasaje de preenfriamiento se puede extender a través del separador de flujo alrededor de solo una porción de la periferia del separador de flujo, como una porción curva. En aún otras modalidades el separador de flujo se puede unir al contenedor alrededor de generalmente su circunferencia total y el

separador de flujo puede incluir una abertura separada hacia dentro de la periferia del separador de flujo. Por ejemplo, un separador de flujo puede incluir una abertura interna que se configura para expandir el refrigerante en la cámara de expansión de preenfriamiento.

5 Las Figuras 9A-9B ilustran una porción de un dispositivo crioterapéutico 900 similar al dispositivo crioterapéutico 800 de las Figuras 8A-8B, excepto que tiene diferentes configuraciones del separador de flujo y el tubo de suministro primario. El dispositivo crioterapéutico 900 incluye un tubo de suministro primario 902 y un preenfriador 904 que incluye un separador de flujo 906 que se une al tubo de suministro primario 902. El preenfriador 904 también puede incluir un contenedor 908 que tiene una porción proximal del contenedor 910 y una porción distal del contenedor 912 en lados opuestos del
10 separador de flujo 906. En esta modalidad el separador de flujo 906 no incluye un segmento tubular y se puede construir, por ejemplo, a partir de un bloque cilíndrico de material (por ejemplo, caucho, polímero, metal u otro material) que tenga un orificio a través del cual el tubo de suministro primario 902 se puede roscar o unir de cualquier otra manera. Como se muestra más claramente en la Figura 9B, el separador de flujo 906 puede definir un pasaje de preenfriamiento 914 a lo largo de una periferia del separador de flujo 906. El tubo de suministro primario 902 se puede extender a través del
15 separador de flujo 906 y se puede unir a una superficie interna de la porción proximal del contenedor 910 próxima a la abertura 630. Unir el tubo de suministro primario 906 a una porción accesible de la porción proximal del contenedor 910 puede ser útil para evitar el movimiento longitudinal indeseable del separador de flujo 906 y el tubo de suministro primario 902 cuando la cámara proximal está a alta presión.

20 Un conjunto de preenfriamiento que se configura de acuerdo con varias modalidades de la presente tecnología se puede disponer en una configuración compacta. Por ejemplo, al menos una parte de dicho conjunto de preenfriamiento puede estar dentro de un mango de un dispositivo crioterapéutico. La Figura 10 ilustra una parte de un dispositivo crioterapéutico 1000 que incluye un conjunto de preenfriamiento 1002 y un conector 1004 dentro de un mango 1006. El conjunto de preenfriamiento 1002 incluye un miembro tubular flexible 1008 que se extiende desde el conector 1004, a través de una
25 porción inferior 1010 del mango 1008, y hasta un adaptador 1012 que se configura para conectarse a una fuente de refrigerante presurizado (no se muestra). El conector 1004 puede incluir un portal de descarga alargado 1014 que se extiende a través de la porción inferior 1010, y un conducto de alambre de control 1016 se puede extender desde el conector 1004 a través de la porción inferior 1010. En una modalidad, el miembro tubular 1008 se enrolla alrededor del portal de descarga 1014. El mango 1006 también se puede aislar para evitar la pérdida de calor a la atmósfera y mejorar la eficiencia de preenfriamiento.

La Figura 11 ilustra una porción de un dispositivo crioterapéutico 1100 que tiene una configuración alternativa dentro y alrededor de un mango. El dispositivo crioterapéutico 1100 incluye un conjunto de preenfriamiento 1102 y un conector 1104 dentro de un mango 1106. El conjunto de preenfriamiento 1102 incluye un miembro tubular flexible 1108 que se
35 extiende desde el conector 1104 y a través de una porción inferior 1110 del mango 1106. El conector 1104 puede incluir un portal de descarga alargado 1112 que se extiende a través de la porción inferior 1110, y un conducto de alambre de control 1114 puede extenderse desde el conector 1104 a través de la porción inferior 1110. En una modalidad el miembro tubular 1108 incluye una porción helicoidal 1116 separada del portal de descarga 1112. El mango 1106 también se puede aislar para evitar la pérdida de calor a la atmósfera y mejorar la eficiencia de preenfriamiento.

40 Componentes del dispositivo crioterapéutico

Teniendo en cuenta la discusión anterior de los dispositivos crioterapéuticos que se configuran de acuerdo con varias modalidades de la presente tecnología, más abajo se describe una variedad de diferentes conjuntos de enfriamiento, miembros de oclusión y otros componentes del dispositivo crioterapéutico con referencia a las Figuras 12-55. Se apreciará que los componentes del dispositivo crioterapéutico que se describen más abajo y/o los elementos específicos de los componentes del dispositivo crioterapéutico que se describen más abajo se pueden usar con el sistema crioterapéutico 100 que se muestra en la Figura 1, que se usa en un dispositivo portátil independiente o autónomo, o se usa con otro sistema adecuado. Para facilitar la referencia, a lo largo de esta descripción se usan números de referencia idénticos para
50 identificar componentes o elementos similares o análogos, pero el uso del mismo número de referencia no implica que las partes deban interpretarse como idénticas. De hecho, en muchos ejemplos que se describen en la presente descripción, las partes numeradas de manera idéntica son distintas en estructura y/o función.

Se pueden configurar varias modalidades de los componentes del dispositivo crioterapéutico que se describen más abajo para facilitar uno o más objetivos de tratamiento relacionados con la modulación criogénica del nervio renal. Por ejemplo, varias modalidades de aplicadores que se describen más abajo se configuran para aplicar enfriamiento criogénico en un patrón de tratamiento localizado o general deseable. Un patrón de tratamiento localizado deseable puede incluir, por ejemplo, enfriamiento parcialmente circunferencial en uno o más segmentos longitudinales de una arteria renal o un ostium renal. Un patrón de tratamiento general deseable puede incluir una combinación de patrones de tratamiento localizados en un sitio de tratamiento. Por ejemplo, un patrón de tratamiento general deseable puede ser un patrón de tratamiento
60 parcialmente circunferencial o totalmente circunferencial en un plano perpendicular a una arteria renal o a un ostium renal. Para facilitar un patrón de tratamiento localizado o general deseable, un aplicador que se configura de acuerdo con varias modalidades de la presente tecnología puede tener más de una porción de transferencia de calor, tal como una porción de transferencia de calor primaria y una porción de transferencia de calor secundaria. Cuando un conjunto de enfriamiento que incluye dicho aplicador está en operación en un estado desplegado, una porción de transferencia de calor primaria del aplicador puede tener una tasa de transferencia de calor suficiente para provocar una modulación criogénica del nervio

renal terapéuticamente efectiva. Una porción de transferencia de calor secundaria del aplicador puede tener una tasa de transferencia de calor más baja durante la operación, tal como una tasa de transferencia de calor insuficiente para causar una modulación criogénica del nervio renal terapéuticamente efectiva. El posicionamiento de las porciones de transferencia de calor primaria y secundaria puede corresponder a un patrón de tratamiento localizado o general deseable.

Varias modalidades de aplicadores que se describen más abajo incluyen elementos que se configuran para afectar el posicionamiento de las porciones de transferencia de calor primaria y secundaria. Dichos elementos pueden incluir, por ejemplo, elementos relacionados con (a) transferencia de calor convectiva diferencial dentro de un aplicador, (b) transferencia de calor conductiva diferencial a través de un aplicador, y/o (c) contacto diferencial o espaciado entre un aplicador y una arteria renal u ostium renal en un sitio de tratamiento. Los elementos relacionados con la transferencia de calor convectiva diferencial pueden incluir, por ejemplo, tubos y orificios de suministro de refrigerante que se configuran para dirigir selectivamente la expansión del refrigerante hacia diferentes porciones de un aplicador. Los elementos relacionados con la transferencia de calor conductiva diferencial a través de un aplicador pueden incluir, por ejemplo, balones adicionales (por ejemplo, balones sin enfriamiento y balones que tienen bajos niveles de enfriamiento), composición diferencial (por ejemplo, materiales de baja conductividad térmica y alta conductividad térmica), espesores diferenciales (por ejemplo, espesores de la pared del balón) y estructuras térmicamente aislantes (por ejemplo, miembros alargados, térmicamente aislantes dentro de balones o unidos a paredes de balón). Los elementos relacionados con el contacto diferencial o el espaciado entre un aplicador y una arteria renal o un ostium renal pueden incluir, por ejemplo, balones adicionales y características de balones complejos, como la forma (por ejemplo, helicoidal, curva, longitudinalmente asimétrica y radialmente asimétrica), diferenciación de la superficie (por ejemplo, ranuras, huecos, protuberancias y proyecciones) y expansión diferencial (por ejemplo, expansión parcialmente restringida).

Varias modalidades de los aplicadores que se describen más abajo también se configuran para facilitar el dimensionamiento, como la entrega en una dimensión de sección transversal reducida (por ejemplo, de perfil reducido) y el despliegue en una dimensión de sección transversal adecuada para proporcionar un tratamiento terapéuticamente efectivo a las arterias renales y/u los ostium renales que tienen diferentes tamaños. Por ejemplo, varias modalidades de aplicadores que se describen más abajo incluyen un balón que está colapsado, al menos parcialmente, cuando un conjunto de enfriamiento asociado está en un estado de entrega y al menos parcialmente expandido cuando un conjunto de enfriamiento asociado está en un estado desplegado. Los elementos relacionados con el tamaño pueden incluir, por ejemplo, la composición del balón (por ejemplo, materiales distensibles y no distensibles), balones adicionales y características de balones complejos, como la forma (por ejemplo, formas distensibles y no distensibles). Los materiales no distensibles (por ejemplo, tereftalato de polietileno) pueden tener distensibilidad (por ejemplo, elasticidad), por ejemplo, de aproximadamente 0% a aproximadamente 30%. Los materiales distensibles (por ejemplo, poliuretano y otros elastómeros termoplásticos) pueden cumplir, por ejemplo, de aproximadamente 30% a aproximadamente 500%. Los materiales no distensibles suelen tener mayor resistencia (por ejemplo, mayores presiones nominales) que los materiales distensibles. Se pueden configurar varias modalidades de aplicadores que se describen más abajo para facilitar un nivel deseable de oclusión de una arteria renal y/o un ostium renal. Por ejemplo, varias modalidades de los aplicadores que se describen más abajo se configuran para ser parcialmente oclusivos, como para aplicar un enfriamiento terapéuticamente efectivo para la modulación del nervio renal en un sitio de tratamiento sin evitar el flujo de sangre a través del sitio de tratamiento. Los elementos relacionados con la oclusión parcial incluyen, por ejemplo, características de balones complejos, como la forma (por ejemplo, helicoidal, curva, longitudinalmente asimétrica y radialmente asimétrica) y la expansión diferencial (por ejemplo, expansión parcialmente restringida). La oclusión completa, como el bloqueo completo o casi completo del flujo de sangre a través de una arteria renal o un ostium renal puede ser deseable con respecto a ciertos tratamientos. Los elementos relacionados con la oclusión completa pueden incluir, por ejemplo, cualquier elemento adecuado relacionado con el tamaño. Como se describe más abajo, los dispositivos crioterapéuticos que se configuran de acuerdo con varias modalidades de la presente tecnología pueden incluir un miembro de oclusión, como un miembro expansible de un conjunto de enfriamiento (por ejemplo, un balón que define una cámara de expansión) o un miembro de oclusión separado (por ejemplo, proximal a un conjunto de enfriamiento). Un miembro de oclusión se puede combinar con cualquier aplicador adecuado que se describe en la presente descripción para proporcionar oclusión junto con características asociadas con el aplicador.

Los conjuntos de enfriamiento que se configuran de acuerdo con la presente tecnología pueden incluir estructuras que aprovechan la sangre congelada y/o líquida cercana a un aplicador para facilitar uno o más objetivos de tratamiento relacionados con la modulación criogénica del nervio renal. La sangre congelada y/o líquida cercana a un aplicador puede afectar factores como la transferencia de calor, el tamaño y la oclusión. Por ejemplo, se pueden configurar varias modalidades para congelar sangre alrededor de un aplicador para causar una oclusión total o parcial. En algunos casos, el enfriamiento terapéuticamente efectivo puede ocurrir a través de una capa de sangre congelada (por ejemplo, una capa de sangre congelada que tiene un espesor menor que aproximadamente 0,8 mm, 1 mm o 1,2 mm). Se puede configurar un balón de manera que la sangre congelada que tiene un espesor a través del cual puede producirse un enfriamiento terapéuticamente efectivo se forma entre una porción de transferencia de calor primaria del balón y una arteria renal o un ostium renal. Esta capa, por ejemplo, puede facilitar el tamaño o un nivel deseado de oclusión. Además, un balón se puede configurar de manera que la sangre congelada que tiene un espesor a través del cual no se puede producir un enfriamiento terapéuticamente efectivo (por ejemplo, un espesor mayor que aproximadamente 0,8 mm, 1 mm o 1,2 mm) se forma entre una porción de transferencia de calor secundaria y una arteria renal o un ostium renal. Tales balones pueden incluir, por ejemplo, porciones rebajadas y no rebajadas y otras estructuras adecuadas como se describe con mayor detalle más abajo.

Transferencia de calor convectiva

Las Figuras 12-16B ilustran varias modalidades de dispositivos crioterapéuticos que pueden usar transferencia de calor convectiva diferencial para influir en un tratamiento. Los elementos relacionados con la transferencia de calor convectiva dentro de un aplicador pueden facilitar uno o más objetivos de tratamiento de la modulación criogénica del nervio renal, como un patrón de tratamiento localizado o general deseable. Dichos elementos pueden incluir, por ejemplo, tubos y orificios de suministro de refrigerante que se configuran para dirigir selectivamente la expansión del refrigerante hacia diferentes porciones de un aplicador.

La Figura 12 ilustra una porción de un dispositivo crioterapéutico 1200 que incluye un conjunto de enfriamiento 1202 en una porción distal 1204 de un tubo de inserción alargado 1206 que define un pasaje de descarga. Como se describió anteriormente, la porción distal 1204 puede tener un escalón 1208 y el conjunto de enfriamiento 1202 puede incluir un aplicador 1210 que tiene una pluralidad de porciones de transferencia de calor (identificadas individualmente como 1211a-d). El aplicador 1210 también puede tener un balón 1212 con un cuello distal 1214, y el balón 1212 puede definir una cámara de expansión que se configura para generar y entregar enfriamiento criogénico. El dispositivo 1200 puede incluir, además, un miembro guía alargado 1216a, un primer tubo de suministro 1218 que define un primer lumen de suministro, y un segundo tubo de suministro 1220 que define un segundo lumen de suministro. El miembro guía 1216a puede definir un lumen del alambre guía que se forma para recibir un alambre guía 1216b, como se describió con mayor detalle más arriba. Los miembros guía que se describen con respecto a otros componentes de dispositivos crioterapéuticos que se describen en la presente descripción se pueden configurar de manera similar, aunque por claridad de ilustración, los alambres guía asociados típicamente no se muestran. En la modalidad que se ilustra el miembro guía 1216a tiene un extremo recto y se extiende hasta el cuello distal 1214. Alternativamente, el miembro guía 1216a puede incluir un extremo redondeado y/o un extremo que se extiende más allá del cuello distal 1214. De manera similar, en otros componentes del dispositivo crioterapéutico que se describen en la presente descripción, los extremos que se ilustran de los miembros guía y/o los tubos de suministro que salen de las porciones distales de los balones pueden tener varias formas adecuadas (por ejemplo, formas atraumáticas) y se pueden extender a distancias variables en relación con los cuellos distales de los balones.

El primer tubo de suministro 1218 puede incluir una primera porción distal 1222 en ángulo, y el conjunto de enfriamiento 1202 puede incluir un primer orificio 1224 en el extremo de la primera porción distal 1222 en ángulo. De manera similar, el segundo tubo de suministro 1220 puede incluir una segunda porción distal 1226 en ángulo, y el conjunto de enfriamiento puede incluir un segundo orificio 1228 en el extremo de la segunda porción distal en ángulo. Las porciones distales en ángulo primera y segunda 1222, 1226 de la modalidad que se ilustra se separan longitudinal y radialmente a lo largo y alrededor de la longitud del conjunto de enfriamiento 1202. En otras diversas modalidades, las porciones distales en ángulo primera y segunda 1222, 1226 tienen la misma posición longitudinal y/o radial, u otra configuración. Cuando el conjunto de enfriamiento 1202 está en un estado desplegado, el refrigerante puede fluir a través de los tubos de suministro primero y segundo 1218, 1220, fluir a través de las porciones distales en ángulo primera y segunda 1222, 1226, respectivamente, y fluir a través de los orificios primero y segundo 1224, 1228, respectivamente. Las porciones distales en ángulo primera y segunda 1222, 1226 pueden dirigir el refrigerante expandido hacia las porciones de transferencia de calor 1211a y 1211d, respectivamente. Como resultado, cuando el refrigerante fluye fuera de los orificios primero y segundo 1224, 1228, las porciones de transferencia de calor 1211a y 1211d pueden tener tasas de transferencia de calor generales y particularmente convectivas más altas en relación con otras porciones de transferencia de calor del aplicador 1210. Esta variación en la tasa de transferencia de calor puede corresponder a un patrón de enfriamiento deseado, como un patrón de enfriamiento parcialmente circunferencial en algunos o todos los segmentos longitudinales del aplicador 1210. La diferencia en la tasa de transferencia de calor puede variar en dependencia de una distancia entre las porciones de transferencia de calor 1211a y 1211d. Una diferencia funcionalmente significativa en la tasa de transferencia de calor puede separar la porción de transferencia de calor 1211a de la porción de transferencia de calor 1211c, que generalmente es circunferencialmente opuesta a la porción de transferencia de calor 1211a. De manera similar, una diferencia funcionalmente significativa en la tasa de transferencia de calor puede separar la porción de transferencia de calor 1211d de la porción de transferencia de calor 1211b, que generalmente es circunferencialmente opuesta a la porción de transferencia de calor 1211d. En varias modalidades, las porciones de transferencia de calor 1211a y 1211d tienen tasas de transferencia de calor suficientes para provocar una modulación del nervio renal terapéuticamente efectiva, mientras que las porciones de transferencia de calor 1211b y 1211c tienen tasas de transferencia de calor insuficientes para causar una modulación del nervio renal terapéuticamente efectiva.

Los tubos de suministro primero y segundo 1218, 1220 se pueden configurar, por ejemplo, para dirigir la expansión del refrigerante en ángulos de aproximadamente 45° desplazados de la longitud del aplicador 1210 o la longitud del conjunto de enfriamiento 1202. En varias otras modalidades uno o más tubos de suministro se configuran para dirigir el refrigerante en un ángulo de aproximadamente 15° a aproximadamente 90° con respecto a una longitud de un aplicador o un conjunto de enfriamiento, como de aproximadamente 30° a aproximadamente 45°, o de aproximadamente 30° a aproximadamente 40°. Adicionalmente, el primer tubo de suministro 1218 puede estar en un ángulo diferente al del segundo tubo de suministro 1220. La distancia longitudinal entre un primer orificio 1224 y un segundo orificio 1228 de un conjunto de enfriamiento que se configura de acuerdo con varias modalidades de la presente tecnología puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 1 mm a aproximadamente 20 mm, tal como de aproximadamente 2 mm a aproximadamente 15 mm, o de aproximadamente 3 mm a aproximadamente 10 mm.

Los conjuntos de enfriamiento que se configuran de acuerdo con varias modalidades de la presente tecnología pueden incluir alternativamente un tubo o lumen de suministro que tiene una porción curva y/o helicoidal. La Figura 13 ilustra una porción de un dispositivo crioterapéutico 1300 que incluye un conjunto de enfriamiento 1302 en una porción distal 1304 de un tubo de inserción alargado 1306 que define un pasaje de descarga abierto en el extremo de la porción distal 1304. La porción distal 1304 puede tener un escalón 1307 y el conjunto de enfriamiento 1302 puede incluir un aplicador 1308 que tiene una primera porción de transferencia de calor 1309 y una segunda porción de transferencia de calor 1310. Las porciones de transferencia de calor primera y segunda 1309, 1310 son alargadas y se espacian radialmente alrededor de la longitud del conjunto de enfriamiento 1302. El aplicador 1308 también puede tener un balón 1311 que puede definir una cámara de expansión que se configura para generar y entregar enfriamiento criogénico. El dispositivo 1300 puede incluir, además, un miembro guía alargado 1312 y un tubo de suministro 1313 que se extiende a lo largo de la longitud del tubo de inserción 1306. Dentro del balón 1311, el tubo de suministro 1313 puede incluir una porción helicoidal 1314 que sale de la porción distal 1304 y se envuelve alrededor de la porción distal 1304 (por ejemplo, la porción distal 1304 puede definir un eje central de la porción helicoidal 1314). El conjunto de enfriamiento 1302 puede incluir una pluralidad de orificios (identificados individualmente como 1316a-e) que se separan lateralmente a lo largo de la porción helicoidal 1314. En la modalidad que se ilustra, si la porción helicoidal 1314 se enderezara, los orificios 1316a-e estarían generalmente alineados radialmente. En esta modalidad la forma de la porción helicoidal 1314 hace que los orificios 1316a-e apunten en diferentes direcciones radiales. En otras modalidades la porción helicoidal 1314 puede tener una diferente cantidad y/u orientación de orificios 1316a-e.

La porción helicoidal 1314 ubica los orificios 1316a-e más cerca del balón 1311 de lo que estarían si el tubo de suministro 1312 fuera recto. Esto puede hacer que el refrigerante que sale de los orificios 1316a-e entre en contacto con el balón 1311 a velocidades más altas y aumente la cantidad de enfriamiento por convección en las porciones correspondientes de transferencia de calor del balón 1311. Esto también puede proporcionar un mayor control del tamaño y el espacio donde el refrigerante entra en contacto por primera vez con el balón 1311. Los conjuntos de refrigeración que se configuran de acuerdo con varias modalidades de la presente tecnología pueden incluir orificios separados más de aproximadamente 0,01 mm (por ejemplo, más de aproximadamente 0,1 mm, más de aproximadamente 0,5 mm o más de aproximadamente 1 mm) de los ejes longitudinales centrales de los conjuntos de enfriamiento cuando los conjuntos de enfriamiento están en un estado desplegado. Por ejemplo, los orificios en varias modalidades pueden estar entre aproximadamente 0,01 mm y aproximadamente 4 mm o entre aproximadamente 0,1 mm y aproximadamente 2 mm de los ejes longitudinales centrales de los conjuntos de enfriamiento cuando los conjuntos de enfriamiento están en un estado desplegado. De manera similar, los conjuntos de enfriamiento que se configuran de acuerdo con varias modalidades de la presente tecnología pueden incluir orificios separados por menos de aproximadamente 4 mm (por ejemplo, menos de aproximadamente 2 mm, menos de aproximadamente 1 mm o menos de aproximadamente 0,5 mm) de los balones cuando los conjuntos de enfriamiento están en un estado desplegado. Por ejemplo, los orificios en varias modalidades pueden estar separados de los balones entre aproximadamente 0,1 mm y aproximadamente 4 mm o entre aproximadamente 0,5 mm y aproximadamente 2 mm, cuando los conjuntos de enfriamiento están en un estado desplegado. Además, los conjuntos de enfriamiento que se configuran de acuerdo con varias modalidades de la presente tecnología pueden incluir un orificio que se coloca de manera que la distancia desde un eje longitudinal central de un conjunto de enfriamiento al orificio no sea menor que aproximadamente el 20% (por ejemplo, no menor de aproximadamente 25 %, 40% o 60%) de una distancia desde el eje longitudinal central a una superficie interna de un balón en un plano en el orificio y perpendicular al eje longitudinal central.

En la modalidad que se ilustra, los orificios 1316a, 1316c, 1316e apuntan generalmente hacia la mitad superior del balón 1311, mientras que los orificios 1316b, 1316d apuntan generalmente hacia la mitad inferior del balón 1311. Cuando el conjunto de enfriamiento 1302 está en un estado desplegado, el flujo de refrigerante a través de los orificios 1316a, 1316c, 1316e produce la primera porción de transferencia de calor 1309, mientras que el flujo de refrigerante a través de los orificios 1316b, 1316d produce la segunda porción de transferencia de calor 1310. Como resultado del flujo de refrigerante las porciones de transferencia de calor primera y segunda 1309, 1310 pueden tener tasas de transferencia de calor convectiva generales y particulares más altas en relación con otras porciones de transferencia de calor del aplicador 1308. Esta variación en la tasa de transferencia de calor puede corresponder a un patrón de enfriamiento deseado, tal como un patrón de enfriamiento parcialmente circunferencial en algunos o todos los segmentos longitudinales del aplicador 1308. En varias modalidades las porciones de transferencia de calor primera y segunda 1309, 1310 tienen tasas de transferencia de calor suficientes para provocar una modulación del nervio renal terapéuticamente efectiva, mientras que las porciones del aplicador 1308 entre las porciones de transferencia de calor primera y segunda 1309, 1310 tienen tasas de transferencia de calor insuficientes para provocar una modulación del nervio renal terapéuticamente efectiva.

La Figura 14 ilustra una porción de un dispositivo crioterapéutico 1400 que difiere del dispositivo 1300 de la Figura 13, principalmente con respecto a una configuración de descarga. El dispositivo 1400 incluye un conjunto de enfriamiento 1402 en una porción distal 1404 de un tubo de inserción alargado 1406 que define un pasaje de descarga. La porción distal 1404 puede tener un escalón 1407, una pluralidad de aberturas de descarga 1408 y un extremo redondeado 1409. El conjunto de enfriamiento 1402 puede incluir un aplicador 1410 con un balón 1411 que tiene un cuello distal 1412 y el balón 1411 puede definir una cámara de expansión que se configura para generar y entregar enfriamiento criogénico. El dispositivo 1400 puede incluir, además, un tubo de suministro 1413 que se extiende a lo largo de la longitud del tubo de inserción 1406 y dentro del balón 1411. Dentro del balón 1411, el tubo de suministro 1413 puede incluir una porción helicoidal 1414 que sale de la porción distal 1404 y se envuelve alrededor de la porción distal 1404 (por ejemplo, la porción distal 1404 puede definir un eje central de la porción helicoidal 1414). Las espirales helicoidales de la porción helicoidal

1414 se pueden ubicar entre las aberturas de descarga 1408. El conjunto de enfriamiento 1402 puede incluir una pluralidad de orificios (identificados individualmente como 1416a-d) que se separan lateralmente a lo largo de la porción helicoidal 1414. En la modalidad que se ilustra la porción distal 1404 es lo suficientemente estrecha para permitir que la porción helicoidal 1414 se envuelva alrededor de la porción distal 1404 generalmente sin extenderse más allá del diámetro del tubo de inserción 1406 proximal a la porción distal 1404. En consecuencia, el conjunto de enfriamiento 1402 en un estado de entrega se puede configurar para que quepa dentro de una funda de entrega dimensionada de acuerdo con el tubo de inserción 1406. La pluralidad de aberturas de descarga 1408 puede promover el flujo de descarga y mitigar cualquier restricción de flujo asociada con el dimensionamiento de la porción distal 1404. Por lo tanto, como se discutió anteriormente, la densidad relativamente alta de refrigerante expandido que ingresa al pasaje de descarga puede permitir que la porción distal 1404 se reduzca de tamaño sin causar necesariamente un aumento inadecuado en la contrapresión.

Similar a los orificios 1316a-e del dispositivo 1300 de la Figura 13, los orificios 1416a-d en la modalidad que se ilustra se separan lateralmente a lo largo de la porción helicoidal 1414. Sin embargo, a diferencia de los orificios 1316a-d del dispositivo 1300 de la Figura 13, los orificios 1416a-d en la modalidad que se ilustra se configuran para dirigir el flujo de refrigerante en diferentes direcciones radiales alrededor de la longitud del conjunto de enfriamiento 1402. Específicamente, los orificios 1416a-d se configuran para dirigir el flujo de refrigerante en direcciones separadas radialmente por incrementos de aproximadamente 90°. Los orificios 1416a-d se dimensionan para provocar que las porciones de transferencia de calor correspondientes tengan arcos circunferenciales mayores que aproximadamente 90°. Como resultado, la circunferencia proyectada de las porciones de transferencia de calor correspondientes a los orificios 1416a-d es de manera general completamente circunferencial, mientras que es parcialmente circunferencial en segmentos longitudinales particulares del conjunto de enfriamiento 1402.

Como se discutió anteriormente con referencia a la Figura 13, ubicar las áreas primarias de expansión del refrigerante más cerca de un balón puede facilitar la transferencia de calor convectiva. Las Figuras 15A-15B ilustran una porción de un dispositivo crioterapéutico 1500 que también se puede configurar para ubicar áreas primarias de expansión del refrigerante más cerca de un balón. El dispositivo 1500 incluye un conjunto de enfriamiento 1502 en una porción distal 1504 de un tubo de inserción alargado 1506 que define un pasaje de descarga. La porción distal 1504 puede tener un escalón 1507, y el conjunto de enfriamiento 1502 puede incluir un aplicador 1508 con un balón externo 1510 que puede definir una cámara de expansión que se configura para generar y entregar enfriamiento criogénico. El dispositivo 1500 puede incluir, además, un tubo de suministro 1512 y un balón interno 1514. El tubo de suministro 1512 tiene un extremo redondeado 1516 y se puede extender a lo largo del tubo de inserción 1506 y a través de una porción distal del balón externo 1510. El balón interno 1514 se extiende alrededor de una porción del tubo de suministro 1512 dentro del balón externo 1510. En varias otras modalidades que se configuran de acuerdo con la presente tecnología, un tubo de suministro 1512 termina dentro de un distribuidor interno, tal como el balón interno 1514 y/o el dispositivo puede incluir un miembro guía que se puede extender a través del balón interno 1514 y a través de la porción distal del balón externo 1510. Con referencia de nuevo a la modalidad del dispositivo 1500 que se muestra en las Figuras 15A-15B, la porción del tubo de suministro 1512 dentro del balón interno 1514 puede incluir orificios del tubo de suministro 1518. El conjunto de enfriamiento 1502 puede incluir orificios del balón interno 1520 que se distribuyen en una disposición helicoidal u otra disposición adecuada en el balón interno 1514. Los orificios del balón interno 1520 pueden ser, por ejemplo, agujeros cortados con láser en el balón interno 1514. Cuando el conjunto de enfriamiento 1502 está en un estado de entrega, el balón externo 1510 y el balón interno 1514 se pueden colapsar al menos parcialmente para caber dentro de una funda de entrega.

Cuando el conjunto de enfriamiento 1502 está en un estado desplegado, el refrigerante puede fluir desde el tubo de suministro 1512, a través de los orificios del tubo de suministro 1518, y dentro del balón interno 1514. Los orificios del tubo de suministro 1518 pueden ser lo suficientemente grandes como para permitir que el refrigerante ingrese al balón interno 1514 sin cambio de fase de líquido a gas de una porción significativa de refrigerante líquido (por ejemplo, la mayoría del refrigerante líquido). Por ejemplo, en el estado desplegado, una presión de vapor absoluta del refrigerante dentro del balón interno 1514 fuera del tubo de suministro 1512 puede ser de aproximadamente 40% a aproximadamente 100% de una presión de vapor absoluta del refrigerante dentro de la porción del tubo de suministro dentro del balón interno 1514, tal como de aproximadamente 20% a aproximadamente 100%, o de aproximadamente 33% a aproximadamente 100%. Una primera área de pasaje libre igual al área total de pasaje libre de los orificios del balón interno 1520 puede ser menor que una segunda área de pasaje libre igual al área total de pasaje libre de los orificios del tubo de suministro 1518. El tamaño y/o la cantidad de orificios del balón interno 1520 se pueden seleccionar para controlar la primera área de pasaje libre. De manera similar, el tamaño y/o la cantidad de orificios del tubo de suministro 1518 se pueden seleccionar para controlar la segunda área de pasaje libre. Desde el balón interno 1514, el refrigerante se puede expandir a través de los orificios del balón interno 1520 para enfriar una o más porciones correspondientes de transferencia de calor del aplicador 1508. En particular, los orificios del balón interno 1520 se pueden configurar para enfriar una porción de transferencia de calor generalmente helicoidal.

Las Figuras 16A-16B ilustran un dispositivo crioterapéutico 1600 que difiere del conjunto de enfriamiento 1500 de la Figura 15A con respecto a una forma del balón externo. El dispositivo 1600 incluye un conjunto de enfriamiento 1602 que incluye un aplicador 1604 con un balón externo 1606 que tiene una porción helicoidal elevada 1608 y una porción rebajada 1610. La superficie interna de la porción helicoidal elevada 1608 se puede configurar para recibir refrigerante expandido de los orificios del balón interno 1520, y la forma de la superficie interna de la porción helicoidal elevada 1608 puede ayudar a localizar un mayor enfriamiento convectivo en la porción helicoidal elevada 1608. La porción rebajada 1610 generalmente

se configura para no contactar una arteria renal o un ostium renal. La localización del enfriamiento convectivo incrementado en la porción helicoidal elevada 1606 puede promover la eficiencia del enfriamiento, así como la selectividad de la ubicación del enfriamiento. La porción helicoidal elevada 1608 puede corresponder a una porción de transferencia de calor que tiene una tasa de transferencia de calor más alta que otras porciones de transferencia de calor del aplicador 1604, tal como una porción de transferencia de calor correspondiente a la porción rebajada 1610. Por ejemplo, durante la operación, la porción helicoidal elevada 1608 puede corresponder a una porción de transferencia de calor que tiene una tasa de transferencia de calor suficiente para provocar una modulación del nervio renal terapéuticamente efectiva, mientras que otra porción de transferencia de calor del aplicador (por ejemplo, una porción de transferencia de calor correspondiente a la porción rebajada 1610) tiene una tasa de transferencia de calor insuficiente para provocar una modulación del nervio renal terapéuticamente efectiva.

Transferencia de calor conductiva

Las Figuras 17A-22B ilustran varias modalidades de dispositivos crioterapéuticos que pueden usar transferencia de calor conductiva diferencial para influir en un tratamiento. Los elementos que se relacionan con la transferencia de calor conductiva a través de un aplicador pueden facilitar uno o más objetivos de tratamiento de la modulación criogénica del nervio renal, como un patrón de tratamiento localizado o general deseable. En varias modalidades los dispositivos controlan la conducción mediante el uso de miembros térmicamente aislantes. Los elementos relacionados con la transferencia de calor conductiva diferencial a través de un aplicador pueden incluir, por ejemplo, balones adicionales (por ejemplo, balones sin enfriamiento y balones que tienen bajos niveles de enfriamiento), composición diferencial (por ejemplo, materiales de baja conductividad térmica y alta conductividad térmica), espesores diferenciales (por ejemplo, espesores de la pared del balón) y estructuras térmicamente aislantes (por ejemplo, miembros alargados térmicamente aislantes dentro de balones o unidos a las paredes del balón).

Las Figuras 17A-17B ilustran una porción de un dispositivo crioterapéutico 1700 que incluye un conjunto de enfriamiento 1702 en una porción distal 1704 de un tubo de inserción alargado 1706 que define un pasaje de descarga. La porción distal 1704 puede tener un escalón 1707, y el conjunto de enfriamiento 1702 puede incluir un aplicador 1708 que tiene un balón 1710 que se configura para contactar una arteria renal o un ostium renal. El aplicador 1708 puede incluir, además, una pluralidad de miembros alargados térmicamente aislantes 1711 con longitudes generalmente paralelas a la longitud del conjunto de enfriamiento 1702 y separadas radialmente alrededor de la circunferencia del conjunto de enfriamiento 1702. El balón 1710 puede definir una cámara de expansión que se configura para generar y entregar enfriamiento criogénico. El dispositivo 1700 puede incluir, además, un tubo de suministro 1712 que se extiende a lo largo de la longitud del tubo de inserción 1706 y dentro del balón 1710, y el conjunto de enfriamiento 1702 puede incluir un orificio 1714 en el extremo del tubo de suministro 1712. Durante la operación cuando el conjunto de enfriamiento 1702 está en un estado desplegado, los miembros térmicamente aislantes 1711 pueden reducir el enfriamiento conductivo a través de porciones adyacentes del balón 1710. Por ejemplo, las porciones del balón 1710 entre los miembros térmicamente aislantes 1711 pueden tener tasas de transferencia de calor suficientes para provocar una modulación del nervio renal terapéuticamente efectiva, mientras que las porciones del balón en los miembros térmicamente aislantes 1711 pueden tener tasas de transferencia de calor más bajas, como tasas de transferencia de calor insuficientes para provocar una modulación del nervio renal terapéuticamente efectiva. Los miembros térmicamente aislantes 1711 pueden ser alargados y generalmente continuos a lo largo de porciones del aplicador 1708. En consecuencia, las porciones de transferencia de calor correspondientes a las porciones del balón 1710 entre los miembros térmicamente aislantes 1711 pueden ser generalmente no circunferenciales en los segmentos longitudinales del conjunto de enfriamiento 1702.

Los miembros térmicamente aislantes 1711 pueden incluir un material primario que tiene una conductividad térmica inferior o igual a una conductividad térmica de un material primario del balón 1710. En varias modalidades los miembros térmicamente aislantes 1711 tienen composiciones diferentes a las del balón 1710 y se unen a una superficie interna del balón 1710. Otras modalidades diversas pueden incluir miembros térmicamente aislantes 1711 que son composítivamente similares a (por ejemplo, los mismos que) o diferentes a los del balón 1710. Los materiales primarios adecuados para un miembro térmicamente aislante que se configuran de acuerdo con varias modalidades de la presente tecnología incluyen espumas poliméricas térmicamente aislantes (por ejemplo, espumas de poliuretano). En varias modalidades un miembro térmicamente aislante 1711 se puede formar integralmente con un balón 1710 o unirse a un balón 1710.

Las Figuras 18A-18B ilustran una porción de un dispositivo crioterapéutico 1800 similar al dispositivo 1700 de las Figuras 17A-17B excepto con relación a una configuración de los miembros térmicamente aislantes. Los miembros térmicamente aislantes que se configuran de acuerdo con varias modalidades de la presente tecnología pueden tener propiedades aislantes en el estado de entrega diferentes a las del estado desplegado. Por ejemplo, un miembro térmicamente aislante se puede configurar para que se llene con un material de relleno en el estado desplegado. El dispositivo 1800 incluye un conjunto de enfriamiento 1802 que tiene un aplicador 1804 con un balón 1806 que puede definir una cámara de expansión que se configura para generar y entregar enfriamiento criogénico. El aplicador 1804 también incluye una pluralidad de miembros térmicamente aislantes 1808. El dispositivo 1800 puede incluir, además, un tubo de llenado 1810, y los miembros térmicamente aislantes 1808 se pueden configurar para llenarse en el estado desplegado a través del tubo de llenado 1810. En la modalidad que se ilustra el tubo de llenado 1810 incluye una porción principal 1812 y cuatro ramas 1814, en las que las ramas conectan de manera fluida la porción principal con uno de los miembros térmicamente aislantes 1808. Los miembros térmicamente aislantes 1808 y el tubo de llenado 1810 se separan de manera fluida de la cámara de expansión dentro del balón 1806.

El tubo de llenado 1810 tiene una porción proximal (no se muestra) que se configura para recibir material de relleno desde una fuente de material de relleno (no se muestra) desde el exterior de la vasculatura. El tubo de llenado 1810 y los miembros térmicamente aislantes 1808 se pueden configurar para colapsarse total, mayor o parcialmente en el estado de entrega. Esto puede ser útil para permitir la introducción de material de relleno fluido en el estado de entrega sin la necesidad de descargar el gas desplazado. Otras diversas modalidades pueden incluir un tubo de llenado que generalmente no es plegable y un miembro térmicamente aislante que se configura para recibir gas o líquido desplazado desde dicho tubo de llenado. Una porción proximal de un tubo de llenado que se configura de acuerdo con varias modalidades de la presente tecnología se puede conectar de manera fluida a un puerto de llenado, tal como un puerto de llenado que incluye un adaptador de jeringa, como un adaptador de jeringa que incluye un diafragma que se configura para ser perforado con una aguja de una jeringa que contiene material de relleno. Dicho puerto de llenado se puede configurar, por ejemplo, para reducir (por ejemplo, evitar) el pasaje de aire antes, durante y/o después del pasaje del material de relleno. Sin embargo, en varias modalidades el aire puede ser un material de relleno adecuado. Otros componentes de dispositivos crioterapéuticos que se configuran de acuerdo con varias modalidades de la presente tecnología que incluyen un tubo de llenado (que incluye las modalidades descritas en la presente descripción) se pueden configurar de manera similar. Los materiales de relleno adecuados para usar con dispositivos crioterapéuticos que se configuran de acuerdo con varias modalidades de la presente tecnología incluyen líquidos (por ejemplo, solución salina), gases (por ejemplo, aire), materiales biológicamente inertes y materiales radiopacos (por ejemplo, agentes de contraste).

Aunque cuatro miembros térmicamente aislantes se muestran en las Figuras 17A-18B, los conjuntos de enfriamiento que se configuran de acuerdo con varias modalidades de la presente tecnología pueden incluir cualquier cantidad adecuada de miembros térmicamente aislantes, tal como al menos uno o más miembros térmicamente aislantes. Además, los miembros térmicamente aislantes que se configuran de acuerdo con varias modalidades de la presente tecnología pueden ser generalmente elementos separados o porciones de un solo elemento y pueden tener una variedad de formas adecuadas.

Las Figuras 19A-19C ilustran una porción de un dispositivo crioterapéutico 1900. Con referencia a la Figura 19A, el dispositivo 1900 puede incluir un conjunto de enfriamiento 1902 en una porción distal 1904 de un tubo de inserción alargado 1906 que define un pasaje de descarga. La porción distal 1904 puede tener un escalón 1907, y el conjunto de enfriamiento 1902 puede incluir un aplicador 1908 con un balón 1910 que puede definir una cámara de expansión que se configura para generar y entregar enfriamiento criogénico. El dispositivo 1900 puede incluir, además, un tubo de suministro 1912 que se extiende a lo largo de la longitud del tubo de inserción 1906 y dentro del balón 1910, y el conjunto de enfriamiento 1902 puede incluir un orificio 1914 en un extremo del tubo de suministro 1912. El dispositivo 1900 puede incluir, además, un miembro helicoidal térmicamente aislante 1916 que puede ser, por ejemplo, una porción más gruesa del balón 1910 con el espesor adicional en una superficie interna del balón 1910 (es decir, una superficie externa del balón 1910 puede ser generalmente lisa o de cualquier otra manera incluso en el miembro helicoidal térmicamente aislante 1916 y alrededor del miembro helicoidal térmicamente aislante 1916). Durante la operación cuando el conjunto de enfriamiento 1902 está en un estado desplegado, el miembro helicoidal térmicamente aislante 1916 puede corresponder a una porción de transferencia de calor del aplicador 1908 que tiene una tasa de transferencia de calor más baja que otras porciones del aplicador 1908. Por ejemplo, una tasa de transferencia de calor de una porción del aplicador 1908 aparte del miembro helicoidal térmicamente aislante 1916 puede ser suficiente para provocar una modulación del nervio renal terapéuticamente efectiva durante la operación, mientras que una tasa de transferencia de calor de una porción del aplicador 1908 en el miembro helicoidal térmicamente aislante 1916 puede ser insuficiente para provocar una modulación del nervio renal terapéuticamente efectiva. Las Figuras 19B y 19C son vistas en sección transversal del aplicador 1908 en diferentes posiciones longitudinales. Como se muestra en las Figuras 19B y 19C, la posición circunferencial del miembro helicoidal térmicamente aislante 1916 cambia a lo largo de la longitud del conjunto de enfriamiento 1902, de manera que la porción del balón 1910 aparte del miembro helicoidal térmicamente aislante 1916 es generalmente no circunferencial en los segmentos longitudinales a lo largo de la longitud del conjunto de enfriamiento 1902.

Las Figuras 20A-20C ilustran una porción de un dispositivo crioterapéutico 2000 similar al dispositivo 1900 de las Figuras 19A-19C excepto con respecto a una forma del miembro térmicamente aislante. Con referencia a la Figura 20A, el dispositivo 2000 incluye un conjunto de enfriamiento 2002 que tiene un aplicador 2004 con un balón 2006 que puede definir una cámara de expansión que se configura para generar y entregar enfriamiento criogénico. El aplicador 2004 también incluye un miembro térmicamente aislante 2008 que generalmente se asemeja a un helicoide doble entrelazado (por ejemplo, un helicoide derecho y un helicoide izquierdo entrelazados). Una porción de transferencia de calor del aplicador 2004 en el miembro térmicamente aislante 2008 generalmente aísla las porciones de transferencia de calor del aplicador 2004 aparte del miembro térmicamente aislante 2008. El miembro térmicamente aislante 2008 se puede configurar para colapsarse y/o expandirse con el balón 2006 cuando el conjunto de enfriamiento 2002 se mueve entre el estado de entrega y el estado desplegado. Por ejemplo, si el balón 2006 es generalmente flexible y no distensible, el miembro térmicamente aislante 2008 puede ser tanto generalmente flexible como distensible o no distensible. Si el balón 2006 es generalmente distensible, el miembro térmicamente aislante 2008 puede ser generalmente distensible para expandirse y contraerse de manera distensible en conjunto con el balón 2006. Los miembros térmicamente aislantes 1716, 1808 que se muestran en las Figuras 17A-18B y el miembro helicoidal térmicamente aislante 1916 que se muestra en las Figuras 19A-19B, se puede configurar de manera similar en relación con los balones 1710, 1806, 1910 correspondientes. En varias modalidades de la presente tecnología un miembro térmicamente aislante tiene un módulo de elasticidad entre aproximadamente 50% y aproximadamente 150% de un módulo de elasticidad de un balón

correspondiente, tal como entre aproximadamente 20% y aproximadamente 140%, o entre aproximadamente 33% y aproximadamente 130%.

Los miembros térmicamente aislantes que se configuran de acuerdo con modalidades adicionales de la presente tecnología se pueden unir total o parcialmente a un balón correspondiente o, en otras modalidades, los miembros térmicamente aislantes no se unen al balón. Cuando un miembro térmicamente aislante se une parcialmente o no se une a un balón correspondiente, la expansión y/o contracción del balón correspondiente puede ser relativamente independiente del miembro térmicamente aislante. Las Figuras 21A-21C ilustran una porción de un dispositivo crioterapéutico 2100 que incluye un conjunto de enfriamiento 2102 en una porción distal 2104 de un tubo de inserción alargado 2106 que define un pasaje de descarga. La porción distal 2104 puede tener un escalón 2107 y un borde redondeado 2108. El conjunto de enfriamiento 2102 puede incluir un aplicador 2109 con un balón 2110 que tiene un cuello distal 2111 y el balón 2110 puede definir una cámara de expansión que se configura para generar y suministrar enfriamiento criogénico. El dispositivo 2100 puede incluir, además, un miembro guía alargado 2112 y un tubo de suministro 2114 que se extiende a lo largo de una longitud del tubo de inserción 2106 y dentro del balón 2110. El conjunto de enfriamiento 2102 puede incluir un orificio 2116 en el extremo del tubo de suministro. En la modalidad que se ilustra el miembro guía 2112 se extiende hasta el cuello distal 2111. El aplicador 2109 incluye, además, un primer miembro térmicamente aislante alargado 2118 y un segundo miembro térmicamente aislante alargado 2120. Los miembros térmicamente aislantes alargados primero y segundo 2118, 2120 no se unen al balón 2110. En cambio, los miembros térmicamente aislantes alargados primero y segundo 2118, 2120 se unen a una superficie interna de la porción distal 2104.

Cuando el conjunto de enfriamiento 2102 está en un estado desplegado, los miembros térmicamente aislantes primero y segundo 2118, 2120 pueden ser móviles con respecto al balón 2110 en respuesta a la gravedad. Los miembros térmicamente aislantes primero y segundo 2118, 2120 se pueden mover sobre el borde redondeado 2108 a medida que se asientan dentro del balón. Como se muestra en la Figura 21A, los miembros térmicamente aislantes primero y segundo 2118, 2120 se pueden asentar a lo largo de una porción inferior del balón 2110. Como se muestra en la Figura 21B, los miembros térmicamente aislantes primero y segundo 2118, 2120 tienen áreas de sección transversal que se asemejan a triángulos redondeados. En otras modalidades un miembro similar térmicamente aislante puede tener un área de sección transversal diferente. Un área de sección transversal triangular redondeada puede ser particularmente útil para aumentar un área de contacto entre un lado de un miembro térmicamente aislante que generalmente no se une y una superficie interna de un balón mientras se evita que se solapen múltiples miembros térmicamente aislantes que generalmente no se unen. Con referencia a la Figura 21C, el dispositivo 2100 se muestra en el estado de entrega dentro de una funda de entrega 2122. Como se muestra en la Figura 21C, los miembros térmicamente aislantes primero y segundo 2118, 2120 se pueden colapsar con el balón 2110 en el estado de entrega.

Las Figuras 22A-22B ilustran una porción de un dispositivo crioterapéutico 2200 similar al dispositivo 2100 de las Figuras 21A-21C, excepto con respecto a una configuración de los miembros térmicamente aislantes. El dispositivo 2200 incluye un conjunto de enfriamiento 2202 que tiene un aplicador 2204 con un balón 2206 que puede definir una cámara de expansión que se configura para generar y entregar enfriamiento criogénico. El aplicador 2204 también incluye un primer miembro térmicamente aislante alargado 2208 y un segundo miembro térmicamente aislante 2210. El dispositivo 2200 puede incluir, además, un tubo de llenado 2212 y los miembros térmicamente aislantes primero y segundo 2208, 2210 se pueden configurar para que se llenen en el estado desplegado a través del tubo de llenado 2212. El tubo de llenado 2212 puede incluir un conector 2214 donde se ramifica en los miembros térmicamente aislantes primero y segundo 2208, 2210. Como se discutió anteriormente con referencia a los miembros térmicamente aislantes 1808 del dispositivo 1800 que se muestra en las Figuras 18A-18B, los miembros térmicamente aislantes primero y segundo 2208, 2210 y el tubo de llenado 2212 se pueden separar de manera fluida del balón 2206. El tubo de llenado 2212 puede tener una porción proximal (no se muestra) que se configura para recibir material de relleno desde fuera de la vasculatura. El tubo de llenado 2212 y los miembros térmicamente aislantes primero y segundo 2208, 2210 se pueden configurar para colapsarse total, mayor o parcialmente cuando el conjunto de enfriamiento 2202 está en un estado de entrega.

Un conjunto de enfriamiento que se configura de acuerdo con varias modalidades de la presente tecnología puede incluir uno o más miembros térmicamente aislantes que tienen una variedad de formas adecuadas para provocar diferentes patrones de porciones de transferencia de calor alrededor de un aplicador. Se puede seleccionar un patrón, por ejemplo, de manera que una porción de transferencia de calor generalmente ininterrumpida en un miembro térmicamente aislante pueda ser lo suficientemente grande como para localizar suficientemente el enfriamiento terapéuticamente efectivo para la modulación del nervio renal (por ejemplo, de manera que el enfriamiento terapéuticamente efectivo para la modulación del nervio renal generalmente no se cruza a través de una porción de transferencia de calor en un miembro térmicamente aislante). Además, o en su lugar, se puede seleccionar un patrón, por ejemplo, para que una porción de transferencia de calor separada de un miembro térmicamente aislante sea lo suficientemente grande como para permitir un enfriamiento terapéuticamente efectivo para la modulación del nervio renal. La transferencia de calor es proporcional al área, por lo que, si una porción de transferencia de calor separada de un miembro térmicamente aislante es demasiado pequeña, la transferencia de calor total a través de esa parte de la porción de transferencia de calor puede ser inadecuada para provocar un enfriamiento terapéuticamente efectivo para la modulación del nervio renal.

Balones complejos

Las Figuras 23A-37 ilustran varias modalidades de dispositivos crioterapéuticos que incluyen balones complejos que pueden facilitar uno o más objetivos de tratamiento relacionados con la modulación criogénica del nervio renal, tales como un patrón de tratamiento localizado o general deseable, tamaño y oclusión parcial. Los balones complejos pueden tener una variedad de características adecuadas, como la forma (por ejemplo, helicoidal, curva, longitudinalmente asimétrica y radialmente asimétrica), diferenciación de la superficie (por ejemplo, ranuras, huecos, protuberancias y proyecciones) y la expansión diferencial (por ejemplo, expansión parcialmente restringida).

Las Figuras 23A-23B ilustran una porción de un dispositivo crioterapéutico 2300 que incluye un conjunto de enfriamiento 2302 en una porción distal 2304 de un tubo de inserción alargado 2306 que define un pasaje de descarga. La porción distal 2304 puede tener un escalón 2307, un primer puerto de descarga 2308, un segundo puerto de descarga 2309 y un extremo redondeado 2310. El conjunto de enfriamiento 2302 puede incluir un aplicador 2311 que tiene un primer balón 2312 que define una primera cámara de expansión y un segundo balón 2313 que define una segunda cámara de expansión. El primer balón 2312 y el segundo balón 2313 se conectan de manera fluida al pasaje de descarga a través del primer puerto de descarga 2308 y el segundo puerto de descarga 2309, respectivamente. El dispositivo 2300 puede incluir, además, un tubo de suministro 2314 que se extiende a lo largo de una longitud del tubo de inserción 2306, y el conjunto de enfriamiento 2302 puede incluir, además, un primer orificio 2316 y un segundo orificio 2318. El primer orificio 2316 se alinea con el primer puerto de descarga 2308, de manera que el refrigerante se expande a través del primer puerto de descarga 2308 y dentro del primer balón 2312, y el segundo orificio 2318 se alinea con el segundo puerto de descarga 2309, de manera que el refrigerante se expande a través del segundo puerto de descarga 2309 y dentro del segundo balón 2313.

Los balones primero y segundo 2312, 2313 se separan a lo largo de la longitud del conjunto de enfriamiento 2302 y se configuran para expandirse lateralmente a través de diferentes arcos parcialmente circunferenciales a lo largo de la longitud del conjunto de enfriamiento 2302. Cuando el conjunto de enfriamiento 2302 está en un estado desplegado, el primer balón 2312 se puede configurar para contactar una primera porción parcialmente circunferencial de una superficie interna de una arteria renal o un ostium renal, y el segundo balón 2313 se puede configurar para contactar una segunda porción parcialmente circunferencial de la superficie interna de la arteria renal o el ostium renal. Las porciones parcialmente circunferenciales primera y segunda pueden tener una proyección combinada totalmente circunferencial en un plano perpendicular a una longitud de la arteria renal o el ostium renal. En consecuencia, cuando un tratamiento requiere un enfriamiento parcialmente circunferencial en los segmentos longitudinales y un patrón de enfriamiento general totalmente circunferencial, el conjunto de enfriamiento 2302 se puede configurar para facilitar dicho tratamiento sin reposicionar el conjunto de enfriamiento 2302 durante el tratamiento.

Cuando los balones primero y segundo 2312, 2313 están ambos en el estado desplegado, se pueden impulsar mutuamente hacia lados generalmente opuestos de una superficie interna de una arteria renal o un ostium renal. Por ejemplo, la porción distal 2304 puede transferir fuerzas entre los balones primero y segundo 2312, 2313, mientras que una porción del tubo de inserción 2306 proximal a la porción distal mantiene la porción distal generalmente paralela a una longitud de una arteria renal o un ostium renal. Durante esta y otras operaciones, el conjunto de enfriamiento 2302 se puede configurar para no ser oclusivo (es decir, para ocluir menos de una arteria renal u ostium renal). Por ejemplo, el conjunto de enfriamiento 2302 se puede configurar para permitir un porcentaje del flujo de sangre normal a través de una arteria renal o un ostium renal (por ejemplo, al menos aproximadamente 1%, al menos aproximadamente 10% o al menos aproximadamente 25% del flujo normal de sangre).

Las Figuras 24A-24B ilustran una porción de un dispositivo crioterapéutico 2400 que difiere del dispositivo 2300 de las Figuras 23A-23B principalmente con respecto a una configuración de descarga. El dispositivo 2400 incluye un conjunto de enfriamiento 2402 en una porción distal 2404 de un tubo de inserción alargado 2406 que define un pasaje de descarga. La porción distal 2404 puede tener un escalón 2407, un primer puerto de descarga 2408, un segundo puerto de descarga 2409 y un extremo redondeado 2410. El conjunto de enfriamiento 2402 puede incluir un aplicador 2411 que tiene un primer balón 2412 que define una primera cámara de expansión y un segundo balón 2413 que define una segunda cámara de expansión. El primer balón 2412 y el segundo balón 2413 se conectan de manera fluida al pasaje de descarga a través del primer puerto de descarga 2408 y el segundo puerto de descarga 2409, respectivamente. El dispositivo 2400 puede incluir, además, un tubo de suministro 2414 que se extiende a lo largo de una longitud del tubo de inserción 2406 y que tiene una primera rama lateral 2416 y una segunda rama lateral 2418. El conjunto de enfriamiento 2402 puede incluir, además, un primer orificio 2420 en el extremo de la primera rama lateral 2416 que se abre al primer balón 2412 y un segundo orificio 2422 en el extremo de la segunda rama lateral 2418 que se abre al segundo balón 2413. A diferencia del dispositivo 2300 que se muestra en las Figuras 23A-23B, el dispositivo 2400 incluye suministro de refrigerante y descarga de refrigerante en lados circunferencialmente opuestos de la porción distal 2404 para los balones primero y segundo 2412, 2413. Los balones primero y segundo 2412, 2413 se extienden alrededor de los segmentos longitudinales totalmente circunferenciales de la porción distal 2404, pero se unen a la porción distal 2404 y se forman para expandirse asimétricamente alrededor de la porción distal 2404.

Los conjuntos de enfriamiento que se configuran de acuerdo con varias modalidades de la presente tecnología pueden incluir una cantidad diferente de balones parcialmente circunferenciales de los conjuntos de enfriamiento 2302, 2402 que se muestran en las Figuras 23A-24B. Por ejemplo, en varias modalidades el conjunto de enfriamiento 2302 puede incluir el primer balón 2312 o el segundo balón 2313 en lugar de ambos. De manera similar, el conjunto de enfriamiento 2402 puede incluir el primer balón 2412 o el segundo balón 2413 en lugar de ambos. Los conjuntos de enfriamiento 2302, 2402

que se muestran en las Figuras 23A-24B también pueden incluir una cantidad mayor de balones, como tres o cuatro balones que se espacian longitudinal y radialmente. Además, los tamaños de los balones pueden variar. Por ejemplo, en varias modalidades, los balones primero y segundo 2312, 2313 del conjunto de enfriamiento 2302 o los balones primero y segundo 2412, 2413 del conjunto de enfriamiento 2402 se configuran para proporcionar un patrón de enfriamiento general parcialmente circunferencial.

Los conjuntos de enfriamiento que se configuran de acuerdo con varias modalidades de la presente tecnología pueden incluir aplicadores con balones que tienen una variedad de características de la superficie adecuadas, tales como características de la superficie que se configuran para facilitar el enfriamiento parcialmente circunferencial en los segmentos longitudinales solos o en combinación con un patrón de enfriamiento general totalmente circunferencial. La Figura 25 ilustra una porción de un dispositivo crioterapéutico 2500 que incluye un conjunto de enfriamiento 2502 en una porción distal 2504 de un tubo de inserción alargado 2506 que define un pasaje de descarga. La porción distal 2504 puede tener un escalón 2507, y el conjunto de enfriamiento 2502 puede incluir un aplicador 2508 con un balón 2510 que define una cámara de expansión y tiene un cuello distal 2511, una ranura helicoidal 2512 y una porción no rebajada 2513. El dispositivo 2500 puede incluir, además, un miembro guía alargado 2514 que se extiende a través del cuello distal 2511, así como un tubo de suministro 2516 que se extiende a lo largo del tubo de inserción 2506 y dentro del balón 2510. El conjunto de enfriamiento 2502 puede incluir, además, un orificio 2518 en el extremo distal del tubo de suministro 2516. Cuando el conjunto de enfriamiento 2502 está en un estado de entrega, la ranura helicoidal 2512 puede corresponder a una porción de transferencia de calor del aplicador 2508 que tiene una tasa de transferencia de calor menor que las porciones del aplicador 2508 que se separan de la ranura helicoidal 2512.

El espacio entre la ranura helicoidal 2512 y la superficie interna de una arteria renal o un ostium renal en un sitio de tratamiento puede aislar térmicamente porciones de la arteria renal o el ostium renal más cercanas a la ranura helicoidal 2512 de una temperatura criogénica dentro del balón 2510. Por ejemplo, la sangre congelada o líquida dentro de este espacio puede proporcionar aislamiento térmico. La profundidad de la ranura helicoidal 2512 con respecto a la porción no rebajada 2512 puede ser, por ejemplo, una profundidad correspondiente a un espesor de material (por ejemplo, sangre líquida o congelada) suficiente para aislar térmicamente una porción de una arteria renal u ostium renal del enfriamiento criogénico dentro del balón 2510. Por ejemplo, la profundidad puede estar entre aproximadamente 0,2 mm y aproximadamente 2 mm, tal como entre aproximadamente 0,3 mm y aproximadamente 1,5 mm. Las porciones rebajadas de los balones en otras diversas modalidades de los componentes de los dispositivos crioterapéuticos que se describen en la presente descripción pueden tener profundidades similares en relación con las porciones no rebajadas de los balones.

La Figura 26 ilustra una porción de otra modalidad de un dispositivo crioterapéutico 2600 que incluye un conjunto de enfriamiento 2602 en una porción distal 2604 de un tubo de inserción alargado 2606 que define un pasaje de descarga. La porción distal 2604 puede tener un escalón 2607, y el conjunto de enfriamiento 2602 puede incluir un aplicador 2608 con un balón 2610 que define una cámara de expansión y tiene un cuello distal 2611, una pluralidad de ranuras 2612 y una porción no rebajada 2613. Las ranuras 2612 se pueden disponer en un patrón helicoidal alrededor de la circunferencia del balón 2610. El conjunto de enfriamiento 2602 puede incluir, además, un miembro guía alargado 2614 que se extiende a través del cuello distal 2611. El dispositivo 2600 también puede incluir un tubo de suministro 2616 que se extiende a lo largo del tubo de inserción 2606 y dentro del balón 2610. El conjunto de enfriamiento 2602 puede incluir, además, un orificio 2618 en el extremo distal del tubo de suministro 2616. Cuando el conjunto de enfriamiento 2602 está en un estado desplegado, las ranuras 2612 y la porción no rebajada 2613 pueden funcionar de manera similar a la ranura helicoidal 2512 y la porción no rebajada 2513 del dispositivo 2500 que se muestra en la Figura 25.

Las Figuras 27A-27C ilustran una porción de un dispositivo crioterapéutico 2700 similar al dispositivo 2600 de la Figura 26, pero el dispositivo 2700 se configura para ser menos oclusivo dentro de una arteria renal o un ostium renal que el dispositivo 2600 de la Figura 26. El dispositivo 2700 incluye un conjunto de enfriamiento 2702 en una porción distal 2704 de un tubo de inserción alargado 2706 que define un pasaje de descarga. La porción distal 2704 puede tener un escalón 2707, y el conjunto de enfriamiento 2702 puede incluir un aplicador 2708 con un balón 2710 que define una cámara de expansión y tiene ramas proximales 2711, una porción principal tubular 2712, ramas distales 2713, una pluralidad de ranuras 2714, y una porción no rebajada 2716. La pluralidad de ranuras 2714 se puede disponer en un patrón helicoidal alrededor de la circunferencia del balón 2710. Cuando el conjunto de enfriamiento 2702 está en un estado desplegado, las ranuras 2714 y la porción no rebajada 2716 pueden funcionar de manera similar a las ranuras 2612 y la porción no rebajada 2613 del dispositivo 2600 que se muestra en la Figura 26. Las ramas proximales 2711 se pueden configurar para conectar de manera fluida la porción principal tubular 2712 al pasaje de descarga. El dispositivo 2700 puede incluir, además, un miembro guía alargado 2718 que se puede extender a lo largo del tubo de inserción 2706 y unirse a las ramas distales 2713, así como un tubo de suministro 2720 que se extiende a lo largo del tubo de inserción 2706, a través de una de las ramas proximales 2711, y dentro de la porción principal tubular 2712. Las ramas proximales 2711 y las ramas distales 2713 se pueden configurar para separar la porción principal tubular 2712 del miembro guía 2718. El conjunto de enfriamiento 2702 puede incluir, además, un orificio 2722 en el extremo distal del tubo de suministro 2720.

Cuando el conjunto de enfriamiento 2702 está en un estado desplegado el conjunto de enfriamiento 2702 puede definir una ruta de flujo (por ejemplo, una ruta de flujo de sangre) entre una superficie exterior del miembro guía 2718 y el balón 2710. La ruta de flujo se puede extender, por ejemplo, alrededor de las ramas proximales 2711, a través de la porción principal tubular 2711 (por ejemplo, entre el miembro guía 2718 y una superficie interna de la porción principal tubular

2712), y alrededor de las ramas distales 2713. Como se muestra en la Figura 27B la porción principal tubular 2712 puede incluir una porción interior térmicamente aislante 2724 alrededor de la ruta del flujo. La porción interna térmicamente aislante 2724 se puede configurar para aislar al menos parcialmente el fluido en la ruta de flujo del enfriamiento criogénico dentro de la porción principal tubular 2712. En la modalidad que se ilustra la porción interna térmicamente aislante 2724 puede ser una porción del balón 2710 que tiene un espesor mayor que otras porciones del balón 2710. En otras diversas modalidades la porción interna térmicamente aislante 2724 tiene una composición diferente de otras porciones del balón 2710 y/o incluye una o más estructuras separadas térmicamente aislantes. Alternativamente, el balón 2710 puede incluir una porción principal tubular 2712 con una porción interna que no es más aislante térmicamente que otras porciones del balón 2710.

La Figura 28 ilustra una porción de un dispositivo crioterapéutico 2800 similar al dispositivo 2600 de la Figura 26 excepto con respecto a una configuración de porciones rebajadas y no rebajadas. El dispositivo 2800 incluye un conjunto de enfriamiento 2802 que tiene un aplicador 2804 con un balón 2806 que puede definir una cámara de expansión. El balón 2806 incluye una pluralidad de protuberancias 2808 y una porción que no sobresale 2810. Las protuberancias 2808 se pueden disponer en un patrón helicoidal u otro patrón adecuado alrededor de la circunferencia del balón 2806. Cuando el conjunto de enfriamiento 2802 está en un estado de entrega la porción que no sobresale 2810 puede corresponder a una porción de transferencia de calor del aplicador 2804 que tiene una tasa de transferencia de calor menor que las porciones del aplicador en las protuberancias 2808. El espacio entre la porción que no sobresale 2810 y una superficie interna de una arteria renal o un ostium renal en un sitio de tratamiento puede aislar térmicamente porciones de la arteria renal o el ostium renal más cercano a la porción que no sobresale de las temperaturas criogénicas dentro del balón 2806. Por ejemplo, la sangre congelada o líquida dentro de este espacio puede proporcionar aislamiento térmico.

Los balones que tienen diferentes formas pueden facilitar ciertos objetivos de tratamiento que se relacionan con la modulación criogénica del nervio renal. Por ejemplo, las formas helicoidales pueden facilitar un patrón de tratamiento localizado o general deseable. La Figura 29 ilustra una porción de un dispositivo crioterapéutico 2900 que incluye un conjunto de enfriamiento 2902 en una porción distal 2904 de un tubo de inserción alargado 2906 que define un pasaje de descarga. La porción distal 2904 puede tener un escalón 2907, un orificio de salida 2908 y un puerto de descarga 2909. El conjunto de enfriamiento 2902 puede incluir un aplicador 2910 con un balón helicoidal 2911 que define una cámara de expansión y tiene una porción proximal del balón 2912 y una porción distal del balón 2914. La porción proximal del balón 2912 tiene una conexión de fluido menor con el pasaje de descarga a través del orificio de salida 2908. La porción distal del balón 2914 se une a la superficie exterior de la porción distal 2904 alrededor de la abertura de descarga 2909, de manera que se conecta de manera fluida el balón helicoidal 2911 al pasaje de descarga. El balón helicoidal 2911 se envuelve alrededor de la porción distal 2904 (por ejemplo, la porción distal 2904 puede definir un eje central del balón helicoidal 2911). El dispositivo 2900 puede incluir, además, un tubo de suministro 2916 que define un lumen de suministro y que tiene una porción principal 2918 que se extiende a lo largo de la longitud del tubo de inserción 2906 y una porción distal 2920 en ángulo que sale del tubo de inserción 2906 a través del orificio de salida 2908. El conjunto de enfriamiento 2902 también puede incluir un orificio 2922 en el extremo distal de la porción distal 2920 en ángulo. El tubo de suministro 2916 y el orificio 2922 se pueden configurar para dirigir la expansión del refrigerante hacia la porción proximal del balón 2912 en una dirección que generalmente corresponde a una orientación longitudinal de la porción proximal del balón 2912. Cuando el conjunto de enfriamiento 2902 está en un estado desplegado el refrigerante puede fluir desde la porción proximal del balón 2912 a la porción distal del balón 2914 y luego proximalmente a lo largo del pasaje de descarga. Al llegar a la porción distal del balón 2914 el refrigerante puede haber agotado parte, la mayor parte o la totalidad de su capacidad de enfriamiento criogénico.

La Figura 30 ilustra una porción de un dispositivo crioterapéutico 3000 que difiere del dispositivo 2900 de la Figura 29 principalmente con respecto a la dirección de flujo del refrigerante. El dispositivo 3000 incluye un conjunto de enfriamiento 3002 en una porción distal 3004 de un tubo de inserción alargado 3006 que define un pasaje de descarga. La porción distal 3004 puede tener un escalón 3007, y el conjunto de enfriamiento 3002 puede incluir un aplicador 3008 que tiene un balón helicoidal 3014 que define una cámara de expansión y tiene una porción proximal de balón 3016 y una porción distal de balón 3018. La porción proximal del balón 3016 se puede unir a una superficie exterior de la porción distal 3004 próxima a un extremo distal de la porción distal 3004, de manera que se conecta de manera fluida el balón helicoidal 3014 al pasaje de descarga. El dispositivo 3000 puede incluir, además, un tubo de suministro 3019 que tiene una porción distal curvada 3020. El balón helicoidal 3014 se puede envolver alrededor del tubo de suministro 3019 (por ejemplo, el tubo de suministro 3019 puede definir un eje central del balón helicoidal 3014). El tubo de suministro 3019 puede extenderse a lo largo del tubo de inserción 3006, fuera del tubo de inserción, fuera de la porción proximal del balón 3016, a lo largo de un eje central del balón helicoidal 3014, y dentro de la porción distal del balón 3018. La porción distal del balón 3016 se puede sellar alrededor del tubo de suministro 3019 y se une al menos parcialmente a la porción distal curvada 3020. El conjunto de enfriamiento 3002 puede incluir, además, un orificio 3021 que conecta de manera fluida el tubo de suministro 3019 a la porción distal del balón 3018. El tubo de suministro 3019 y el orificio 3021 se pueden configurar para la expansión directa del refrigerante en la porción distal del balón 3018 en una dirección que generalmente corresponde a una orientación longitudinal de la porción distal del balón 3018. Cuando el conjunto de enfriamiento 3002 está en un estado desplegado, el refrigerante puede fluir desde la porción distal del balón 3018 a la porción proximal del balón 3016 y luego proximalmente a lo largo del pasaje de descarga.

La Figura 31 ilustra una porción de un dispositivo crioterapéutico 3100 similar al dispositivo 3000 de la Figura 30 excepto con respecto a una forma del balón helicoidal. El dispositivo 3100 incluye un conjunto de enfriamiento 3102 en una porción

distal 3104 de un tubo de inserción alargado 3106 que define un pasaje de descarga. La porción distal 3104 puede tener un escalón 3108, y el conjunto de enfriamiento 3102 puede incluir un aplicador 3110 que tiene un balón helicoidal 3112 que define una cámara de expansión y tiene una porción proximal de balón 3114 y una porción distal de balón 3116. La porción proximal del balón 3114 se puede unir a una superficie exterior de la porción distal 3104 próxima a un extremo distal de la porción distal 3104, de manera que conecta de manera fluida el balón helicoidal 3112 al pasaje de descarga. El dispositivo 3100 puede incluir, además, un tubo de suministro 3117 que tiene una porción distal 3118 en ángulo. El balón helicoidal 3112 se puede envolver alrededor del tubo de suministro 3117, pero también separarse radialmente del tubo de suministro 3117. El tubo de suministro 3117 se puede extender a lo largo del tubo de inserción 3106, fuera del tubo de inserción 3106, fuera de la porción proximal del balón 3114, a lo largo de un eje central del balón helicoidal 3112, y dentro de la porción distal del balón 3116. La porción distal del balón 3116 se puede sellar alrededor del tubo de suministro 3117. El conjunto de enfriamiento puede incluir, además, un orificio 3119 que conecta de manera fluida el tubo de suministro 3117 a la porción distal del balón 3116. Cuando el conjunto de enfriamiento 3102 está en un estado desplegado el refrigerante puede fluir desde la porción distal del balón 3116 a la porción proximal del balón 3114 y luego proximalmente a lo largo del pasaje de descarga. El amplio diámetro helicoidal del balón helicoidal 3112 puede facilitar la oclusión parcial. Por ejemplo, cuando el conjunto de enfriamiento 3102 está en el estado desplegado, el conjunto de enfriamiento 3102 puede definir una ruta de flujo (por ejemplo, una ruta de flujo de sangre) entre una superficie exterior del tubo de suministro 3117 y el balón helicoidal 3112.

Las Figuras 32A-32B ilustran una porción de un dispositivo crioterapéutico 3200 que puede tener una forma compleja correspondiente a un miembro de conformación, tal como un miembro de conformación que tiene una memoria de forma. Como se discutió anteriormente, los balones en dispositivos crioterapéuticos que se configuran de acuerdo con varias modalidades de la presente tecnología pueden pasar de estar al menos parcialmente colapsados cuando un conjunto de enfriamiento correspondiente está en un estado de entrega, a estar al menos parcialmente expandidos cuando el conjunto de enfriamiento está en un estado desplegado. Cuando se expande en el estado desplegado, los balones complejos pueden tener formas predefinidas (por ejemplo, formas integrales moldeadas o incorporadas de cualquier otra manera en el balón) o formas correspondientes a estructuras de conformación separadas. El dispositivo crioterapéutico 3200 que se muestra en las Figuras 32A-32B incluye un conjunto de enfriamiento 3202 en una porción distal 3204 de un tubo de inserción alargado 3206 que define un pasaje de descarga. La porción distal 3204 puede tener un escalón 3207, y el conjunto de enfriamiento 3202 puede incluir un aplicador 3208. El dispositivo 3200 puede incluir, además, un miembro de conformación alargado 3210 y un tubo de suministro 3212 que tiene una porción distal 3214 en ángulo. El aplicador 3208 puede incluir un balón 3216 con un sello distal 3217. El balón 3216 se puede extender alrededor del miembro de conformación alargado 3210 y puede definir una cámara de expansión. El sello distal 3217 puede ser una porción aplanada del balón 3216 en la cual las paredes del balón 3216 se sellan juntas (por ejemplo, térmicamente y/o con adhesivo). Los balones que se configuran de acuerdo con otras diversas modalidades de la presente tecnología pueden tener otro tipo de extremo distal cerrado. Como se discutió anteriormente, los balones se pueden cerrar alrededor de estructuras, como miembros guía y/o tubos de suministro. Los balones también se pueden cerrar alrededor de los tapones. Además, los balones pueden tener extremos distales cerrados integrales. Por ejemplo, los balones pueden moldearse (por ejemplo, moldearse por inmersión) con extremos distales cerrados integrales.

El miembro de conformación 3210 se puede configurar para tener una configuración generalmente lineal cuando el conjunto de enfriamiento 3202 está en un estado de entrega y una configuración curvilínea cuando el conjunto de enfriamiento 3202 está en un estado desplegado. El conjunto de enfriamiento 3202 también puede incluir un orificio 3218 en el extremo distal de la porción distal 3214 en ángulo. El tubo de suministro 3212 y el orificio 3218 se pueden configurar para dirigir la expansión del refrigerante hacia el balón 3216 en una dirección que generalmente corresponde a una orientación longitudinal del balón 3216 próximo al orificio 3218. Como se muestra en la Figura 32A el balón 3216 tiene una forma en el estado desplegado que corresponde al menos parcialmente a la configuración curvilínea del miembro de conformación 3210. La configuración curvilínea que se ilustra es generalmente helicoidal, pero también podría ser otra forma, como una forma de serpentina. El miembro de conformación 3210 puede tener una memoria de forma (por ejemplo, una memoria de forma unidireccional o una memoria de forma bidireccional) y puede incluir un material con memoria de forma, tal como una aleación de níquel y titanio (por ejemplo, nitinol). La memoria de forma puede permitir que el miembro de conformación 3210 y el balón 3216 se muevan a una configuración preseleccionada (por ejemplo, una configuración curva, curvilínea, helicoidal o de serpentina) en el estado desplegado. La configuración se puede seleccionar, por ejemplo, para permitir que el aplicador 3208 aplique un patrón de tratamiento localizado o general deseable. De manera similar, la forma helicoidal que se muestra en la Figura 32A y otras formas se pueden seleccionar para proporcionar un nivel de oclusión en un sitio de tratamiento, como la oclusión parcial en lugar de la oclusión total. Los materiales con memoria de forma pueden perder algunas o todas sus propiedades de conformación cuando se exponen a temperaturas criogénicas. Los conjuntos de enfriamiento 3202 que se configuran de acuerdo con varias modalidades de la presente tecnología pueden incluir balones 3216 que se mueven a una configuración preseleccionada correspondiente a una forma de un miembro de conformación 3210 antes del enfriamiento criogénico o durante el enfriamiento criogénico inicial. Cuando el enfriamiento criogénico hace que el miembro de conformación 3210 pierda algunas o todas sus propiedades de conformación, la crioadhesión entre el balón 3216 y el material externo (por ejemplo, sangre y/o tejido) puede hacer que el balón 3216 mantenga su configuración preseleccionada al menos hasta que termine la crioadhesión.

En la modalidad que se ilustra en las Figuras 32A-32B, el miembro de conformación 3210 se muestra generalmente centrado dentro del balón, es decir, el balón 3216 generalmente se expande uniformemente alrededor del miembro de conformación 3210. Alternativamente, el miembro de conformación 3210 puede tener una posición diferente dentro del

balón 3216 cuando el conjunto de enfriamiento 3202 está en el estado desplegado. Por ejemplo, el miembro de conformación 3210 puede estar cerca de una superficie interna del balón 3216. Cuando el miembro de conformación 3210 está separado de las paredes del balón 3216, el balón 3216 puede disipar la presión contra una arteria renal u ostium renal. Como se muestra en la Figura 32A, el miembro de conformación 3210 se puede extender a través del sello distal 3217. Alternativamente, el miembro de conformación 3210 puede no estar unido al balón 3216 y/o terminar en una porción del balón 3216 proximal al sello distal 3217. Además, una porción distal del miembro de conformación 3210 se puede configurar para separarse de una arteria renal u ostium renal cuando el conjunto de enfriamiento 3202 está en el estado desplegado. En algunas modalidades el balón 3216 se configura para expandirse generalmente de manera uniforme alrededor del miembro de conformación 3210 sin ninguna estructura de soporte interna. Alternativamente, el balón 3216 puede incluir una estructura interna (por ejemplo, una malla) que se extiende a través de un diámetro interno del balón 3216 y el miembro de conformación 3210 se puede unir a la estructura interna en una posición separada de las superficies internas del balón 3216. La estructura interna, por ejemplo, puede ser una partición entre balones separados (por ejemplo, como se discute más abajo con referencia a las Figuras 45A-46). En algunas modalidades el conjunto de enfriamiento incluye una estructura que se extiende a lo largo de un eje central del balón 3216 en el estado desplegado. Por ejemplo, la porción distal 3204 se puede extender a lo largo del eje central del balón 3216 en el estado desplegado y el balón 3216 y el miembro de conformación 3210 se pueden conectar a una abertura lateral de la porción distal 3204. Como otro ejemplo, la porción distal 3204 puede incluir una extensión de diámetro reducido que se extiende a lo largo del eje central del balón 3216 y otra abertura separada de la extensión de diámetro reducido que conecta de manera fluida el balón 3216 al pasaje de descarga. Una estructura que se extiende a lo largo del eje central del balón 3216 puede incluir un lumen (por ejemplo, un lumen que se configura para recibir un alambre guía o un alambre de control), un dispositivo de protección (por ejemplo, un filtro) y/o un dispositivo de monitorización (por ejemplo, un termopar o un transductor de presión).

El dispositivo 3200 se puede modificar para su uso en aplicaciones no crioterapéuticas. Por ejemplo, el tubo de suministro 3212 se puede retirar y el dispositivo 3200 se puede usar en otras aplicaciones que se benefician de una oclusión menor que total en un sitio de tratamiento. Tanto en aplicaciones de neuromodulación renal como en otras aplicaciones, el balón 3216 puede ser no oclusivo en el estado desplegado, por ejemplo, se puede formar una ruta de flujo de sangre a lo largo de un eje central del balón 3216. En algunas aplicaciones no crioterapéuticas la porción distal 3204 puede soportar una estructura que se configura para ejecutar un tratamiento (por ejemplo, una trombectomía) dentro de un vaso mientras el balón 3216 sujeta el dispositivo 3200 a la pared del vaso. En estas y otras modalidades el balón 3216 puede mantener ventajosamente la porción distal 3204 en una posición central dentro de un vaso.

Las Figuras 33A-33D ilustran una porción de un dispositivo crioterapéutico 3300 que puede tener una forma curva predefinida en una configuración desplegada. El dispositivo 3300 incluye un conjunto de enfriamiento 3302 en una porción distal 3304 de un tubo de inserción alargado 3306 que define un pasaje de descarga. La porción distal 3304 puede tener un escalón 3307, y el conjunto de enfriamiento 3302 puede incluir un aplicador 3308 con un balón 3310 que puede definir una cámara de expansión. El balón 3310 puede tener una porción proximal del balón 3312, una porción media del balón 3314 y una porción distal del balón 3316. El dispositivo 3300 incluye, además, un tubo de suministro 3318 que se extiende a lo largo del tubo de inserción 3306 y el conjunto de enfriamiento 3302 puede tener un orificio 3320 en el extremo distal del tubo de suministro 3318 y dentro de la porción proximal del balón 3312. Cuando el conjunto de enfriamiento 3302 está en un estado desplegado, el balón 3310 está curvado a lo largo de su longitud y tiene una primera pared generalmente cóncava 3322 (que se muestra como una porción inferior del balón en la Figura 33A) y una segunda pared 3324 (que se muestra como una porción superior del balón en la Figura 33A) generalmente no cóncava (por ejemplo, convexa).

La porción proximal del balón 3312, la porción media del balón 3314 y la porción distal del balón 3316 se pueden configurar para contactar porciones parcialmente circunferenciales de una arteria renal o un ostium renal. Por ejemplo, la porción media del balón 3314 se puede configurar para contactar una arteria renal o un ostium renal generalmente a lo largo de la segunda pared 3324 y generalmente no a lo largo de la primera pared 3322 cuando el conjunto de enfriamiento 3302 está en un estado desplegado. La porción proximal del balón 3312 y la porción distal del balón 3316, por ejemplo, se pueden configurar para contactar una arteria renal o un ostium renal generalmente a lo largo de la primera pared 3322 y generalmente no a lo largo de la segunda pared 3324 cuando el conjunto de enfriamiento 3302 está en el estado desplegado. Debido a este patrón desigual de contacto, la forma curva del balón 3310 puede facilitar un patrón de tratamiento localizado o general deseable.

Como se ve mejor en las Figuras 33B-33C, el balón 3310 puede incluir una porción de elasticidad reducida 3326 a lo largo de la primera pared 3322 en la porción media del balón 3314. En la modalidad que se ilustra la porción de elasticidad reducida 3326 puede ser una porción del balón 3310 con más espesor. Como se muestra en la Figura 33D el balón 3310 se puede colapsar parcialmente cuando el conjunto de enfriamiento 3302 está en el estado de entrega para que quepa dentro de una funda de entrega 3328. Cuando el conjunto de enfriamiento 3302 está en el estado de entrega, la porción de elasticidad reducida 3326 puede retener cierta curvatura. Alternativamente, la porción de elasticidad reducida 3326 puede ser generalmente plana. Cuando el conjunto de enfriamiento 3302 está en un estado desplegado, las porciones del balón 3310 que no sean la porción de elasticidad reducida 3326, particularmente las porciones del balón 3310 a lo largo de la segunda pared 3324 en la porción media del balón 3314 se pueden configurar para expandirse (por ejemplo, expandirse de manera distensible) en mayor grado que la porción de elasticidad reducida 3326. En varias modalidades la porción de elasticidad reducida 3326 generalmente es no distensible y una porción del balón 3310 a lo largo de la segunda pared 3324 en la porción media del balón 3314 es generalmente distensible. La restricción asociada con la porción de elasticidad reducida 3326 puede facilitar la curvatura del balón 3310 cuando el conjunto de enfriamiento 3302 está en el

estado desplegado. La porción de elasticidad reducida 3326 se puede configurar para estar rebajada en relación con una arteria renal o un ostium renal cuando el conjunto de enfriamiento 3302 está en el estado desplegado y, en consecuencia, no abarca una porción de transferencia de calor que tiene una tasa de transferencia de calor suficiente para provocar la modulación del nervio renal terapéuticamente efectiva. Además de reducir la elasticidad, el espesor de la porción de elasticidad reducida 3326 puede reducir su conductividad térmica, lo que puede promover la mejora de la eficiencia de enfriamiento y/o facilitar aún más un patrón de tratamiento localizado o general deseable.

La Figura 34 ilustra una porción de un dispositivo crioterapéutico 3400 similar al dispositivo 3300 de las Figuras 33A-33D excepto que tiene una configuración de soporte diferente. El dispositivo 3400 incluye un conjunto de enfriamiento 3402 que tiene un aplicador 3404 con un balón 3406 que define una cámara de expansión. El conjunto de enfriamiento 3402 también incluye un miembro de soporte alargado 3408 que tiene un extremo distal curvado 3410. El miembro de soporte alargado 3408 y otros miembros de soporte que se describen en la presente descripción pueden ayudar a los balones a moverse con un conjunto de enfriamiento correspondiente a medida que el conjunto de enfriamiento se mueve entre un estado de entrega y un estado desplegado. Por ejemplo, el miembro de soporte alargado 3408 puede ayudar a evitar que el balón 3406 se atasque o se gire durante el tratamiento. Opcionalmente, se pueden unir miembros de soporte alargados a las porciones distales de balones correspondientes. Esto puede ser útil, por ejemplo, para mantener un balón en una configuración alargada.

Las Figuras 35A-35B ilustran una parte de un dispositivo crioterapéutico 3500 en el que la interacción con un miembro guía provoca, al menos parcialmente, una forma del balón compleja. En otras modalidades diversas, un balón complejo tiene una forma, al menos parcialmente, mediante la interacción con otro componente del dispositivo crioterapéutico (por ejemplo, un tubo de inserción o un tubo de suministro). El dispositivo 3500 que se muestra en las Figuras 35A-35B incluye un conjunto de enfriamiento 3502 en una porción distal 3504 de un tubo de inserción alargado 3506 que define un pasaje de descarga. El dispositivo 3500 puede incluir un miembro guía alargado 3508 y un tubo de suministro 3512, y el conjunto de enfriamiento 3502 puede incluir un orificio 3514 en el extremo distal del tubo de suministro 3512. El conjunto de enfriamiento puede incluir, además, un aplicador 3510 con un balón 3516 que puede definir una cámara de expansión y puede tener una porción proximal del balón 3518, un cuello integral proximal 3520 que se une a la porción distal 3504 y un cuello integral distal 3522 que se une al miembro guía 3508. El balón 3516 también puede tener una porción longitudinal restringida 3524 (Figura 35B) y una porción longitudinal expansible 3526 (Figura 35B). La porción longitudinal restringida 3524 se puede unir al menos parcialmente al miembro guía 3508. Por ejemplo, desde el cuello integral distal 3522 hasta la porción proximal del balón 3518, se puede unir una superficie interna del balón 3516 al miembro guía 3508. La porción longitudinal expansible 3526 se puede separar del miembro guía 3508 cuando el conjunto de enfriamiento 3502 está en un estado desplegado. La forma parcialmente restringida del balón 3516 puede ser útil para facilitar un patrón de tratamiento localizado o general deseable. Además, la porción longitudinal restringida 3524 puede definir al menos una porción de una ruta de flujo longitudinal (por ejemplo, una ruta de flujo de sangre) alrededor del balón 3516. Esto puede ser útil, por ejemplo, para facilitar un nivel de oclusión en un sitio de tratamiento, como una oclusión parcial en lugar de una oclusión total.

La Figura 36 ilustra un dispositivo crioterapéutico 3600 similar al dispositivo crioterapéutico 3500 de las Figuras 35A-35B, excepto que tiene un patrón diferente de unión entre un balón y un miembro guía. La Figura 36 se puede considerar como una sustituta de la Figura 35B para ilustrar una modalidad separada en la que todos los elementos del dispositivo crioterapéutico 3500 que se muestran en las Figuras 35A-35B son similares, excepto los que se muestran de manera diferente en la Figura 36 en relación con la Figura 35B. El dispositivo crioterapéutico 3600 incluye un miembro guía alargado 3602 y un balón 3604 que tiene porciones longitudinales restringidas 3506 separadas radialmente y porciones longitudinales expandidas 3508 separadas radialmente. Aunque la Figura 36 muestra dos porciones longitudinales restringidas 3606 y dos porciones longitudinales expandidas 3608, se puede formar un mayor número de porciones longitudinales restringidas 3606 y/o porciones longitudinales expandidas 3608, por ejemplo, mediante la unión del balón 3604 al miembro guía 3602 en una cantidad diferente de segmentos radiales del miembro guía 3602. Además, la distribución de las porciones longitudinales restringidas 3606 y las porciones longitudinales expandidas 3608 puede ser simétrica o asimétrica (por ejemplo, a lo largo de un eje paralelo a la longitud del miembro guía 3602).

La Figura 37 ilustra una porción de un dispositivo crioterapéutico 3700 que incluye un balón que tiene forma de lazo. El dispositivo 3700 incluye un conjunto de enfriamiento 3702 en una porción distal 3704 de un tubo de inserción alargado 3706 que define un pasaje de descarga, así como un tubo de suministro 3708. El conjunto de enfriamiento 3702 incluye un orificio 3710 en el extremo distal del tubo de suministro 3708, y un aplicador 3712 con un balón 3714 que tiene un primer segmento del balón 3716 y un segundo segmento del balón 3718. El primer segmento del balón 3716 tiene una primera porción proximal 3720 y una primera porción distal 3722. El segundo segmento del balón 3718 tiene una segunda porción proximal 3724 y una segunda porción distal 3726. La primera porción distal del balón 3722 se conecta de manera fluida a la segunda porción distal 3726. Cuando el conjunto de enfriamiento 3702 está en el estado desplegado el refrigerante puede fluir desde la primera porción proximal 3720 a la primera porción distal 3722 y luego a la segunda porción distal 3726. Al llegar a la segunda porción distal 3726 el refrigerante puede haber agotado parte, la mayoría o toda su capacidad de enfriamiento criogénico. En consecuencia, el segundo segmento del balón 3718 puede servir principalmente para descargar el refrigerante de la primera porción distal 3722 y tener una porción de transferencia de calor con una tasa de transferencia de calor menor que una tasa de transferencia de calor de una porción de transferencia de calor del primer segmento del balón 3716. En varias modalidades alternativas el primer segmento del balón 3716 y el segundo segmento del balón 3718 son balones separados con una conexión de fluido en sus extremos distales. En otra

modalidad los segmentos del balón primero y segundo pueden ser porciones de un solo balón que está plegado. De manera similar a los balones sin enfriamiento que se analizan más abajo, el segundo segmento del balón 3718 puede aislar térmicamente una porción de una arteria renal o un ostium renal en un sitio de tratamiento de las temperaturas criogénicas dentro del primer segmento del balón 3716. Esto puede ser útil, por ejemplo, para facilitar un patrón de tratamiento localizado o general deseable.

Balones múltiples

Las Figuras 38-51 ilustran varias modalidades de dispositivos crioterapéuticos que incluyen múltiples balones que pueden facilitar uno o más objetivos de tratamiento relacionados con la modulación criogénica del nervio renal, tales como un patrón de tratamiento localizado o general deseable, tamaño y oclusión completa. En dispositivos crioterapéuticos que se configuran de acuerdo con varias modalidades de la presente tecnología, se puede usar un balón primario que se configura para generar o administrar enfriamiento terapéuticamente efectivo para la modulación del nervio renal (por ejemplo, que incluye una porción de transferencia de calor primaria) junto con un balón secundario que se configura para prevenir o inhibir temperaturas de enfriamiento terapéuticamente efectivas en ubicaciones seleccionadas. En varias modalidades un balón secundario incluye una porción de transferencia de calor secundaria. Un balón secundario, por ejemplo, se puede calentar, aislar térmicamente, no enfriarse o tener un bajo nivel de enfriamiento. Alternativamente, varias modalidades incluyen múltiples balones que incluyen porciones primarias de transferencia de calor con o sin un balón secundario.

Las Figuras 38A-38B ilustran una porción de un dispositivo crioterapéutico 3800 que puede tener múltiples balones primarios. El dispositivo 3800 incluye un conjunto de enfriamiento 3802 en una porción distal 3804 de un tubo de inserción alargado 3806 que define un pasaje de descarga. La porción distal 3804 puede tener un escalón 3807, y el dispositivo 3800 puede incluir un miembro guía alargado 3808 y un tubo de suministro 3810. El conjunto de enfriamiento 3802 puede incluir un orificio 3811 en el extremo distal del tubo de suministro 3810 y un aplicador 3812 que tiene balones alargados 3814 que se colocan generalmente paralelos a una longitud del conjunto de enfriamiento 3802. Los balones 3814 tienen una porción proximal compartida 3816 y, por lo demás, se distribuyen circunferencialmente alrededor del miembro guía 3808. El orificio 3811 está dentro de la porción proximal compartida 3816 y los balones 3814 junto con la porción proximal compartida 3816 pueden definir cámaras de expansión. Cuando el conjunto de enfriamiento 3802 está en un estado desplegado, el refrigerante expandido desde el tubo de suministro 3810 puede entrar en la porción proximal compartida 3816 y circular dentro de los balones 3814 para provocar su expansión y el enfriamiento. El refrigerante puede salir de los balones 3814 también a través de la porción proximal compartida 3816 y fluir proximalmente a lo largo del pasaje de descarga. Los balones 3814 se pueden configurar para contactar porciones separadas (por ejemplo, porciones longitudinales separadas) de una arteria renal o un ostium renal en un sitio de tratamiento. Esto puede ser útil para facilitar un patrón deseable de tratamiento localizado o general. Además, el espacio entre los balones 3814 puede definir al menos una porción de una ruta de flujo longitudinal (por ejemplo, una ruta de flujo de sangre) alrededor de los balones 3814. Esto puede ser útil, por ejemplo, para facilitar un nivel de oclusión en un sitio de tratamiento, como una oclusión parcial en lugar de una oclusión total.

Las Figuras 39A-39C ilustran una parte de un dispositivo crioterapéutico 3900 que puede tener múltiples balones con diferentes niveles de enfriamiento. El dispositivo 3900 incluye un conjunto de enfriamiento 3902 en una porción distal 3904 de un tubo de inserción alargado 3906, un miembro guía alargado 3907 y una pluralidad de tubos de suministro (identificados individualmente como 3908a-d). El conjunto de enfriamiento 3902 puede incluir una pluralidad de orificios (identificados individualmente como 3910a-d) en los extremos distales de los tubos de suministro 3908a-d, y un aplicador 3912 que incluye una pluralidad de balones alargados (individualmente identificados como 3914a-d en las Figuras 39A y 39C). Los balones 3914a-d se distribuyen circunferencialmente alrededor del miembro guía 3907 e individualmente incluyen cuellos proximales 3916 (Figura 39A) que pueden conectar de manera fluida los balones 3914a-d al pasaje de descarga. Los orificios 3910a, 3910d tienen áreas de pasaje libre más grandes que los orificios 3910b, 3910c. De manera similar, los tubos de suministro 3908a, 3908d tienen áreas de pasaje libre más pequeñas que los tubos de suministro 3908b, 3908d. Los balones 3914a-d son generalmente de igual tamaño y generalmente tienen áreas iguales de superficie interna y externa. Una relación de orificio y/o área de pasaje libre del tubo de suministro al área de superficie interna puede ser mayor para los balones 3914a, 3914d que para los balones 3914b, 3914c. Esto puede causar enfriamiento diferencial dentro de los balones 3914a, 3914d en relación con los balones 3914b, 3914c. Por ejemplo, los balones 3914a, 3914d se pueden configurar para hacer circular refrigerante gaseoso a una temperatura más baja que en los balones 3914b, 3914c. Además, o alternativamente, los balones 3914a, 3914d se pueden configurar para el enfriamiento generalmente limitado por área superficial cuando el conjunto de enfriamiento 3902 está en el estado desplegado, mientras que los balones 3914b, 3914c se configuran para el enfriamiento generalmente limitado de refrigerante cuando el conjunto de enfriamiento 3902 está en el estado desplegado. Proporcionar algo de enfriamiento (por ejemplo, enfriamiento de bajo nivel, tal como enfriamiento insuficiente para la modulación del nervio renal criogénico) al tejido cerca de un área objetivo para la modulación del nervio renal terapéuticamente efectiva puede ser útil, por ejemplo, para reducir la ganancia de calor del tejido circundante al área objetivo de la modulación del nervio renal terapéuticamente efectiva. El uso de balones múltiples también puede facilitar un patrón de tratamiento localizado o general deseable y/o un nivel deseado de oclusión en un sitio de tratamiento, tal como oclusión parcial en lugar de oclusión completa.

La Figura 40 ilustra un dispositivo crioterapéutico 4000 similar al dispositivo crioterapéutico 3900 de las Figuras 39A-39C, excepto que tiene un mecanismo diferente para el enfriamiento diferencial. La Figura 40 se puede considerar como una

sustituta de la Figura 39B para ilustrar una modalidad separada en la que todos los elementos del dispositivo crioterapéutico 3900 que se muestran en las Figuras 39A-39C son similares, excepto los que se muestran de manera diferente en la Figura 40 en relación con la Figura 39B. El dispositivo crioterapéutico 4000 incluye un tubo de inserción 4002 que tiene paredes internas 4004 que dividen el tubo de inserción 4002 en pasajes de descarga separados de manera fluida y tubos de suministro 4006 individualmente dentro de los pasajes de descarga. Los tubos de suministro 4006 tienen tamaños generalmente iguales y pueden tener orificios (no se muestran) que tienen tamaños generalmente iguales. El dispositivo crioterapéutico 4000 también incluye una pluralidad de reguladores de presión (identificados individualmente como 4008a-d) en comunicación fluida con los pasajes de descarga. Los reguladores de presión 4008a-d se pueden configurar para colocarse fuera de la vasculatura. La regulación de las contrapresiones dentro de los pasajes de descarga puede hacer que varíen las temperaturas dentro de los balones correspondientes (no se muestra). Por ejemplo, los reguladores de presión 4008a, 4008d pueden mantener una primera contrapresión en los pasajes de descarga y balones correspondientes, y los reguladores de presión 4008b, 4008c pueden mantener una segunda contrapresión diferente en los pasajes de descarga y balones correspondientes. De esta manera se puede lograr el enfriamiento diferencial similar al enfriamiento diferencial que se describió anteriormente con referencia al dispositivo 3900 que se muestra en las Figuras 39A-39C.

La Figura 41 ilustra una porción de un dispositivo crioterapéutico 4100 que puede tener múltiples balones helicoidales. El dispositivo 4100 incluye un conjunto de enfriamiento 4101 en una porción distal 4102 de un tubo de inserción alargado 4103 que define un pasaje de descarga, un tubo de suministro 4104 y un tubo de llenado 4105. El conjunto de enfriamiento 4101 puede incluir un primer orificio de suministro 4106, un segundo orificio de suministro 4107 y un orificio de llenado 4108 en el extremo distal del tubo de llenado 4105. El conjunto de enfriamiento 4101 también incluye un aplicador 4109 que tiene una pluralidad de balones helicoidales. En una modalidad el aplicador 4109 incluye un primer balón helicoidal 4110 que tiene una primera porción distal 4112 y una primera porción proximal 4114, un segundo balón helicoidal 4116 (se muestra punteado para mayor claridad de la ilustración) que tiene una segunda porción distal 4118 y una segunda porción proximal 4120, y un tercer balón helicoidal 4122 que tiene una tercera porción distal 4124 y una tercera porción proximal 4126. Los orificios de suministro primero y segundo 4106, 4107 se pueden conectar de manera fluida a la primera porción distal 4112 y la tercera porción distal 4124, respectivamente, y los balones helicoidales primero y tercero 4110, 4122 pueden definir cámaras de expansión. La segunda porción proximal del balón 4120 se puede sellar alrededor del tubo de llenado 4107 y conectarse de manera fluida al orificio de llenado 4108 y el segundo balón helicoidal 4116 puede definir una cámara de llenado. Cuando el conjunto de enfriamiento 4101 está en el estado desplegado el segundo balón helicoidal 4116 se puede configurar para que se llene a través del tubo de llenado 4105. El refrigerante se puede expandir en la primera porción distal 4112 y la tercera porción distal 4124, y los balones helicoidales primero y tercero 4110, 4122 pueden proporcionar enfriamiento primario en patrones helicoidales separados o un patrón helicoidal combinado. El segundo balón helicoidal 4116 puede aislar térmicamente porciones de una arteria renal o un ostium renal del enfriamiento criogénico de los balones helicoidales primero y tercero 4110, 4122. Esto puede ser útil, por ejemplo, para facilitar un patrón de tratamiento localizado o general deseable. Además, el espacio interior entre el tubo de suministro 4004 y los balones helicoidales primero, segundo y tercero 4110, 4116, 4122 puede definir al menos una parte de una ruta de flujo longitudinal (por ejemplo, una ruta de flujo de sangre). Esto puede ser útil, por ejemplo, para facilitar un nivel de oclusión en un sitio de tratamiento, como una oclusión parcial en lugar de una oclusión total.

La Figura 42 ilustra una porción de un dispositivo crioterapéutico 4200 similar al dispositivo 4100 que se muestra en la Figura 41, pero con configuraciones de suministro y descarga modificadas en los balones helicoidales. El dispositivo 4200 incluye un conjunto de enfriamiento 4202 en una porción distal 4203 de un tubo de inserción alargado 4204 que define un pasaje de descarga, un miembro guía alargado 4205 y un tubo de suministro 4206. El conjunto de enfriamiento 4202 puede incluir un orificio de suministro 4207 en el extremo distal del tubo de suministro 4206 y un aplicador 4208 que tiene una pluralidad de balones helicoidales. En una modalidad el aplicador 4208 incluye un primer balón helicoidal 4210 que tiene una primera porción distal 4212 y una primera porción proximal 4214, un segundo balón helicoidal 4216 (se muestra punteado para mayor claridad de la ilustración) que tiene una segunda porción distal 4218 y una segunda porción proximal 4220, y un tercer balón helicoidal 4222 que tiene una tercera porción distal 4224 y una tercera porción proximal 4226. La primera porción distal 4212 y la tercera porción distal 4224 se conectan de manera fluida entre sí y con la segunda porción distal 4218. La primera porción proximal 4214 y la tercera porción proximal 4226 se conectan de manera fluida al pasaje de descarga. Cuando el conjunto de enfriamiento 4202 está en el estado desplegado, el refrigerante se puede expandir en la segunda porción proximal 4220 y el segundo balón helicoidal 4216 puede proporcionar enfriamiento primario en un patrón helicoidal. Los balones helicoidales primero y tercero 4210, 4222 pueden recibir descarga de refrigerante de la segunda porción distal 4218 y pueden aislar térmicamente porciones de una arteria renal o un ostium renal del enfriamiento criogénico dentro del segundo balón helicoidal 4216. En relación con el dispositivo crioterapéutico 4200 que se muestra en la Figura 41, el dispositivo 4100 puede ser útil cuando es deseable menos enfriamiento y/o mayor espacio entre áreas de enfriamiento primario. En otras diversas modalidades, diferentes cantidades de balones helicoidales que son calientes, térmicamente aislantes, no se enfrían o tienen un bajo nivel de enfriamiento se entrelazan en varias disposiciones con balones helicoidales que se configuran para proporcionar enfriamiento primario, tal como para facilitar un patrón de tratamiento localizado o general deseable.

Las Figuras 43A-43C ilustran una porción de un dispositivo crioterapéutico 4300 que puede incluir balones que son móviles con respecto a otras porciones de un conjunto de enfriamiento. El dispositivo 4300 incluye un conjunto de enfriamiento 4301 en una porción distal 4302 de un tubo de inserción alargado 4303 que define un pasaje de descarga, así como un miembro de conformación alargado 4304, un primer tubo de suministro 4305 y un segundo tubo de suministro 4306. La

porción distal 4302 puede tener un escalón 4307, y el conjunto de enfriamiento 4301 puede incluir un primer orificio 4308 en el extremo distal del primer tubo de suministro 4305, y un segundo orificio 4309 en el extremo distal del segundo tubo de suministro 4306. El conjunto de enfriamiento 4301 incluye, además, un aplicador 4310 con un primer balón alargado 4311 que define una primera cámara de expansión y un segundo balón alargado 4312 que define una segunda cámara de expansión. El primer balón 4311 tiene una primera porción proximal 4314, una primera porción media 4315 y una primera porción distal 4316. El segundo balón 4312 tiene una segunda porción proximal 4318, una segunda porción media 4319 y una segunda porción distal 4320. Los balones primero y segundo 4311, 4312 tienen lados internos 4322 más cercanos al miembro de conformación 4304 y lados externos 4324 opuestos a los lados internos 4322. La primera porción distal 4316 y la segunda porción distal 4320 se unen al miembro de conformación 4304. En varias modalidades el miembro de conformación 4304 también define un lumen guía a través del cual se puede enroscar un alambre guía.

Como se muestra en la Figura 43C, cuando el conjunto de enfriamiento 4301 está en el estado desplegado, retraer el miembro de conformación 4304 con respecto al tubo de inserción 4303 puede provocar que la primera porción media 4315 y la segunda porción media 4319 se alejen lateralmente del miembro de conformación 4304. Una porción de la primera porción media 4315 y/o una porción de la segunda porción media 4319 se puede debilitar (por ejemplo, doblarse, tratarse térmicamente para causar debilitamiento y/o adelgazarse) o configurarse de cualquier otra manera para definir una posición de curvatura preferencial. Como se muestra en la Figura 43C, después de que el miembro de conformación 4304 se ha retraído, los lados internos 4322 de la primera porción media 4315 y la segunda porción media 4319 son generalmente cóncavos a lo largo de sus longitudes, mientras que los lados exteriores 4324 de la primera porción media 4315 y la segunda porción media 4319 son generalmente convexos a lo largo de sus longitudes. La deformación controlada de los balones puede ser particularmente útil, por ejemplo, para facilitar el dimensionamiento con bajo riesgo de aplicar presión expansiva excesiva a una arteria renal o un ostium renal. La deformación controlada puede ser particularmente útil cuando uno o más balones de un aplicador son generalmente no distensibles o no es práctico lograr el dimensionamiento a través de la expansión distensible.

Las Figuras 44A-44C ilustran una porción de un dispositivo crioterapéutico 4400 similar al dispositivo crioterapéutico 4300 que se muestra en las Figuras 43A-43B, pero que tiene una mayor cantidad de balones alargados e incluye un balón secundario. El dispositivo 4400 incluye una porción distal 4402 de un tubo de inserción alargado 4404 que tiene un escalón 4405 y que define un pasaje de descarga, un conjunto de enfriamiento 4406 en la porción distal 4402 y un miembro de conformación alargado 4408. El miembro de conformación 4304 puede ser sólido o puede definir un lumen, tal como un lumen guía a través del cual se puede enroscar un alambre guía. El dispositivo 4400 incluye, además, un primer tubo de suministro 4410, un segundo tubo de suministro 4414, un tercer tubo de suministro (no se muestra) y un tubo de llenado 4416. El conjunto de enfriamiento 4406 puede incluir un primer orificio de suministro 4418 en el extremo distal del primer tubo de suministro 4410, un segundo orificio de suministro 4420 en el extremo distal del segundo tubo de suministro 4414, un tercer orificio (no se muestra) en el extremo distal del tercer tubo de suministro, y un orificio de llenado 4422 en el extremo distal del tubo de llenado 4416. El conjunto de enfriamiento 4406 también incluye un aplicador 4424 con un primer balón alargado 4426 que define una primera cámara de expansión, un segundo balón alargado 4428 que define una segunda cámara de expansión, un tercer balón alargado 4430 (Figura 44B) que define una tercera cámara de expansión y un cuarto balón alargado 4432 que define una cámara de llenado. Los balones primero, segundo y tercero 4426, 4428, 4430 se conectan de manera fluida a los orificios de suministro primero, segundo y tercero 4418, 4420. El cuarto balón se conecta de manera fluida al orificio de llenado 4422 y se sella alrededor del tubo de llenado 4416. Los balones primero, segundo, tercero y cuarto 4426, 4428, 4430, 4432 se unen al miembro de conformación 4408 de manera que, como se muestra en la Figura 44C, cuando el conjunto de enfriamiento 4406 está en un estado desplegado, retraer el miembro de conformación 4408 con relación al tubo de inserción 4404 hace que el aplicador 4424 se expanda lateralmente. Los balones primero, segundo y tercero 4426, 4428, 4430 pueden tener porciones de transferencia de calor con tasas de transferencia de calor suficientes para causar una modulación del nervio renal terapéuticamente efectiva. Los balones primero, segundo y tercero 4426, 4428, 4430 se pueden configurar para proporcionar enfriamiento primario. El cuarto balón 4432 puede ser un balón secundario. En otras diversas modalidades se puede incluir una cantidad diferente de balones primarios con o sin balones secundarios en una configuración similar a las configuraciones del dispositivo crioterapéutico 4300 que se muestra en las Figuras 43A-43B y el dispositivo crioterapéutico 4400 que se muestra en las Figuras 44A-44C. Además del tamaño, estas configuraciones pueden facilitar otros objetivos de tratamiento, como un patrón de tratamiento localizado o general deseable.

Las Figuras 45A-45B ilustran una porción de un dispositivo crioterapéutico 4500 que incluye un balón primario y un balón secundario que pueden tener diferentes composiciones. El dispositivo 4500 incluye un conjunto de enfriamiento 4502 en una porción distal 4504 de un tubo de inserción alargado 4506 que define un pasaje de descarga, un tubo de suministro 4508 y un tubo de llenado 4509. El conjunto de enfriamiento 4502 incluye un orificio de suministro 4510 en el extremo distal del tubo de suministro 4508, y un orificio de llenado 4514 en el extremo distal del tubo de llenado 4509. El conjunto de enfriamiento 4502 también incluye un aplicador 4516 con un primer balón 4518 que define una cámara de expansión y un segundo balón 4520 que puede definir una cámara de llenado. El primer balón 4518 tiene un cuello proximal 4522 dentro de la porción distal 4504 que conecta de manera fluida el primer balón 4518 al pasaje de descarga. El segundo balón se sella alrededor del tubo de llenado 4509 y se conecta de manera fluida al orificio de llenado 4514. Cuando el conjunto de enfriamiento 4502 está en un estado desplegado el primer balón 4518 se puede configurar para entregar enfriamiento primario y el segundo balón 4520 puede ser un balón secundario.

En varias modalidades el primer balón 4518 tiene un menor nivel de distensibilidad y/o elasticidad que el segundo balón 4520. Por ejemplo, el primer balón 4518 puede ser generalmente no distensible y el segundo balón puede ser generalmente distensible. Además, el primer balón 4518 puede ser no distensible y el segundo balón puede ser distensible. Los materiales no distensibles suelen tener una mayor resistencia (por ejemplo, mayores presiones nominales) que los materiales distensibles. Por esta y/u otras razones los materiales generalmente distensibles pueden ser adecuados para balones que se configuran para recibir refrigerante expandido directamente desde un orificio y/o para aplicar enfriamiento terapéuticamente efectivo para la modulación del nervio renal. En general, los materiales distensibles pueden ser adecuados para expandirse a diferentes tamaños para adaptarse a las arterias renales y los ostium renales que tienen diferentes dimensiones de sección transversal. El dispositivo 4500 que se muestra en las Figuras 45A-45B y varios otros componentes de dispositivos crioterapéuticos que se describen en la presente descripción se pueden configurar para aprovechar las diferentes propiedades de materiales tanto no distensibles como distensibles. Las Figuras 45B y 45C son vistas en sección transversal del dispositivo 4500 que se dimensiona para caber dentro de las arterias renales o los ostium renales de diferentes dimensiones de sección transversal. El primer balón 4518 tiene generalmente el mismo tamaño tanto en la Figura 45B como en la Figura 45C. Sin embargo, el segundo balón 4520 se expande de manera distensible en un mayor grado en la Figura 45C que en la Figura 45B. Incluso con la expansión generalmente no distensible del primer balón 4518, la expansión variable y distensible del segundo balón 4520 puede mover el primer balón al contacto con una superficie interna de una arteria renal o un ostium renal. La expansión distensible del segundo balón 4520 se puede controlar cuidadosamente a través del tubo de llenado 4509 para evitar fuerzas expansivas excesivas sobre la arteria renal o el ostium renal.

La ampliación en la Figura 45B-1 muestra una partición 4524 que incluye una capa de material no distensible 4526 y una capa de material distensible 4528. La capa de material no distensible 4526 puede ser una porción del primer balón 4518 y la capa de material distensible 4528 puede ser una porción del segundo balón 4520. En una modalidad el primer balón 4518 y el segundo balón 4520 se pueden unir juntos en la partición 4524, pero en otras modalidades el balón primero y segundo 4518 y 4520 no se unen entre sí.

La Figura 46 ilustra un dispositivo crioterapéutico 4600 similar al dispositivo crioterapéutico 4500 de las Figuras 45A-45C, excepto que tiene una partición diferente. La Figura 46 se puede considerar como una sustituta de la Figura 45B para ilustrar una modalidad separada en la que todos los elementos del dispositivo crioterapéutico 4500 que se muestran en las Figuras 45A-45C son similares, excepto los que se muestran de manera diferente en la Figura 46 con respecto a la Figura 45B. El dispositivo crioterapéutico 4600 incluye un primer balón 4602, un segundo balón 4604 y una partición 4606 entre el primer balón 4602 y el segundo balón 4604. Como se muestra en la ampliación de la Figura 46-1, la partición 4606 incluye una sola capa, que puede ser una capa no distensible del primer balón. En otra modalidad la partición 4606 puede incluir una sola capa que es una capa distensible del segundo balón 4604. Para construir el dispositivo 4600, una porción de balón generalmente distensible (por ejemplo, un balón incompleto) se puede unir a un balón generalmente no distensible para formar un balón generalmente distensible que tenga una cámara que se define al menos parcialmente por una porción de balón generalmente no distensible. En sección transversal, como se muestra en la Figura 46, el primer balón 4602 puede ser un balón generalmente en forma de D y el segundo balón 4604 puede ser un balón generalmente en forma de C que se une a un balón generalmente en forma de D.

Los dispositivos crioterapéuticos que se configuran de acuerdo con varias modalidades de la presente tecnología pueden incluir balones primarios helicoidales y balones secundarios no helicoidales. La Figura 47 ilustra una porción de un dispositivo crioterapéutico 4700 que incluye un conjunto de enfriamiento 4702 en una porción distal 4704 de un tubo de inserción alargado 4706 que define un pasaje de descarga. El dispositivo 4700 también incluye un tubo de suministro 4707. El conjunto de enfriamiento 4702 incluye un aplicador 4708 con un primer balón helicoidal 4710 que tiene una primera porción proximal 4712 y una primera porción distal 4714 y que define una cámara de expansión. El tubo de suministro 4707 se puede extender dentro de la primera porción proximal 4712, y el conjunto de enfriamiento 4702 puede tener un orificio 4718 en el extremo distal del tubo de suministro 4707 dentro de la primera porción proximal 4712. La primera porción proximal 4712 se sella alrededor del tubo de suministro 4707. El conjunto de enfriamiento 4702 puede incluir, además, un segundo balón 4720 que tiene una segunda porción proximal 4722 y una segunda porción distal 4724 y que define una cámara de descarga. La segunda porción distal 4724 se puede conectar de manera fluida a la primera porción distal 4714 y el primer balón 4710 se puede envolver alrededor del segundo balón 4720. La segunda porción proximal 4722 se puede conectar de manera fluida al pasaje de descarga. Cuando el conjunto de enfriamiento 4702 está en un estado desplegado, el refrigerante puede fluir desde la primera porción proximal 4712 a la primera porción distal 4714 y luego proximalmente a través del segundo balón 4720. La contrapresión del refrigerante puede hacer que el segundo balón 4720 se expanda (por ejemplo, se expanda de manera distensible), lo que puede provocar que aumente un diámetro helicoidal del primer balón 4710. Esto puede ser útil, por ejemplo, para facilitar el dimensionamiento. Además, la forma helicoidal del primer balón 4710 puede ser útil, por ejemplo, para facilitar un patrón de tratamiento localizado o general deseable.

Las Figuras 48A-48B ilustran una porción de un dispositivo crioterapéutico 4800 que tiene un balón primario helicoidal y un balón secundario no helicoidal en una configuración diferente. El dispositivo 4800 incluye un conjunto de enfriamiento 4802 en una porción distal 4804 de un tubo de inserción alargado 4806 que define un pasaje de descarga. La porción distal 4804 puede tener un escalón 4807, y el conjunto de enfriamiento 4802 puede incluir un aplicador 4808 con un primer balón helicoidal 4810 que define una cámara de expansión y tiene una primera porción proximal 4812 y una primera porción distal 4814. El dispositivo 4800 también puede incluir un tubo de suministro 4816 que se extiende dentro de la

primera porción proximal 4812, y el conjunto de enfriamiento 4802 puede tener un orificio 4818 en el extremo distal del tubo de suministro 4816 dentro de la primera porción proximal 4812. La primera porción proximal 4812 se sella alrededor del tubo de suministro 4816. El conjunto de enfriamiento 4802 puede incluir, además, un segundo balón 4820 que tiene un cuello proximal integral 4822 que se une a la porción distal 4804. El segundo balón 4820 puede definir una cámara de descarga que se configura para expandirse (por ejemplo, expandirse de manera distensible) en respuesta a la contrapresión del refrigerante que se descarga del primer balón 4810. El primer balón 4810 se puede unir a una superficie interna del segundo balón 4820. La expansión (por ejemplo, expansión distensible) del segundo balón 4820 puede provocar que aumente un diámetro helicoidal del primer balón 4810, tal como mover una porción curva del primer balón 4810 más cerca de una superficie interna de una arteria renal o un ostium renal. Posicionar el primer balón 4810 dentro del segundo balón 4820 puede ser útil, por ejemplo, para proporcionar una contención redundante de refrigerante dentro de la vasculatura.

La Figura 49 ilustra una porción de un dispositivo crioterapéutico 4900 que incluye un balón primario helicoidal y un balón secundario no helicoidal en otra configuración. El dispositivo 4900 incluye un conjunto de enfriamiento 4902 en una porción distal 4904 de un tubo de inserción alargado 4905 que define un pasaje de descarga. La porción distal 4904 puede tener un escalón 4906 y una pluralidad de aberturas de descarga 4907. El conjunto de enfriamiento 4902 puede incluir un aplicador 4908 con un primer balón helicoidal 4910 que define una cámara de expansión y tiene una primera porción proximal 4912 y una primera porción distal 4914. El dispositivo 4900 también puede incluir un tubo de suministro 4916 que se extiende dentro de la primera porción proximal 4912, y el conjunto de enfriamiento 4902 puede tener un orificio 4918 en el extremo distal del tubo de suministro 4916.

La primera porción proximal 4912 se puede sellar alrededor del tubo de suministro 4916. El conjunto de enfriamiento 4902 puede incluir, además, un segundo balón 4920 que se coloca alrededor de la porción distal 4904 y que tiene un cuello proximal integral 4922 que se une a la porción distal 4904. El primer balón 4910 se puede envolver alrededor del segundo balón 4920 y la primera porción distal 4914 se puede conectar de manera fluida a la porción distal 4904 distal del segundo balón 4920. Cuando el conjunto de enfriamiento 4902 está en un estado desplegado el segundo balón 4920 se puede configurar para recibir refrigerante de manera pasiva desde el pasaje de descarga a través de las aberturas de descarga 4907 y se puede configurar para expandirse (por ejemplo, expandirse de manera distensible) en respuesta a la contrapresión del refrigerante descargado del primer balón 4910. La expansión (por ejemplo, expansión distensible) del segundo balón 4920 puede hacer que aumente un diámetro helicoidal del primer balón 4910, lo que puede hacer que una porción (por ejemplo, una porción curva) del primer balón 4910 se mueva más cerca de una superficie interna de una arteria renal o un ostium renal.

La Figura 50 ilustra una porción de un dispositivo crioterapéutico 5000 que incluye un balón primario helicoidal y un balón secundario no helicoidal en otra configuración. El dispositivo 5000 incluye un conjunto de enfriamiento 5002 en una porción distal 5003 de un tubo de inserción alargado que define un pasaje de descarga, un tubo de llenado 5004, un orificio de llenado 5005 en el extremo distal del tubo de llenado 5004 y un tubo de suministro 5006. El conjunto de enfriamiento 5002 incluye un orificio de suministro 5007 en el extremo distal del tubo de suministro 5006. El tubo de suministro 5006 puede incluir una esquina 5008, como un codo, cerca del orificio de suministro 5007. El conjunto de enfriamiento 5002 incluye, además, un aplicador 5009 con un primer balón helicoidal 5010 que define una cámara de expansión y tiene una primera porción proximal 5011 y una primera porción distal 5012. El conjunto de enfriamiento 5002 también puede incluir un segundo balón 5014 que tiene una segunda porción proximal 5016 y una segunda porción distal 5018. La segunda porción proximal 5016 se puede conectar de manera fluida al orificio de llenado 5005 y sellarse alrededor del tubo de llenado 5004. La segunda porción distal 5018 se puede sellar alrededor del tubo de suministro 5006, pero separarse de manera fluida del tubo de suministro 5024 y del primer balón 5010. El primer balón 5010 se puede envolver alrededor del segundo balón 5014 y estar configurado para recibir refrigerante desde el tubo de suministro 5006 y para descargar el refrigerante a través de la primera porción proximal 5011 hacia el pasaje de descarga. El segundo balón 5014 se puede configurar para recibir material de relleno desde el tubo de llenado 5004 y expandirse (por ejemplo, expandirse de manera distensible) lo que provoca que aumente un diámetro helicoidal del primer balón 5010, lo que puede provocar que una porción (por ejemplo, una porción curvada) del primer balón 5010 se mueva más cerca de una superficie interna de una arteria renal o un ostium renal.

La Figura 51 ilustra una porción de un dispositivo crioterapéutico 5100 que incluye un balón primario helicoidal y un balón secundario no helicoidal en otra configuración. El dispositivo 5100 incluye un conjunto de enfriamiento 5101 en una porción distal 5102 de un tubo de inserción alargado 5103 que define un pasaje de descarga, un tubo de suministro 5106 y un tubo de llenado 5108. La porción distal 5102 puede tener un escalón 5104 y un orificio de salida 5105. El conjunto de enfriamiento 5101 puede incluir un orificio de suministro 5107 en el extremo distal del tubo de suministro 5106, y un orificio de llenado 5109 en el extremo distal del tubo de llenado 5108. El conjunto de enfriamiento 5101 puede incluir, además, un aplicador 5110 con un primer balón helicoidal 5111 que define una cámara de expansión y tiene una primera porción proximal 5112 y una primera porción distal 5114. El tubo de suministro 5106 se puede extender desde el orificio de salida 5105 y extenderse hacia la primera porción proximal 5112, y la primera porción proximal 5112 se puede sellar alrededor del tubo de suministro 5106. El conjunto de enfriamiento 5101 puede incluir, además, un segundo balón 5116 alrededor de la porción distal 5102 y que tiene un cuello proximal integral 5118 que se une a la porción distal 5102. El segundo balón 5116 se puede configurar para recibir material de relleno desde el tubo de llenado 5108 y expandirse (por ejemplo, expandirse de manera distensible) lo que provoca que aumente un diámetro helicoidal del primer balón 5111, lo que puede provocar que una porción (por ejemplo, una porción curva) primer balón 5111 se mueva más cerca de una superficie interna de una arteria renal o un ostium renal.

Balones secundarios proximales

Un balón primario y un balón secundario se pueden separar longitudinalmente a lo largo de la longitud de una porción de un dispositivo crioterapéutico que se configura de acuerdo con varias modalidades de la presente tecnología. Por ejemplo, un balón secundario puede ser parte de un miembro de oclusión que se configura para ocluir total o parcialmente una arteria renal y/o un ostium renal. Las Figuras 52A-53 ilustran varias modalidades de dispositivos crioterapéuticos que incluyen balones secundarios proximales.

Las Figuras 52A-52B ilustran una porción de un dispositivo crioterapéutico 5200 que incluye un conjunto de enfriamiento 5202 y un miembro de oclusión 5204 espaciado longitudinalmente a lo largo de un tubo de inserción alargado 5206 que define un pasaje de descarga. El tubo de inserción 5206 puede tener una primera porción reducida 5208, un portal de descarga del conjunto de enfriamiento 5209 en la primera porción reducida 5208, una segunda porción reducida 5210 y portales de descarga del miembro de oclusión 5211 en la segunda porción reducida 5210. El conjunto de enfriamiento 5202 y el miembro de oclusión 5204 se pueden colocar en la primera porción reducida 5208 y la segunda porción reducida 5210 respectivamente. El dispositivo 5200 puede incluir un tubo de suministro 5212, y el conjunto de enfriamiento 5202 puede tener un orificio 5213 en el extremo distal del tubo de suministro 5212. El conjunto de enfriamiento 5202 también puede incluir un aplicador 5214 con un primer balón 5215 que define una cámara de expansión. El tubo de suministro 5212 puede desviarse del tubo de inserción 5206 y hacia el primer balón 5215. El miembro de oclusión 5204 puede incluir un segundo balón 5216 que define una cámara de oclusión. El segundo balón 5216 se puede configurar para recibir refrigerante de manera pasiva desde el pasaje de descarga a través del portal de descarga del miembro de oclusión 5211 y se puede configurar para expandirse (por ejemplo, expandirse de manera distensible) en respuesta a la contrapresión del refrigerante descargado del conjunto de enfriamiento 5202. Tanto el conjunto de enfriamiento 5202 como el miembro de oclusión 5204 pueden ser al menos parcialmente plegables en un estado de entrega y se muestran en las Figuras 52A-52B en un estado expandido y un estado desplegado, respectivamente. En el estado expandido el miembro de oclusión 5204 puede tener una dimensión de sección transversal que se configura para ocluir completamente una arteria renal y/o un ostium renal.

Como se muestra en la Figura 52B, el dispositivo 5200 puede incluir, además, un primer miembro de control alargado 5218, un segundo miembro de control alargado 5220 y un tubo de control 5222 con una primera rama distal 5224 y una segunda rama distal 5226. El tubo de inserción 5206 puede incluir, además, un primer punto de unión distal 5228, un segundo punto de unión distal 5230 y una porción de flexión 5232 entre la primera porción reducida 5208 y la segunda porción reducida 5210. El primer miembro de control alargado 5218 se puede extender a lo largo del tubo de control 5222, a lo largo de la primera rama distal 5224, y unirse al primer punto de unión distal 5228. El segundo miembro de control alargado 5220 se puede extender a lo largo del tubo de control 5222, a lo largo de la segunda rama distal 5226, y unirse al segundo punto de unión distal 5230. El dispositivo 5200 se puede configurar de manera que el aumento o la disminución de la tensión del primer miembro de control 5218 y/o el segundo miembro de control 5220 puedan controlar la deformación del tubo de inserción 5206. El tubo de inserción 5206 puede ser flexible en la porción de flexión 5232 para colocar el primer balón contra una pared del vaso u ostium. Además, o en lugar de ocluir completamente el vaso o el ostium, el miembro de oclusión 5204 se puede configurar en el estado expandido para soportar el tubo de inserción 5206 dentro de una arteria renal o un ostium renal para proporcionar un reposicionamiento controlado del conjunto de enfriamiento 5202 dentro de la arteria renal o el ostium renal. Por ejemplo, el conjunto de enfriamiento 5202 se puede reposicionar para provocar una modulación criogénica del nervio renal terapéuticamente efectiva en diferentes porciones de una arteria renal o un ostium renal.

La Figura 53 ilustra una porción de un dispositivo crioterapéutico 5300 similar al dispositivo crioterapéutico 5200 que se muestra en las Figuras 52A-52B, pero el dispositivo 5300 tiene enfriamiento distal adicional y diferentes configuraciones de suministro y control. El dispositivo 5300 incluye un conjunto de enfriamiento 5302 y un miembro de oclusión 5304 separados longitudinalmente a lo largo de un tubo de inserción alargado 5306 que define un pasaje de descarga. El tubo de inserción 5306 puede tener un punto de unión distal 5307 y una porción de punta distal 5308 que define una cámara de expansión distal. El conjunto de enfriamiento 5302 incluye un aplicador 5310 que tiene un primer balón 5312 que define una cámara de expansión, y el miembro de oclusión 5304 incluye un segundo balón 5314 que define una cámara de oclusión separada de manera fluida del pasaje de descarga. El dispositivo 5300 incluye, además, un tubo de llenado 5316 que se extiende hasta el segundo balón 5314 y un tubo de suministro 5318 que tiene una rama lateral 5320 que se extiende hasta el primer balón 5312 y una porción distal en ángulo 5322 que se extiende hasta la porción de punta distal 5308. El miembro de oclusión 5304 incluye, además, un orificio de llenado 5324 a través del cual se puede suministrar un material de relleno al segundo balón 5314. El conjunto de enfriamiento 5302 incluye, además, un primer orificio de suministro 5326 que se configura para dirigir la expansión de refrigerante hacia el primer balón 5312 y un segundo orificio de suministro 5328 se configura para dirigir la expansión de refrigerante hacia la porción de punta distal 5308.

El dispositivo 5300 incluye, además, un miembro de control alargado 5330 y un tubo de control 5332. El miembro de control 5330 se puede extender a lo largo del tubo de control 5332 y se une al punto de unión distal 5307. El dispositivo 5300 se puede configurar de manera que el aumento o la disminución de la tensión del miembro de control 5330 puede controlar la deformación del tubo de inserción 5306. Además, o en lugar de ocluir completamente un vaso u ostium, el miembro de oclusión 5304 se puede configurar en el estado expandido para soportar el tubo de inserción 5306 dentro de una arteria renal o un ostium renal para proporcionar un reposicionamiento controlado del conjunto de enfriamiento 5302

dentro de la arteria renal o el ostium renal. Por ejemplo, el conjunto de enfriamiento 5302 se puede reposicionar para provocar una modulación criogénica del nervio renal terapéuticamente efectiva en diferentes porciones de una arteria renal o un ostium renal.

5 Enfriamiento Alternativo

Los conjuntos de enfriamiento que se configuran de acuerdo con varias modalidades de la presente tecnología tienen un mecanismo de enfriamiento en el estado desplegado que no implica la evaporación del refrigerante. Por ejemplo, tales modalidades pueden incluir conjuntos de enfriamiento que se configuran para hacer circular líquido o refrigerante supercrítico a temperaturas criogénicas para provocar enfriamiento convectivo y conductivo a través de una porción primaria de transferencia de calor de un aplicador. En tales aplicadores, la impedancia de flujo del suministro puede ser generalmente igual a la impedancia de flujo de la descarga. Por ejemplo, el área de la sección transversal de un lumen de suministro puede ser generalmente igual al área de sección transversal de un pasaje de descarga. En algunas modalidades los dispositivos crioterapéuticos que tienen conjuntos de enfriamiento que se configuran para hacer circular refrigerante sin cambio de fase pueden tener elementos para facilitar el suministro de refrigerante a los conjuntos de enfriamiento y/o la descarga de refrigerante desde los conjuntos de enfriamiento. Por ejemplo, se puede incluir una primera bomba para aumentar la presión del refrigerante que fluye hacia un conjunto de enfriamiento y/o se puede incluir una fuente de vacío (por ejemplo, una segunda bomba) para disminuir la presión del refrigerante que fluye fuera de un conjunto de enfriamiento. Además de la primera bomba o, como alternativa, se puede suministrar refrigerante desde una fuente presurizada. Según las consideraciones operativas, por ejemplo, la viscosidad del refrigerante y las impedancias de flujo de las porciones de suministro, descarga y transferencia de calor de un dispositivo crioterapéutico, las presiones de suministro y descarga se pueden seleccionar para provocar diferentes tasas de flujo del refrigerante. La tasa de flujo se puede seleccionar, por ejemplo, para corresponder a una tasa de transferencia de calor suficiente para provocar una modulación criogénica del nervio renal terapéuticamente efectiva.

La Figura 54 ilustra una porción de un dispositivo crioterapéutico 5400 que se puede configurar para la transferencia de calor convectiva sin cambio de fase del refrigerante. El dispositivo 5400 incluye un conjunto de enfriamiento 5402 en una porción distal 5404 de un tubo de inserción alargado 5406 que define un pasaje de descarga. El conjunto de enfriamiento 5402 incluye un aplicador 5408 con un balón 5410 que define una cámara de circulación. El dispositivo 5400 también incluye un tubo de suministro 5412 que se extiende a lo largo de la longitud del tubo de inserción 5406 y dentro del balón 5410, y el conjunto de enfriamiento 5402 incluye un orificio 5414 en el extremo distal del tubo de suministro 5412. En varias modalidades el tubo de suministro 5412 es relativamente grande y se configura para transportar refrigerante líquido, y el orificio 5414 no se configura para provocar una caída de presión suficiente para evaporar un refrigerante. Cuando el conjunto de enfriamiento 5402 está en un estado desplegado, el balón 5410 se puede configurar para llenarse con refrigerante en al menos una fase sustancialmente líquida. El refrigerante puede circular desde el tubo de suministro 5412 hasta el pasaje de descarga. La Figura 54 incluye flechas 5416 que indican una dirección de flujo de refrigerante a través del balón 5410. El refrigerante puede ser un líquido que tiene un punto de congelación bajo (por ejemplo, alcohol etílico) y se puede transportar a través del tubo de suministro 5412 a una temperatura criogénica. La transferencia de calor convectiva entre el refrigerante y el balón 5410 puede enfriar una arteria renal o un ostium renal para provoca una modulación del nervio renal terapéuticamente efectiva.

La Figura 55 ilustra una parte de un dispositivo crioterapéutico 5500 que también se puede configurar para la transferencia de calor convectiva sin cambio de fase del refrigerante. El dispositivo 5500 incluye un conjunto de enfriamiento 5502 en una porción distal 5504 de un tubo de inserción alargado 5506 que incluye una partición del tubo de inserción 5508 que divide el tubo de inserción en una primera porción longitudinal 5510 que define el lumen de suministro y una segunda porción longitudinal 5512 que define un pasaje de descarga. El conjunto de enfriamiento 5502 incluye un aplicador 5514 con un balón 5516 que incluye una partición del balón 5518 que define una cámara en forma de U dentro del balón 5516. El balón 5516 se puede configurar para hacer circular líquido refrigerante desde la primera porción longitudinal 5510, a través de la cámara en forma de U, y dentro de la segunda porción longitudinal 5512. La Figura 55 incluye una flecha 5520 que indica una dirección del flujo de refrigerante a través del balón 5516.

En varias modalidades un conjunto de enfriamiento se configura para hacer circular un fluido supercrítico (por ejemplo, nitrógeno o agua supercríticos). Los fluidos supercríticos pueden proporcionar un enfriamiento significativo sin cambio de fase, pero generalmente se deben mantener a presiones relativamente altas. Los conjuntos de enfriamiento configurados para hacer circular fluidos supercríticos pueden incluir estructuras de suministro, transferencia de calor y descarga que tienen altas presiones nominales. Por ejemplo, tales conjuntos de enfriamiento pueden incluir aplicadores no expansibles (por ejemplo, que tienen paredes de metal). Dichos aplicadores se pueden mover durante un tratamiento para contactar diferentes porciones de una arteria renal o un ostium renal.

60 Modalidades adicionales

Las características de los componentes del dispositivo crioterapéutico que se describieron anteriormente y que se ilustran en las Figuras 1-5B y 12-55 se pueden modificar para formar modalidades adicionales que se configuran de acuerdo con la presente tecnología. Por ejemplo, el dispositivo crioterapéutico 1700 que se ilustra en las Figuras 17A-17B y otros dispositivos crioterapéuticos que se describieron anteriormente y se ilustran en las Figuras 1-5B y 12-55 sin miembros guía pueden incluir miembros guía que se extienden cerca o a través de porciones distales de balones. De manera similar,

los dispositivos crioterapéuticos que se describieron anteriormente y se ilustraron en las Figuras 1-5B y 12-55 pueden incluir miembros de control que se configuran para recibir alambres de control (por ejemplo, alambres de tracción). Se puede usar un alambre de control, por ejemplo, para controlar (por ejemplo, desviar, inclinar, posicionar o direccionar) un conjunto de enfriamiento, un aplicador u otro componente del dispositivo crioterapéutico desde fuera de la vasculatura.

Los componentes del dispositivo crioterapéutico que se describieron anteriormente y se ilustraron en las Figuras 1-5B y 12-55 incluyen balones que tienen una variedad de características (por ejemplo, formas y composiciones). En algunos casos, las consideraciones de fabricación y otros factores pueden hacer que ciertas características sean más o menos deseables. Por ejemplo, ciertos materiales pueden ser más compatibles con procesos de extrusión que con procesos de moldeo o viceversa. Del mismo modo, algunas formas de balones se pueden formar más fácilmente mediante el uso de ciertos procesos de fabricación que mediante el uso de otros procesos de fabricación. Por ejemplo, los balones que tienen extremos distales cerrados integrales, en algunos casos, pueden ser difíciles de formar mediante el uso de la extrusión. Los balones y las características del balón en los componentes del dispositivo crioterapéutico que se describieron anteriormente y se ilustraron en las Figuras 1-5B y 12-55 se pueden modificar o intercambiar de acuerdo con dichos factores. Por ejemplo, los cuellos distales (por ejemplo, cuellos distales sellados) se pueden sustituir por extremos distales cerrados integrales en los balones que se describieron anteriormente y se ilustraron en las Figuras 1-5B y 12-55. Esto puede ser útil, por ejemplo, para hacer que los balones sean más compatibles con los procesos de fabricación por extrusión.

Las características de los componentes del dispositivo crioterapéutico que se describió anteriormente también se pueden intercambiar para formar modalidades adicionales de la presente tecnología. Por ejemplo, el balón interno 1514 del conjunto de enfriamiento 1502 que se ilustra en la Figura 15A se puede incorporar en el conjunto de enfriamiento 1902 que se muestra en las Figuras 19A-19C. Como otro ejemplo, el primer tubo de suministro 1218 con la primera porción distal 1222 en ángulo del dispositivo crioterapéutico 1200 que se ilustra en la Figura 12 se puede incorporar en el conjunto de enfriamiento 1702 que se ilustra en las Figuras 17A-17B, con la primera porción distal 1222 en ángulo que se configura para la expansión directa de refrigerante entre los miembros térmicamente aislantes 1711.

Anatomía y fisiología relacionadas

El sistema nervioso simpático (SNS) es una división del sistema nervioso autónomo junto con el sistema nervioso entérico y el sistema nervioso parasimpático. Siempre está activo en un nivel basal (llamado tono simpático) y se vuelve más activo en momentos de estrés. Al igual que otras partes del sistema nervioso, el sistema nervioso simpático opera a través de una serie de neuronas interconectadas. Las neuronas simpáticas se consideran con frecuencia parte del sistema nervioso periférico (SNP), aunque muchas se encuentran dentro del sistema nervioso central (SNC). Las neuronas simpáticas de la médula espinal (que es parte del SNC) se comunican con las neuronas simpáticas periféricas a través de una serie de ganglios simpáticos. Dentro de los ganglios, las neuronas simpáticas de la médula espinal se unen a las neuronas simpáticas periféricas a través de las sinapsis. Por lo tanto, las neuronas simpáticas de la médula espinal se denominan neuronas presinápticas (o preganglionares), mientras que las neuronas simpáticas periféricas se denominan neuronas postsinápticas (o posganglionares).

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

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

El sistema nervioso simpático es responsable de la regulación ascendente y descendente de muchos mecanismos homeostáticos en los organismos vivos. Las fibras del SNS inervan tejidos en casi todos los sistemas de órganos, lo que proporciona al menos alguna función reguladora de características fisiológicas tan diversas como el diámetro de la pupila, la motilidad intestinal y la excreción urinaria. Esta respuesta también se conoce como *respuesta simpaticoadrenal* del cuerpo, ya que las fibras simpáticas preganglionares que terminan en la médula suprarrenal (pero también todas las demás fibras simpáticas) secretan acetilcolina, que activa la secreción de adrenalina (epinefrina) y, en menor medida, noradrenalina (norepinefrina). Por lo tanto, esta respuesta que actúa principalmente en el sistema cardiovascular está mediada directamente a través de impulsos transmitidos a través del sistema nervioso simpático e indirectamente a través de catecolaminas secretadas por la médula suprarrenal.

La ciencia típicamente ve al SNS como un sistema de regulación automática, es decir, uno que opera sin la intervención del pensamiento consciente. Algunos teóricos de la evolución sugieren que el sistema nervioso simpático operaba en organismos tempranos para mantener la supervivencia, ya que el sistema nervioso simpático es responsable de preparar el cuerpo para la acción. Un ejemplo de esta preparación es en los momentos previos a la vigilia, en los que la descarga simpática aumenta espontáneamente en preparación para la acción.

1. La cadena simpática

Como se muestra en la Figura 56, el SNS proporciona una red de nervios que permite que el cerebro se comuniquen con el cuerpo. Los nervios simpáticos se originan dentro de la columna vertebral, hacia el centro de la médula espinal en la columna de células intermediolaterales (o asta lateral), comienzan en el primer segmento torácico de la médula espinal y se cree que se extienden a los segmentos lumbares segundo o tercero. Debido a que sus células comienzan en las regiones torácica y lumbar de la médula espinal, se dice que el SNS tiene una descarga toracolumbar. Los axones de estos nervios salen de la médula espinal a través de los filetes radiculares/raíces anteriores. Pasan cerca del ganglio espinal (sensorial), donde entran en las ramas anteriores de los nervios espinales. Sin embargo, a diferencia de la inervación somática, se separan rápidamente a través ramos comunicantes blancos que se conectan a los ganglios paravertebrales (que se encuentran cerca de la columna vertebral) o prevertebrales (que se encuentran cerca de la bifurcación aórtica) que se extienden a lo largo de la columna vertebral.

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

En el SNS y otros componentes del sistema nervioso periférico, estas sinapsis se realizan en sitios llamados ganglios, que se discutieron anteriormente. La célula que envía su fibra se llama célula preganglionar, mientras que la célula cuya fibra abandona el ganglio se llama célula posganglionar. Como se mencionó anteriormente, las células preganglionares del SNS se ubican entre el primer segmento torácico (T1) y el tercer segmento lumbar (L3) de la médula espinal. Las células posganglionares tienen sus cuerpos celulares en los ganglios y envían sus axones a los órganos o glándulas objetivo.

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

2. Inervación de los riñones

Como muestra la Figura 57, el riñón está inervado por el plexo renal RP, que está íntimamente asociado con la arteria renal. El plexo renal RP es un plexo autónomo que rodea la arteria renal y está incrustado dentro de la adventicia de la arteria renal. El plexo renal RP se extiende a lo largo de la arteria renal hasta llegar a la sustancia del riñón. Las fibras que contribuyen al plexo renal RP surgen del ganglio celíaco, el ganglio mesentérico superior, el ganglio aorticorrenal y el plexo aórtico. El plexo renal RP, también denominado nervio renal, se compone predominantemente por componentes simpáticos. No hay inervación parasimpática (o al menos muy mínima) del riñón.

Los cuerpos celulares neuronales preganglionares se encuentran en la columna de células intermediolaterales de la médula espinal. Los axones preganglionares pasan a través de los ganglios paravertebrales (no hacen sinapsis) para convertirse en el nervio esplácnico menor, el nervio esplácnico inferior, el primer nervio esplácnico lumbar, el segundo nervio esplácnico lumbar y se desplazan hacia el ganglio celíaco, el ganglio mesentérico superior y el aorticorrenal. Los cuerpos celulares neuronales posganglionares salen del ganglio celíaco, el ganglio mesentérico superior y el ganglio aorticorrenal hacia el plexo renal RP y se distribuyen a la vasculatura renal.

3. Actividad neural simpática renal

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

La hipertensión, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal crónica son algunos de los muchos estados de enfermedad que resultan de la activación crónica del SNS, especialmente del sistema nervioso simpático renal. La activación crónica del SNS es una mala respuesta adaptativa que impulsa la progresión de estos estados de enfermedad. El manejo farmacológico del sistema renina angiotensina aldosterona (RAAS) ha sido un enfoque antiguo, pero algo inefectivo para reducir la sobreactividad del SNS.

Como se mencionó anteriormente, el sistema nervioso simpático renal se ha identificado como uno de los principales contribuyentes a la fisiopatología compleja de la hipertensión, los estados de sobrecarga de volumen (como la insuficiencia cardíaca) y la enfermedad renal progresiva, tanto de manera experimental como en humanos. Los estudios que emplean la metodología de dilución de radiotrazadores para medir el exceso de norepinefrina desde los riñones al plasma revelaron un aumento de las tasas de liberación de norepinefrina (NE) renal en pacientes con hipertensión esencial, particularmente

en sujetos hipertensos jóvenes, lo que junto con un aumento de liberación de NE del corazón es consistente con el perfil hemodinámico típicamente visto en la hipertensión temprana y caracterizado por un aumento de la frecuencia cardíaca, el gasto cardíaco y la resistencia renovascular. Ahora se sabe que la hipertensión esencial es comúnmente neurogénica, a menudo se acompaña de una sobreactividad pronunciada del sistema nervioso simpático.

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

Tanto la enfermedad renal crónica como la de etapa terminal se caracterizan por una mayor activación nerviosa simpática. En pacientes con enfermedad renal en etapa terminal se ha demostrado que los niveles de plasma de norepinefrina por encima de la mediana son predictivos tanto para la muerte por todas las causas como la muerte por enfermedad cardiovascular. Esto también es cierto para los pacientes que sufren de nefropatía diabética o de contraste. Hay evidencia convincente que sugiere que las señales aferentes sensoriales que se originan en los riñones enfermos son las principales contribuyentes para iniciar y mantener una descarga simpática central elevada en este grupo de pacientes; esto facilita la aparición de las consecuencias adversas bien conocidas de la sobreactividad simpática crónica, como la hipertensión, la hipertrofia ventricular izquierda, las arritmias ventriculares, la muerte súbita cardíaca, la resistencia a la insulina, la diabetes y el síndrome metabólico.

(i) Actividad eferente simpática renal

Los nervios simpáticos hacia los riñones terminan en los vasos sanguíneos, el aparato yuxtaglomerular y los túbulos renales. La estimulación de los nervios simpáticos renales provoca una mayor liberación de renina, un aumento de la reabsorción de sodio (Na+) y una reducción del flujo de sangre renal. Estos componentes de la regulación neural de la función renal se estimulan considerablemente en estados de enfermedad que se caracterizan por un tono simpático elevado y contribuyen claramente al aumento de la presión arterial en pacientes hipertensos. La reducción del flujo de sangre renal y la tasa de filtración glomerular como resultado de la estimulación eferente simpática renal es probablemente una piedra angular de la pérdida de la función renal en el síndrome cardiorrenal, que es la disfunción renal como una complicación progresiva de la insuficiencia cardíaca crónica, con un curso clínico que normalmente fluctúa con el estado clínico y el tratamiento del paciente. Las estrategias farmacológicas para contrarrestar las consecuencias de la estimulación simpática eferente renal incluyen fármacos simpaticolíticos de acción central, los bloqueadores beta (destinados a reducir la liberación de renina), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueadores de los receptores (destinados a bloquear la acción de la angiotensina II y la activación de la aldosterona como consecuencia de la liberación de renina) y diuréticos (destinados a contrarrestar la retención de sodio y agua mediada por el simpático renal). Sin embargo, las estrategias farmacológicas actuales tienen limitaciones significativas que incluyen la eficacia limitada, problemas de cumplimiento, efectos secundarios y otros..

(ii) Actividad nerviosa aferente sensorial renal

Los riñones se comunican con las estructuras integrales del sistema nervioso central a través de los nervios aferentes sensoriales renales. Varias formas de "daño renal" pueden inducir la activación de señales aferentes sensoriales. Por ejemplo, la isquemia renal, la reducción en el volumen sistólico o el flujo de sangre renal, o una abundancia de enzima adenosina pueden desencadenar la activación de la comunicación neuronal aferente. Como se muestra en las Figuras 58A y 58B, esta comunicación aferente podría ser del riñón al cerebro o podría ser de un riñón al otro riñón (a través del sistema nervioso central). Estas señales aferentes se integran centralmente y pueden dar como resultado un aumento de la descarga simpática. Este impulso simpático se dirige hacia los riñones, de esta manera activa el RAAS e induce una mayor secreción de renina, retención de sodio, retención de volumen y vasoconstricción. La actividad central simpática también afecta a otros órganos y estructuras corporales que se inervan por nervios simpáticos como el corazón y la vasculatura periférica, lo que resulta en los efectos adversos que se describieron de la activación simpática, varios aspectos de los cuales también contribuyen al aumento de la presión arterial.

Por lo tanto, la fisiología sugiere que (i) la modulación de tejido con nervios simpáticos eferentes reducirá la liberación inadecuada de renina, la retención de sal y la reducción del flujo de sangre renal, y que (ii) la modulación de tejido con nervios sensoriales aferentes reducirá la contribución sistémica a la hipertensión y otros estados de enfermedad que se asocian con un aumento del tono simpático central a través de su efecto directo sobre el hipotálamo posterior, así como en el riñón contralateral. Además de los efectos hipotensores centrales de la denervación renal aferente, se anticipa una reducción deseable de la descarga simpática central a varios otros órganos inervados mediante el simpático, como el corazón y la vasculatura.

B. Beneficios clínicos adicionales de la denervación renal

Como se indicó anteriormente, es probable que la denervación renal sea valiosa en el tratamiento de varias afecciones clínicas que se caracterizan por una mayor actividad simpática general y particularmente renal, como hipertensión, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, diabetes, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedad renal crónica en etapa terminal, retención de líquidos inapropiada en la insuficiencia cardíaca, síndrome cardiorrenal y muerte súbita. Como la reducción de las señales nerviosas aferentes contribuye a la reducción sistémica del tono/impulso simpático, la denervación renal también podría ser útil en el tratamiento de otras afecciones que se asocian con la hiperactividad simpática sistémica. En consecuencia, la denervación renal también puede beneficiar a otros órganos y estructuras corporales que se inervan por nervios simpáticos, incluidos los que se identifican en la Figura 56. Por ejemplo, como se discutió anteriormente, una reducción en el impulso simpático central puede reducir la resistencia a la insulina que afecta a las personas con síndrome metabólico y diabéticos tipo II. Además, los pacientes con osteoporosis también se activan mediante el simpático y también se podrían beneficiar de la baja regulación del impulso simpático que acompaña a la denervación renal.

C. Lograr el acceso intravascular a la arteria renal

De acuerdo con la tecnología actual, la neuromodulación de un plexo renal RP izquierdo y/o derecho que se asocia íntimamente con una arteria renal izquierda y/o derecha se puede lograr a través del acceso intravascular. Como muestra la Figura 59A, la sangre transportada por las contracciones del corazón se transporta desde el ventrículo izquierdo del corazón por la aorta. La aorta desciende a través del tórax y se ramifica en las arterias renales izquierda y derecha. Debajo de las arterias renales la aorta se bifurca en las arterias ilíacas izquierda y derecha. Las arterias ilíacas izquierda y derecha descienden, respectivamente, a través de las piernas izquierda y derecha y se unen a las arterias femorales izquierda y derecha.

Como muestra la Figura 59B, la sangre se acumula en las venas y regresa al corazón a través de las venas femorales hacia las venas ilíacas y hacia la vena cava inferior. La vena cava inferior se ramifica en las venas renales izquierda y derecha. Por encima de las venas renales la vena cava inferior asciende para transportar sangre a la aurícula derecha del corazón. Desde la aurícula derecha la sangre se bombea a través del ventrículo derecho hacia los pulmones, donde se oxigena. Desde los pulmones, la sangre oxigenada se transporta a la aurícula izquierda. Desde la aurícula izquierda, el ventrículo izquierdo transporta la sangre oxigenada a la aorta.

Como se describirá con mayor detalle más adelante, se puede acceder a la arteria femoral y canularla en la base del triángulo femoral, justo por debajo del punto medio del ligamento inguinal. Se puede insertar un catéter de manera percutánea en la arteria femoral a través de este sitio de acceso, pasar a través de la arteria ilíaca y la aorta, y colocarse tanto en la arteria renal izquierda como la derecha. Esto comprende una ruta intravascular que ofrece acceso mínimamente invasivo a una arteria renal respectiva y/u otros vasos sanguíneos renales.

Las regiones de la muñeca, la parte superior del brazo y el hombro proporcionan otras ubicaciones para la introducción de catéteres en el sistema arterial. Por ejemplo, el cateterismo de tanto la arteria radial, braquial o axilar se puede utilizar en casos seleccionados. Los catéteres que se introducen a través de estos puntos de acceso pueden pasar a través de la arteria subclavia en el lado izquierdo (o a través de las arterias subclavia y braquiocefálica en el lado derecho), a través del arco aórtico, bajan por la aorta descendente y hacia las arterias renales mediante el uso de una técnica angiográfica estándar.

D. Propiedades y características de la vasculatura renal

Como la neuromodulación de un plexo renal RP izquierdo y/o derecho se puede lograr de acuerdo con la tecnología actual a través del acceso intravascular, las propiedades y características de la vasculatura renal pueden imponer restricciones y/o informar el diseño de aparatos, sistemas y métodos para lograr dicha neuromodulación renal. Algunas de estas propiedades y características pueden variar entre la población de pacientes y/o dentro de un paciente específico a lo largo del tiempo, así como en respuesta a estados de enfermedad, como hipertensión, enfermedad renal crónica, enfermedad vascular, enfermedad renal en etapa terminal, resistencia a la insulina, diabetes, síndrome metabólico, etc. Estas propiedades y características, como se explica en la presente descripción, pueden tener relación con la eficacia del procedimiento y el diseño específico del dispositivo intravascular. Las propiedades de interés pueden incluir, por ejemplo, las propiedades materiales/mecánicas, espaciales, dinámicas de fluidos/hemodinámicas y/o termodinámicas.

Como se discutió anteriormente, se puede hacer avanzar un catéter percutáneamente tanto en la arteria renal izquierda como en la derecha a través de una ruta intravascular mínimamente invasiva. Sin embargo, el acceso a la arteria renal mínimamente invasivo puede ser un desafío, por ejemplo, porque en comparación con algunas otras arterias a las que se accede habitualmente mediante catéteres, las arterias renales a menudo son extremadamente tortuosas, pueden ser de diámetro relativamente pequeño y/o pueden ser relativamente longitud corta. Además, la aterosclerosis de la arteria renal es común en muchos pacientes, particularmente en aquellos con enfermedad cardiovascular. La anatomía de la arteria renal también puede variar significativamente de un paciente a otro, lo que complica aún más el acceso mínimamente invasivo. Se puede observar una variación significativa entre pacientes, por ejemplo, en la tortuosidad relativa, el diámetro, la longitud y/o carga de placa aterosclerótica, así como en el ángulo de despegue en el que una arteria renal se ramifica desde la aorta. Los aparatos, sistemas y métodos para lograr la neuromodulación renal a través del acceso intravascular

deben tener en cuenta estos y otros aspectos de la anatomía de la arteria renal y su variación en la población de pacientes cuando se accede mínimamente de manera invasiva a una arteria renal.

Además de complicar el acceso a la arteria renal, los detalles específicos de la anatomía renal también complican el establecimiento de un contacto estable entre el aparato neuromodulador y una superficie o pared luminal de una arteria renal. Cuando el aparato neuromodulador incluye un dispositivo crioterapéutico, el posicionamiento constante, la fuerza de contacto apropiada que se aplica por el dispositivo crioterapéutico a la pared del vaso y la adhesión entre el crioadaptador y la pared del vaso son importantes para la previsibilidad. Sin embargo, la navegación se ve obstaculizada por el espacio reducido dentro de una arteria renal, así como por la tortuosidad de la arteria. Además, establecer un contacto constante es complicado por el movimiento del paciente, la respiración y/o el ciclo cardíaco porque estos factores pueden causar un movimiento significativo de la arteria renal en relación con la aorta, y el ciclo cardíaco puede distender transitoriamente la arteria renal (es decir, causar que la pared de la arteria pulse).

Incluso después de acceder a una arteria renal y facilitar el contacto estable entre el aparato neuromodulador y una superficie luminal de la arteria, los nervios dentro y alrededor de la adventicia de la arteria se deben modular de manera segura a través del aparato neuromodulador. La aplicación efectiva del tratamiento térmico desde una arteria renal no es trivial debido a las posibles complicaciones clínicas asociadas con dicho tratamiento. Por ejemplo, la arteria renal íntima y media son altamente vulnerables a la lesión térmica. Como se analiza con mayor detalle a continuación, el espesor íntima-media que separa el lumen de la vena de su adventicia significa que los nervios renales objetivo pueden estar a varios milímetros de distancia de la superficie luminal de la arteria. Se debe suministrar suficiente energía o eliminar calor de los nervios renales objetivo para modular los nervios renales objetivo sin enfriar o calentar excesivamente la pared del vaso hasta el punto de que la pared se congele, se desquese o se afecte potencialmente cualquier otra manera indeseable. Una posible complicación clínica asociada con el calentamiento excesivo es la formación de trombos de la coagulación de la sangre que fluye a través de la arteria. Dado que este trombo puede causar un infarto renal, lo que de esta manera provoca daños irreversibles al riñón, el tratamiento térmico desde dentro de la arteria renal se debe aplicar con cuidado. En consecuencia, las complejas mecánicas de fluidos y las condiciones termodinámicas presentes en la arteria renal durante el tratamiento, particularmente aquellas que pueden afectar la dinámica de la transferencia de calor en el sitio de tratamiento, pueden ser importantes para aplicar energía (por ejemplo, calentar energía térmica) y/o eliminar calor del tejido (por ejemplo, condiciones térmicas de enfriamiento) desde el interior de la arteria renal.

El aparato neuromodulador también se debe configurar para permitir un posicionamiento y reposicionamiento que se ajustan del elemento de entrega de energía dentro de la arteria renal ya que la ubicación del tratamiento también puede afectar la eficacia clínica. Por ejemplo, puede ser tentador aplicar un tratamiento circunferencial completo desde dentro de la arteria renal ya que los nervios renales pueden estar separados circunferencialmente alrededor de una arteria renal. En algunas situaciones la lesión de círculo completo que probablemente resulte de un tratamiento circunferencial continuo puede estar potencialmente relacionada con la estenosis de la arteria renal. Por lo tanto, puede ser deseable la formación de lesiones más complejas a lo largo de una dimensión longitudinal de la arteria renal a través de los dispositivos crioterapéuticos y/o el reposicionamiento del aparato neuromodulador en múltiples ubicaciones de tratamiento. Sin embargo, se debe tener en cuenta que un beneficio de crear una ablación circunferencial puede superar el potencial de estenosis de la arteria renal o el riesgo se puede mitigar con ciertas modalidades o en ciertos pacientes y crear una ablación circunferencial podría ser un objetivo. Además, el posicionamiento y reposicionamiento variables del aparato neuromodulador pueden resultar útiles en circunstancias en las que la arteria renal es particularmente tortuosa o donde hay vasos de ramas proximales fuera del vaso principal de la arteria renal, lo que dificulta el tratamiento en ciertas ubicaciones. La manipulación de un dispositivo en una arteria renal también debe considerar la lesión mecánica impuesta por el dispositivo en la arteria renal. El movimiento de un dispositivo en una arteria, por ejemplo, mediante la inserción, manipulación, el paso de las curvas y demás, puede contribuir a la disección, la perforación, la denudación de la íntima o la ruptura de la lámina elástica interior.

El flujo de sangre a través de una arteria renal se puede ocluir temporalmente por un corto tiempo con complicaciones mínimas o sin complicaciones. Sin embargo, se debe evitar la oclusión durante un período de tiempo significativo para evitar lesiones renales como la isquemia. Podría ser beneficioso evitar la oclusión de todo junto o, si la oclusión es beneficiosa para la modalidad, limitar la duración de la oclusión, por ejemplo, de 2-5 minutos.

Con base en los desafíos que se describieron anteriormente de (1) intervención de la arteria renal, (2) colocación constante y estable del elemento de tratamiento contra la pared del vaso, (3) aplicación efectiva del tratamiento a través de la pared del vaso, (4) posicionar y reposicionar potencialmente el aparato de tratamiento para permitir múltiples ubicaciones de tratamiento, y (5) evitar o limitar la duración de la oclusión del flujo de sangre, varias propiedades independientes y dependientes de la vasculatura renal que pueden ser de interés incluyen, por ejemplo, (a) diámetro del vaso, longitud del vaso, espesor íntima-media, coeficiente de fricción y tortuosidad; (b) distensibilidad, rigidez y módulo de elasticidad de la pared del vaso; (c) velocidad sistólica máxima y diastólica final del flujo de sangre, así como la media de la velocidad sistólica-diastólica máxima del flujo de sangre y la media/máximo de la tasa de flujo de sangre volumétrico; (d) capacidad calorífica específica de la sangre y/o de la pared del vaso, conductividad térmica de la sangre y/o de la pared del vaso, y/o convektividad térmica del flujo de sangre a través del sitio de tratamiento de la pared del vaso y/o transferencia de calor radiativa; (e) movimiento de la arteria renal en relación con la aorta inducida por la respiración, movimiento del paciente y/o la pulsatilidad del flujo de sangre; y (f) así como el ángulo de despegue de una arteria renal en relación con la aorta. Estas propiedades se discutirán en mayor detalle con respecto a las arterias renales. Sin embargo, en

dependencia del aparato, los sistemas y los métodos que se utilizan para lograr la neuromodulación renal, dichas propiedades de las arterias renales también pueden guiar y/o restringir las características de diseño.

Como se señaló anteriormente, un aparato que se coloca dentro de una arteria renal se debe ajustar a la geometría de la arteria. El diámetro del vaso de la arteria renal, D_{RA} , típicamente está en un rango de aproximadamente 2-10 mm, con la mayoría de la población de pacientes con un D_{RA} de aproximadamente 4 mm a aproximadamente 8 mm y un promedio de aproximadamente 6 mm. La longitud del vaso de la arteria renal, L_{RA} , entre su ostium en la aorta/unión de la arteria renal y sus ramificaciones distales, generalmente está en un rango de aproximadamente 5-70 mm, y una porción significativa de la población de pacientes está en un rango de aproximadamente 20-50 mm. Como el plexo renal objetivo está incrustado dentro de la adventicia de la arteria renal, el espesor íntima-media compuesto, IMT, (es decir, la distancia radial hacia el exterior desde la superficie luminal de la arteria a la adventicia que contiene las estructuras neurales objetivo) también es notable y generalmente es en un rango de aproximadamente 0,5-2,5 mm, con un promedio de aproximadamente 1,5 mm. Aunque una cierta profundidad de tratamiento es importante para alcanzar las fibras neurales objetivo, el tratamiento no debe ser demasiado profundo (por ejemplo, > 5 mm desde la pared interna de la arteria renal) para evitar tejidos y estructuras anatómicas no objetivo como la vena renal.

Una propiedad adicional de la arteria renal que puede ser de interés es el grado de movimiento renal en relación con la aorta inducida por la respiración y/o la pulsatilidad del flujo de sangre. El riñón de un paciente que se encuentra en el extremo distal de la arteria renal se puede mover hasta 4" cranealmente con la excursión respiratoria. Esto puede impartir un movimiento significativo a la arteria renal que conecta la aorta y el riñón, de esta manera se requiere del aparato neuromodulador un equilibrio único de rigidez y flexibilidad para mantener el contacto entre el aplicador criogénico u otro elemento de tratamiento térmico y la pared del vaso durante los ciclos de respiración. Además, el ángulo de despegue entre la arteria renal y la aorta puede variar significativamente entre pacientes, y también puede variar dinámicamente dentro de un paciente, por ejemplo, debido al movimiento del riñón. El ángulo de despegue generalmente puede estar en un rango de aproximadamente 30° -135°.

Las modalidades anteriores de dispositivos crioterapéuticos se configuran para colocar con precisión los aplicadores criogénicos en y/o cerca de la arteria renal y/o el ostium renal mediante un abordaje femoral, un abordaje transradial u otro abordaje vascular adecuado. En cualquiera de las modalidades anteriores que se describieron anteriormente con referencia a las Figuras 1-55, los balones individuales se pueden configurar para inflarse a diámetros de aproximadamente 3 mm a aproximadamente 8 mm, y los balones múltiples se pueden configurar colectivamente para inflarse a diámetros de aproximadamente 3 mm a aproximadamente 8 mm, y en varias modalidades de 4 mm hasta 8 mm. Además, en cualquiera de las modalidades que se mostraron y describieron anteriormente con referencia a las Figuras 1-55, los balones pueden tener individual y/o colectivamente una longitud de aproximadamente 8 mm a aproximadamente 15 mm, y en varias modalidades de 10 mm. Por ejemplo, varias modalidades específicas de los dispositivos que se muestran en las Figuras 1-55 pueden tener un balón de 10 mm de largo que se configura para inflarse a un diámetro de 4 mm a 8 mm. El tubo de inserción de los dispositivos que se describieron anteriormente con referencia a cualquiera de las modalidades que se muestran en las Figuras 1-55 se puede dimensionar para caber dentro de una funda de 6 Fr, como un tamaño de tubo de inserción de 4 Fr.

Conclusión

Las descripciones detalladas anteriores de modalidades de la tecnología no pretenden ser exhaustivas o limitar la tecnología a la forma precisa que se describió anteriormente. Aunque las modalidades específicas y los ejemplos de la tecnología se describieron anteriormente con fines ilustrativos, son posibles diversas modificaciones equivalentes dentro del alcance de la tecnología, como reconocerán los expertos en la técnica relacionada. Por ejemplo, mientras las etapas se presentan en un orden dado, las modalidades alternativas pueden realizar las etapas en un orden diferente. Las diversas modalidades que se describen en la presente descripción también se pueden combinar para proporcionar modalidades adicionales.

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

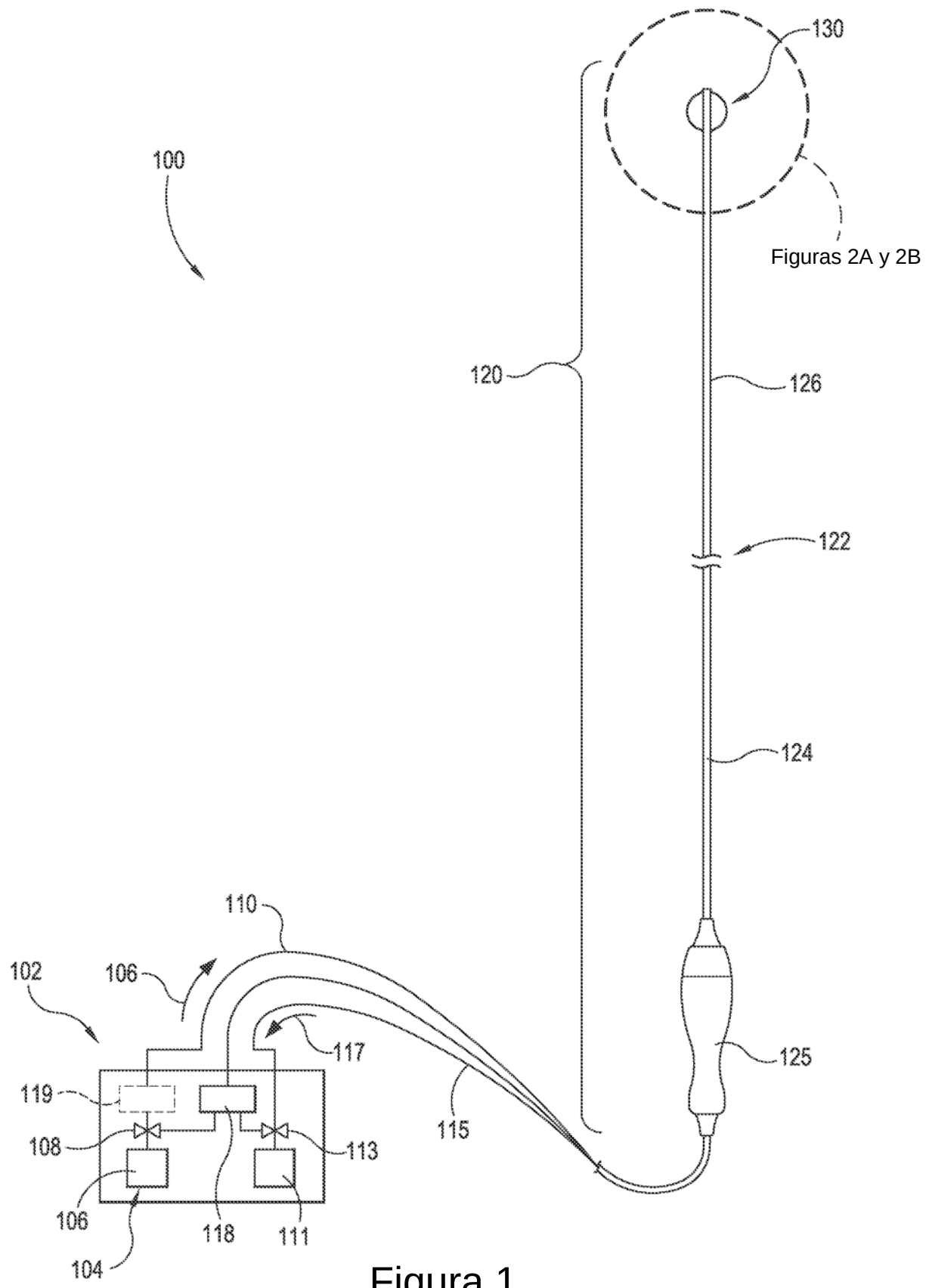
Además, a menos que la palabra "o" se limite expresamente a decir solo un elemento individual exclusivo de los otros elementos en referencia a una lista de dos o más elementos, el uso de "o" en dicha lista debe interpretarse como que incluye (a) cualquier elemento individual de la lista, (b) todos los elementos de la lista, o (c) cualquier combinación de los elementos de la lista. Además, el término "que comprende" se usa para decir que incluye al menos los elementos enumerados, de manera que no se excluye un número mayor del mismo elemento y/o tipos adicionales de otros elementos. También se apreciará que se han descrito modalidades específicas en la presente descripción con fines ilustrativos, pero que se pueden realizar diversas modificaciones sin desviarse de la tecnología. Además, mientras que las ventajas asociadas con ciertas modalidades de la tecnología se han descrito en el contexto de esas modalidades, otras modalidades también pueden presentar tales ventajas, y no todas las modalidades necesitan necesariamente presentar tales ventajas para estar dentro del alcance de la tecnología. Por consiguiente, la descripción y la tecnología asociada pueden abarcar otras modalidades que no se muestran o se describen expresamente en la presente descripción.

REIVINDICACIONES

1. Un dispositivo crioterapéutico para la neuromodulación renal (120), que comprende:
5 un tubo de inserción alargado (122) que tiene una porción distal (126), en donde el tubo de inserción (122) se configura para ubicar la porción distal de manera intravascular en un sitio de tratamiento;
un lumen de suministro (132) a lo largo de al menos una porción del tubo de inserción (122), el lumen de suministro (132) que se configura para recibir al menos un refrigerante sustancialmente líquido;
10 un lumen de descarga (134) a lo largo de al menos una porción del tubo de inserción (122), el lumen de descarga (134) que tiene un primer diámetro abierto para transportar el refrigerante proximalmente después de la expansión;
y
un conjunto de enfriamiento (130) en la porción distal del tubo de inserción (122), el conjunto de enfriamiento que tiene un orificio con un segundo diámetro en comunicación fluida con el lumen de suministro (132) y una cámara de expansión en comunicación fluida con el orificio, los diámetros primero y segundo que tienen una relación entre
15 4:1 y 10:1, en donde el orificio se configura para entregar el refrigerante en un estado sustancialmente gaseoso a la cámara de expansión, caracterizado porque la cámara de expansión comprende un balón y el tubo de inserción (122) se configura para ubicar la porción distal de manera intravascular en una arteria renal u ostium de la arteria renal.
2. El dispositivo crioterapéutico (120) de acuerdo con la reivindicación 1 en donde:
20 el lumen de descarga (134) tiene un diámetro interno entre aproximadamente 0,030 pulgadas (0,762 mm) y aproximadamente 0,05 pulgadas (1,27 mm); y
el conjunto de enfriamiento (130) comprende, además, un lumen de restricción de flujo en el lumen de suministro (132), el lumen de restricción de flujo tiene una porción de extremo distal en la cámara de expansión, en donde el orificio está próximo a la porción de extremo distal del lumen de restricción de flujo, el orificio y el lumen de
25 restricción de flujo que tienen un diámetro interno entre aproximadamente 0,0030 pulgadas (0,076 mm) y aproximadamente 0,0080 pulgadas (0,203 mm).
3. El dispositivo crioterapéutico (120) de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende, además, un lumen de restricción de flujo en el lumen de suministro (132) y se abre a la cámara de expansión, en donde el lumen de restricción de flujo tiene una longitud entre aproximadamente 2 pulgadas (5,1 cm) y aproximadamente 30 pulgadas (76,2 cm).
4. El dispositivo crioterapéutico (120) de acuerdo con la reivindicación 1 en donde:
35 el sitio de tratamiento es al menos uno de una arteria renal y un ostium renal;
el lumen de suministro (132) tiene un primer diámetro interno y una primera longitud; y
el conjunto de enfriamiento (130) comprende, además, un tubo capilar en el lumen de suministro (132) y se abre a la cámara de expansión, el tubo capilar tiene un segundo diámetro externo menor que el primer diámetro interno y una segunda longitud menor que la primera longitud, en donde el tubo capilar incluye una porción distal que define el orificio, y en donde el refrigerante fluye desde el lumen de suministro (132) al tubo capilar en al menos un estado sustancialmente líquido y sale del orificio en al menos un estado sustancialmente gaseoso; y
40 la cámara de expansión comprende un aplicador que se configura para provocar una modulación criogénica del nervio renal terapéuticamente efectiva.
5. El dispositivo crioterapéutico (120) de acuerdo con la reivindicación 1, en donde una porción de extremo distal del lumen de suministro (132) define el orificio, y en donde el lumen de suministro (132) tiene un diámetro interno entre aproximadamente 0,0040 pulgadas (0,102 mm) y aproximadamente 0,010 pulgadas (0,254 mm).
6. El dispositivo crioterapéutico (120) de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende, además, un lumen de restricción de flujo al menos parcialmente en la cámara de expansión, en donde el lumen de restricción de flujo incluye una porción de extremo distal que define el orificio, y en donde el lumen de suministro (132) tiene una primera longitud y el lumen de restricción de flujo tiene una segunda longitud que es como máximo $\frac{1}{3}$ de la primera longitud.
7. El dispositivo crioterapéutico (120) de acuerdo con la reivindicación 1 en donde el tubo de inserción (122) tiene una primera área y el lumen de suministro (132) ocupa una segunda área en el tubo de inserción (122), y en donde una relación de la primera área y la segunda área es 4:1 a menos de 10:1.
8. El dispositivo crioterapéutico (120) de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende, además, un lumen del alambre guía que se extiende a través de al menos una porción del tubo de inserción (122).
9. El dispositivo crioterapéutico (120) de acuerdo con la reivindicación 8 en donde:
60 el tubo de inserción (122) tiene un extremo proximal que tiene una abertura proximal y un extremo distal que tiene una abertura distal; y
el lumen del alambre guía se extiende entre al menos las aberturas proximal y distal.
10. El dispositivo crioterapéutico (120) de acuerdo con la reivindicación 8 en donde:

el tubo de inserción (122) tiene una longitud entre un extremo proximal y un extremo distal; y el lumen del alambre guía tiene una abertura proximal entre los extremos proximal y distal del tubo de inserción (122).

- 5 11. El dispositivo crioterapéutico (120) de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende, además, un tubo capilar en el lumen de suministro (132) y se abre a la cámara de expansión, en donde el tubo capilar tiene una abertura con un diámetro de al menos 0,004 pulgadas (0,102 mm).
- 10 12. El dispositivo crioterapéutico (120) de acuerdo con la reivindicación 11 en donde el lumen de suministro (132) tiene una primera longitud y el tubo capilar tiene una segunda longitud que es como máximo $\frac{1}{3}$ de la primera longitud.
- 15 13. El dispositivo crioterapéutico (120) de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende, además, un lumen del alambre guía que se configura para una entrega sobre el alambre del conjunto de enfriamiento (130); o el dispositivo crioterapéutico comprende, además, un lumen del alambre guía de intercambio rápido; o en donde el pasaje de descarga tiene una primera área y el lumen de suministro (132) ocupa una segunda área en el pasaje de descarga, y en donde una relación de la primera área y la segunda área es de 4:1 a menos de 10:1.



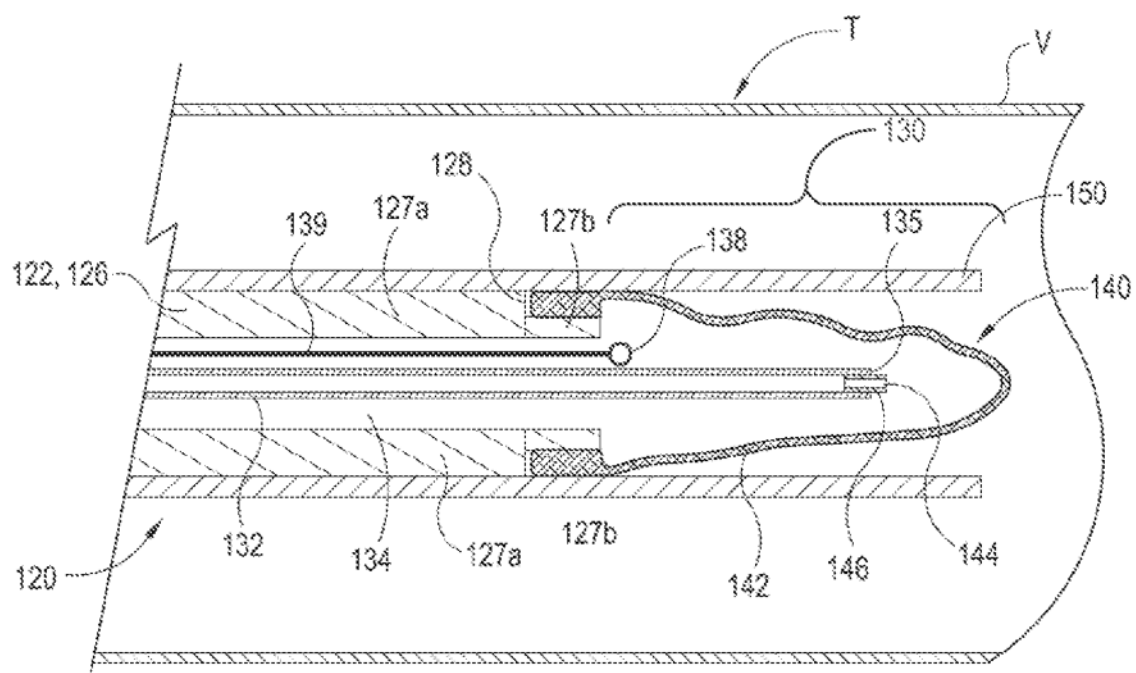


Figura 2A

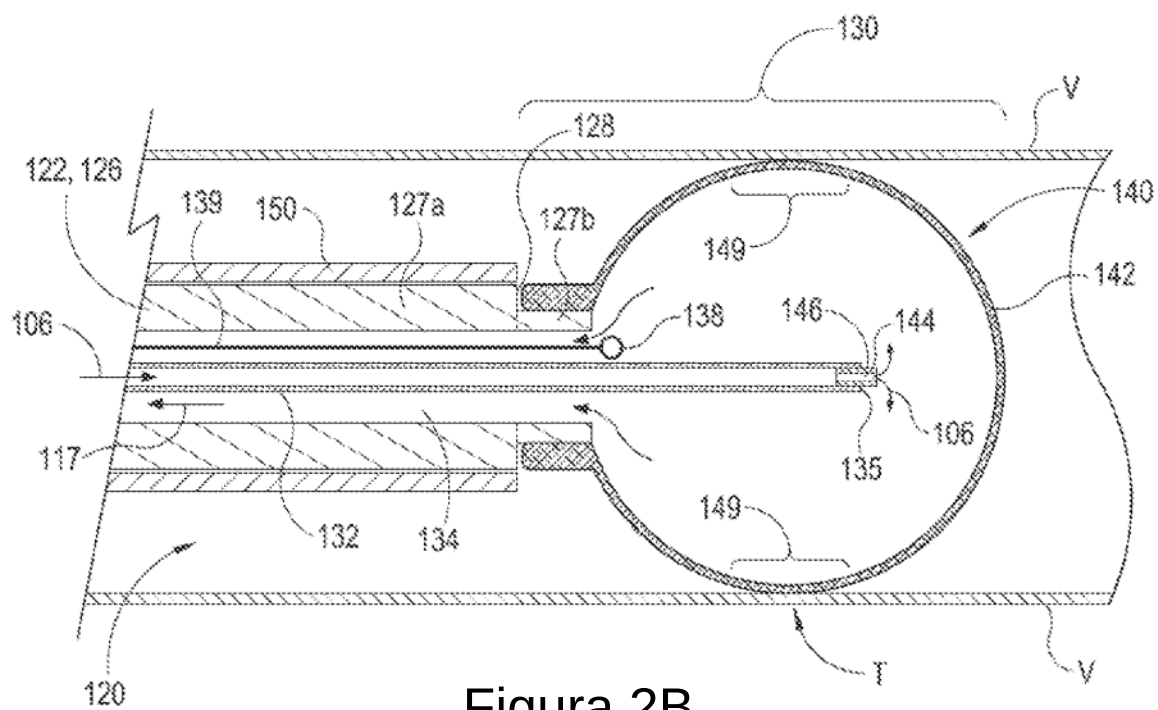


Figura 2B

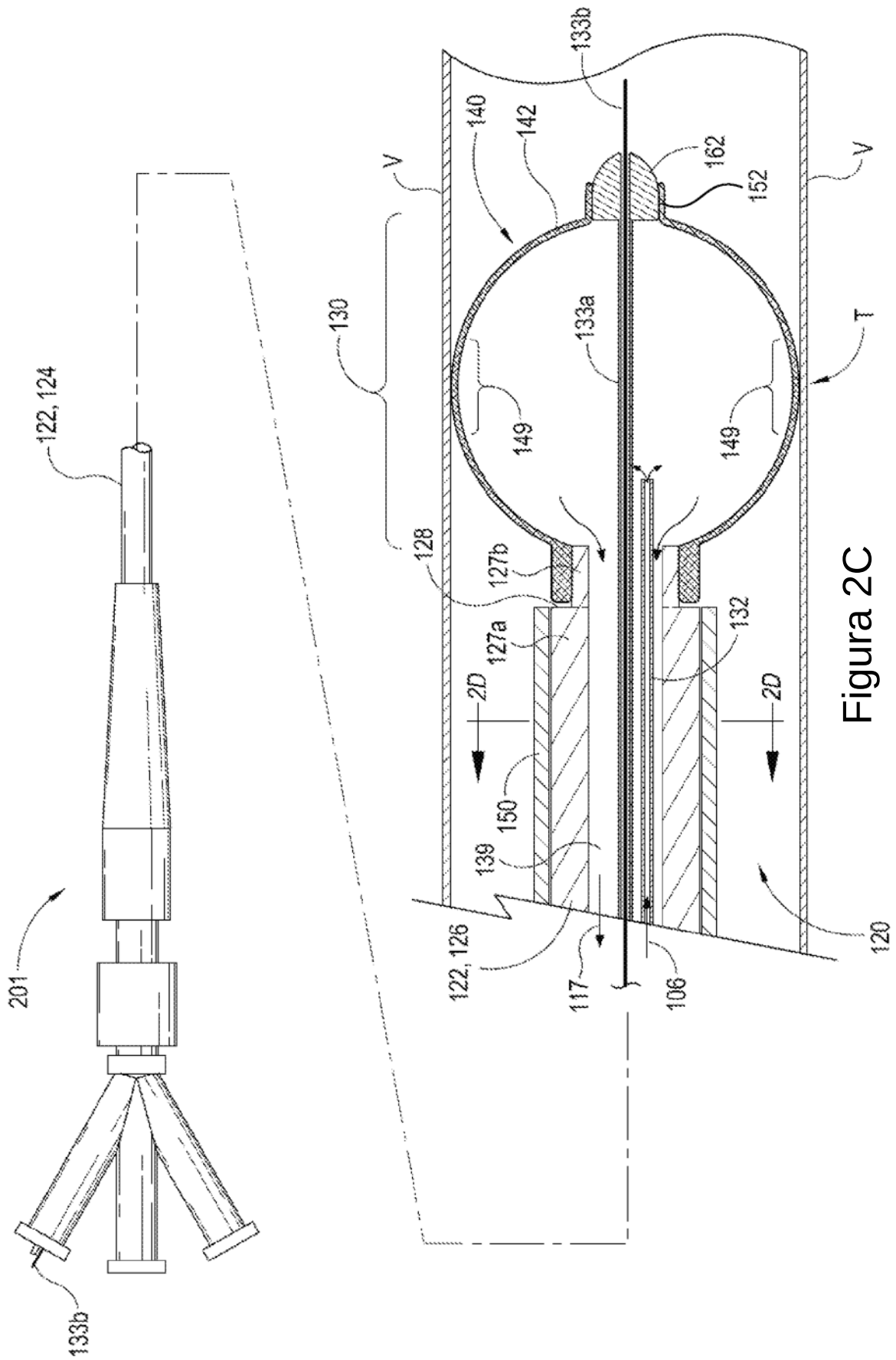


Figura 2C

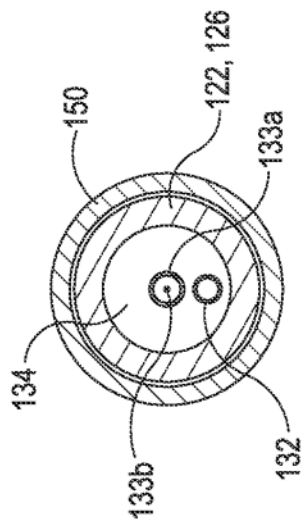


Figura 2D

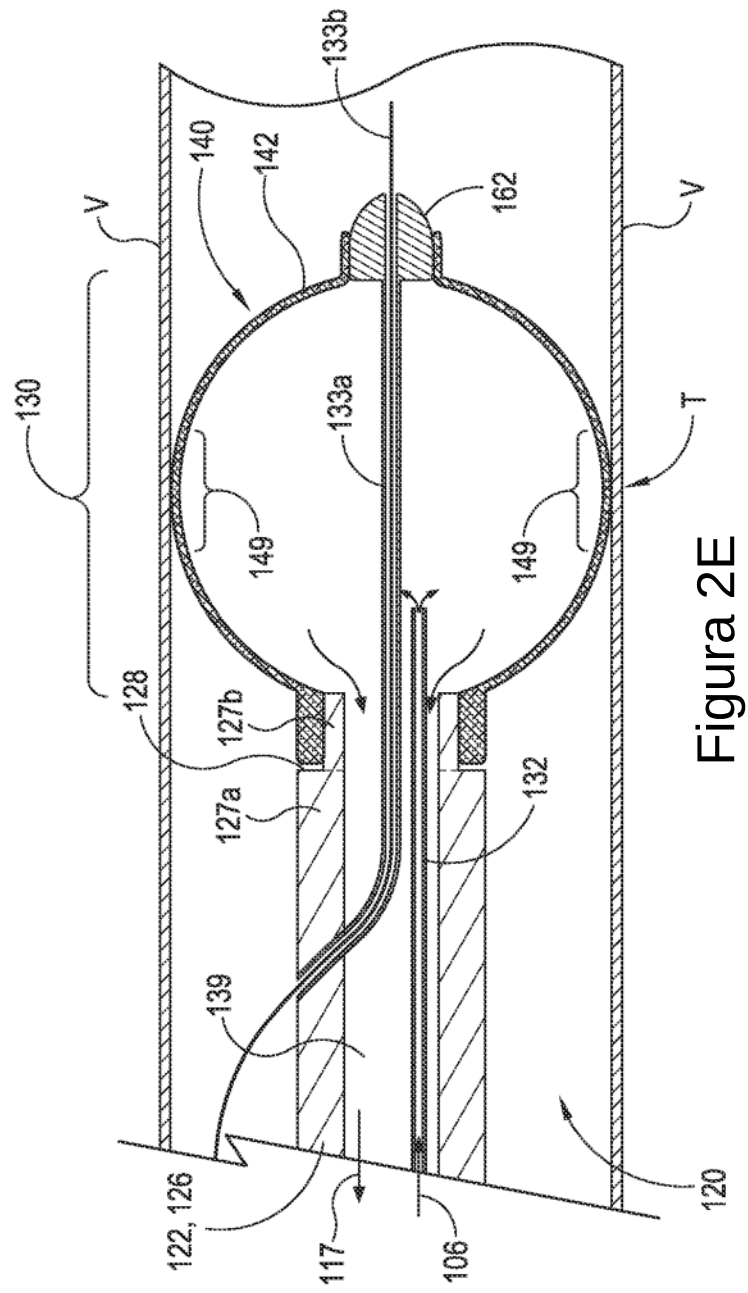


Figura 2E

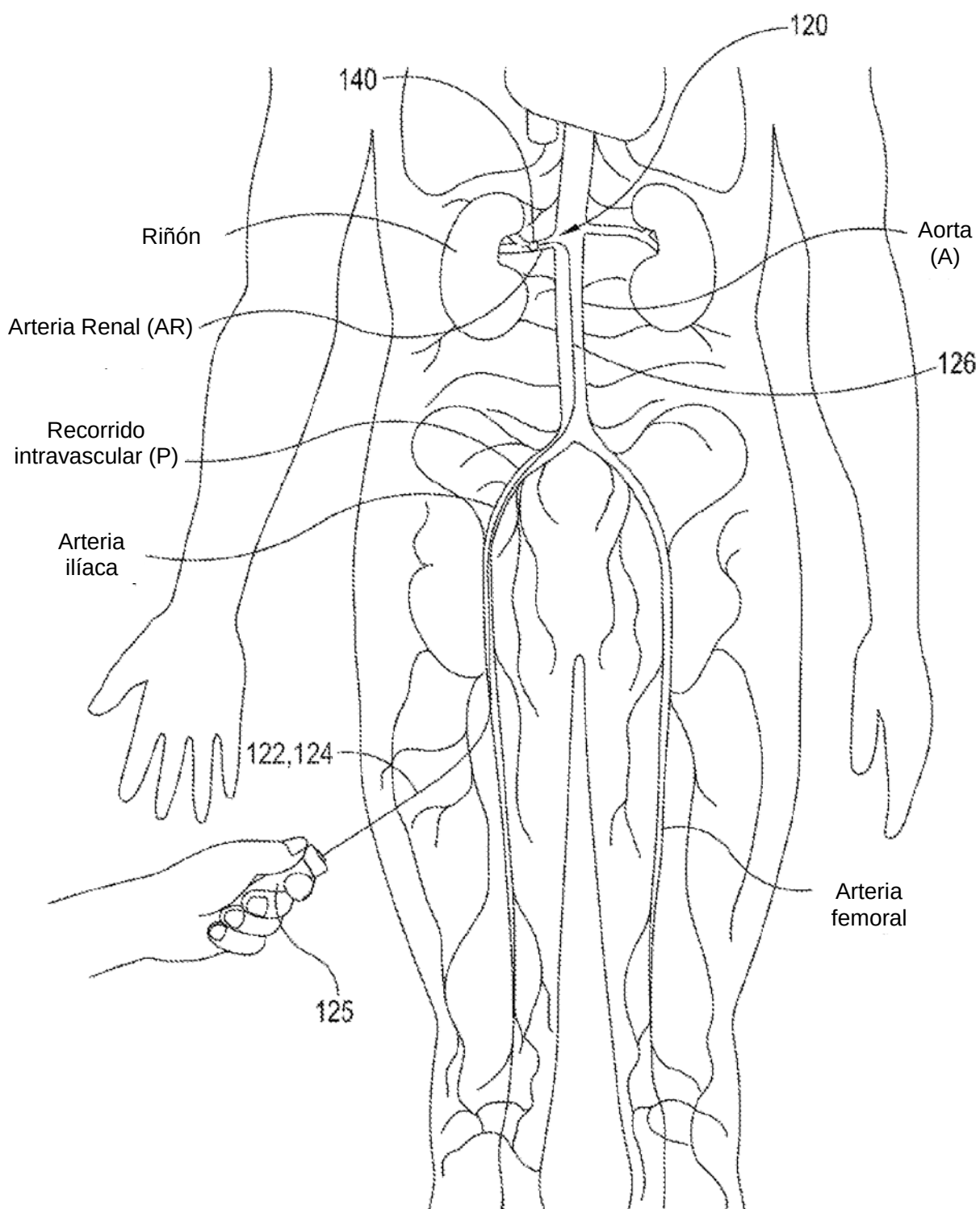


Figura 3A

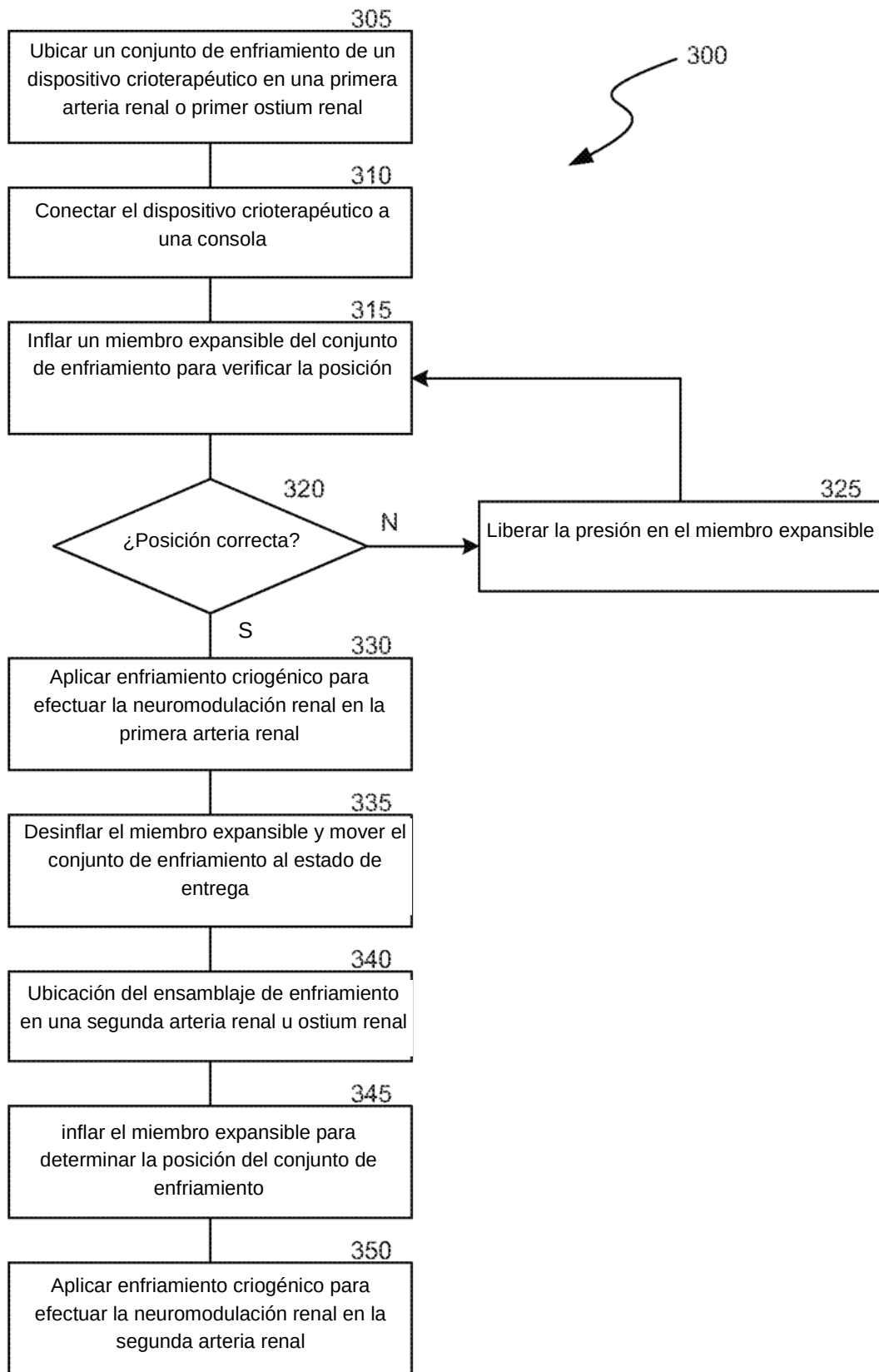


Figura 3B

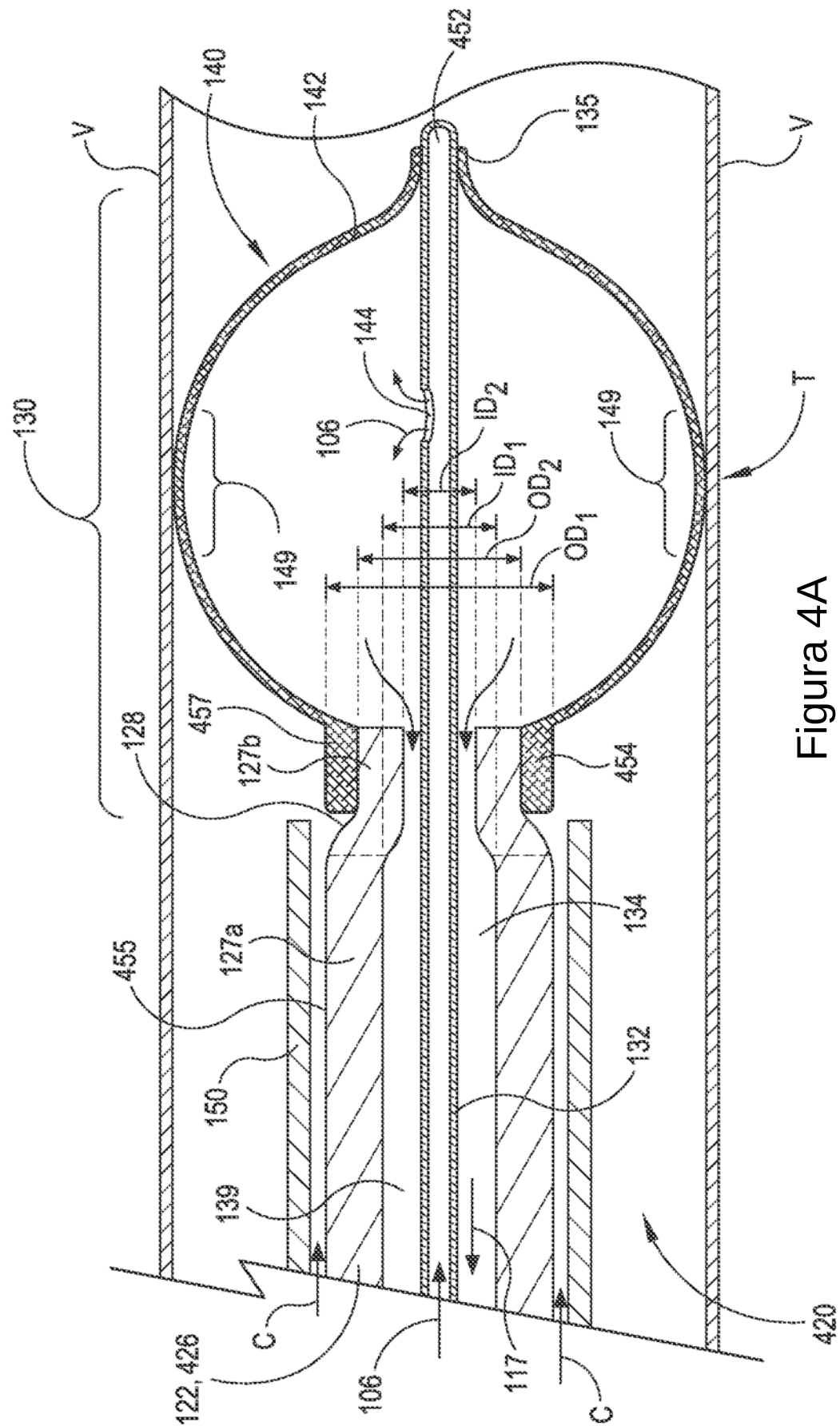


Figura 4A

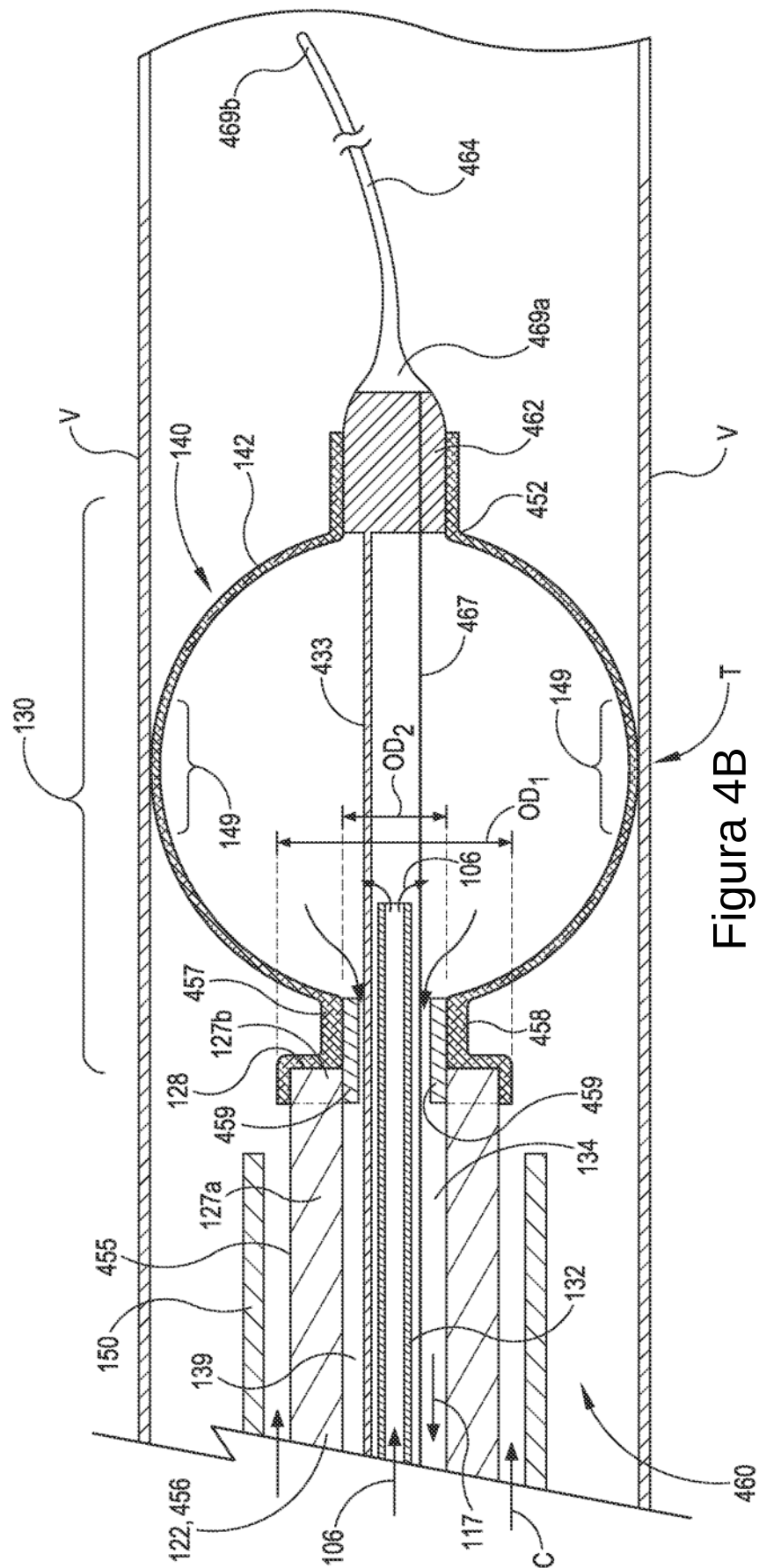


Figura 4B

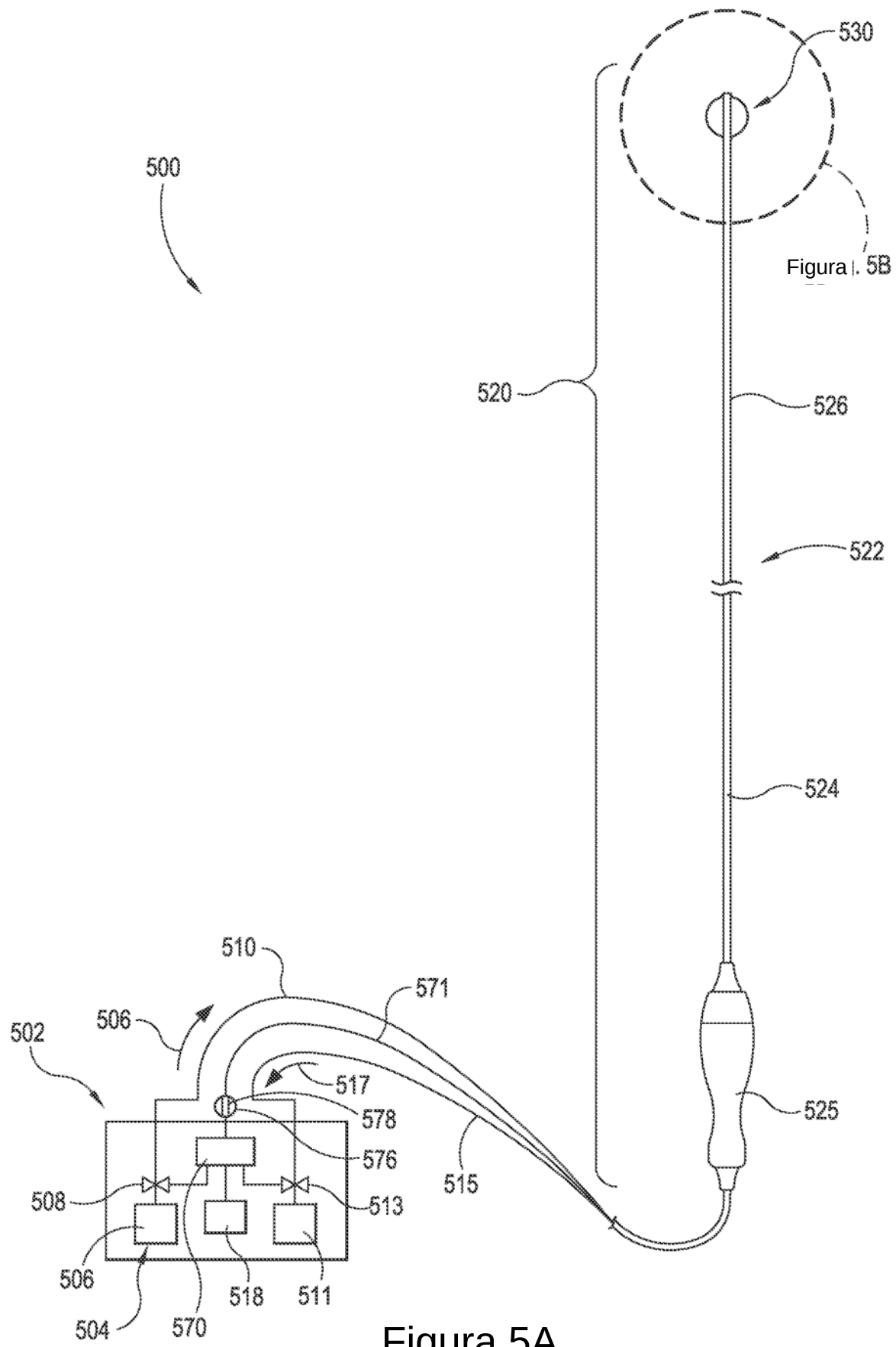


Figura 5A

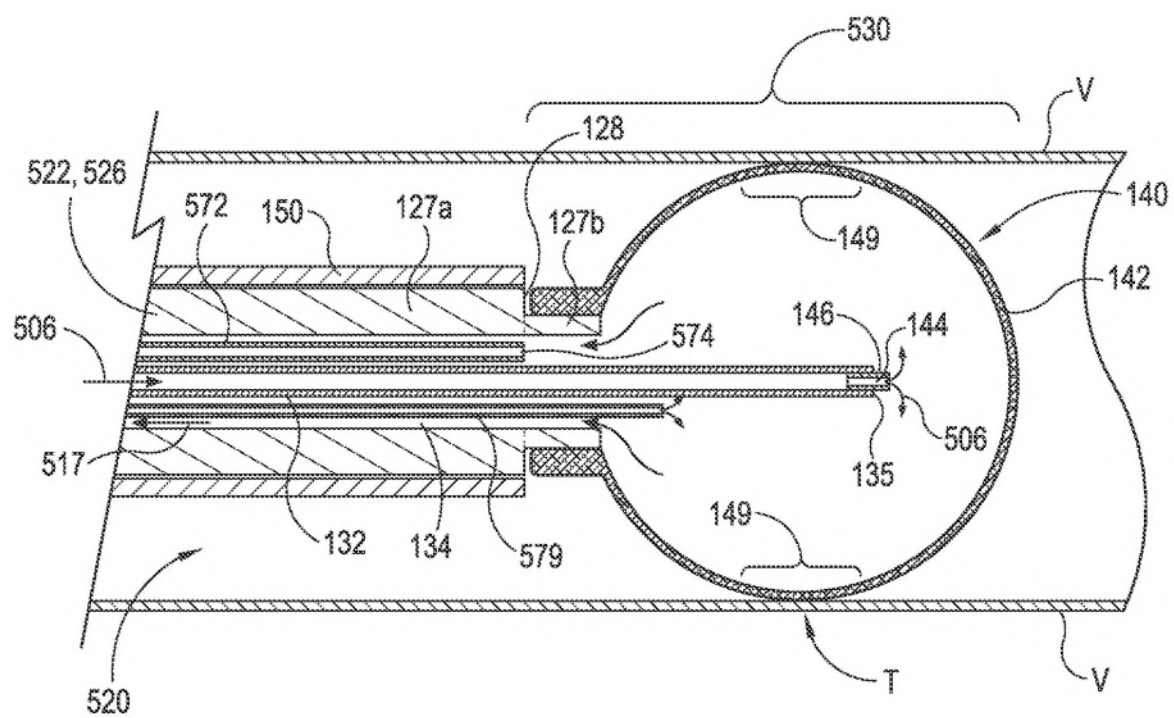


Figura 5B

Figura 6A

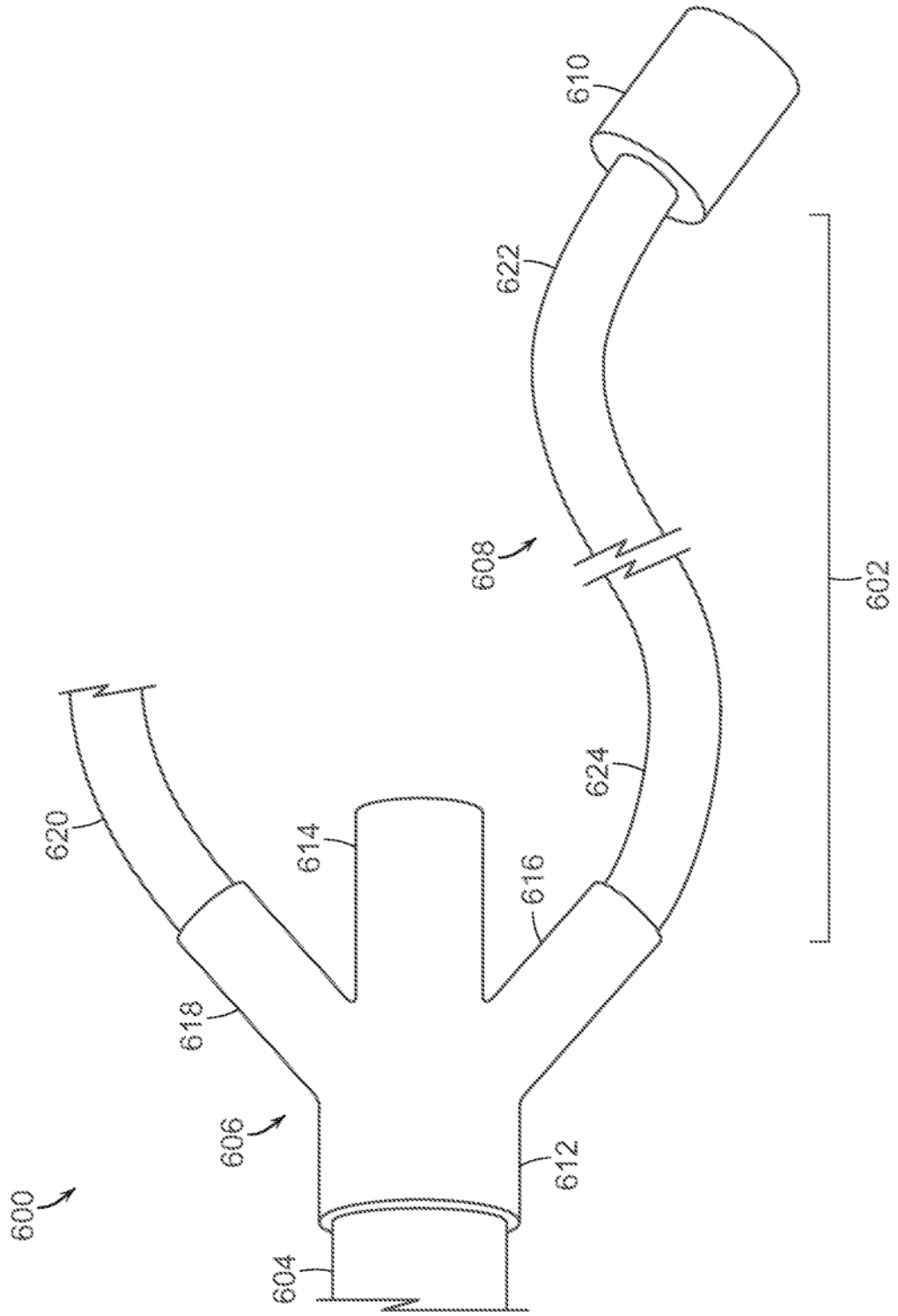


Figura 6B

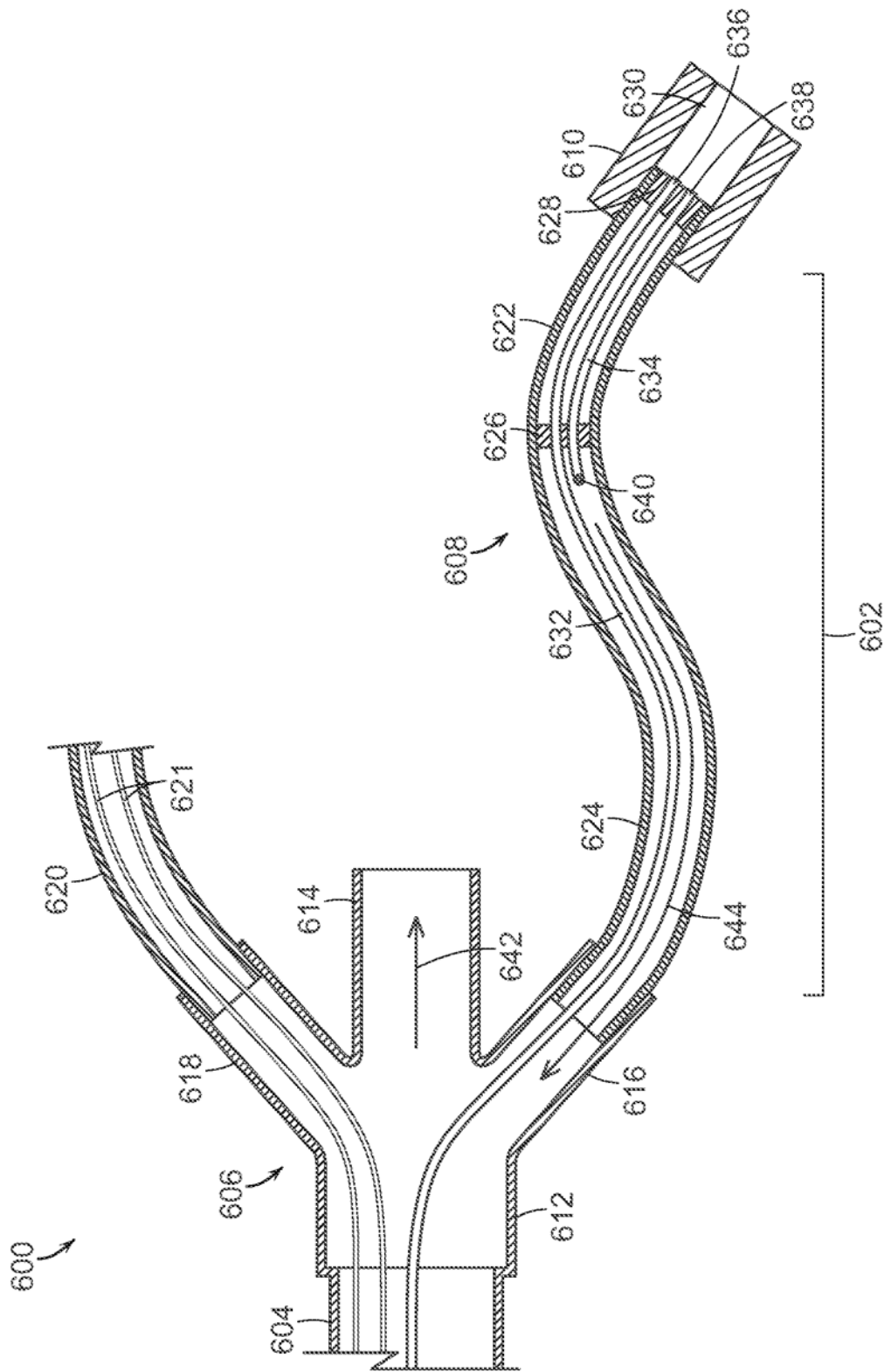


Figura 7

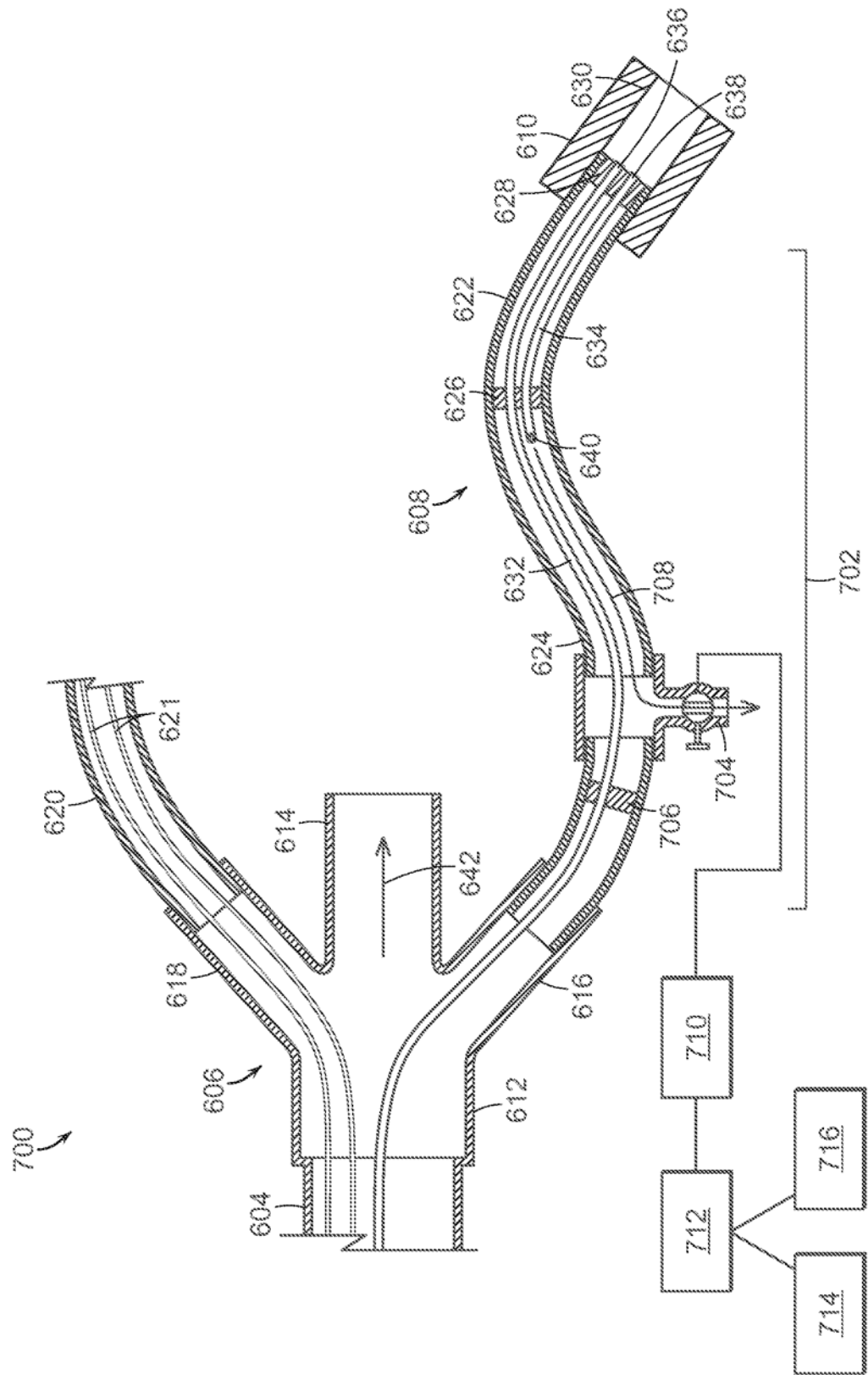


Figura 8A

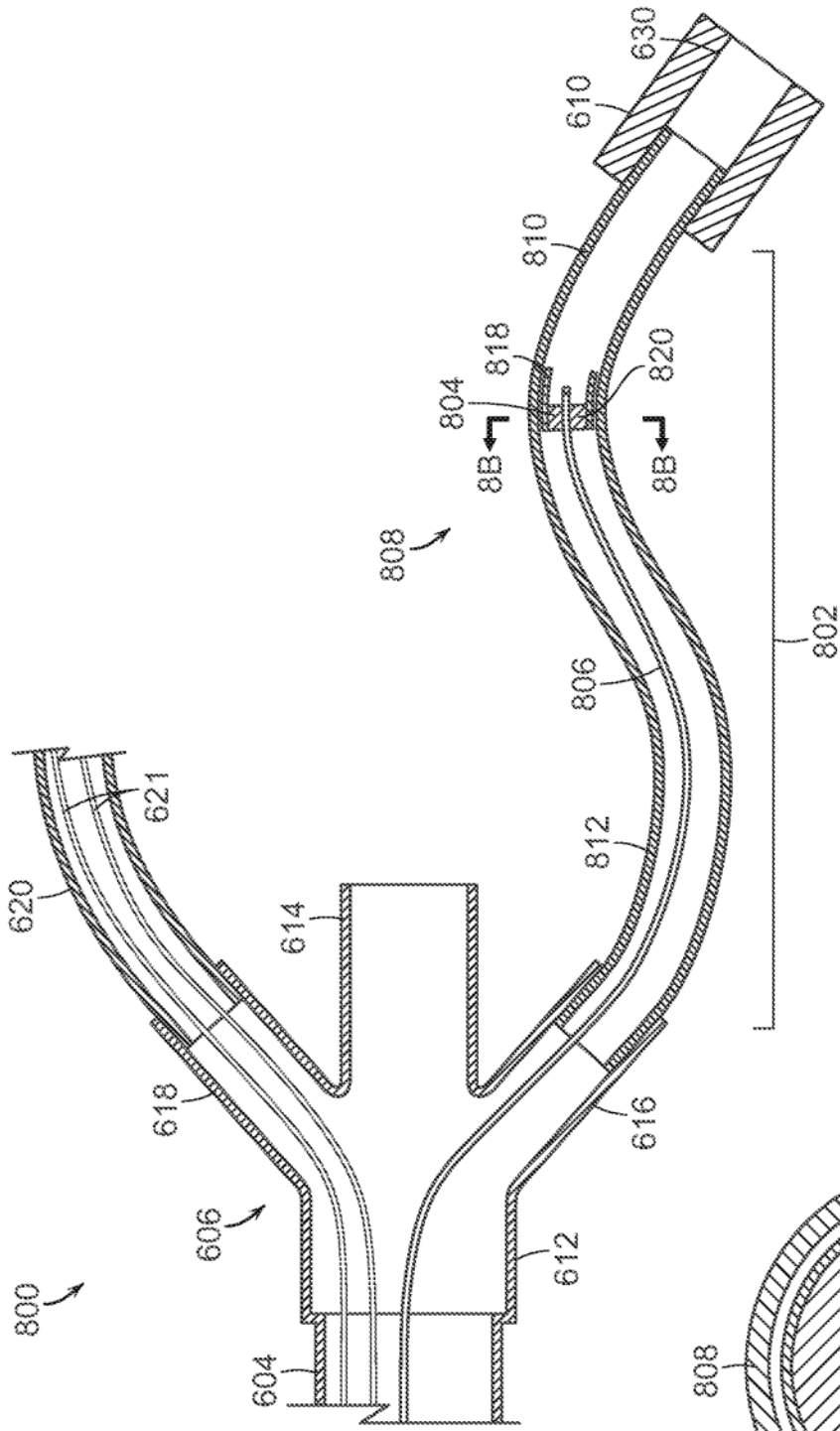


Figura 8B

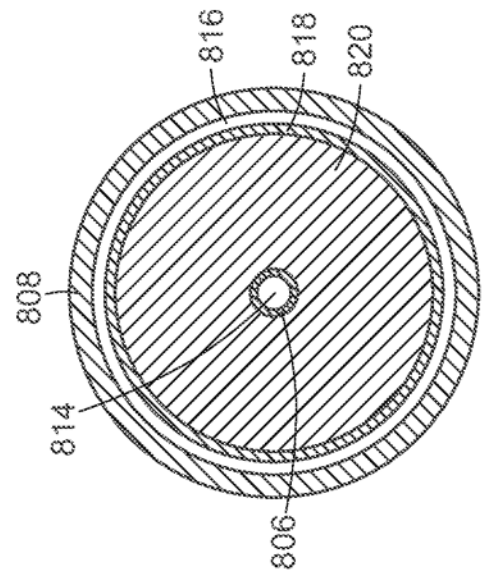


Figura 9A

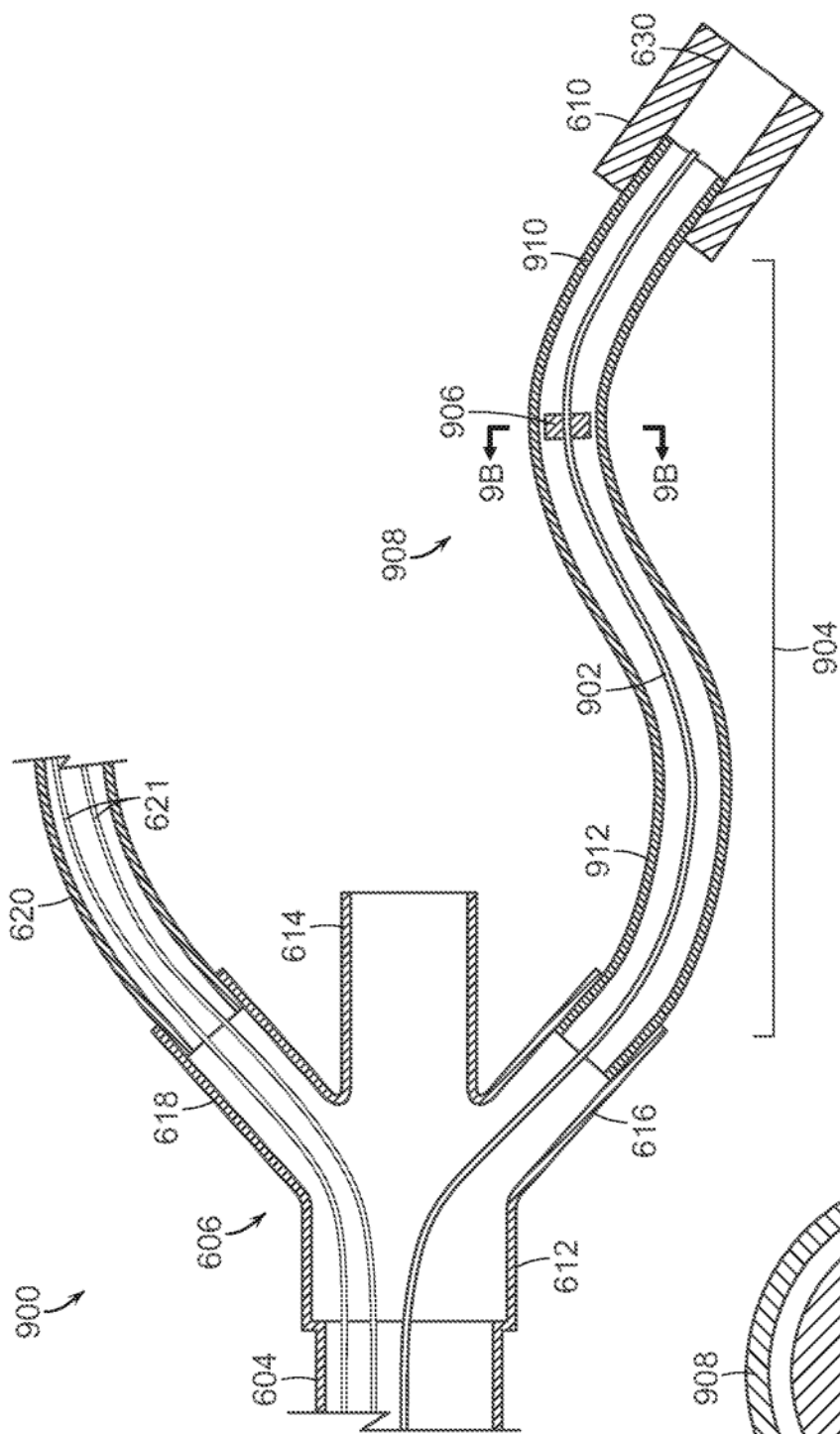


Figura 9B

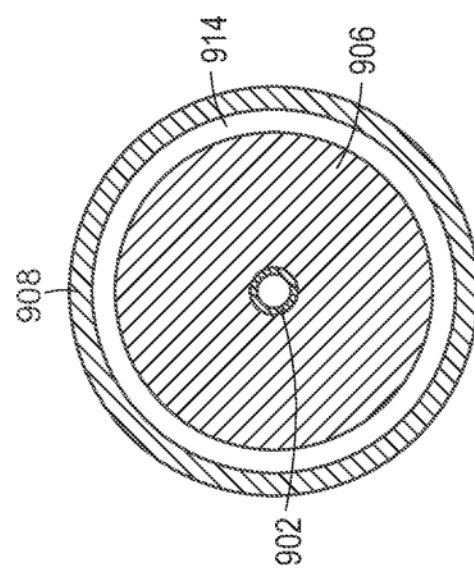


Figura 10

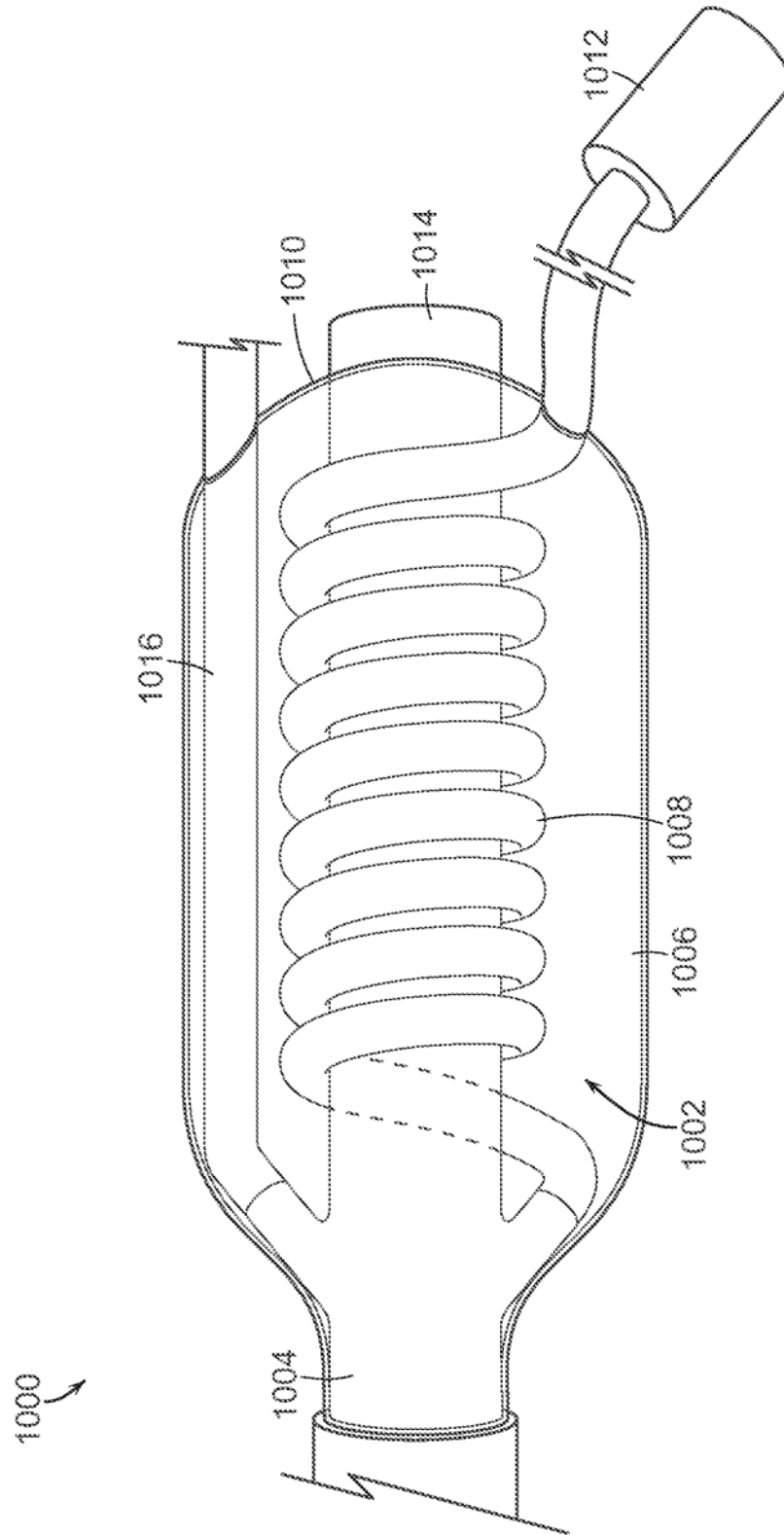


Figura 11

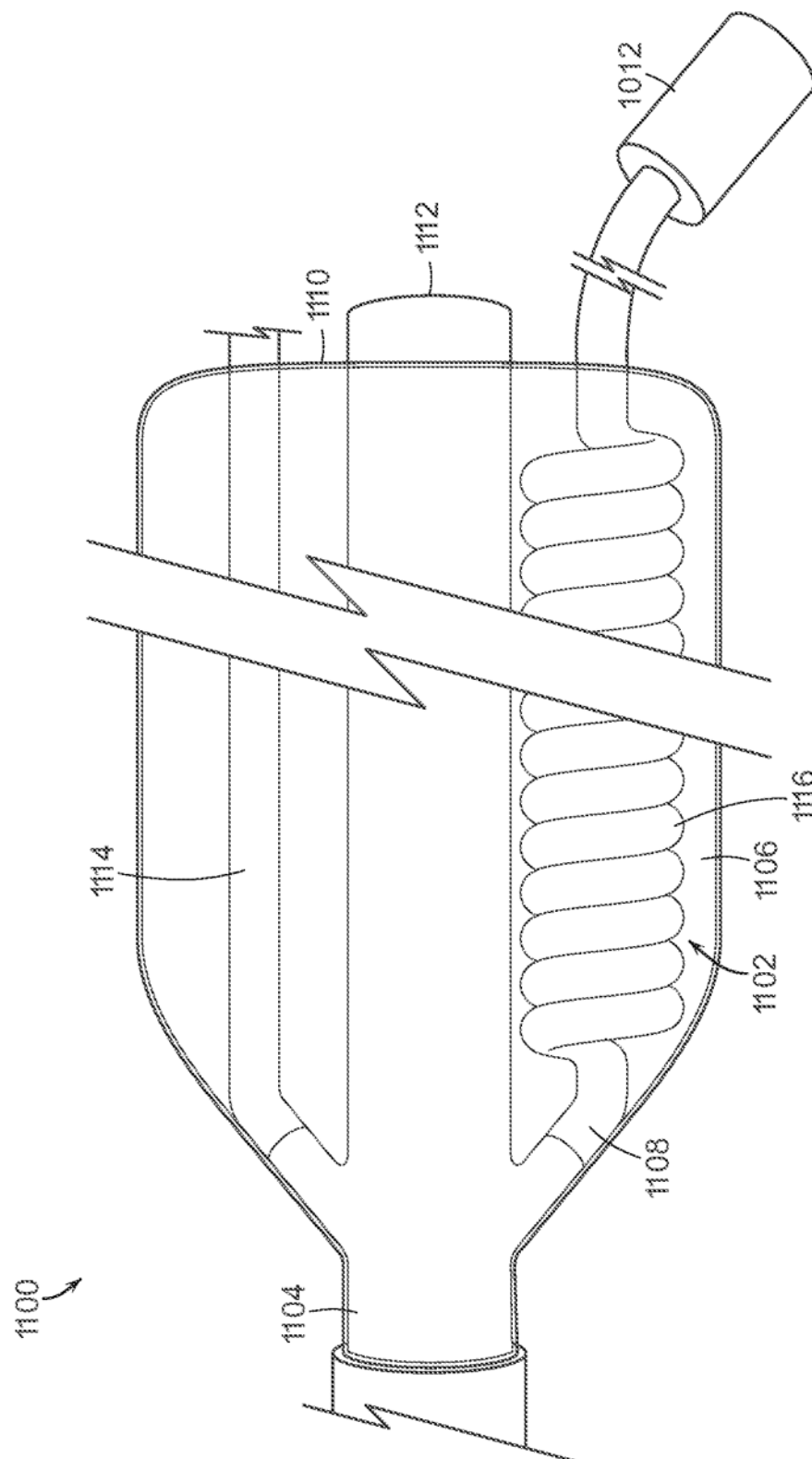


Figura 12

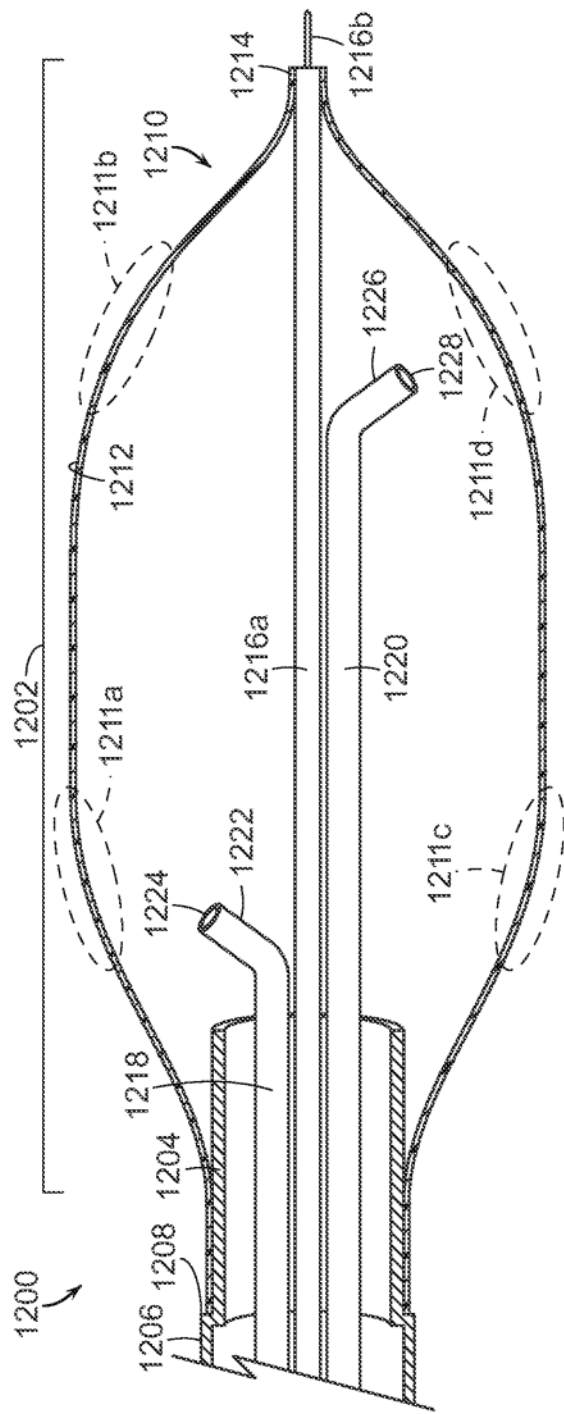


Figura 13

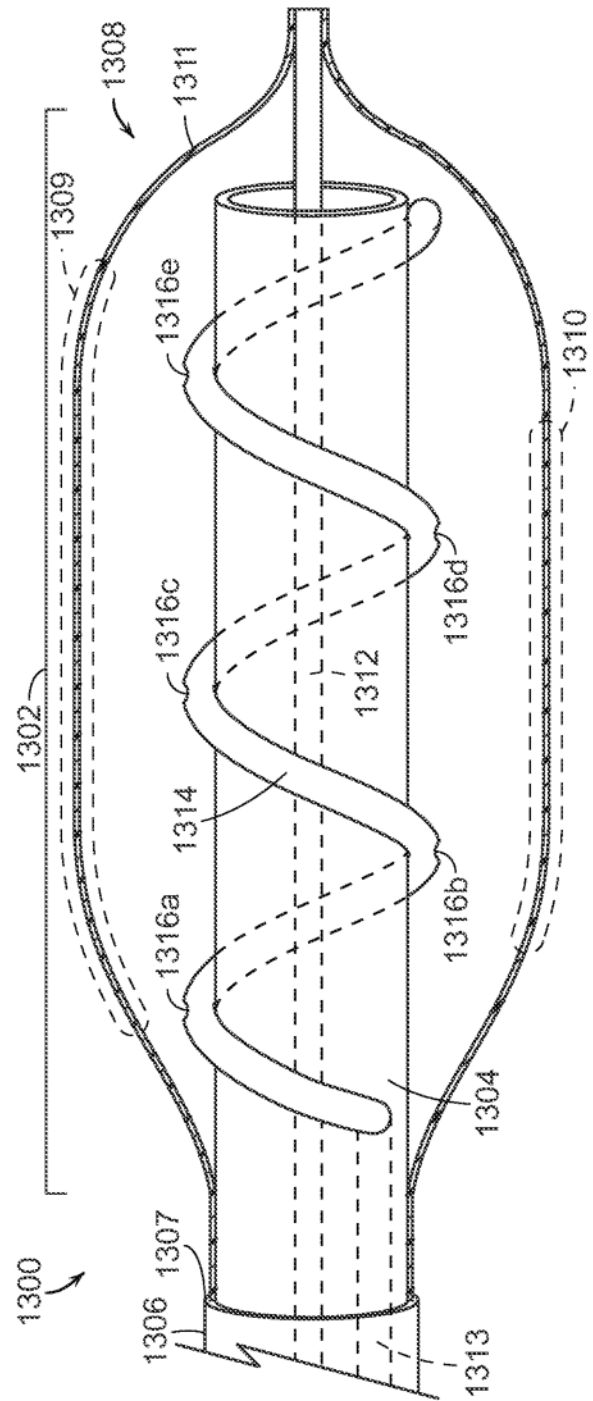


Figura 14

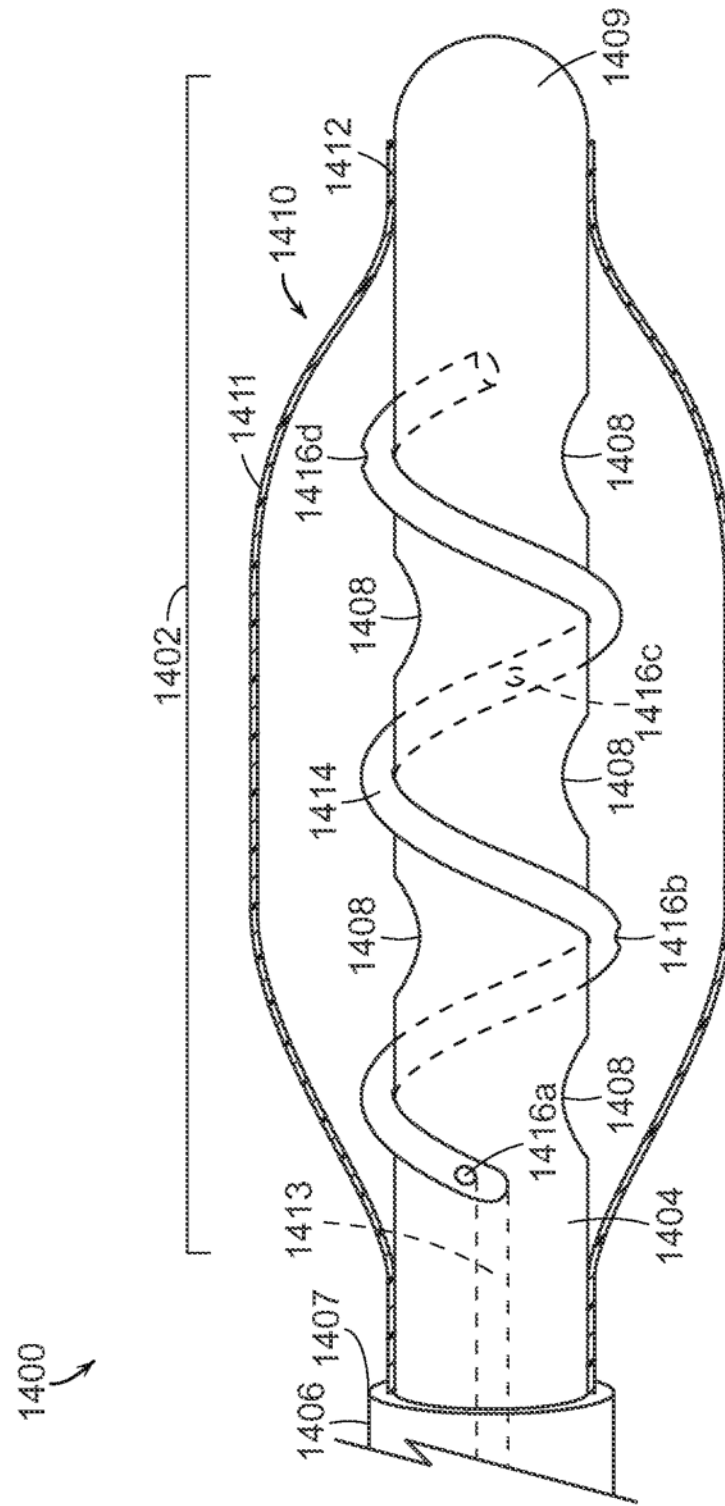


Figura 15A

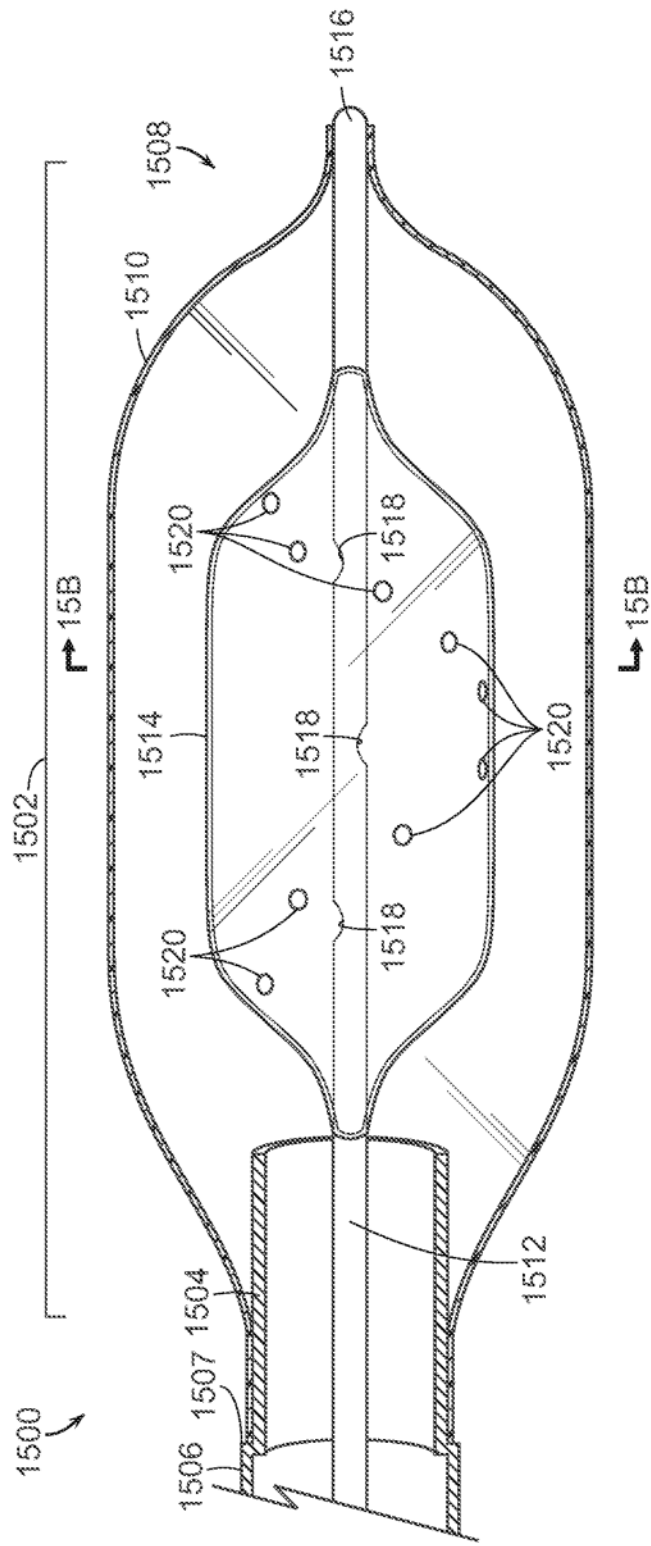


Figura 15B

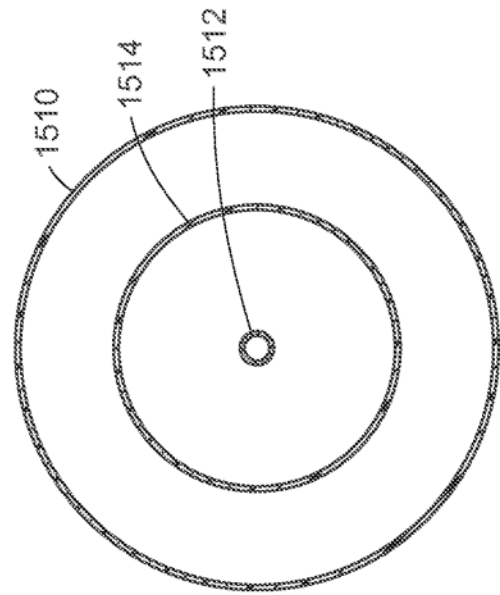


Figura 16A

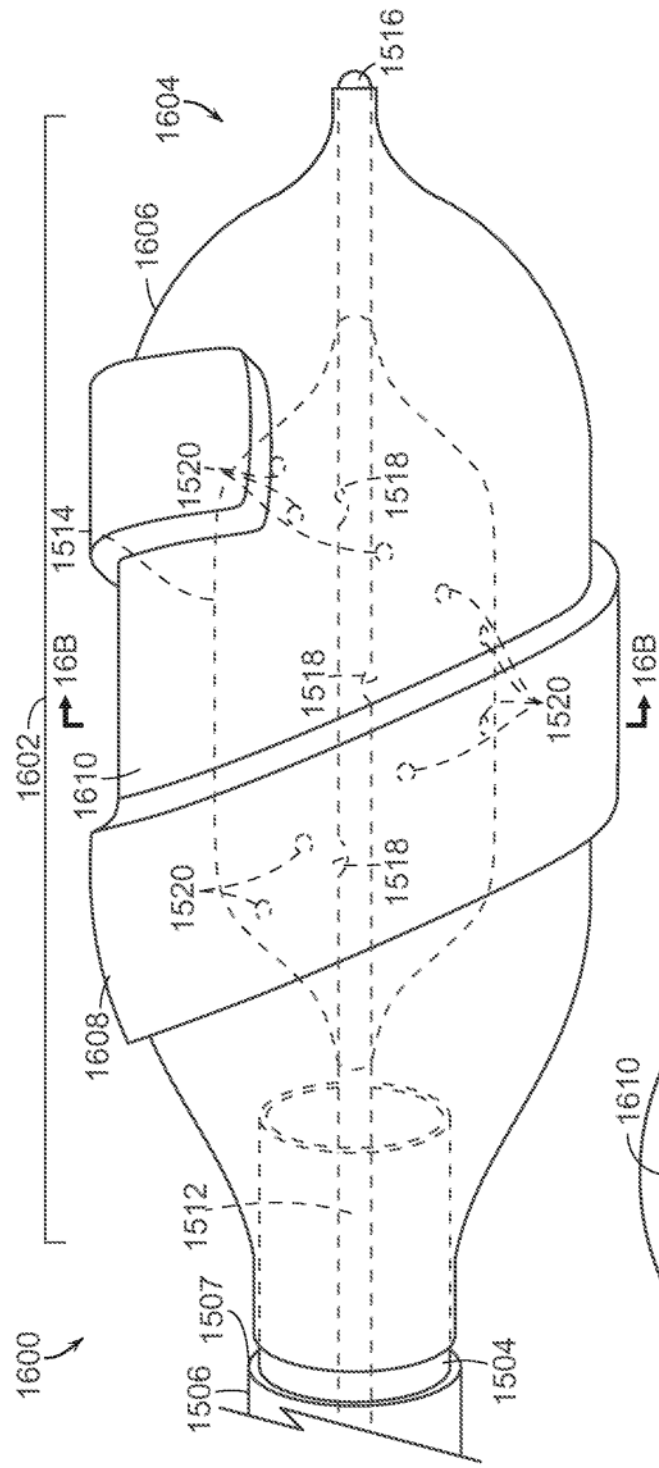


Figura 16B

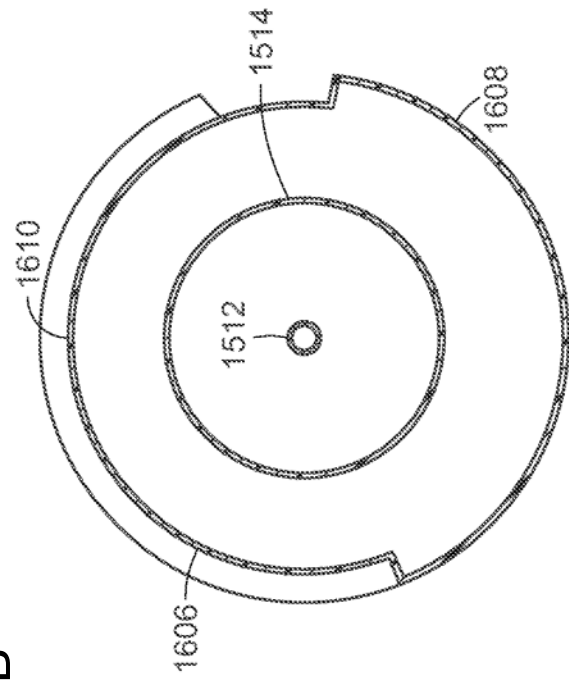


Figura 17A

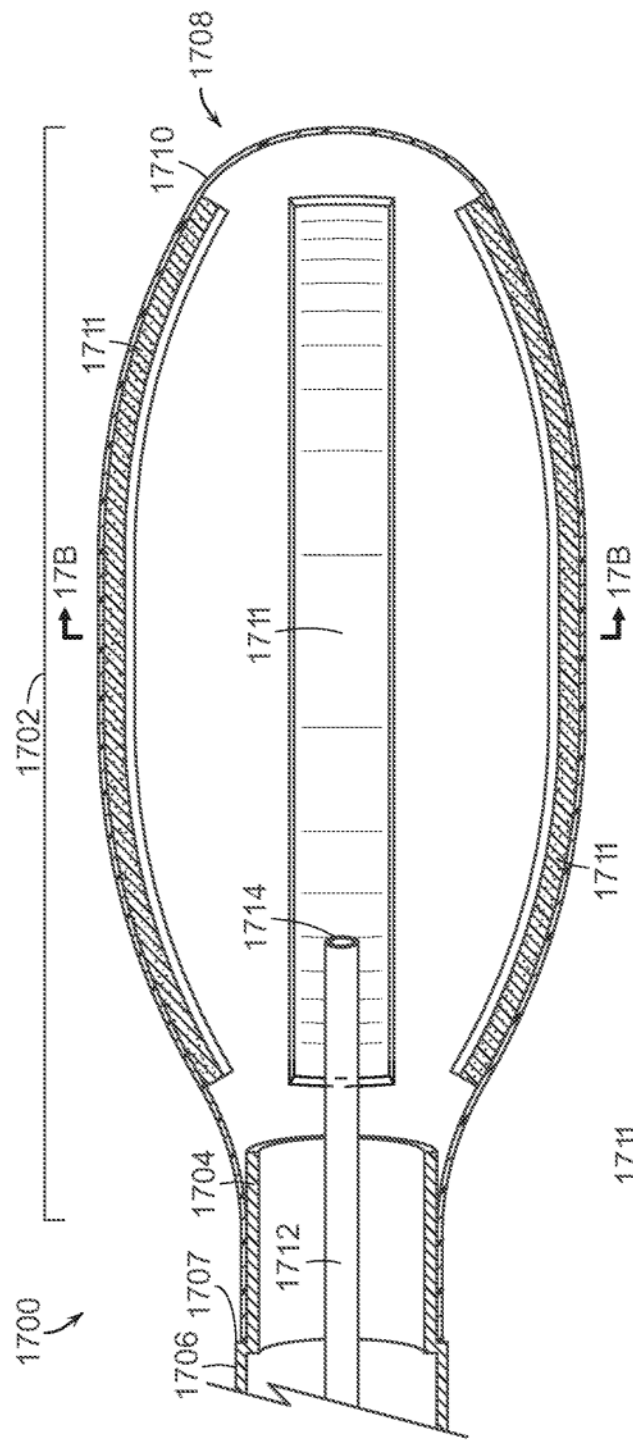
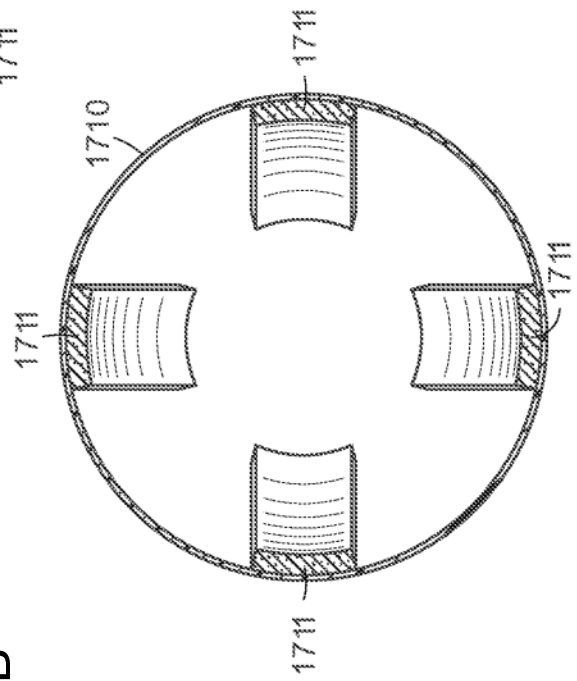


Figura 17B



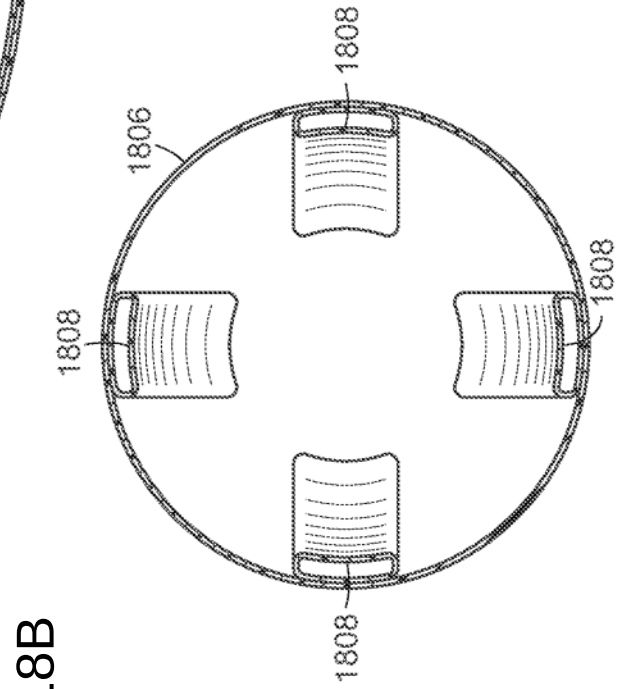
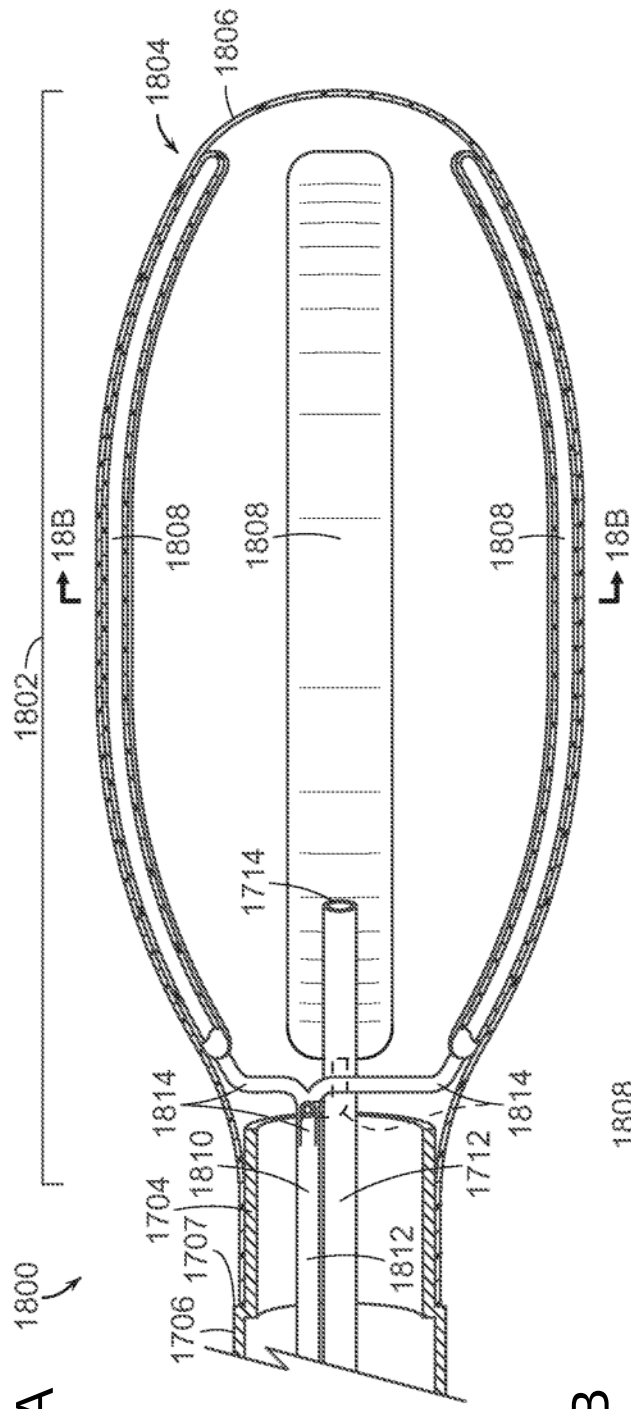


Figura 19A

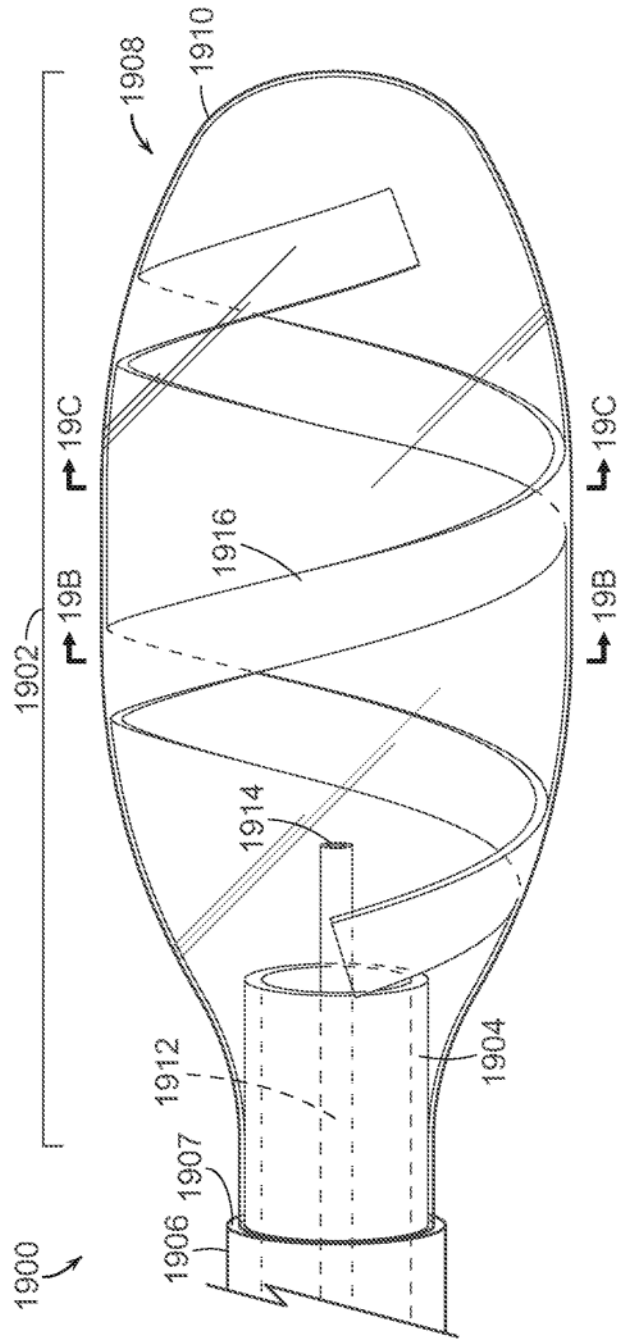


Figura 19B

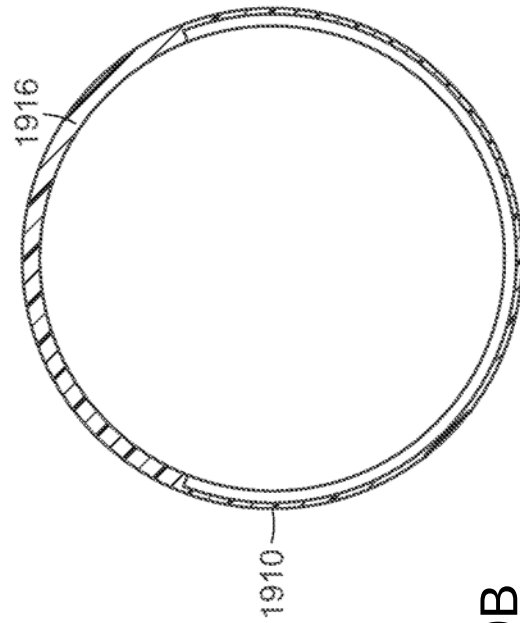
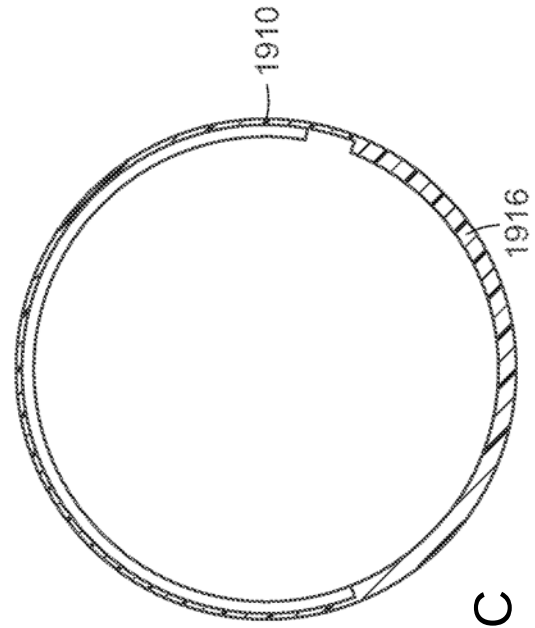


Figura 19C



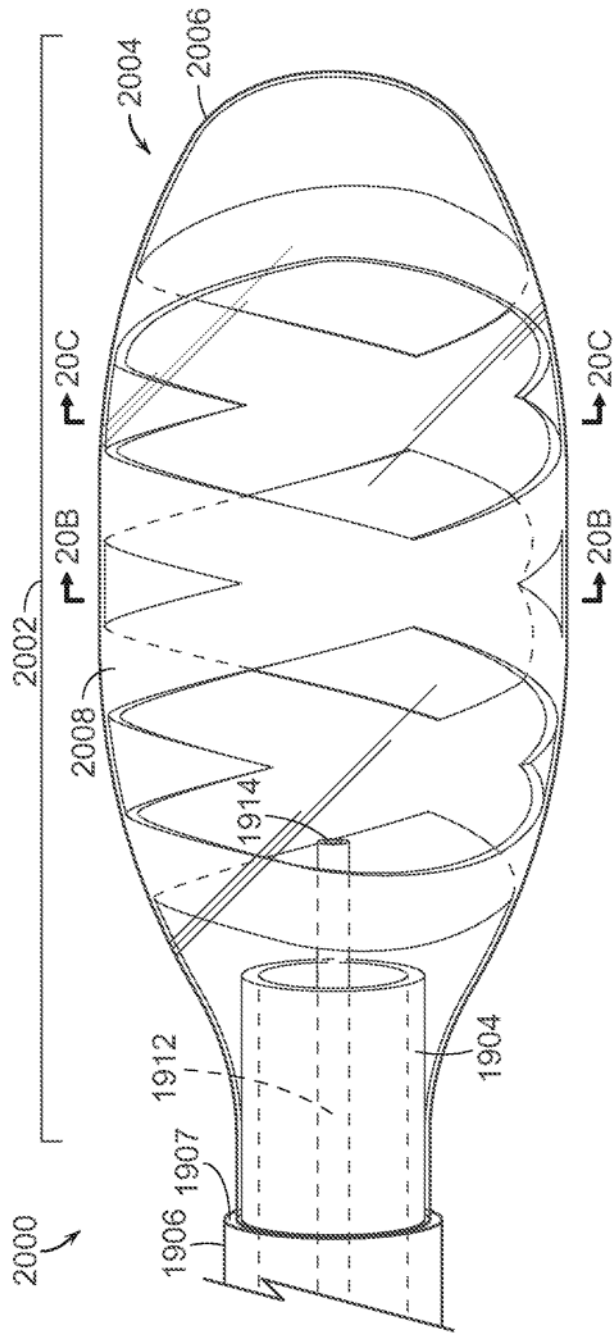


Figura 20A

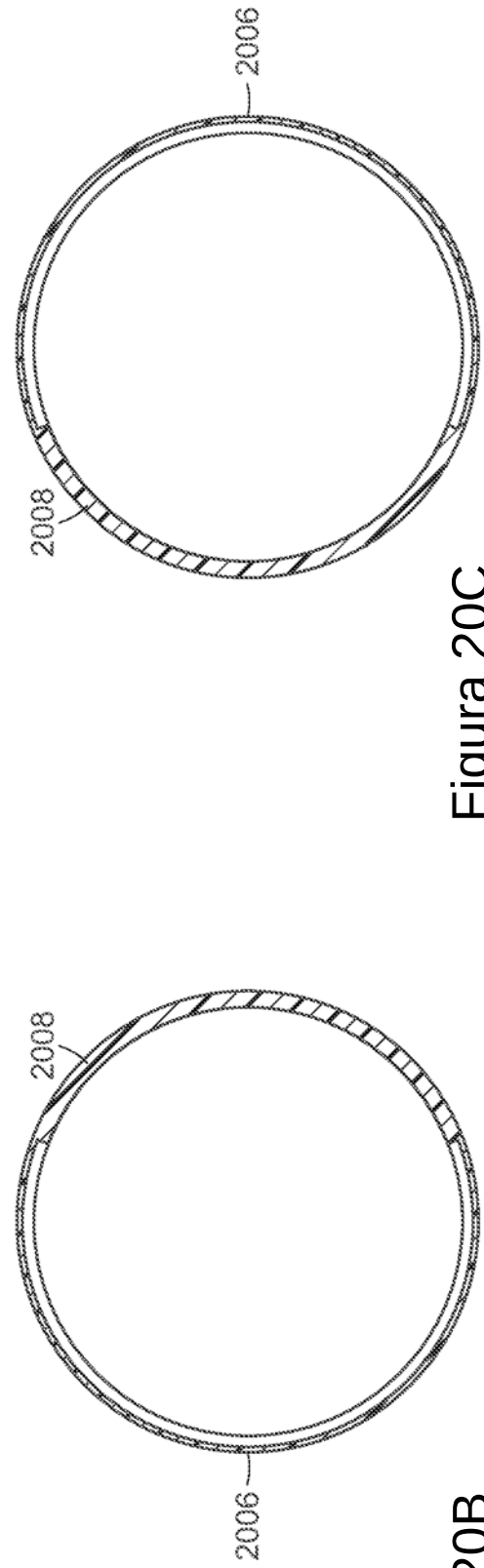


Figura 20C

Figura 20B

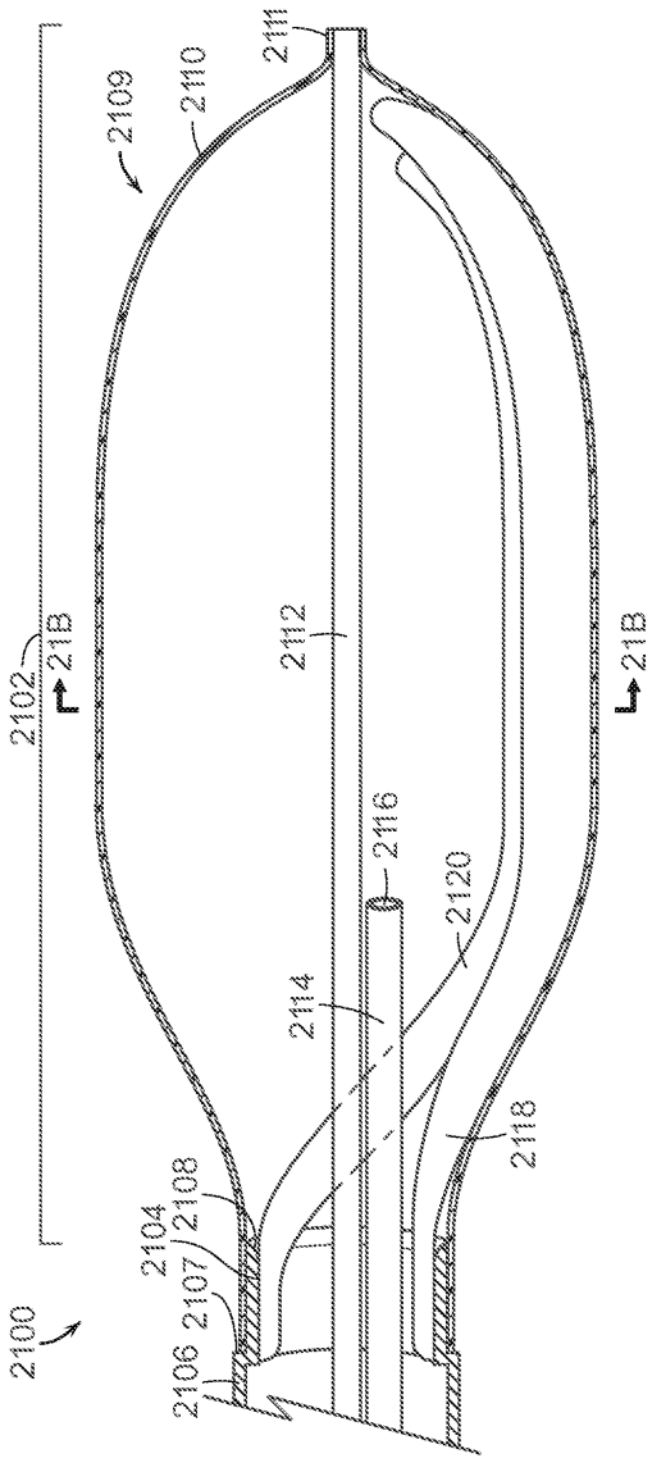


Figura 21A

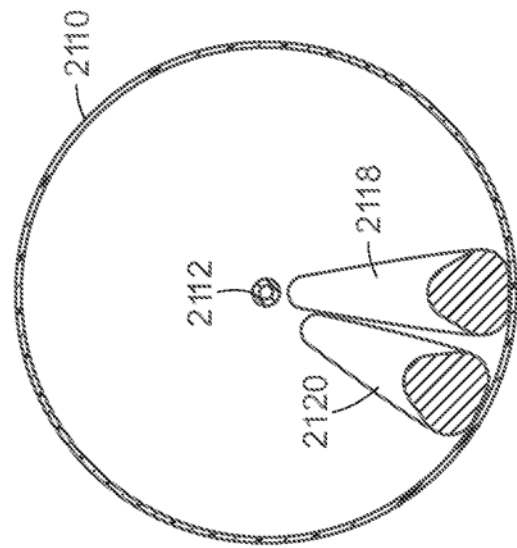


Figura 21B

Figura 21C

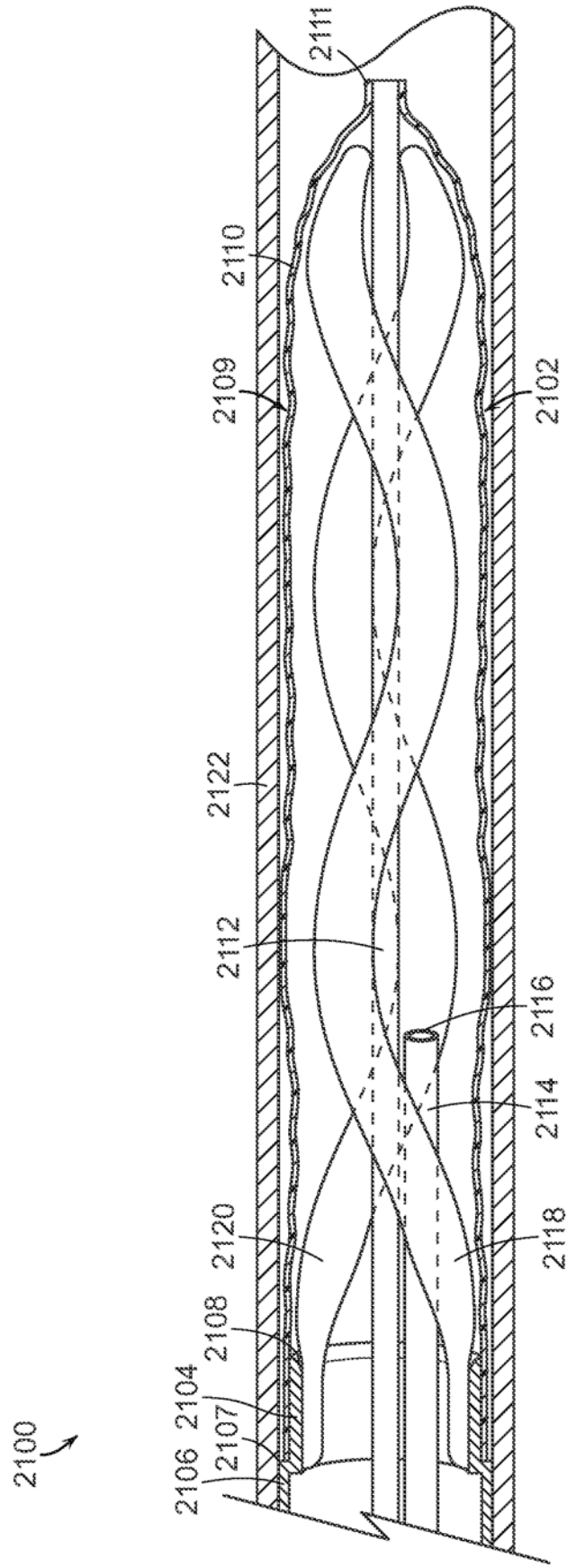


Figura 22A

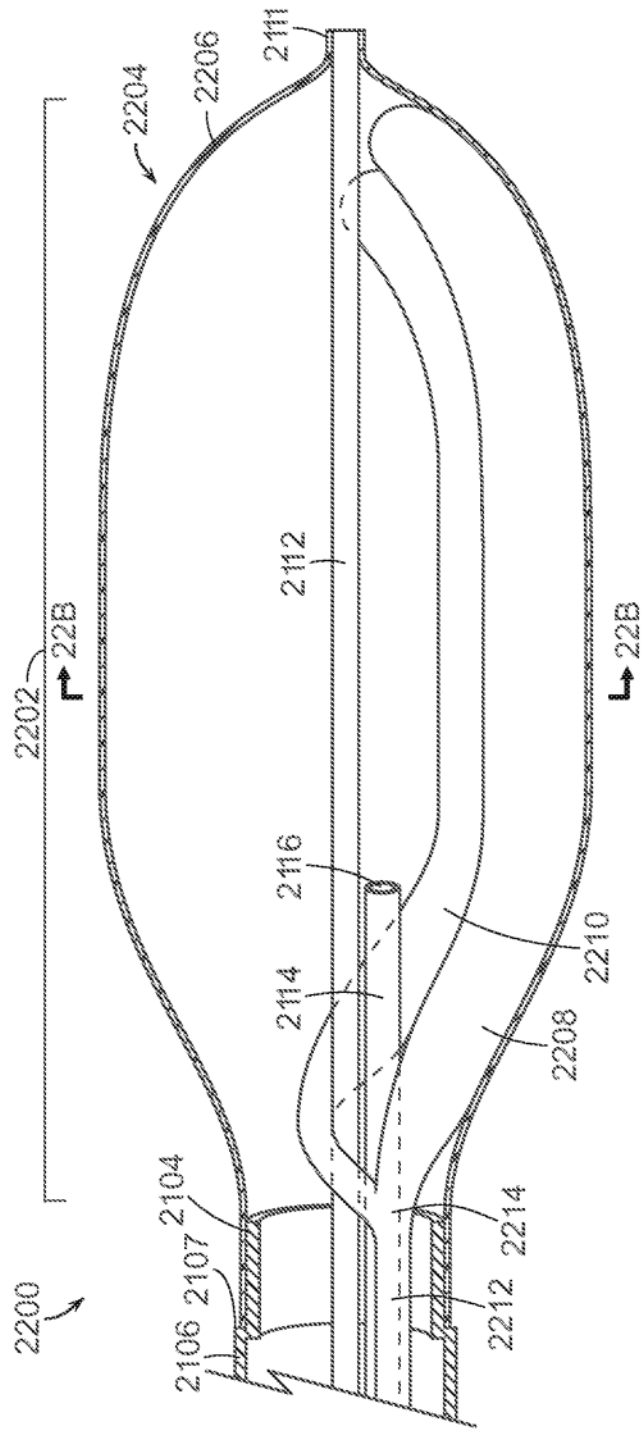


Figura 22B

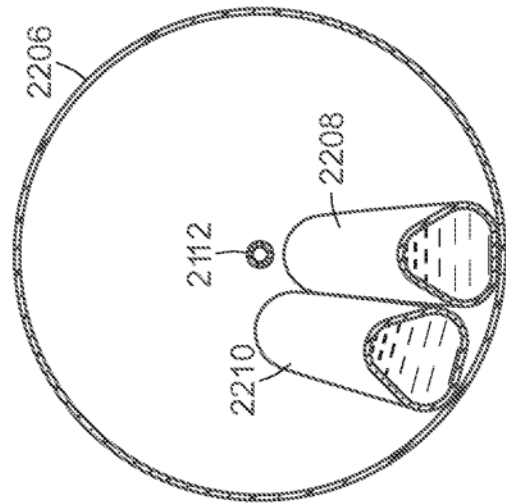
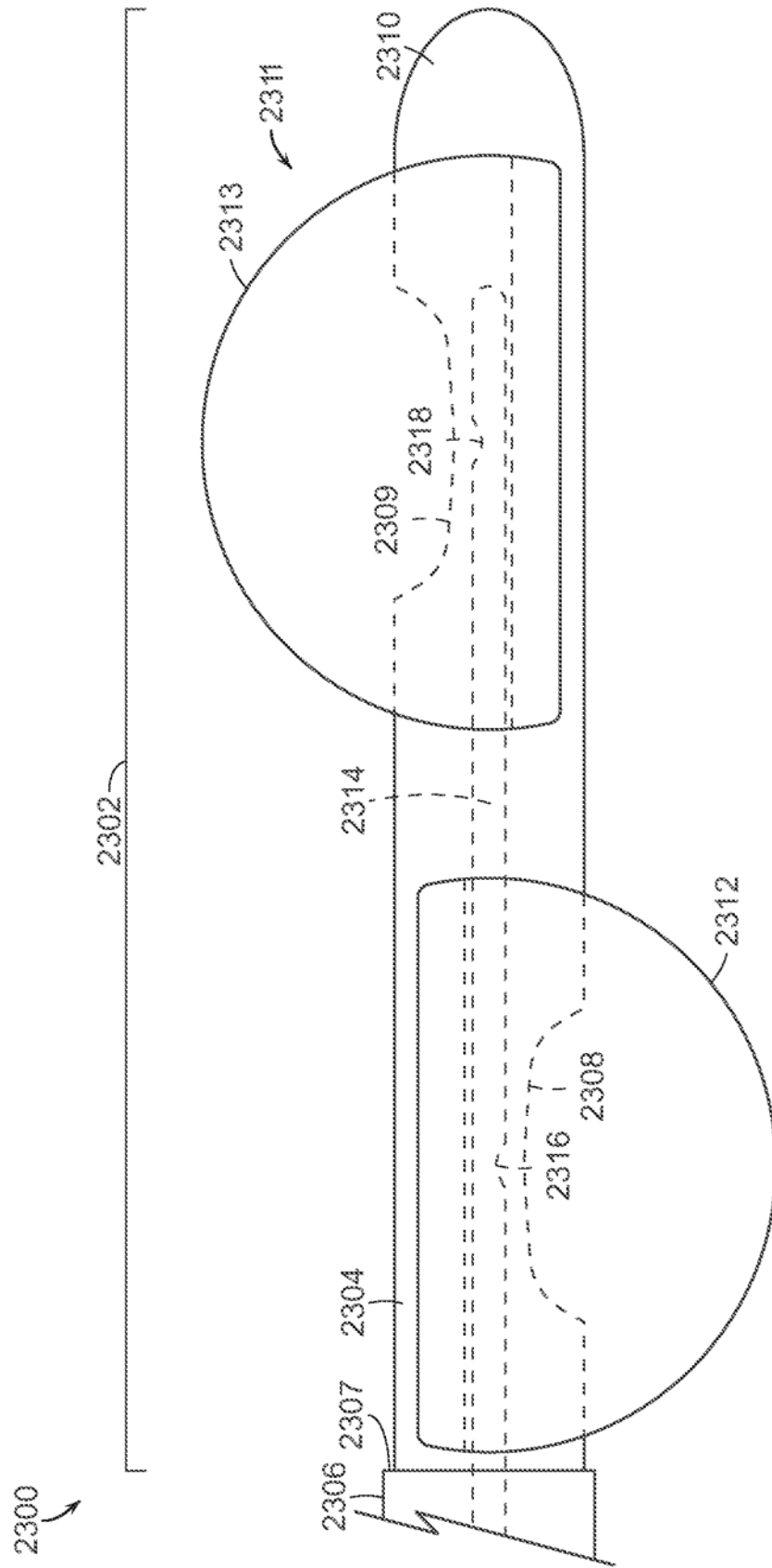


Figura 23A



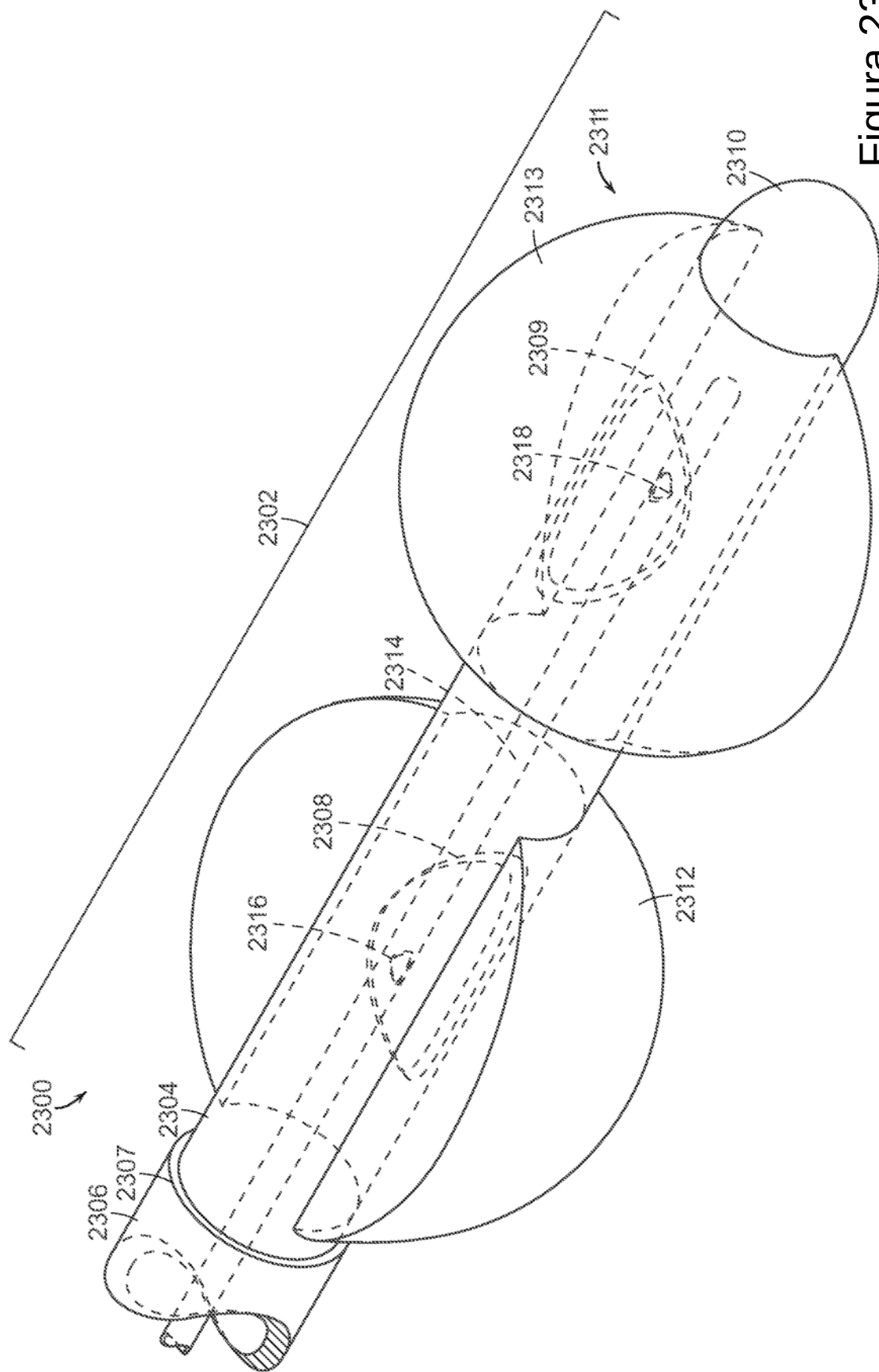
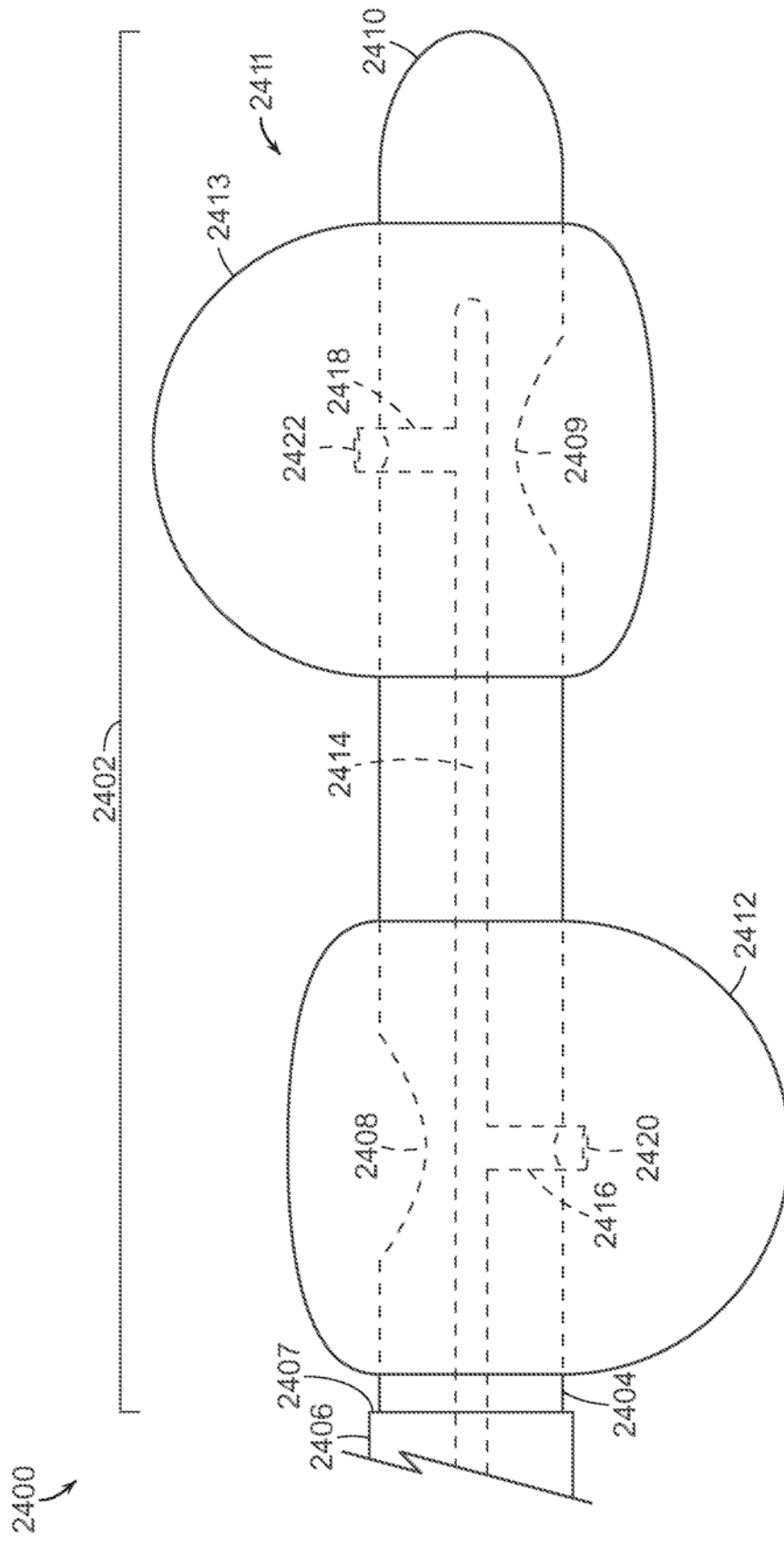


Figura 24A



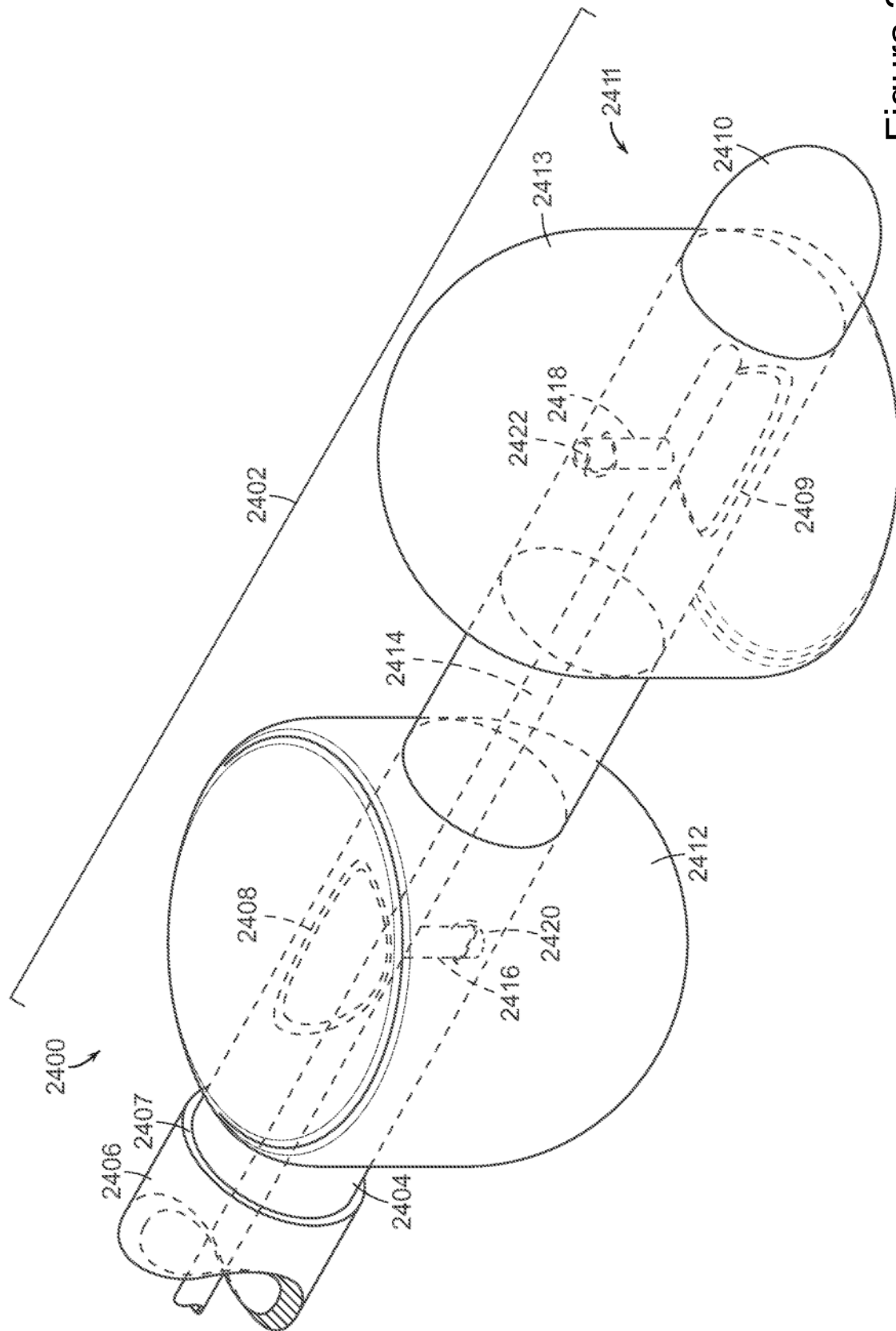


Figura 24B

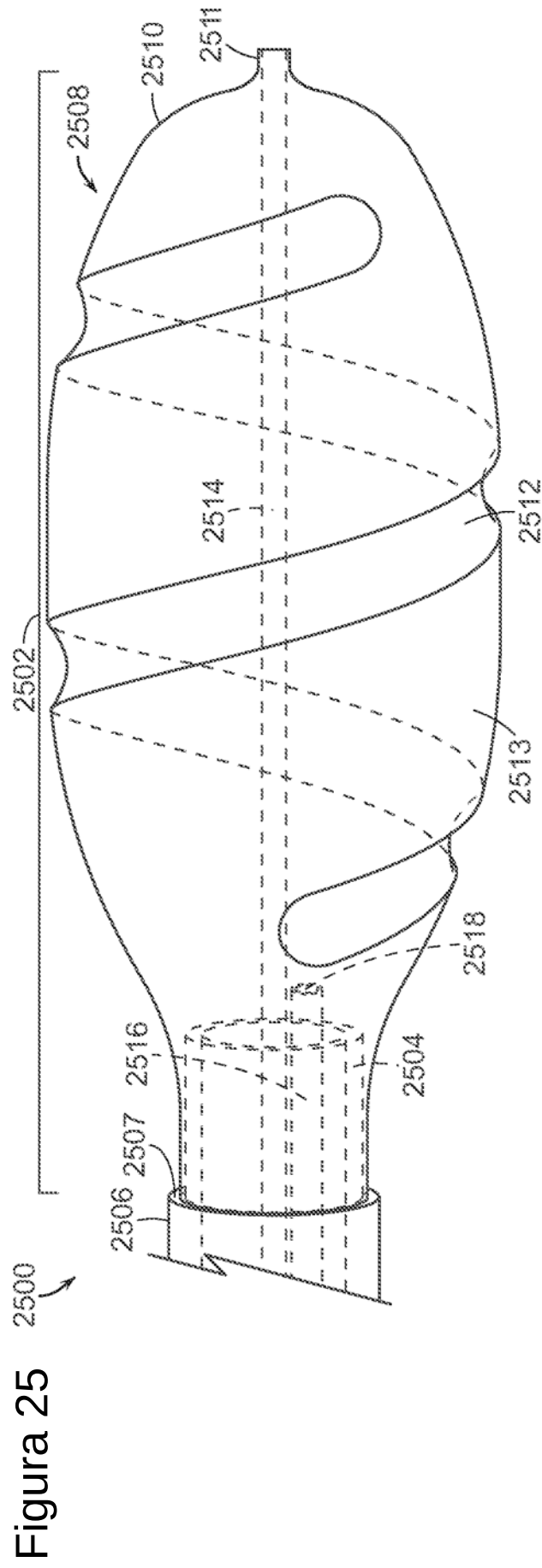
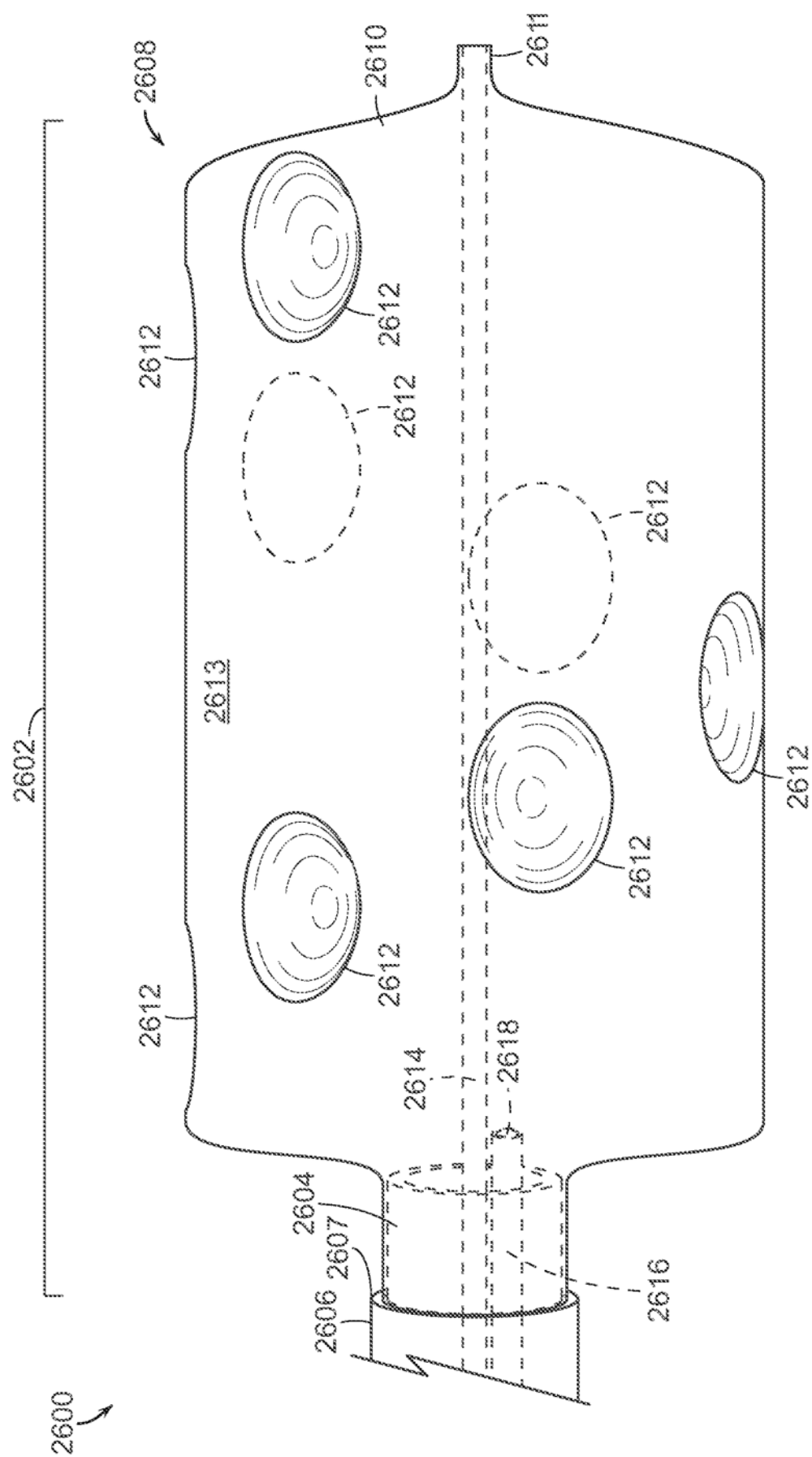


Figura 26



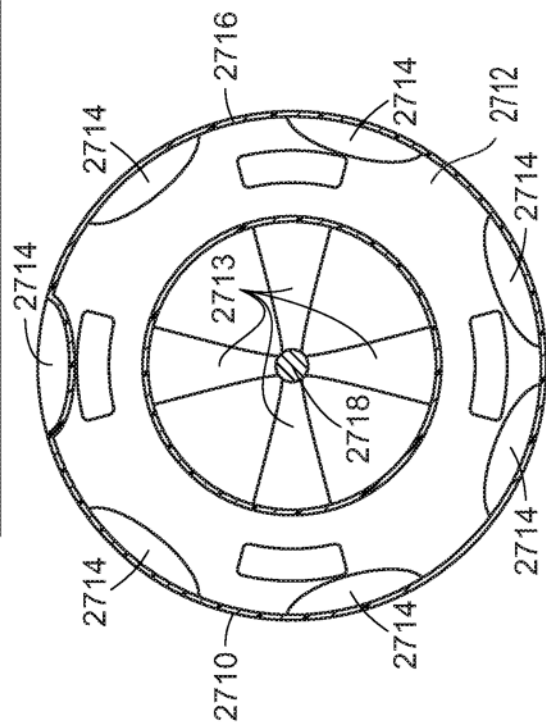
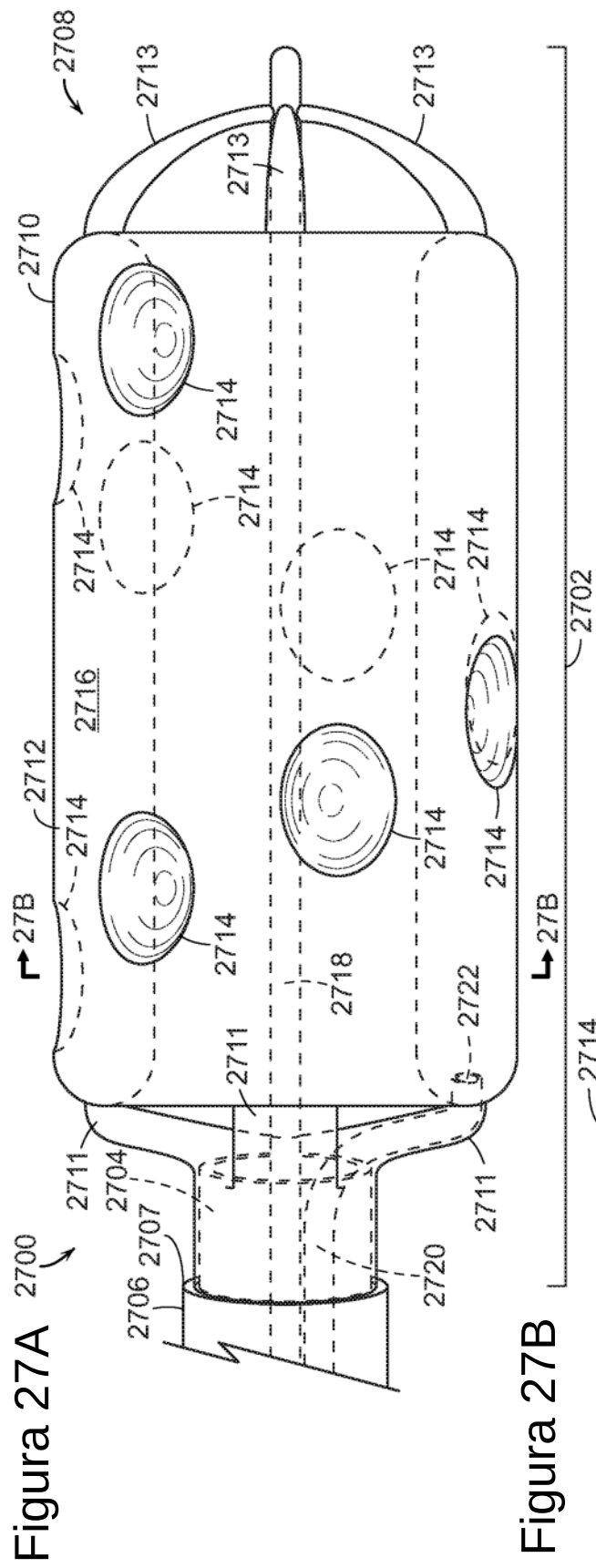


Figura 27C

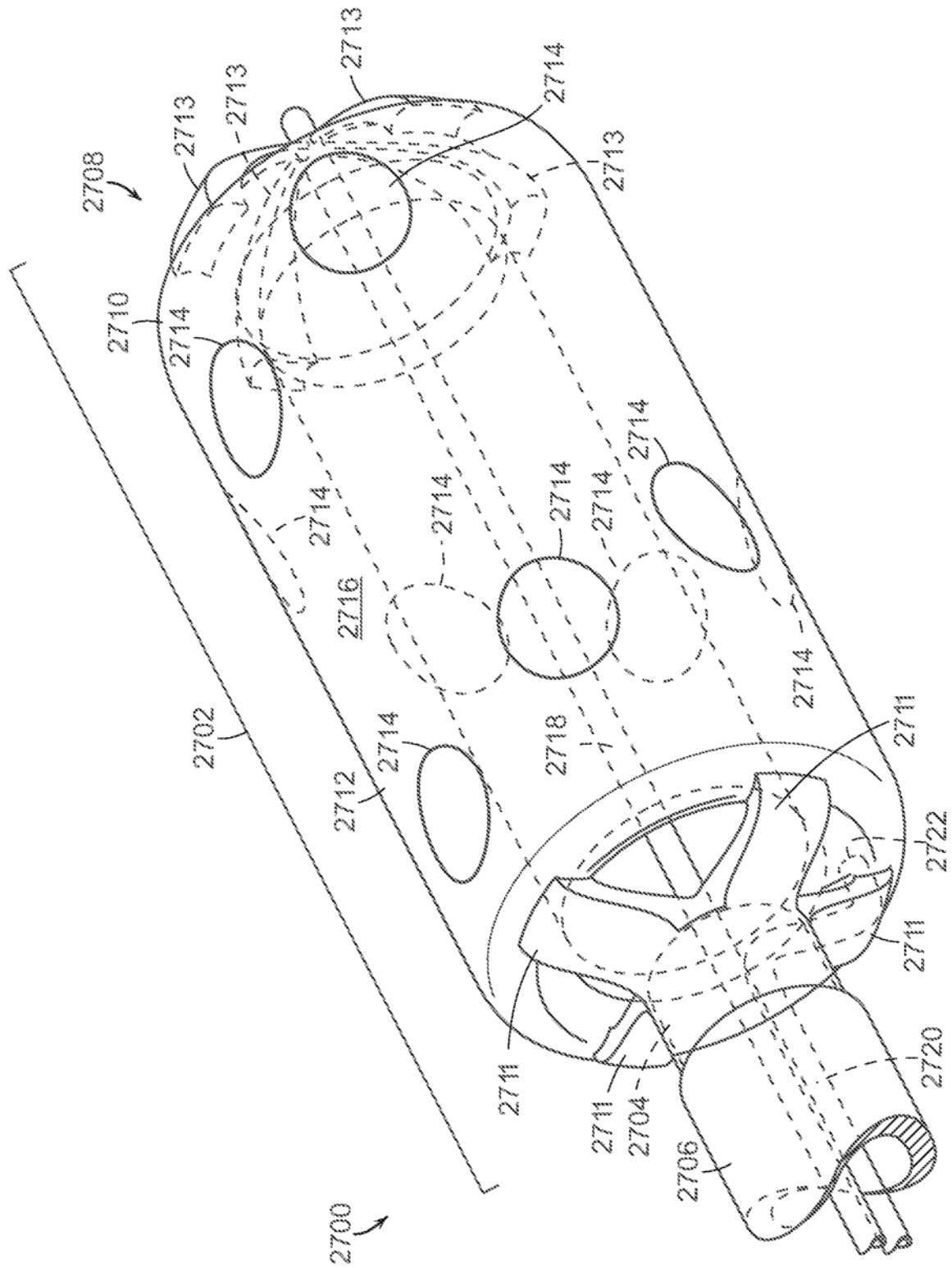


Figura 28

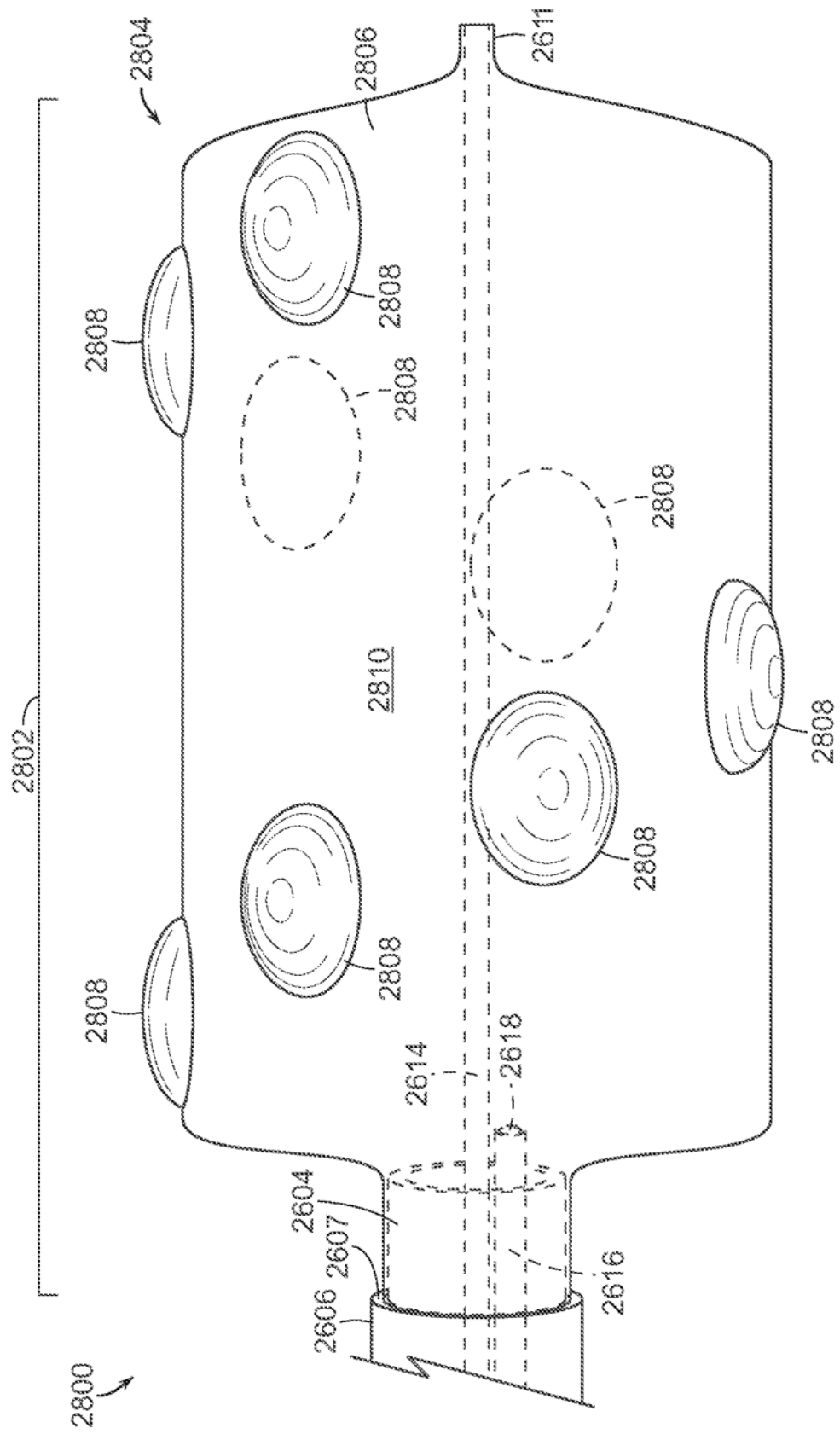


Figura 29

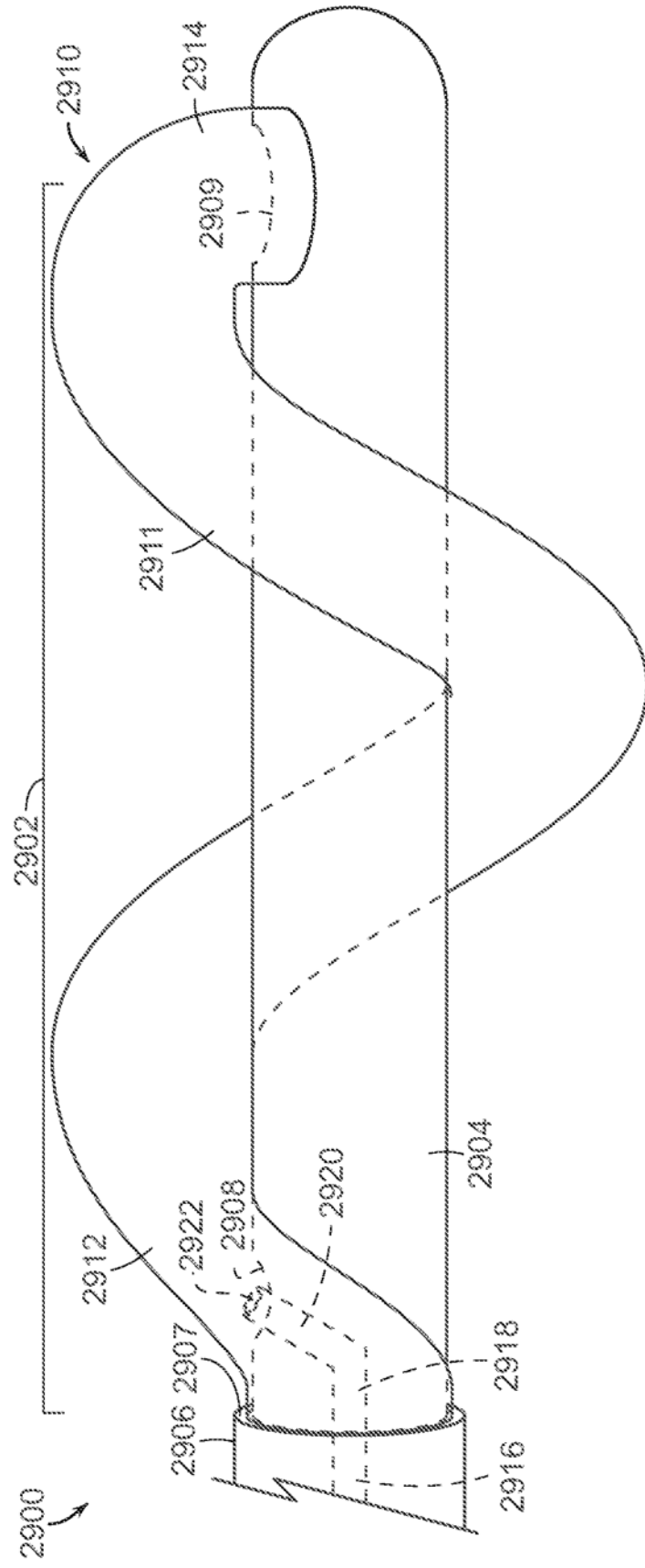


Figura 30

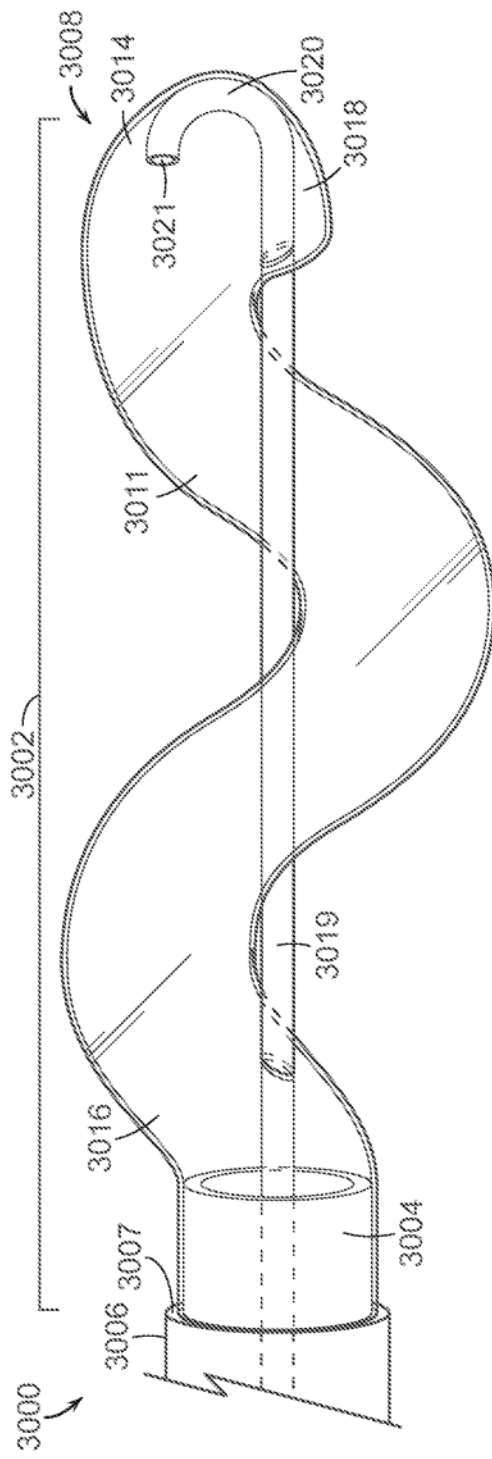


Figura 31

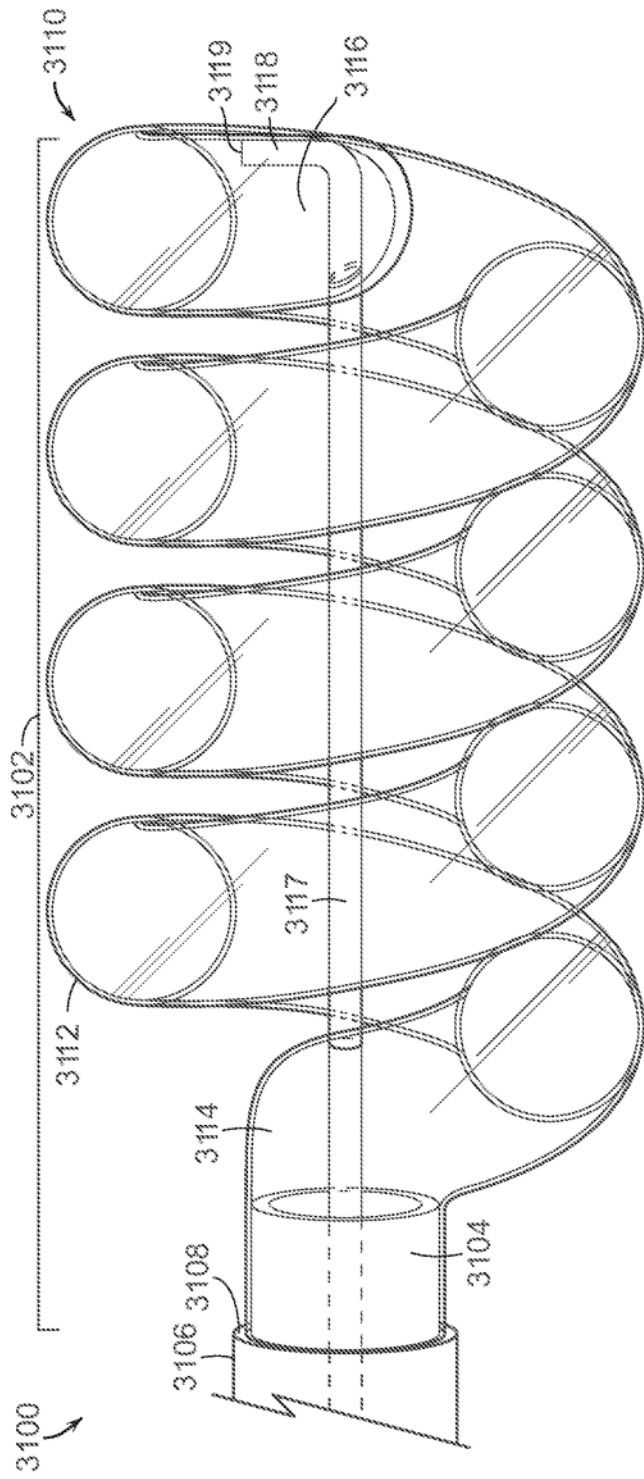


Figura 32A

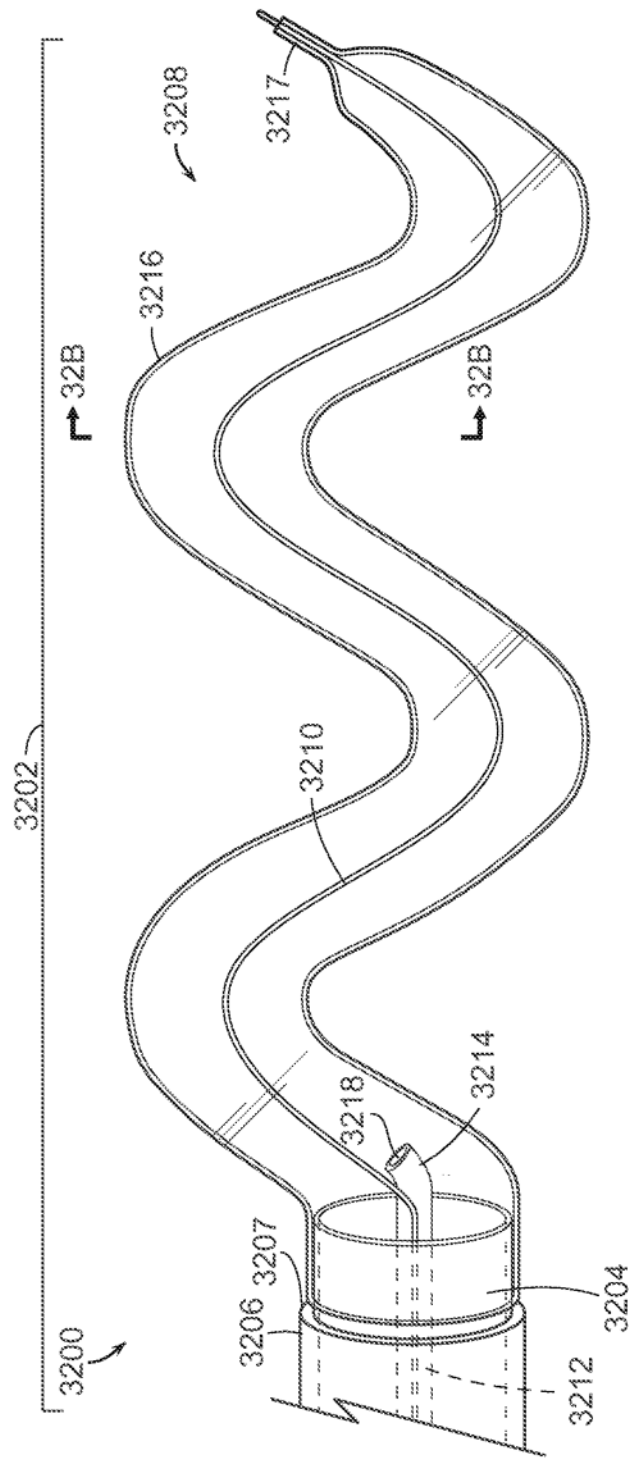
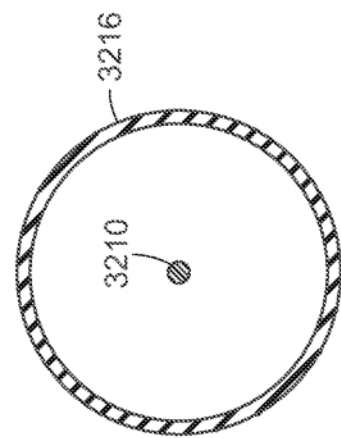


Figura 32B



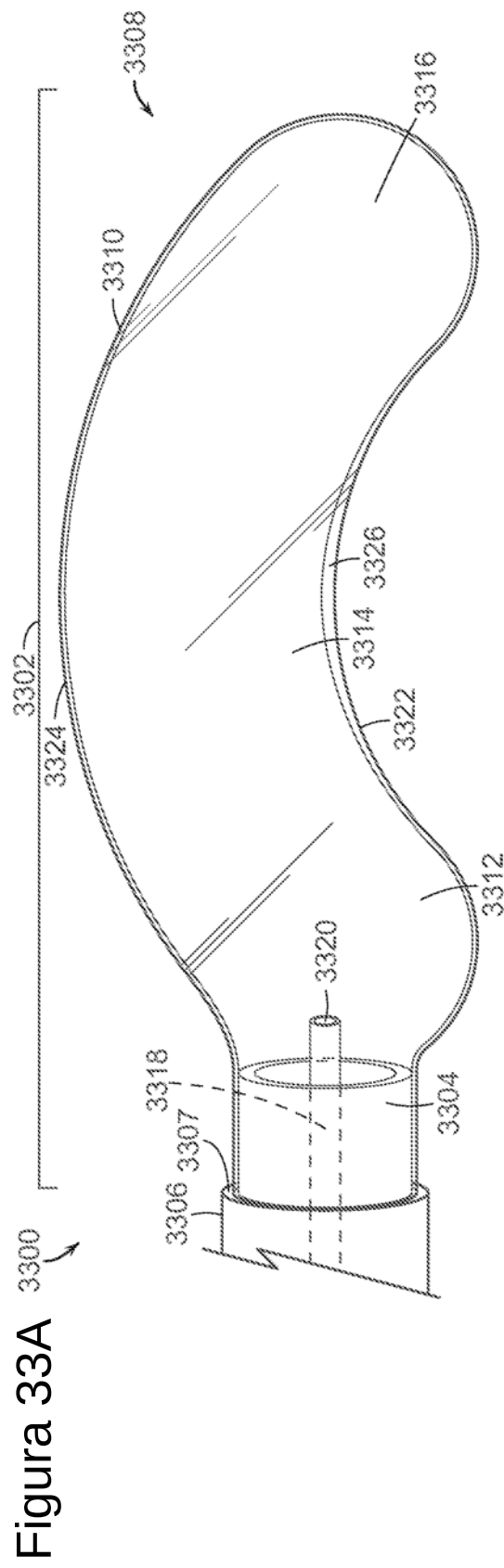


Figura 33C

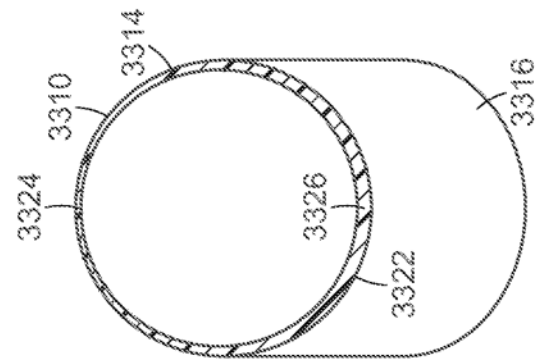


Figura 33B

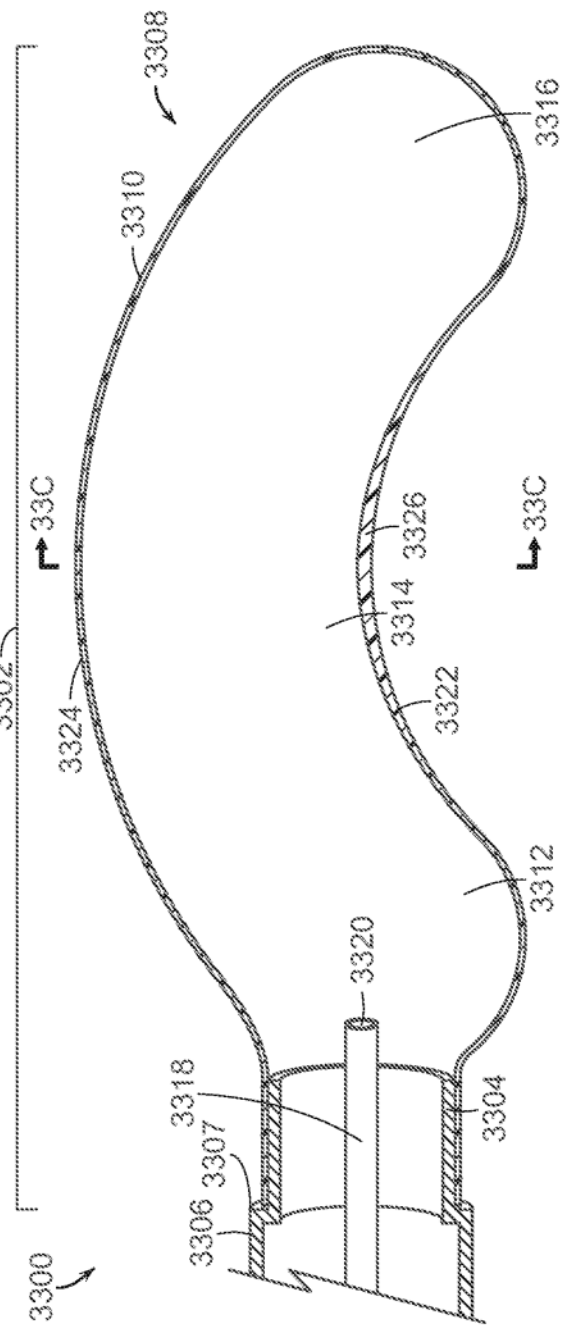


Figura 33D

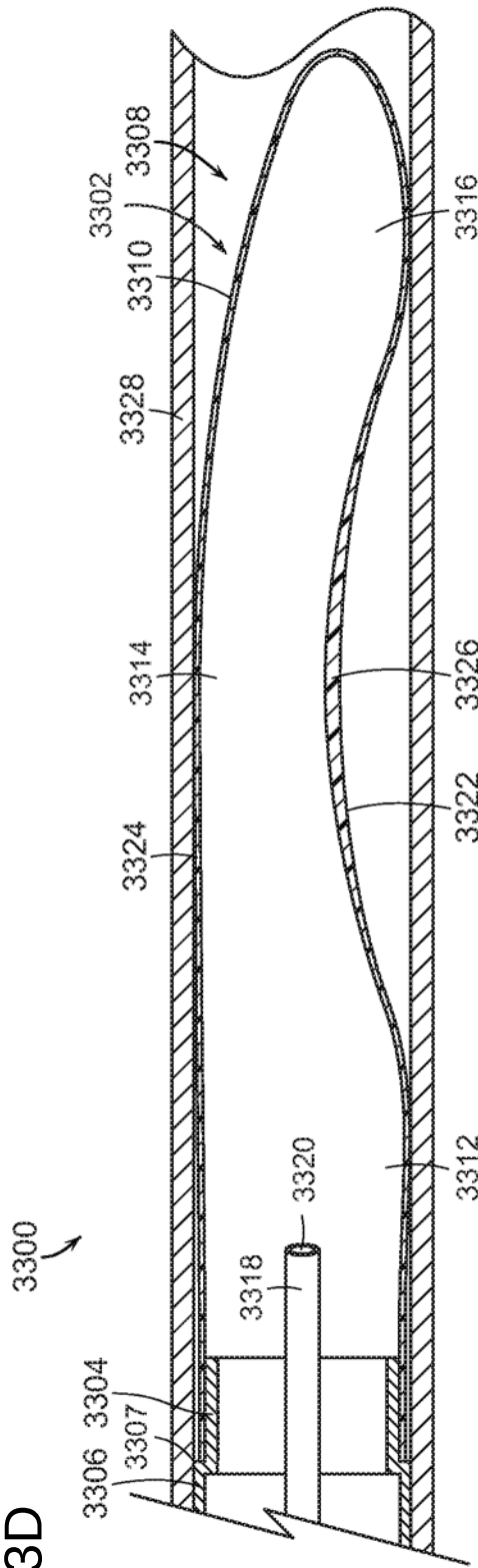
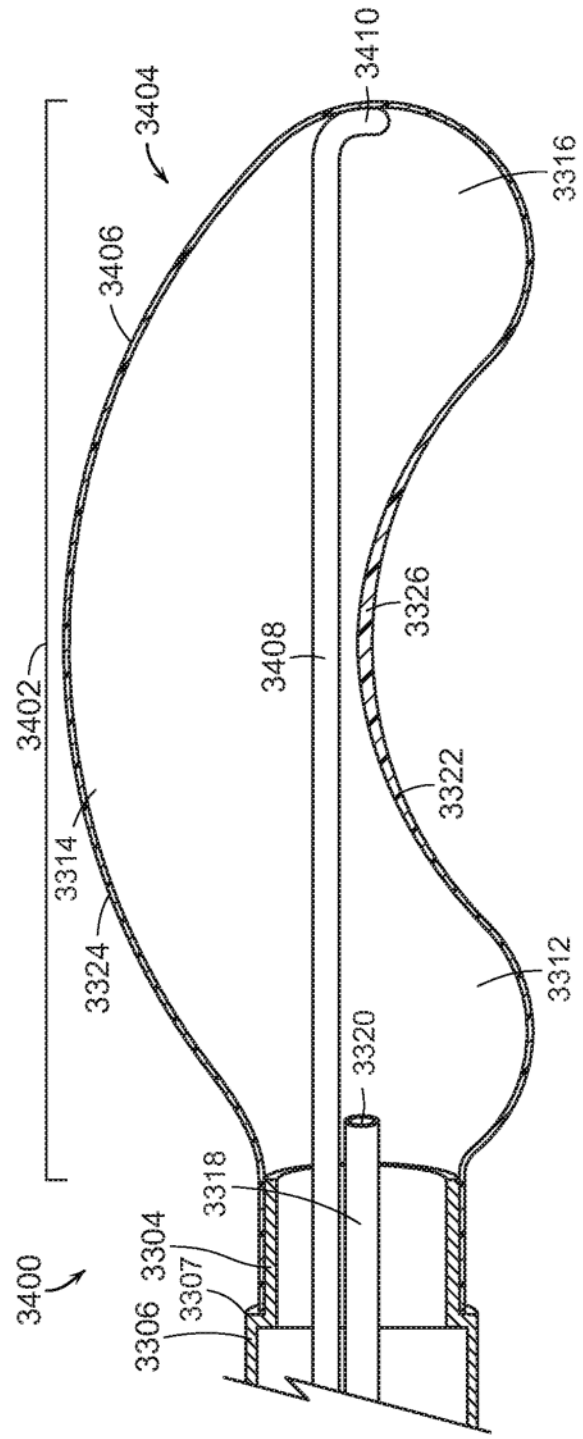
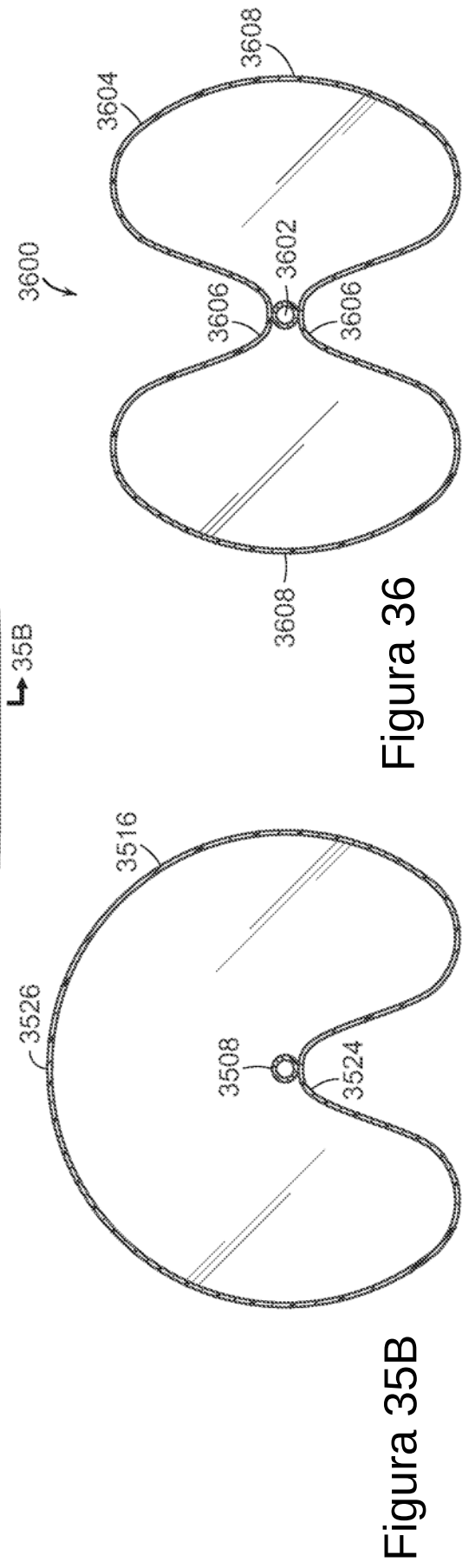
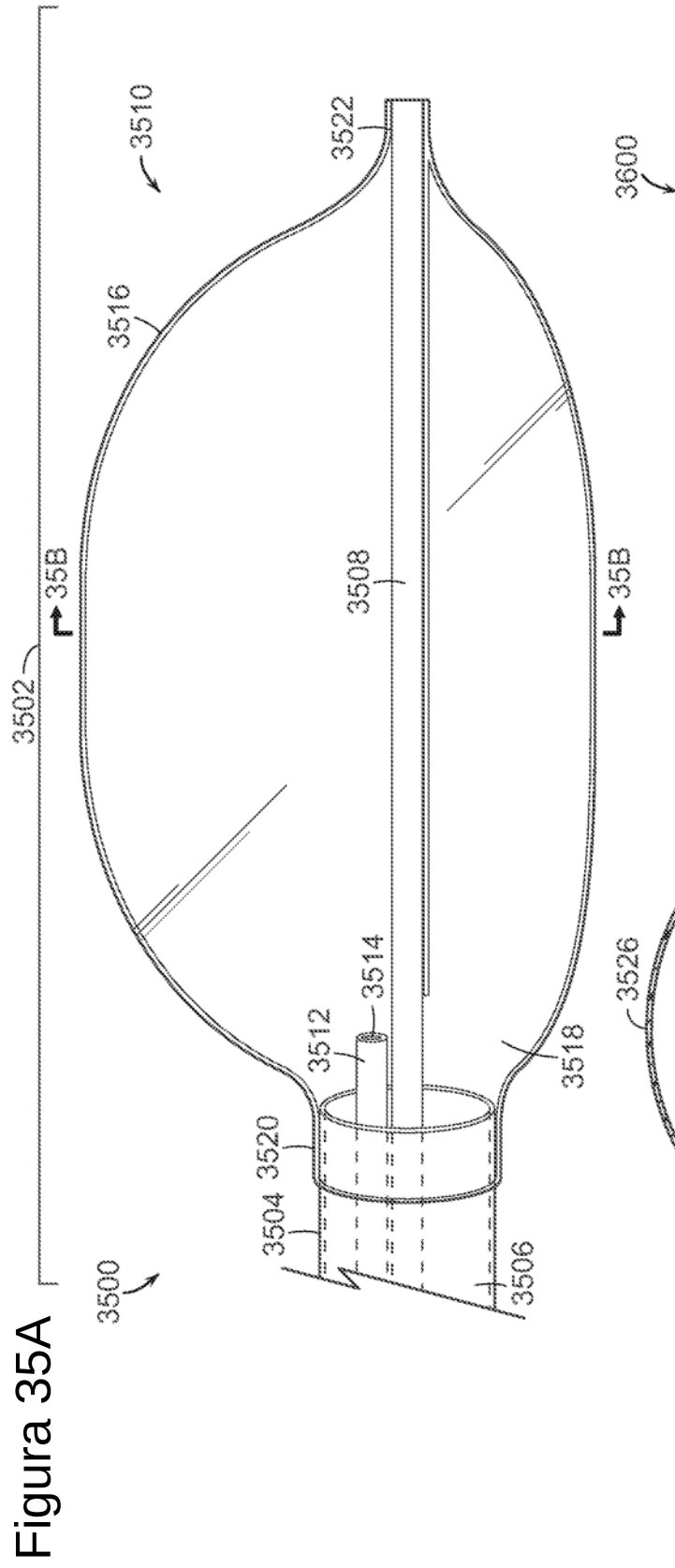


Figura 34





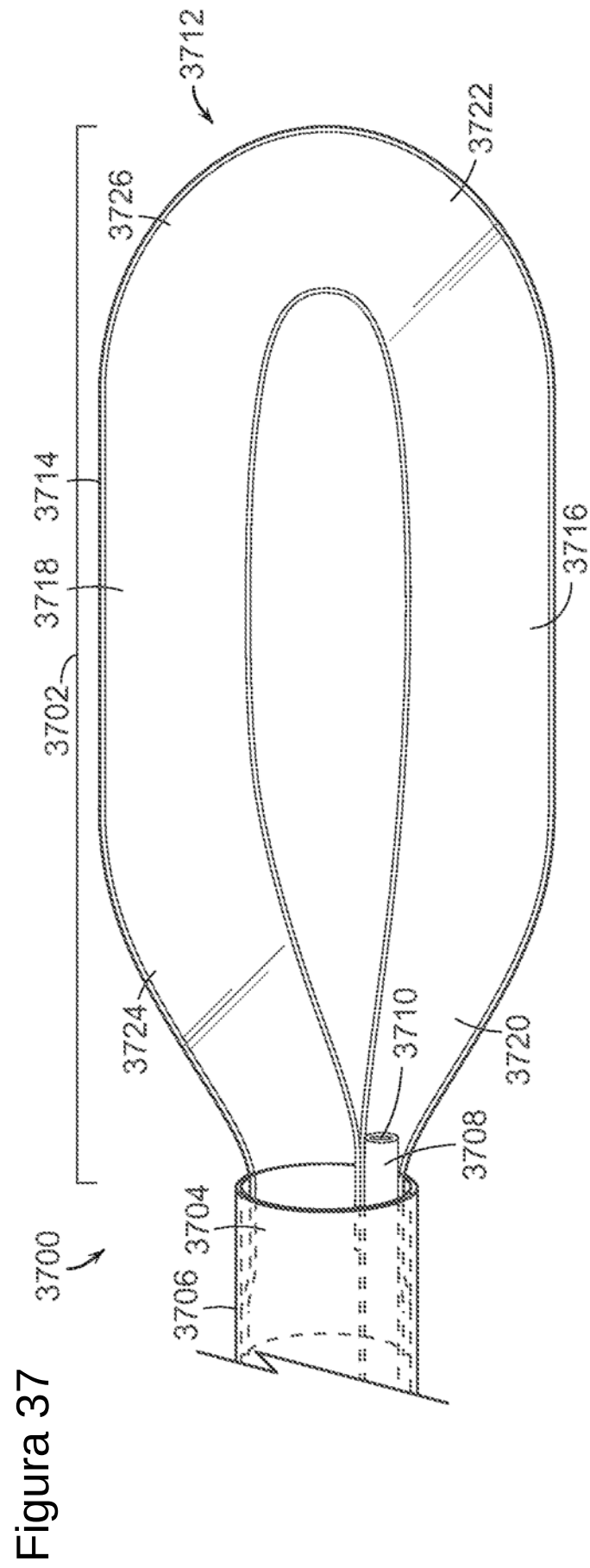
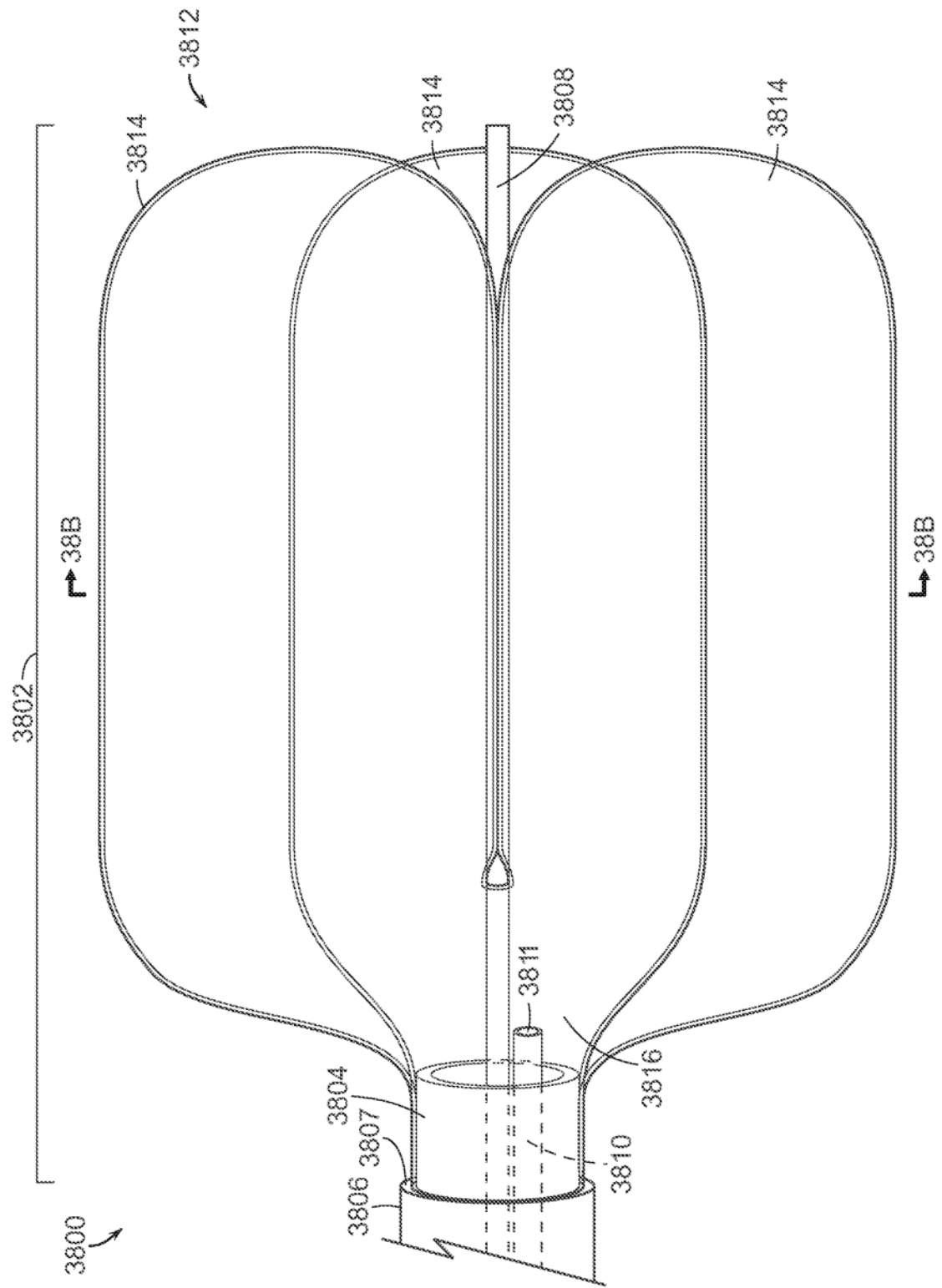


Figura 38A



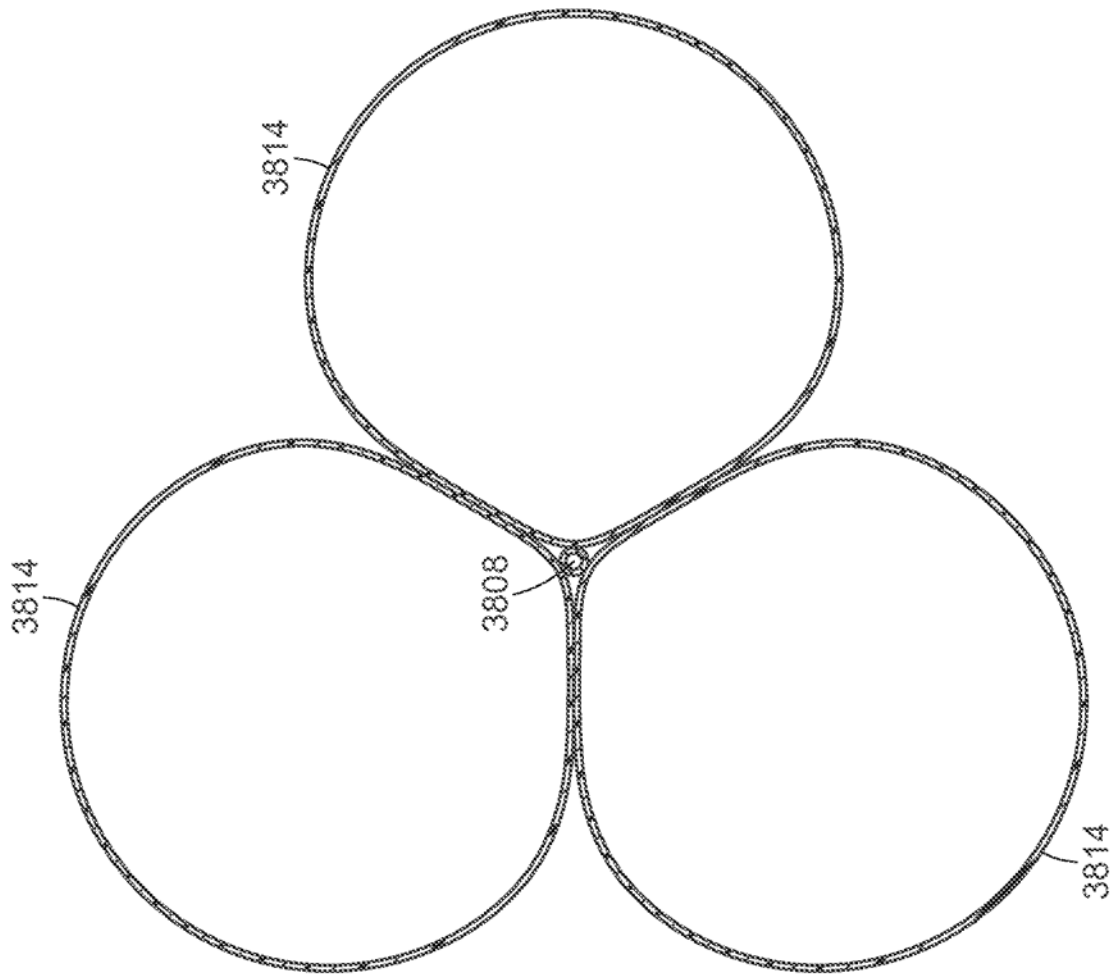


Figura 38B

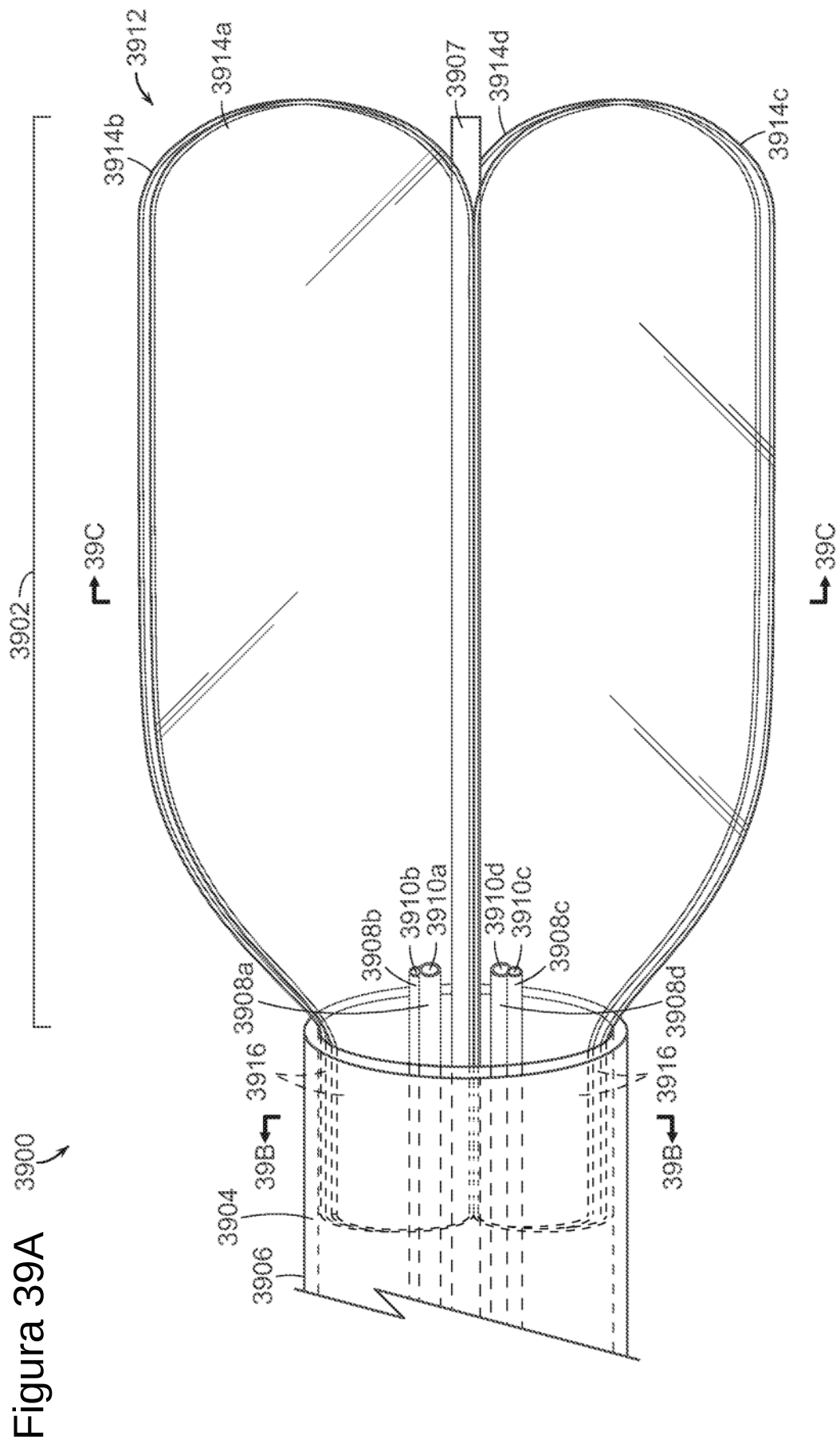


Figura 39C

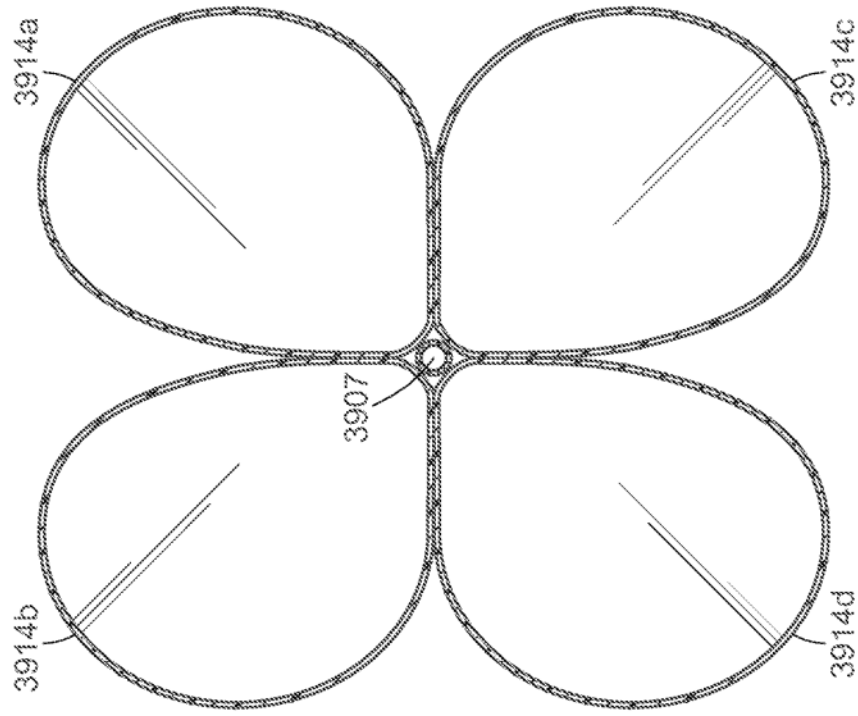


Figura 39B

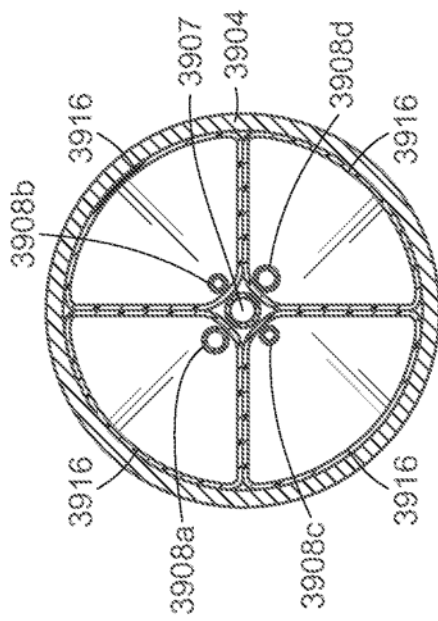


Figura 40

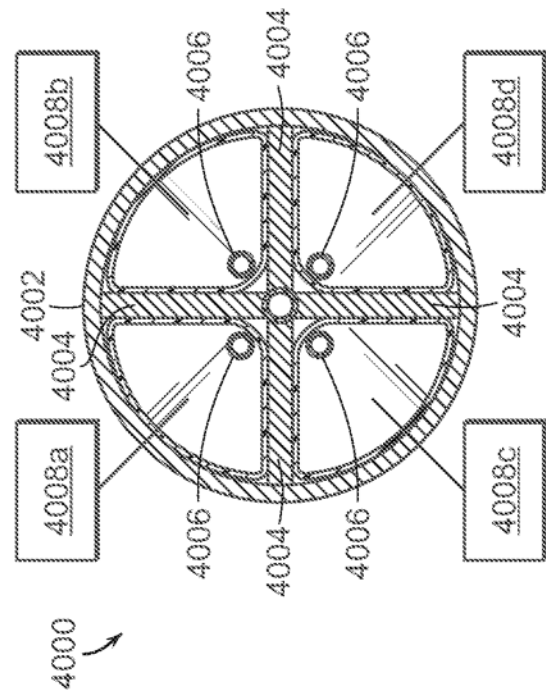


Figura 41

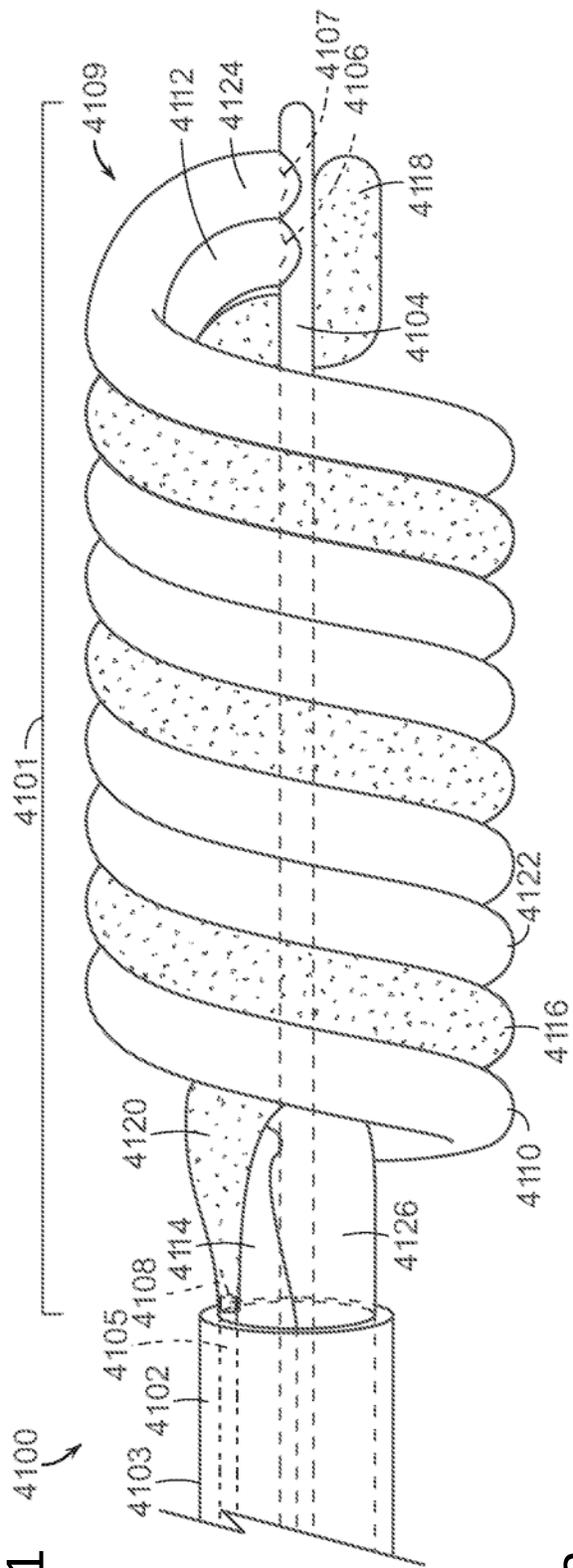
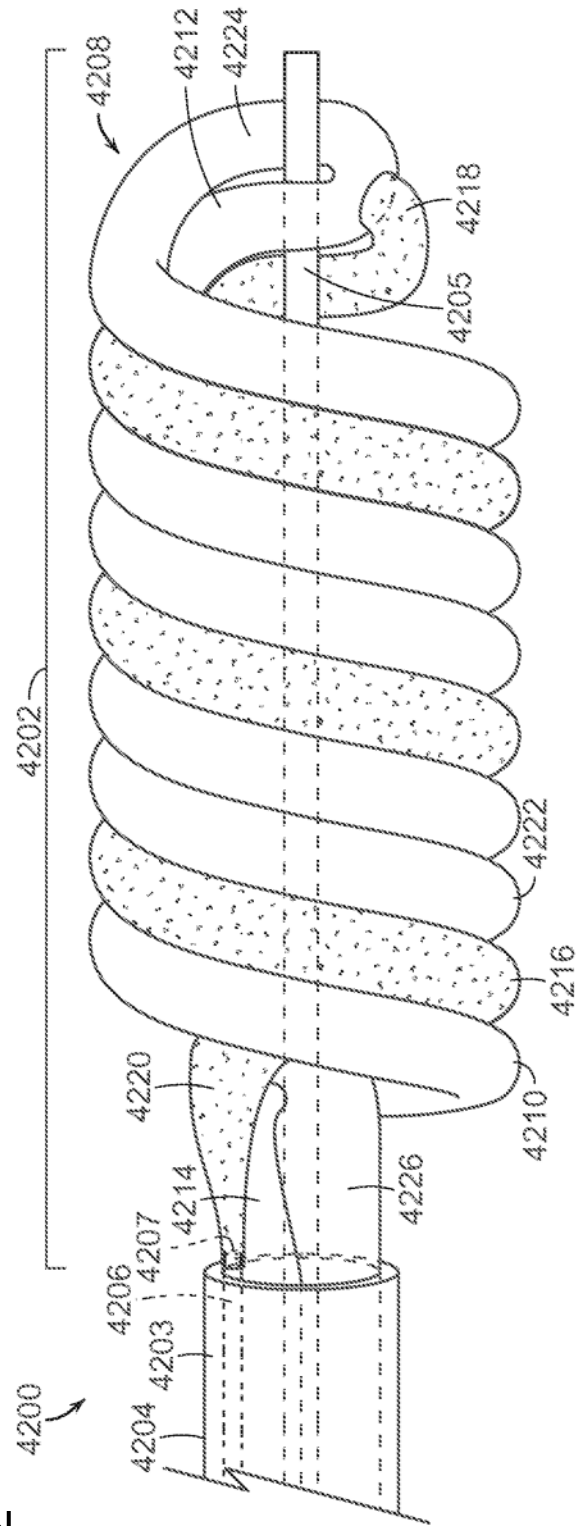


Figura 42



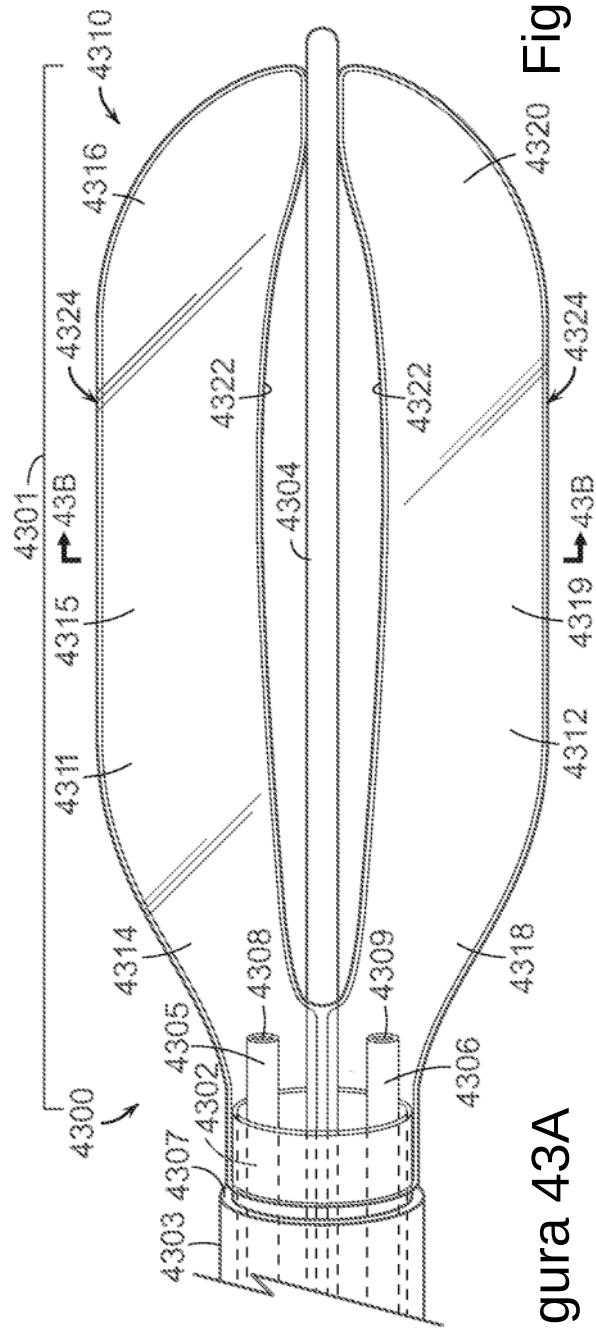


Figura 43A

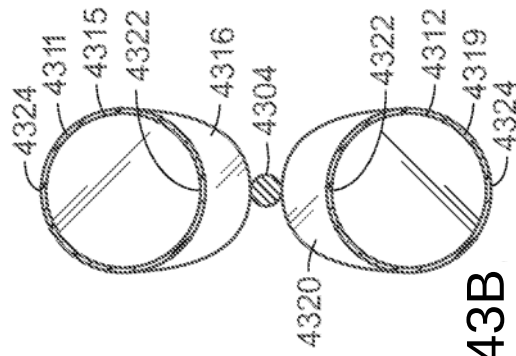


Figura 43B

Figura 43C

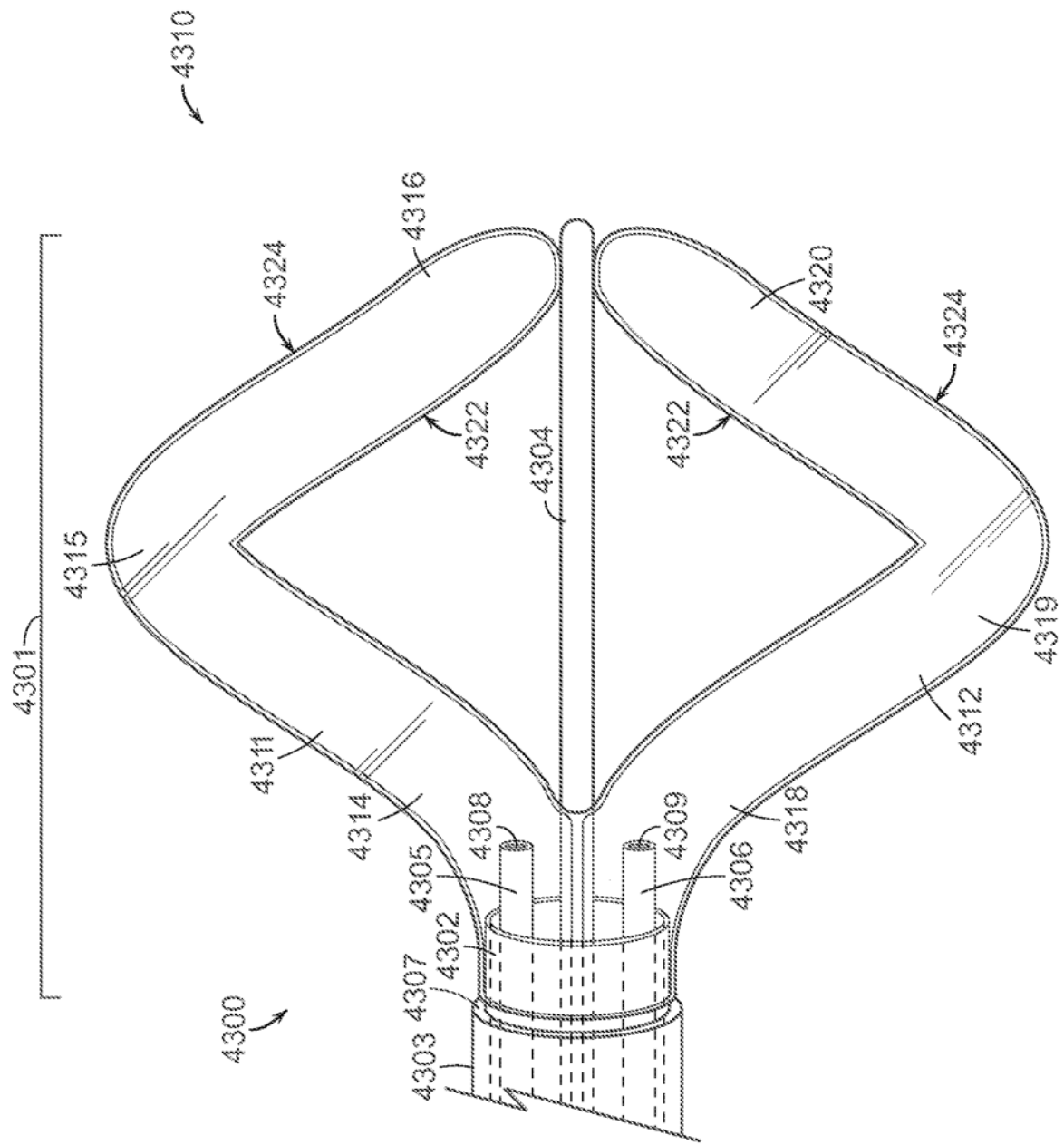


Figura 44A

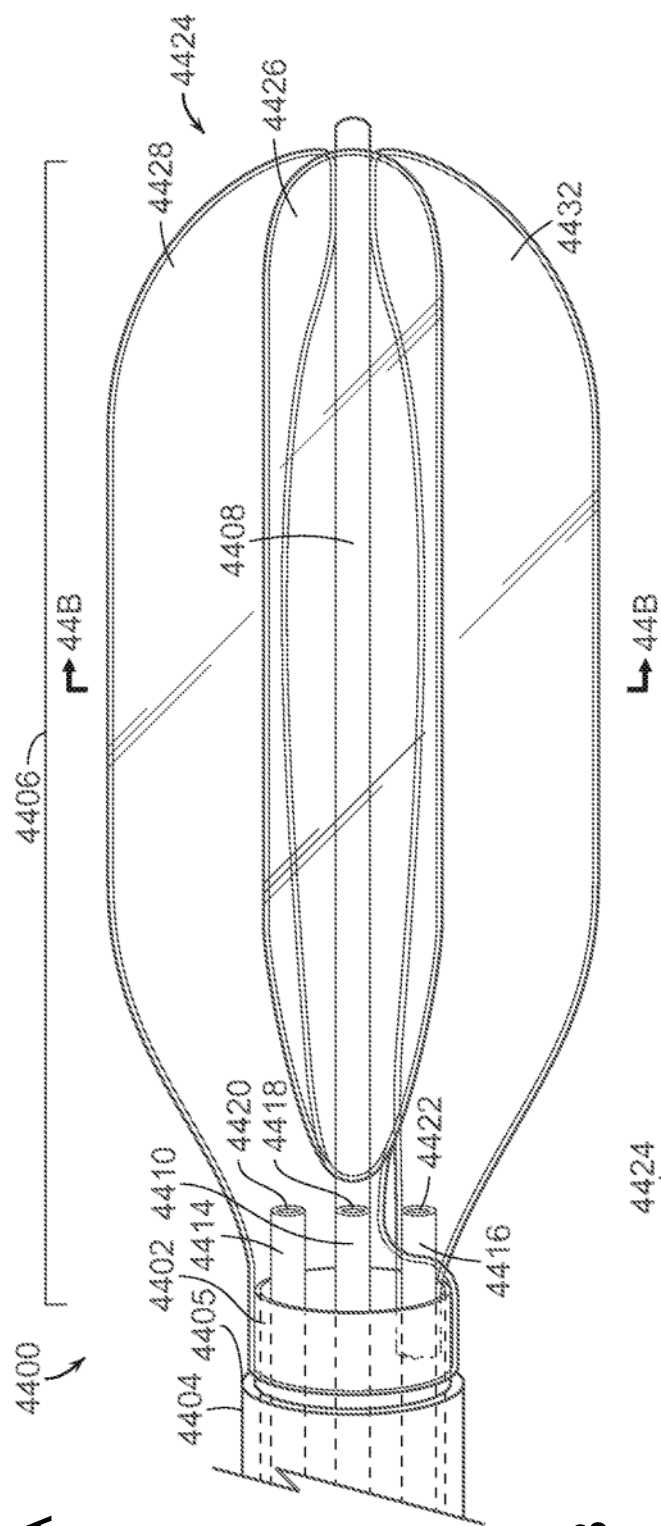


Figura 44B

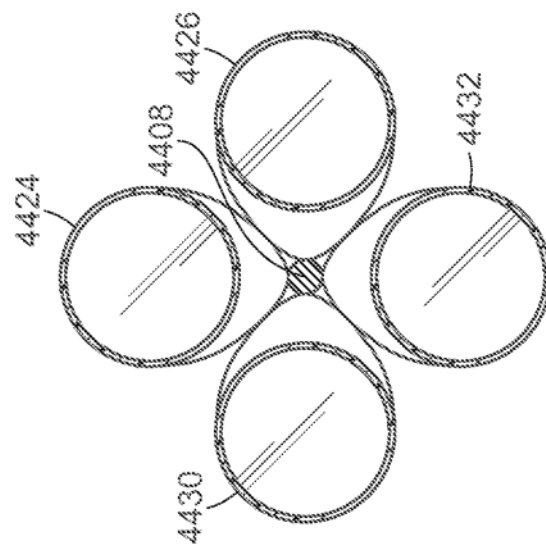


Figura 44C

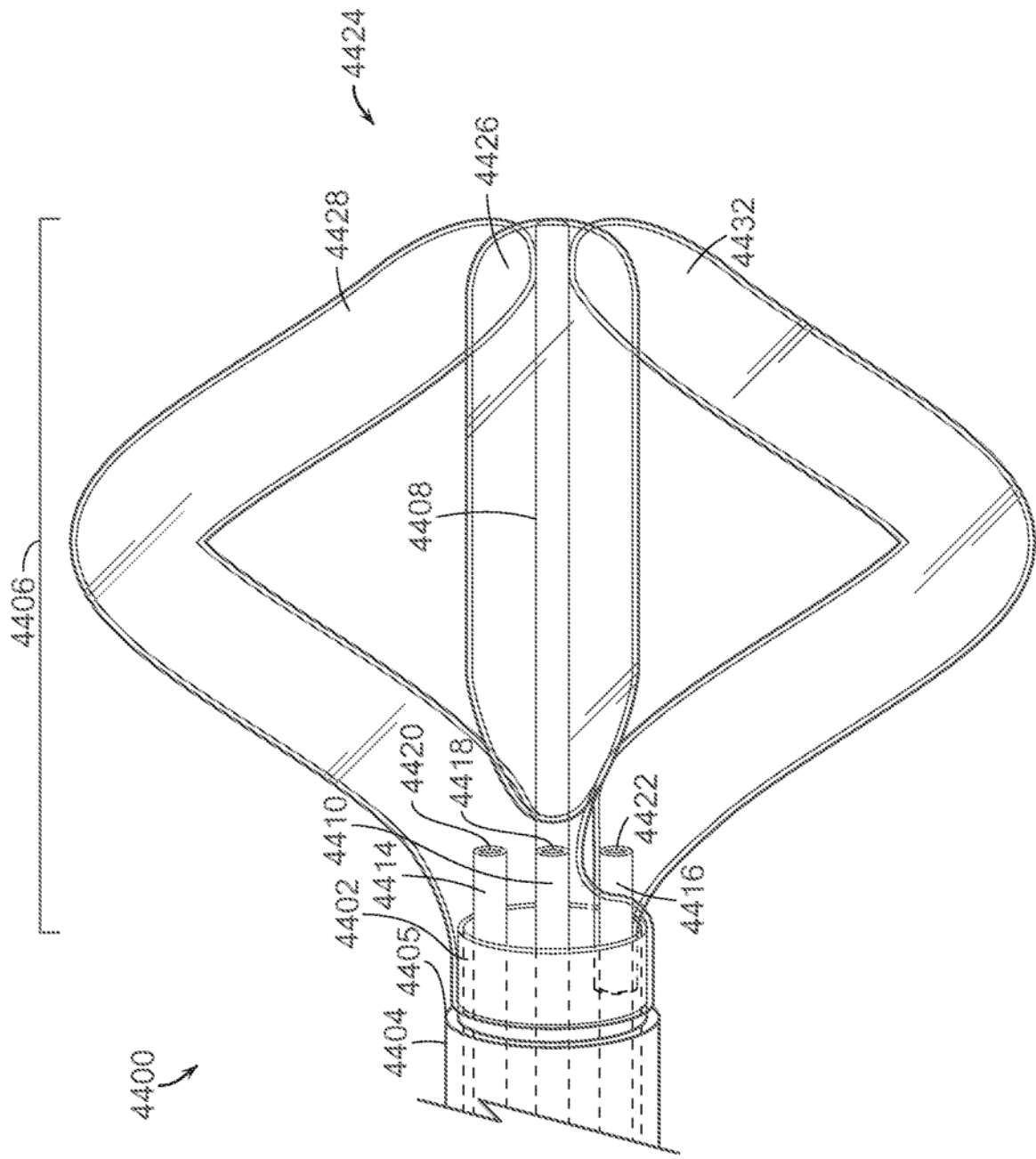
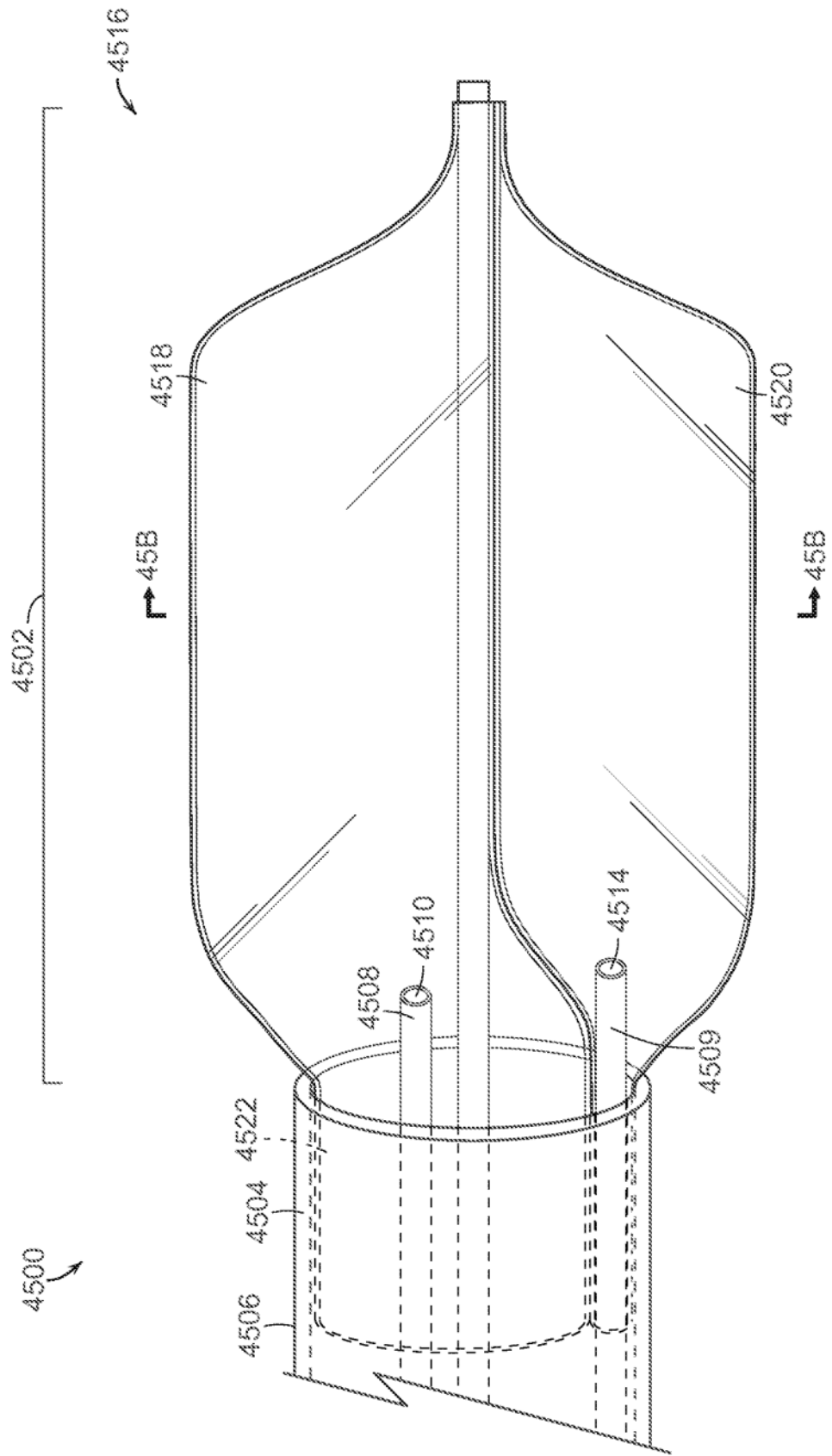


Figura 45A



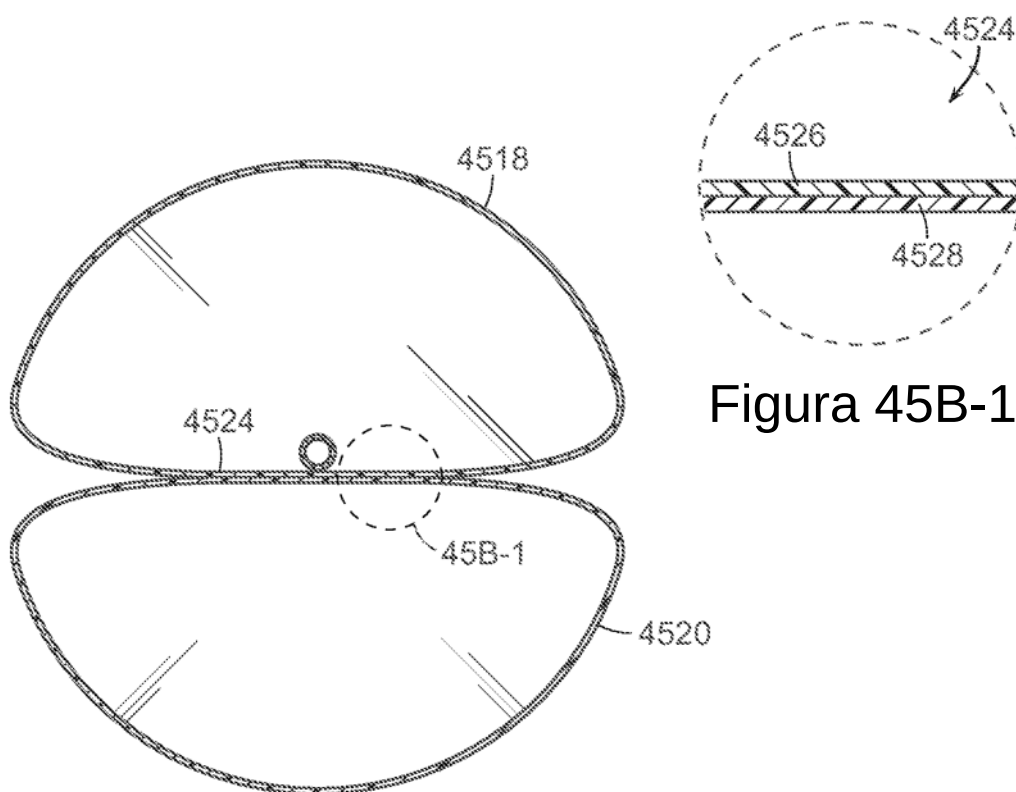


Figura 45B-1

Figura 45B

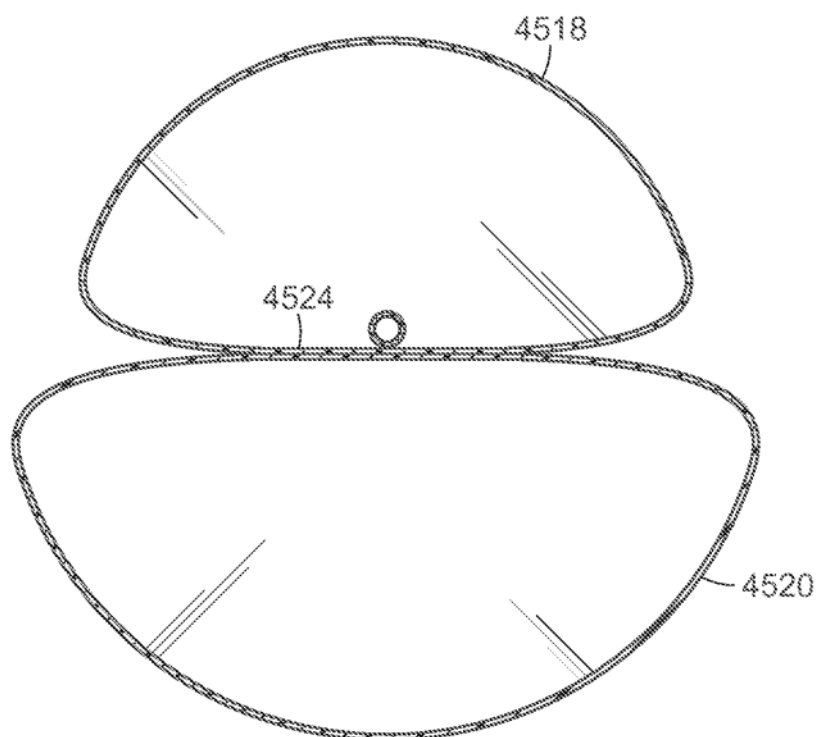


Figura 45C

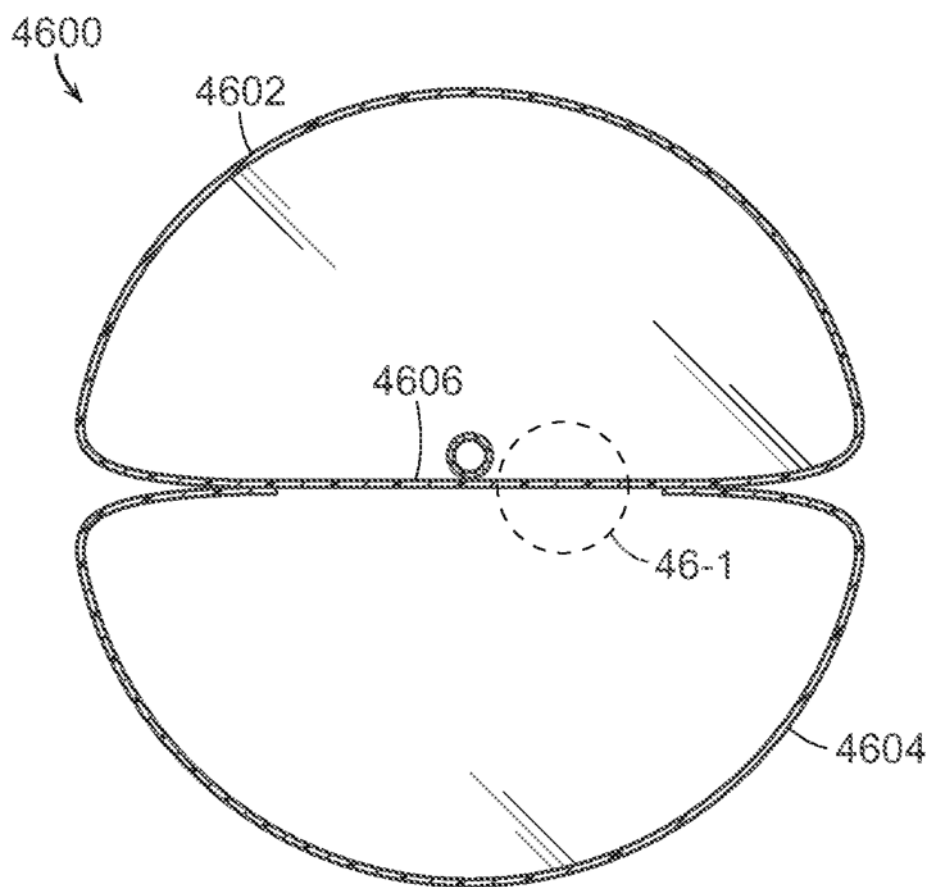


Figura 46

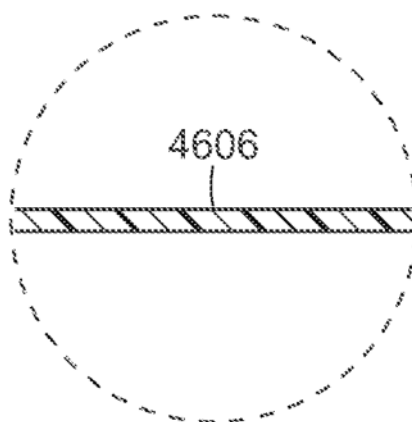
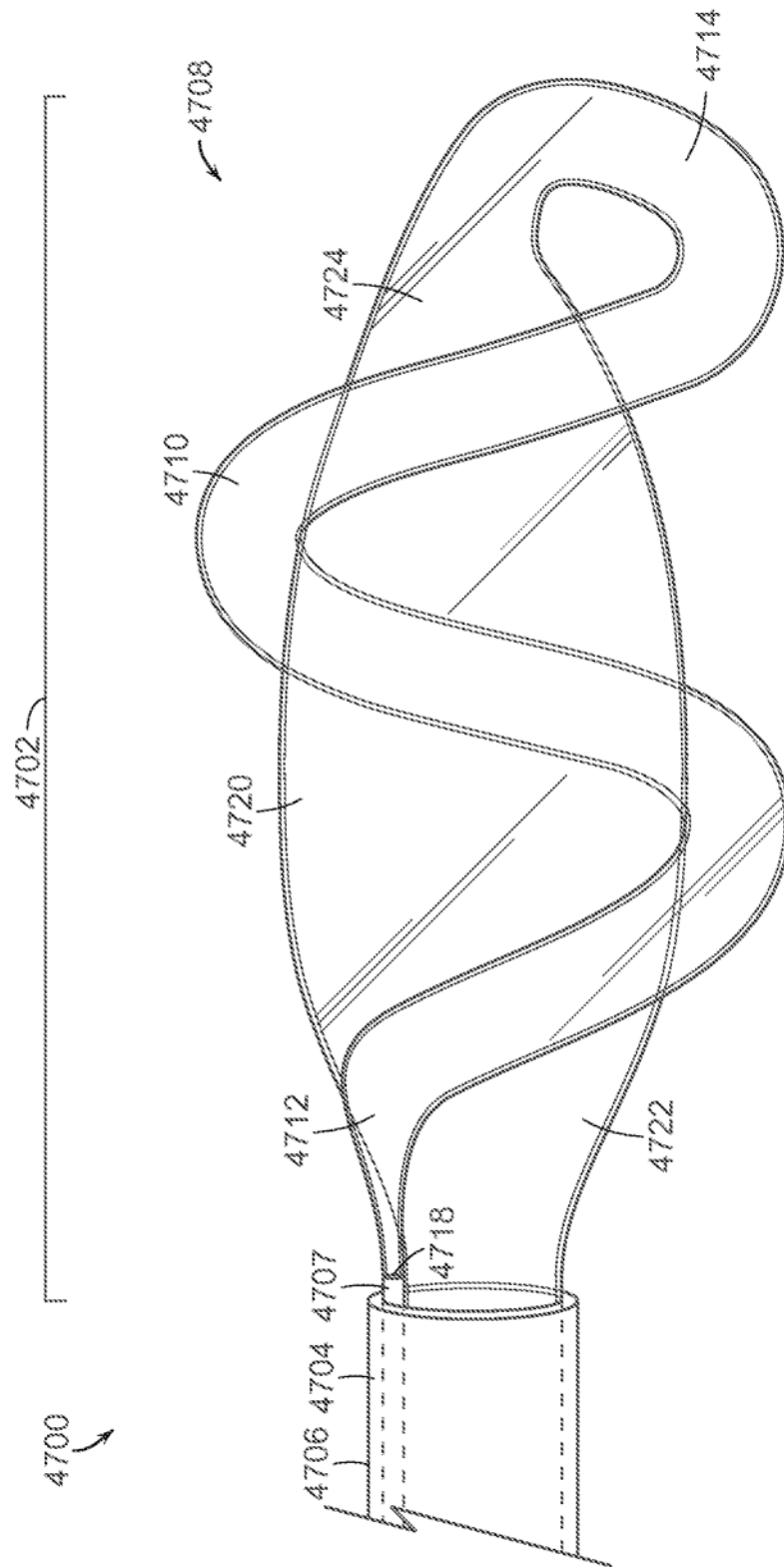


Figura 46-1

Figura 47



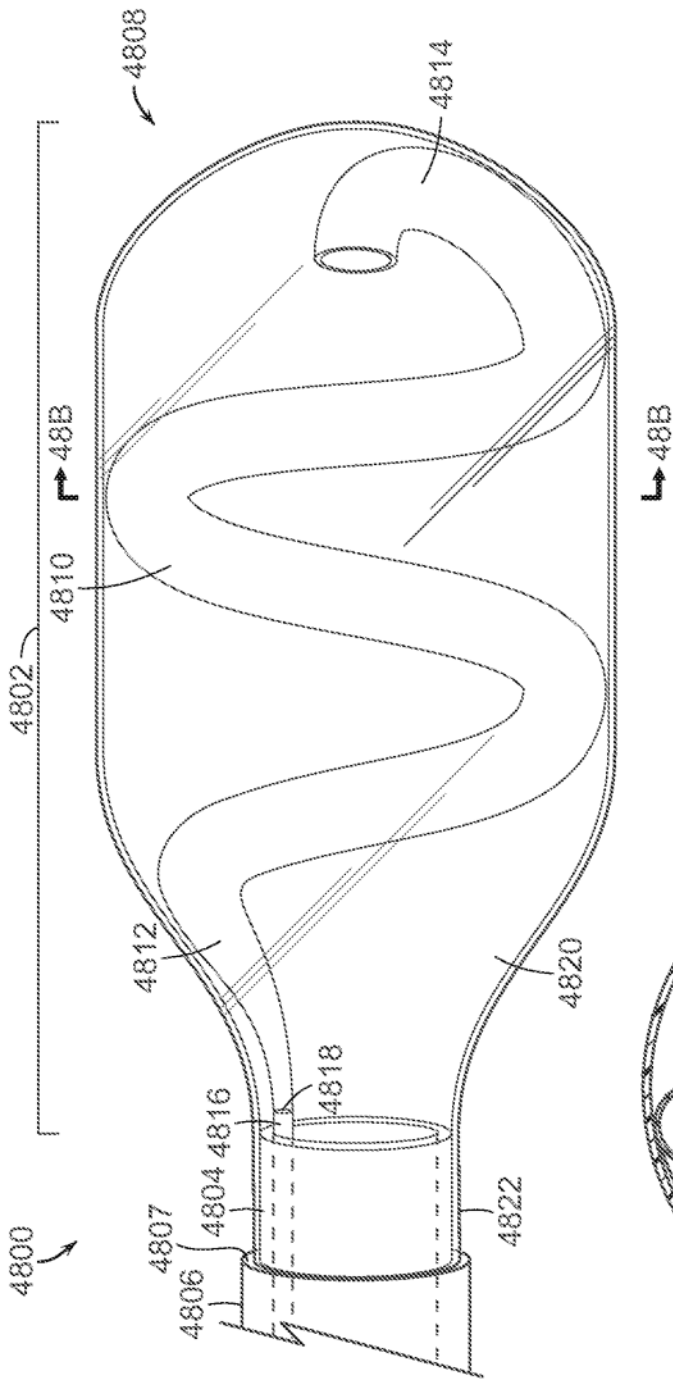


Figura 48A

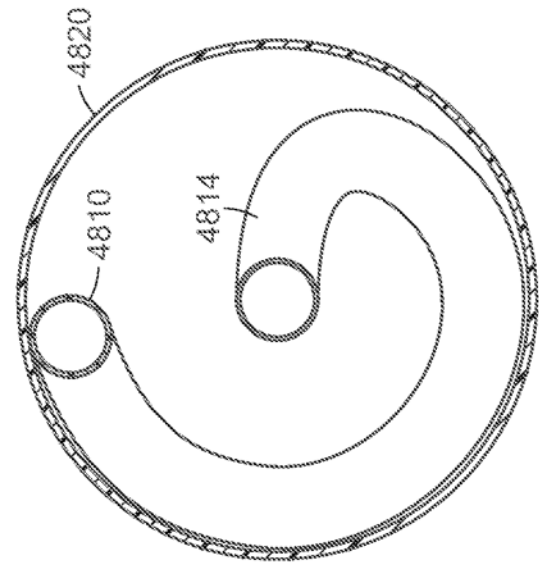
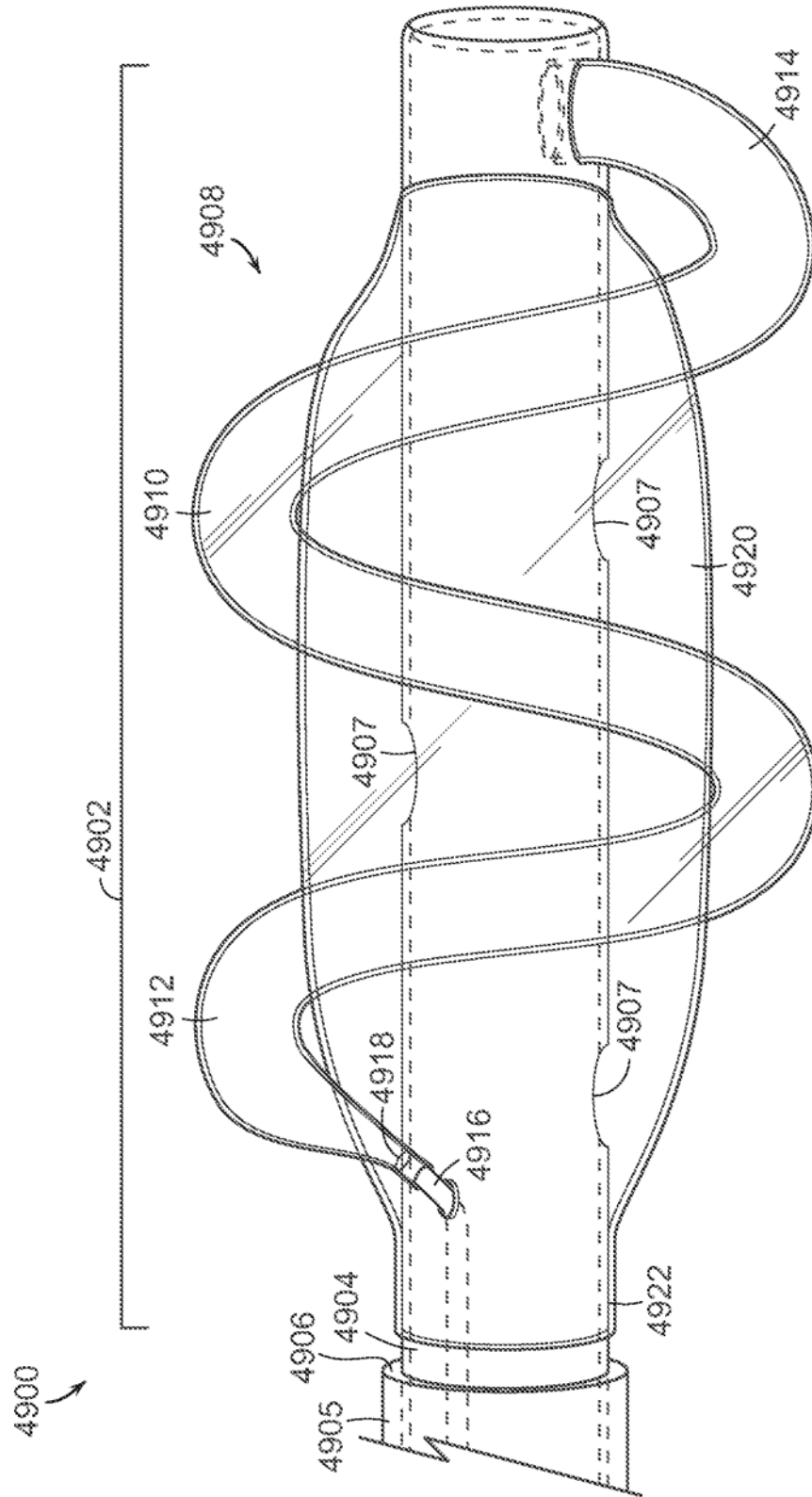


Figura 48B

Figura 49



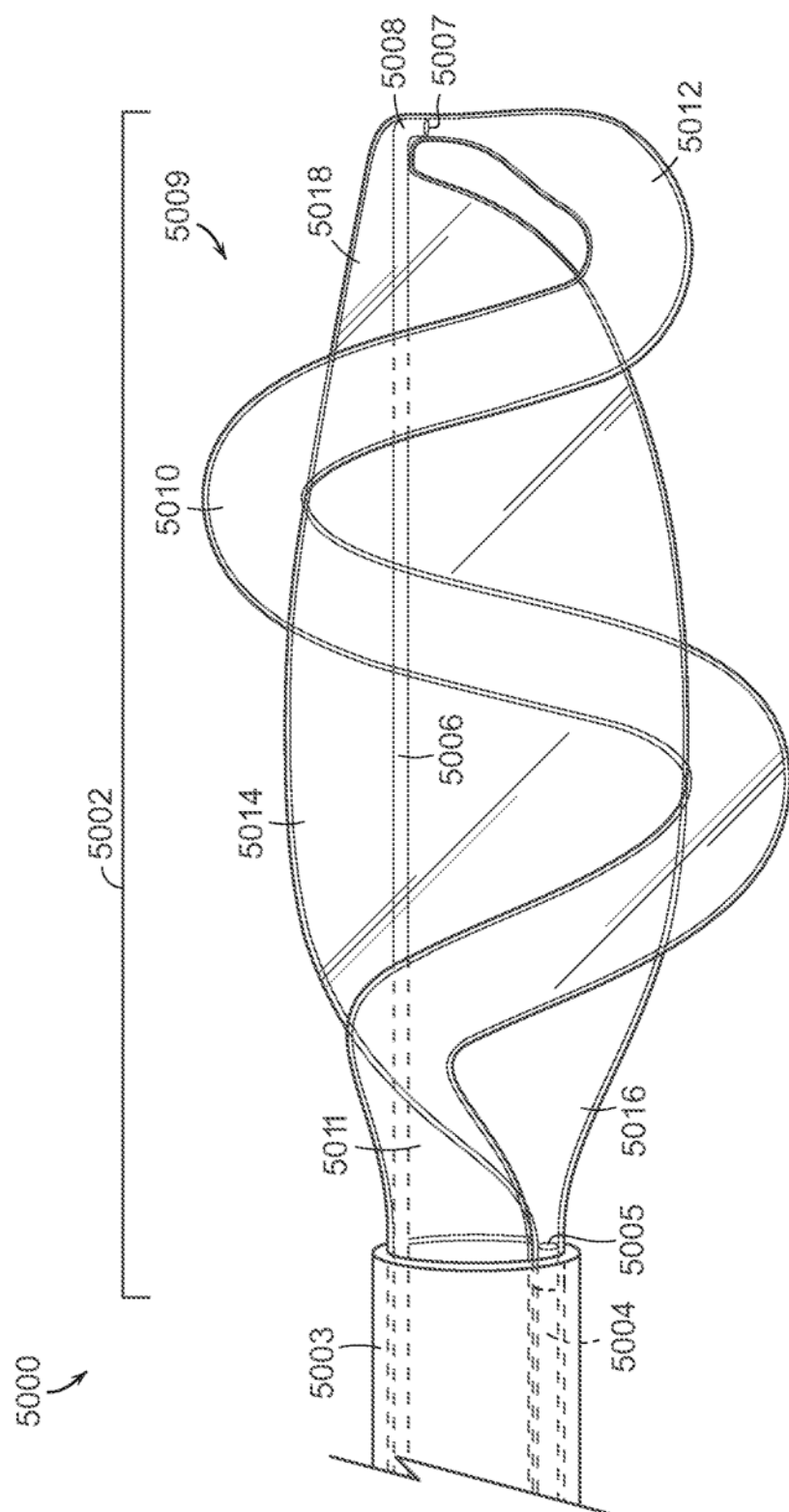


Figura 50

Figura 51

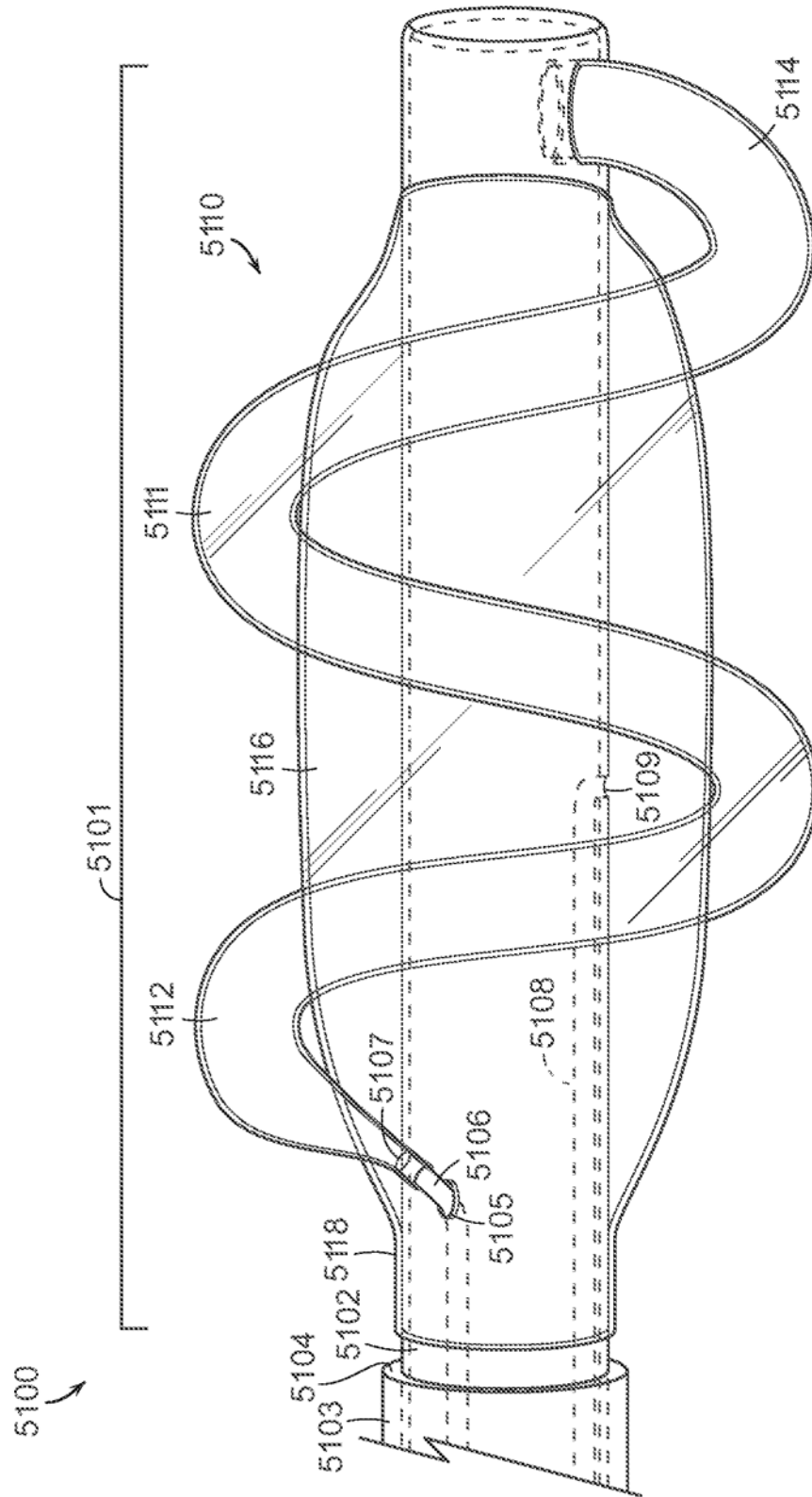


Figura 52A

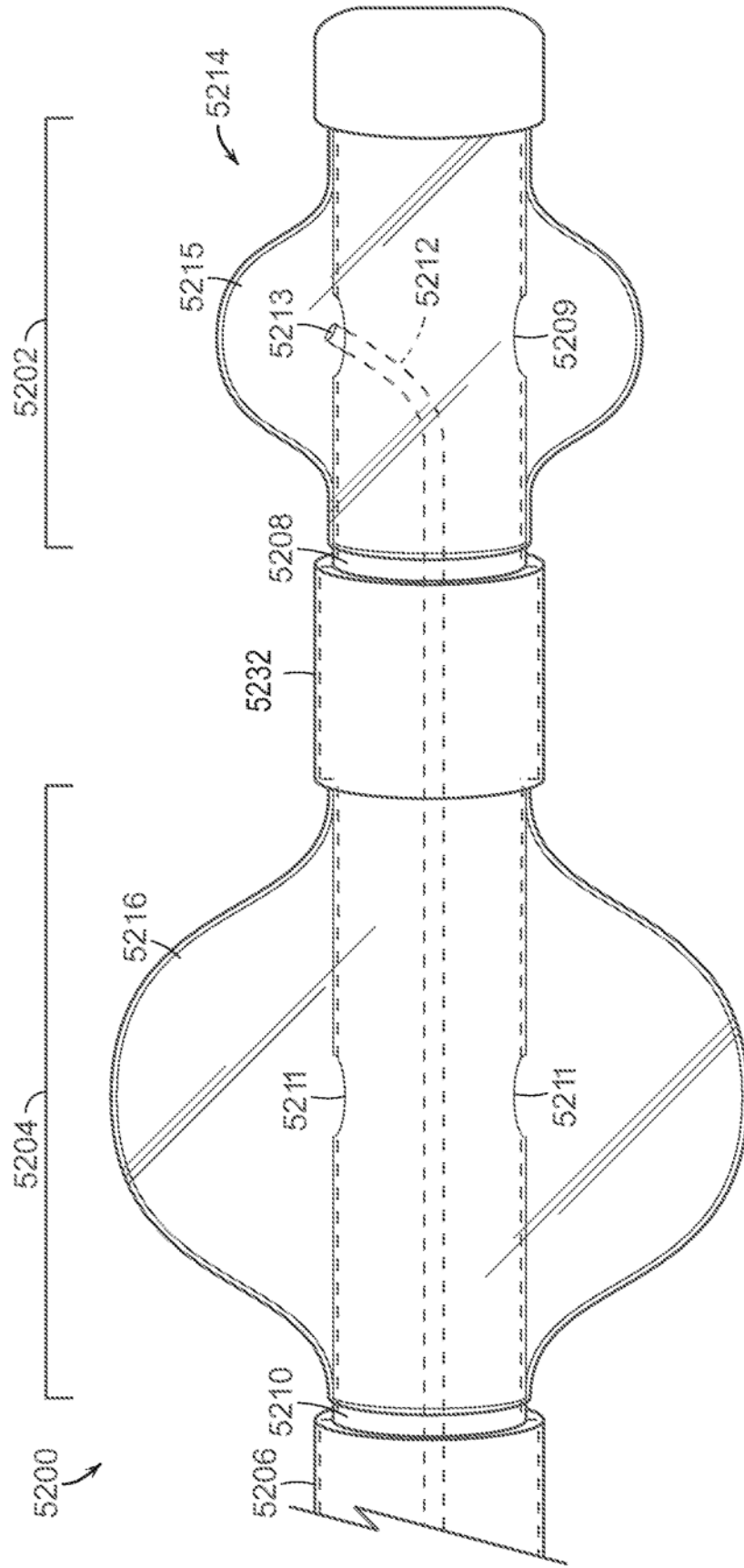


Figura 52B

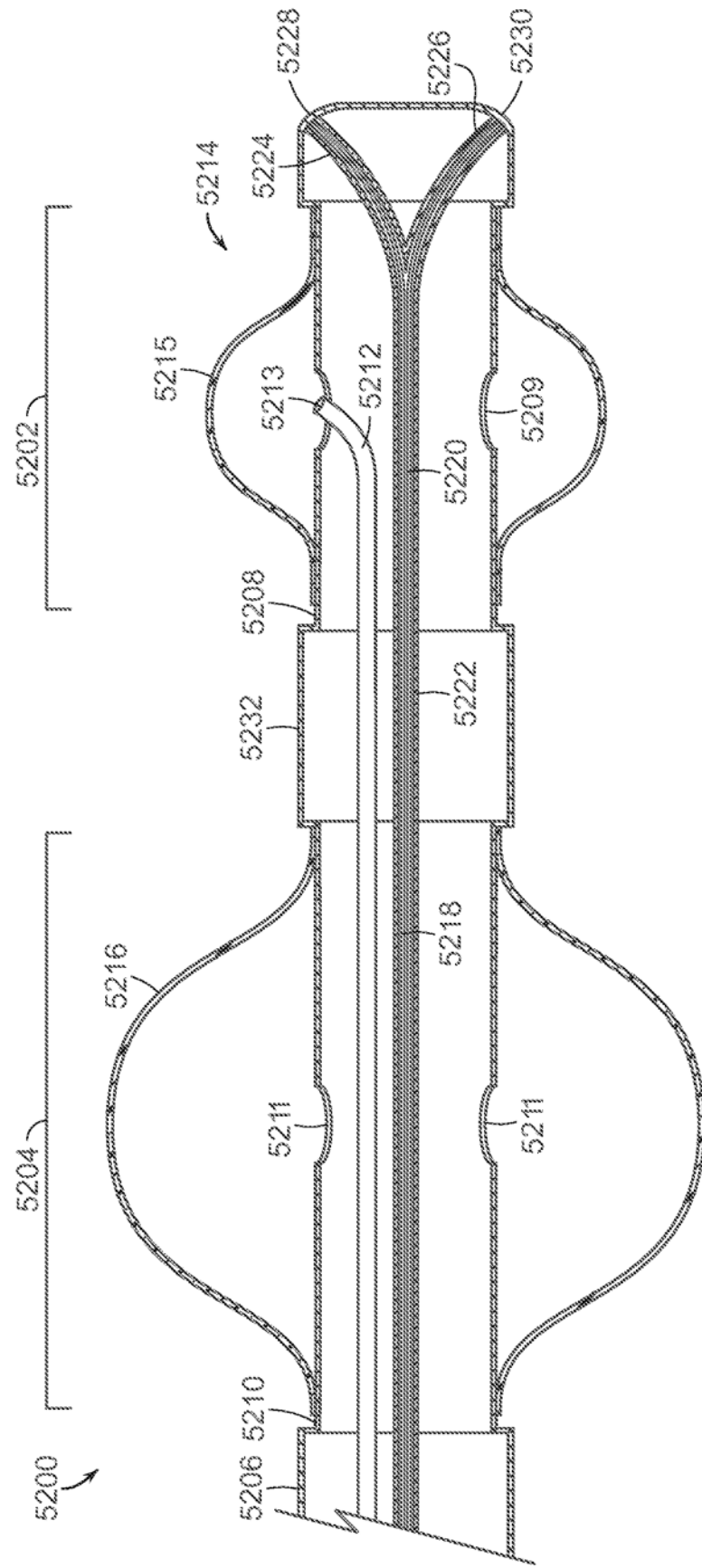
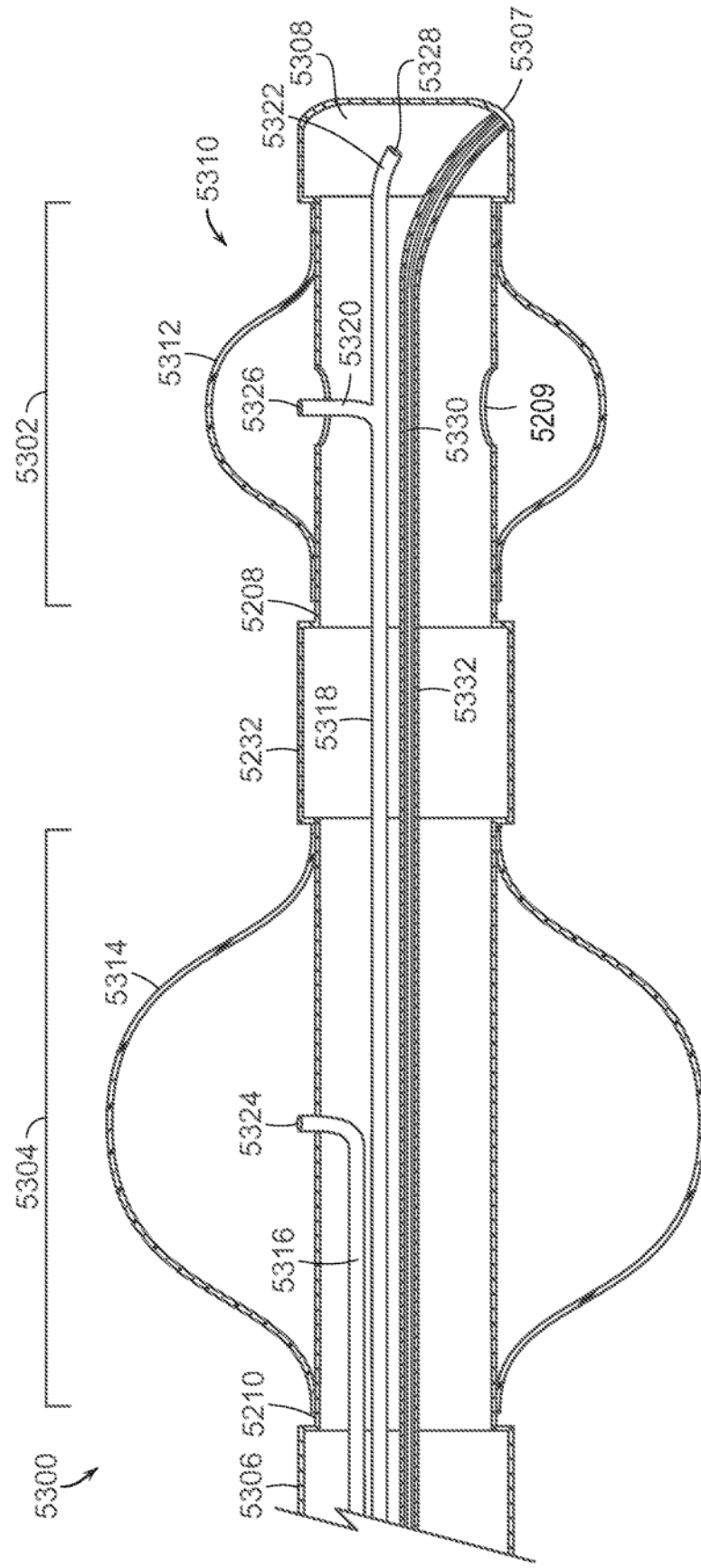


Figura 53



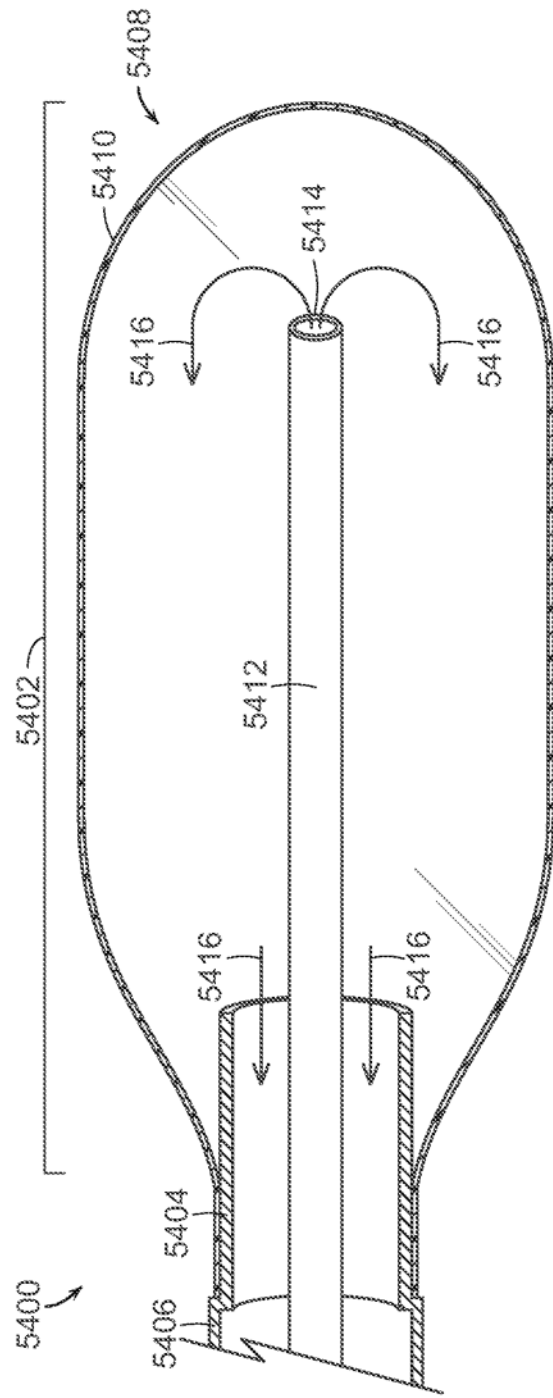


Figura 54

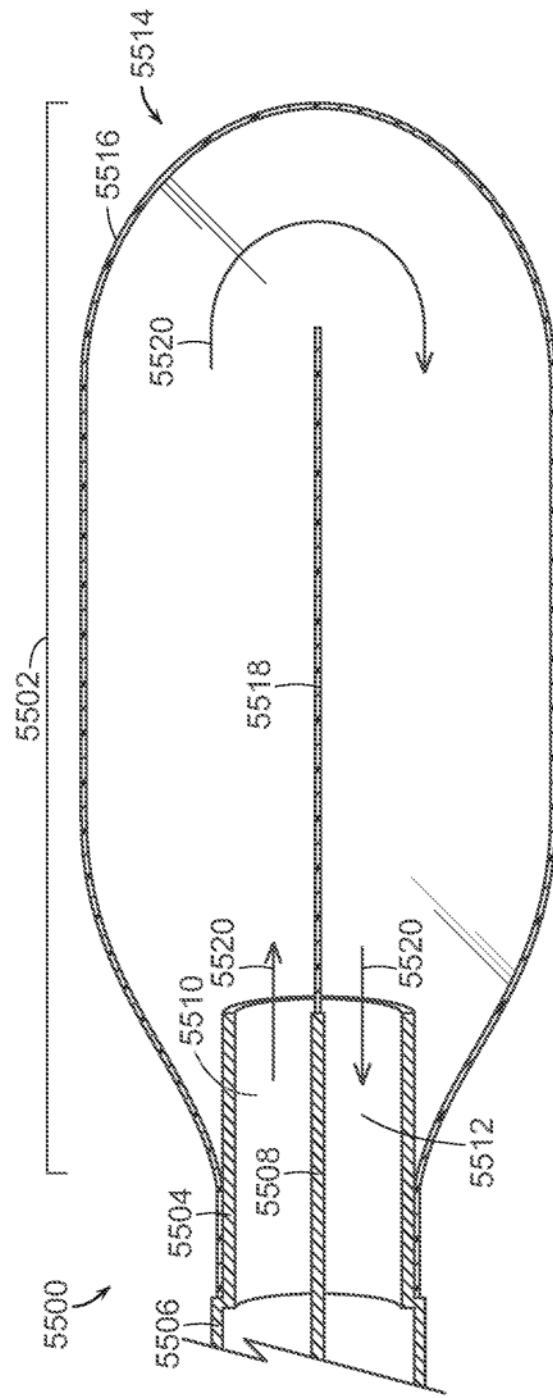


Figura 55

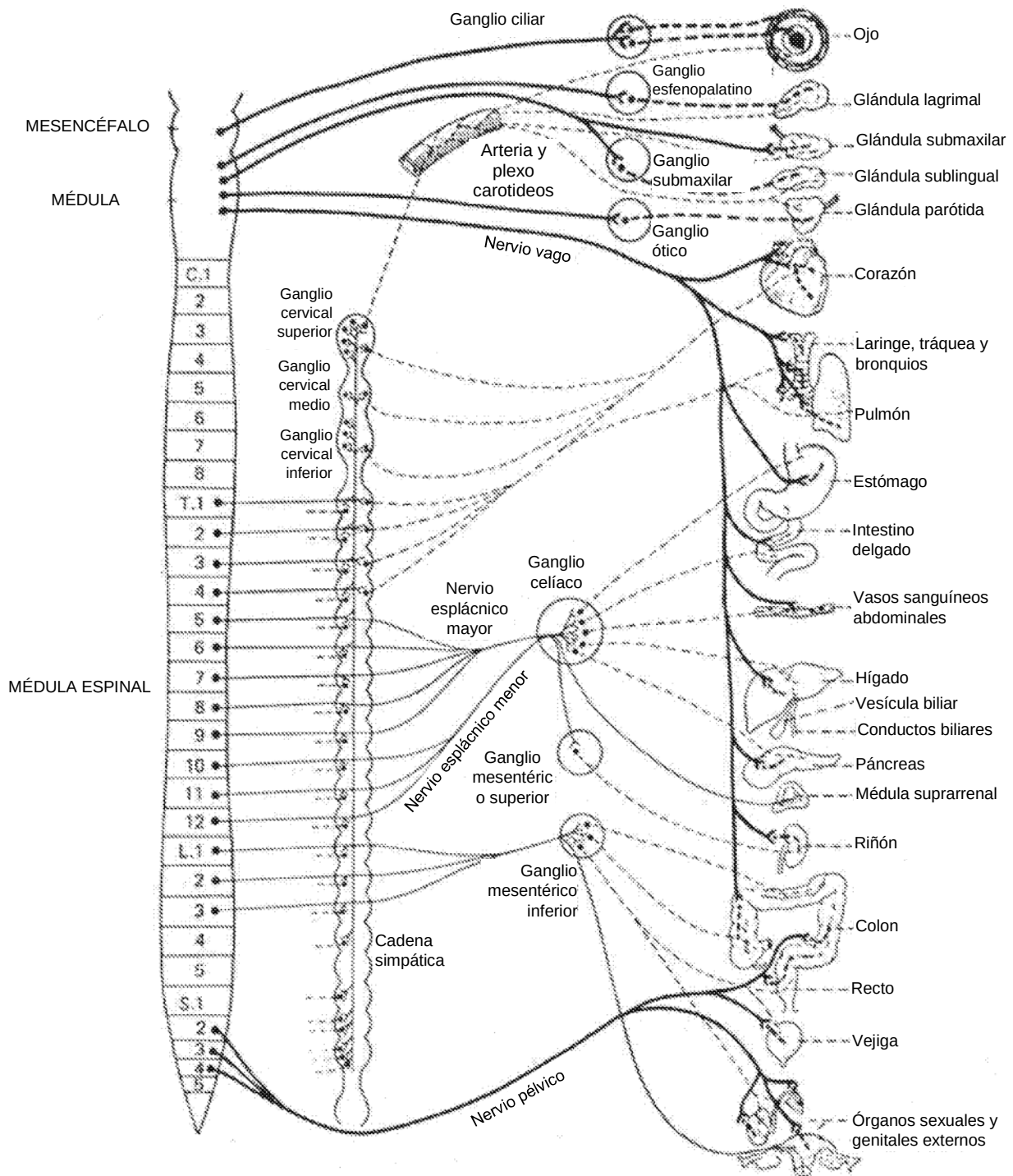


Figura 56

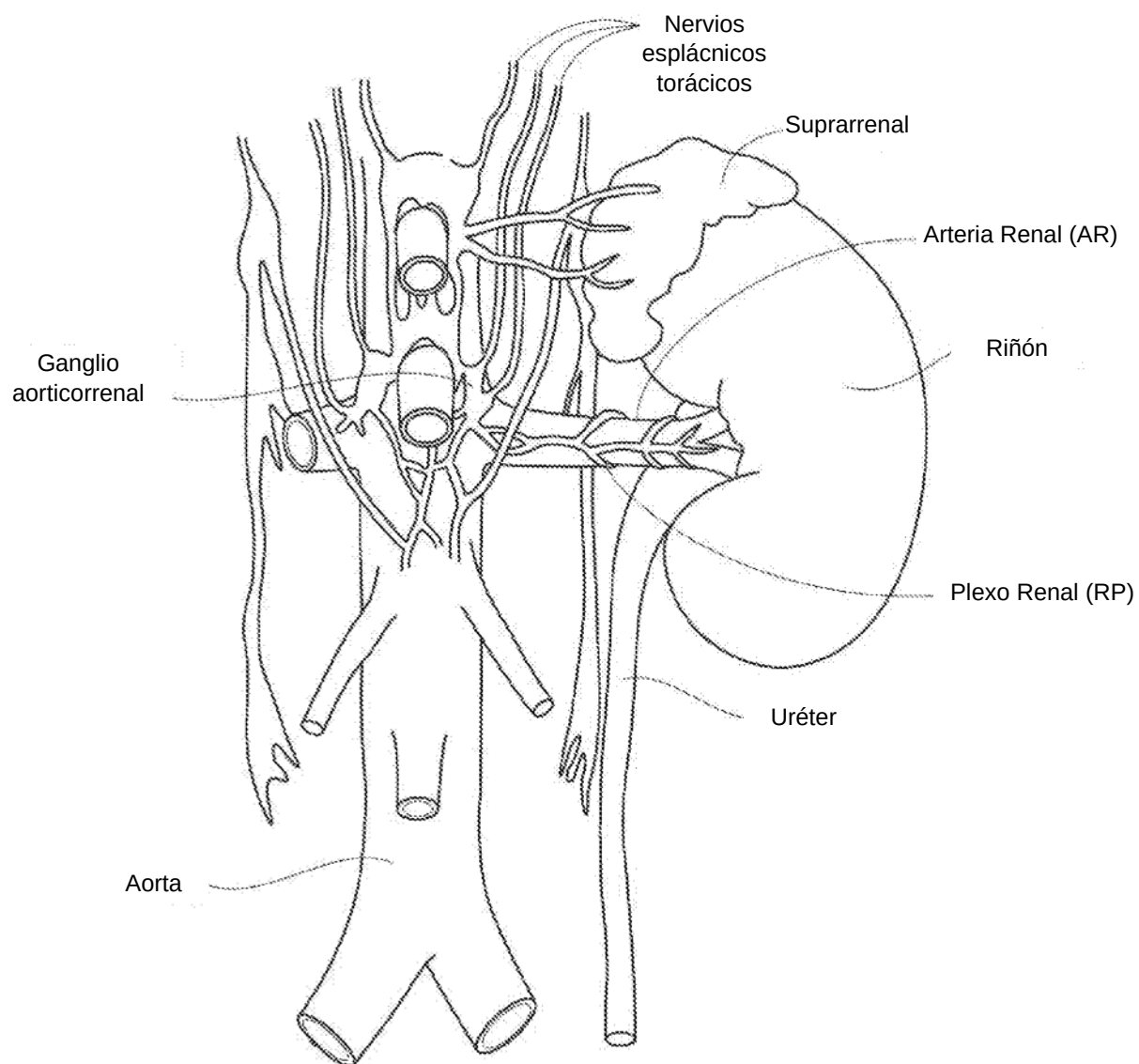


Figura 577

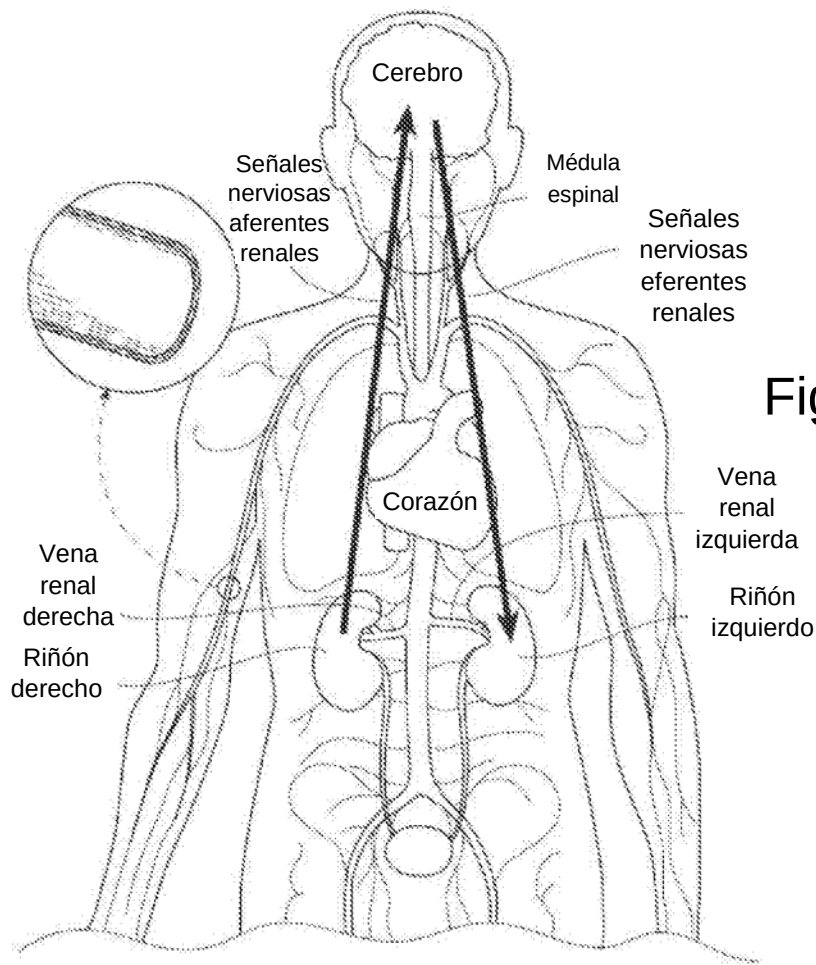


Figura 58A

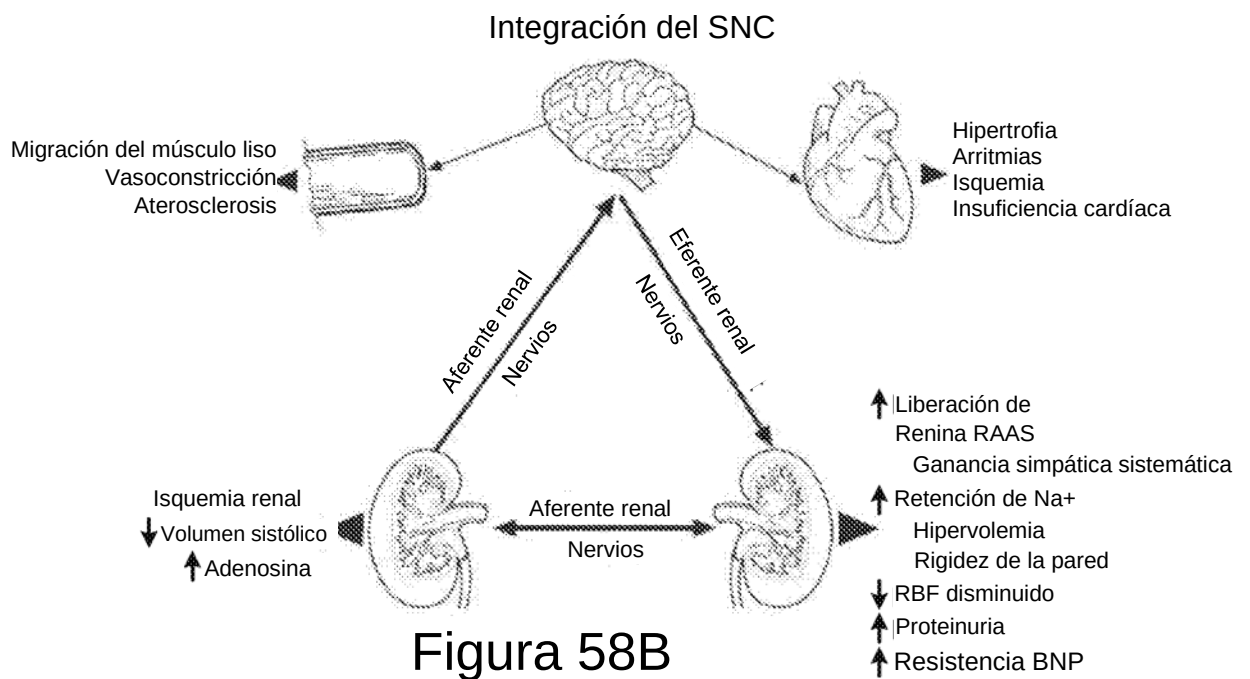


Figura 58B

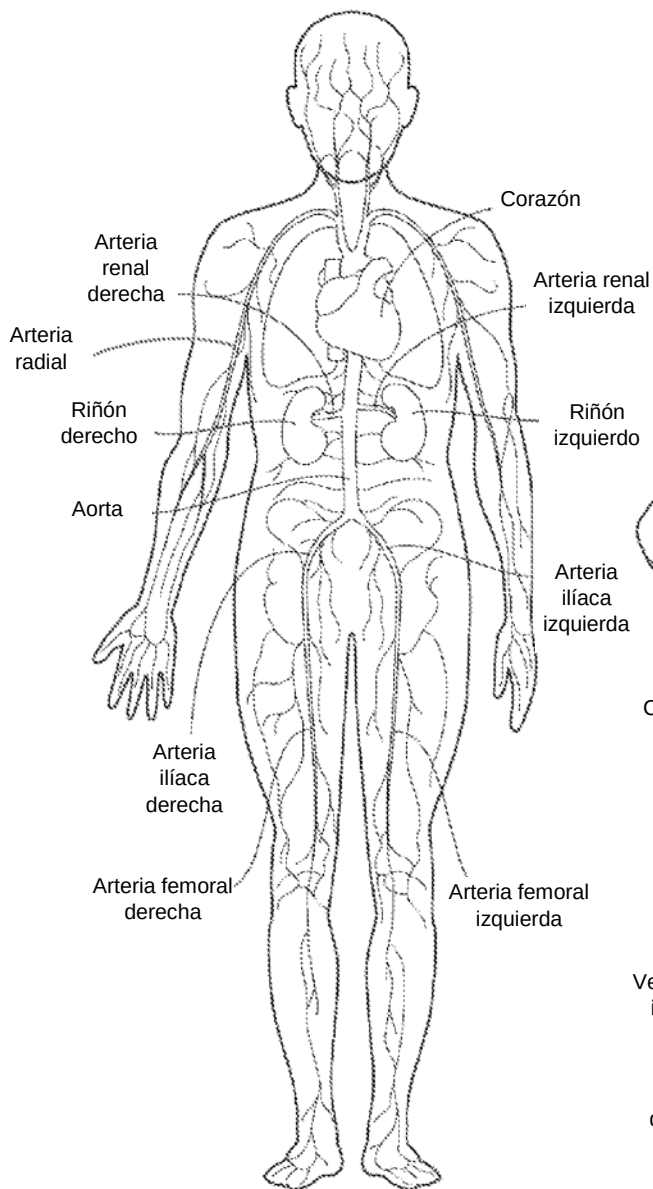


Figura 59A
Vasculatura arterial

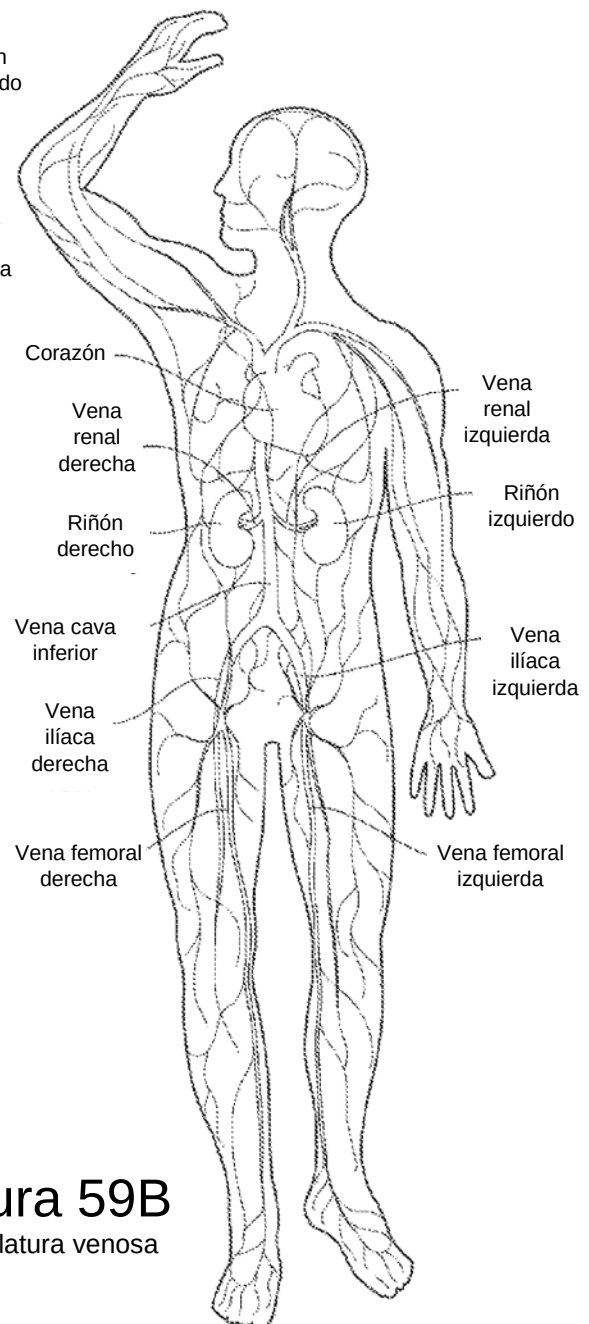


Figura 59B
Vasculatura venosa