

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 535**

51 Int. Cl.:

A61N 1/36 (2006.01)

A61B 18/14 (2006.01)

A61N 1/05 (2006.01)

A61N 1/32 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.10.2005 E 12180432 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.01.2015 EP 2572753**

54 Título: **Aparato para neuromodulación renal**

30 Prioridad:

13.05.2005 US 129765

05.10.2004 US 616254 P

02.11.2004 US 624793 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.04.2015

73 Titular/es:

MEDTRONIC ARDIAN LUXEMBOURG S.À.R.L.

(100.0%)

102 rue des Maraichers

2124 Luxembourg, LU

72 Inventor/es:

DEEM, MARK;

GIFFORD, HANSON;

ZARINS, DENISE;

SUTTON, DOUGLAS;

THAI, ERIK;

GELFAND, MARK y

LEVIN, HOWARD R.

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 534 535 T3

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

DESCRIPCIÓN

Aparato para neuromodulación renal

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud reivindica el beneficio de la fecha de presentación de las solicitudes de patente provisionales de Estados Unidos nº de serie 60/616.254, presentada el 5 de Octubre de 2004; y nº de serie 60/624.793, presentada el 2 de Noviembre de 2004. Además, esta solicitud es una continuación-en-parte de la solicitud de patente de Estados Unidos en tramitación con la presente nº de serie 10/408.665, presentada el 8 de Abril de 2003, que se publicó como publicación de patente de Estados Unidos 2003/0216792 el 20 de Noviembre de 2003, y que reivindica el beneficio de las fechas de presentación de las solicitudes de patente provisionales de Estados Unidos nºs de serie 601370.190, presentada el 8 de Abril de 2002, nº de serie 60/415.575, presentada el 3 de Octubre de 2002, y nº de serie 60/442.970, presentada el 29 de Enero de 2003.

Campo técnico

La presente invención está relacionada con un aparato para neuromodulación renal. La presente descripción incluye unos métodos y un aparato para lograr neuromodulación renal a través de un campo eléctrico a impulsos y/o electroporación o electrofusión.

Antecedentes

La Insuficiencia Cardíaca Congestiva, ICC, (en inglés "CHF", *Congestive Heart Failure*) es una situación que se produce cuando el corazón se daña y reduce el riego sanguíneo a los órganos del cuerpo. Si el riego sanguíneo disminuye lo suficientemente, la función del riñón se daña y tiene como resultado la retención de líquidos, secreciones anómalas de hormonales y un aumento de la constricción de los vasos sanguíneos. Estos resultados aumentan la carga de trabajo del corazón y disminuyen aún más la capacidad del corazón para bombear sangre a través del riñón y del aparato circulatorio.

Esta reducida capacidad reduce aún más el riego sanguíneo al riñón, que a su vez reduce aún más la capacidad del corazón. Se cree que la perfusión progresivamente descendente del riñón es una causa principal no cardíaca que perpetúa la espiral descendente de la ICC. Además, la sobrecarga de fluidos y los síntomas clínicos asociados resultantes de estos cambios fisiológicos son unas causas predominantes del excesivo número de ingresos hospitalarios, la terrible calidad de vida y los abrumadores costes para el sistema sanitario debido a la ICC.

Si bien muchas diferentes enfermedades pueden dañar inicialmente el corazón, una vez presente, la ICC se divide en dos tipos: ICC crónica e ICC aguda (o crónica descompensada). La insuficiencia cardíaca congestiva crónica es una enfermedad degenerativa, a largo plazo, que progresa lentamente. Con los años, la insuficiencia cardíaca congestiva crónica lleva a una insuficiencia cardíaca. La ICC crónica se categoriza clínicamente por la capacidad del paciente para ejercitar o realizar actividades normales de la vida diaria (tal como define la New York Heart Association Functional Class), los pacientes de ICC Crónica son tratados usualmente como pacientes ambulatorios, típicamente con fármacos.

Los pacientes de ICC crónica pueden experimentar un empeoramiento grave brusco en la función del corazón, llamada Insuficiencia Cardíaca Congestiva aguda, que tiene como resultado la incapacidad del corazón para mantener suficiente riego sanguíneo y presión para mantener vivos los órganos vitales del cuerpo. Este empeoramiento por ICC aguda puede ocurrir cuando un estrés extra (tal como una infección o sobrecarga excesiva de fluidos) aumenta significativamente la carga de trabajo en el corazón en un paciente estable de ICC crónica. A diferencia de una progresión descendente escalonada de la ICC crónica, un paciente que padece de ICC aguda puede empeorar incluso desde las etapas más tempranas de ICC hasta un colapso hemodinámico grave. Además, la ICC aguda puede producirse a pocas horas o días tras un Infarto Agudo de Miocardio, IAM, (en inglés "AMI", *Acute Myocardial Infarction*), que es una lesión repentina e irreversible en el músculo cardíaco, conocido comúnmente como un infarto.

Como se ha mencionado, los riñones juegan un papel significativo en la progresión de la ICC, así como en el Fracaso Renal Crónico, FRC (en inglés "CRF", *Chronic Renal Failure*), Enfermedad Renal Terminal, ERT (en inglés "ESRD", *End-Stage Renal Disease*), hipertensión (presión arterial patológicamente alta) y otras enfermedades cardiorrenales. Las funciones del riñón pueden resumirse bajo tres amplias categorías: filtrar la sangre y excretar desechos generados por el metabolismo del cuerpo; regular la sal, el agua, los electrolitos y el equilibrio ácido-base; y la secretar hormonas para mantener el riego sanguíneo a los órganos vitales. Sin unos riñones que funcionen apropiadamente, un paciente sufrirá retención de agua, reducido flujo de orina y una acumulación de toxinas de desechos en la sangre y en el cuerpo. Se cree que estas situaciones resultantes de una reducida función renal o de un fallo renal (insuficiencia renal) aumentan la carga de trabajo del corazón. En un paciente de ICC, la insuficiencia renal hará que el corazón empeore aún más ya que el aumento de agua y de toxinas en la sangre se acumulan debido a que los riñones funcionan mal, y, a su vez, hará que el corazón se dañe aún más.

La unidad funcional primaria de los riñones implicada en la formación de orina se llama "nefrón" o "nefrona". Cada riñón consiste en aproximadamente un millón de nefronas. La nefrona se componen de un glomérulo y sus túbulos, que pueden separarse en varias secciones: el túbulo proximal, el circuito medular (asa de Henle) y el túbulo distal. Cada nefrona está rodeada por diferentes tipos de células que tienen la capacidad de secretar varias sustancias y hormonas (tal como renina y eritropoyetina). La orina se forma como resultado de un proceso complejo que comienza con la filtración de agua plasmática de la sangre en el glomérulo. Las paredes del glomérulo son libremente permeables al agua y pequeñas moléculas pero casi impermeables a proteínas y moléculas grandes. De este modo, en un riñón sano, el filtrado está virtualmente libre de proteína y no tiene elementos celulares. El fluido filtrado que finalmente se convierte en orina fluye a través de los túbulos. La composición química final de la orina es determinada por la secreción en la orina, y la reabsorción de sustancias de la misma, necesaria para mantener la homeostasis.

Recibiendo aproximadamente el 20 % de la producción cardiaca, los dos riñones filtran aproximadamente 125 ml de agua plasmática por minuto. La filtración se produce a causa de un gradiente de presión a través de la membrana glomerular. La presión en las arterias del riñón empuja el agua plasmática al glomérulo provocando la filtración. Para mantener la Tasa de Filtración Glomerular, TFG (en inglés "GFR", *Glomerular Filtration Rate*) relativamente constante, la presión en el glomérulo se mantiene constante por la constricción o la dilatación de las arteriolas aferentes y eferentes, los vasos amurallados musculares que van y vienen de cada glomérulo.

En un paciente de ICC, el corazón fallará progresivamente, y la presión y el riego sanguíneos caerán en el aparato circulatorio del paciente. Durante una insuficiencia cardiaca aguda, las compensaciones a corto plazo sirven para mantener la perfusión a los órganos críticos, especialmente al cerebro y al corazón que no pueden sobrevivir con una reducción prolongada del riego sanguíneo. Sin embargo, estas mismas respuestas que inicialmente ayudan a la supervivencia durante una insuficiencia cardiaca aguda llegan a ser deletéreas durante una insuficiencia cardiaca crónica.

Una combinación de complejos mecanismos contribuye a la sobrecarga de fluidos deletéreos en la ICC. Cuando el corazón falla y cae de presión arterial, los riñones no pueden funcionar y pueden quedar dañados debido a una presión arterial insuficiente para la perfusión. Esta deficiencia en la función renal lleva en última instancia a la disminución en la producción de orina. Sin suficiente producción de orina, el cuerpo retiene líquidos, y la sobrecarga resultante por líquidos causa un edema periférico (hinchazón de las piernas), falta de aliento (debido a líquido en los pulmones), y retención de líquidos en el abdomen, entre otras situaciones indeseables en el paciente.

Además, la disminución de la producción cardiaca lleva a reducir el riego sanguíneo renal, un aumento de la estimulación neurohormonal, y a la liberación de hormona renina desde el aparato yuxtaglomerular del riñón. Esto tiene como resultado una retención ávida de sodio, y, de este modo, a una expansión volumétrica. El aumento de renina tiene como resultado la formación de angiotensina, un potente vasoconstrictor. La insuficiencia cardiaca y la resultante reducción en la presión arterial también reducen el riego sanguíneo y la perfusión a través de los órganos en el cuerpo aparte de los riñones. Como padecen una presión arterial reducida, estos órganos pueden volverse hipóxicos, lo que tiene como resultado una acidosis metabólica que reduce la eficacia de la terapia farmacológica y aumenta el riesgo de muerte súbita.

Esta espiral de empeoramiento que observan los médicos en pacientes de insuficiencia cardiaca se cree que es mediada, por lo menos en parte, por la activación de una sutil interacción entre la función del corazón y la función del riñón, conocida como el sistema renina-angiotensina. Las perturbaciones en la función de bombeo del corazón tienen como resultado una menor producción cardiaca y la disminución del riego sanguíneo. Los riñones responden a la disminución del riego sanguíneo como si el volumen total de sangre hubiera disminuido, cuando de hecho el volumen medido es normal o incluso ha aumentado. Esto lleva a retención de líquidos en los riñones y a la formación de edema, provocando de ese modo la sobrecarga por líquidos y aumento de estrés en el corazón.

Sistemáticamente, la ICC se asocia con una resistencia vascular periférica anómalamente elevada y está dominada por las alteraciones de la circulación resultantes de una intensa perturbación de la función del sistema nervioso simpático. El aumento de actividad del sistema nervioso simpático promueve un círculo vicioso descendente de aumento de vasoconstricción arterial (aumento de resistencia de los vasos al riego sanguíneo) seguido por una reducción adicional de la producción cardiaca, provocando un riego sanguíneo aún más disminuido hacia los órganos vitales.

En la ICC a través del mecanismo anteriormente explicado de vasoconstricción, el corazón y el aparato circulatorio reducen drásticamente el riego sanguíneo a los riñones. Durante la ICC, los riñones reciben una orden de los centros neurales más altos a través de recorridos neurales y mensajeros hormonales para retener líquidos y sodio en el cuerpo. Para responder al estrés en el corazón, los centros neurales ordenan a los riñones reducir sus funciones de filtración. Si bien a corto plazo estas órdenes pueden ser beneficiosas, si estas órdenes continúan durante horas y días, pueden poner en riesgo la vida de la persona o hacer que la persona sea dependiente de un riñón artificial de por vida al hacer que los riñones dejen de funcionar.

Cuando los riñones no filtran completamente la sangre, en el cuerpo se retiene una enorme cantidad de líquidos, que tiene como resultado hinchazón (retención de líquidos en los tejidos) y aumenta la carga de trabajo del corazón.

El líquido puede penetrar en los pulmones, y el paciente se queda sin aliento. Este fenómeno extraño y autodestructivo se explica más probablemente por los efectos de los mecanismos compensatorios normales del cuerpo que perciben inapropiadamente la presión arterial crónicamente baja de la ICC como un signo de perturbación temporal, tal como el sangrado.

- 5 En una situación aguda, el cuerpo trata de proteger sus órganos más vitales, el cerebro y el corazón, de los peligros de privación de oxígeno. Las órdenes son emitidas a través de mensajeros y recorridos neurales y hormonales. Estas órdenes se dirigen al objeto de mantener la presión arterial al cerebro y al corazón, que son tratados por el cuerpo como los órganos más vitales. El cerebro y el corazón no pueden sostener una perfusión baja durante un periodo de tiempo substancial. Si la presión arterial a estos órganos se reduce a niveles inaceptables se producirá un infarto cerebral o un paro cardíaco. Otros órganos, tales como los riñones, pueden resistir períodos algo más largos de isquemia sin sufrir daño a largo plazo. Por consiguiente, el cuerpo sacrifica el suministro de sangre a éstos otros órganos en favor del cerebro y el corazón.

- 15 La deficiencia hemodinámica resultante de la ICC activa varios sistemas neurohormonales graves, tal como el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el sistema simpatoadrenal y la liberación de vasopresina. Como los riñones sufren un aumento de vasoconstricción renal, cae la TFG y aumenta la carga de sodio en el aparato circulatorio. Simultáneamente, se libera más renina desde el yuxtaglomerular del riñón. Los efectos combinados de la reducción de función del riñón incluyen una menor carga glomerular de sodio, un aumento mediado por aldosterona en la reabsorción tubular de sodio, y la retención de sodio y agua en el cuerpo. Estos efectos llevan a varios signos y síntomas de la situación de ICC, incluido un corazón agrandado, aumento de estrés de la pared sistólica, una mayor demanda de oxígeno del miocardio y la formación de edema por retención de líquidos y sodio en el riñón. Por consiguiente, una reducción continua del riego sanguíneo y la vasoconstricción renales es directamente responsable de causar la retención de líquidos asociada con la ICC.

- 25 La ICC es progresiva y hasta ahora no es curable. Las limitaciones de la terapia con fármacos y su incapacidad para invertir o incluso detener el empeoramiento de los pacientes de ICC son claras. Las terapias quirúrgicas son efectivas en algunos casos, pero se limitan a la población de pacientes terminales debido al riesgo y coste asociados. Por otra parte, el drástico papel que juegan los riñones en el empeoramiento de los pacientes de ICC no está abordado adecuadamente por las terapias quirúrgicas actuales.

- 30 El sistema nervioso autónomo está reconocido como un recorrido importante para las señales de control que son responsables de la regulación de las funciones del cuerpo críticas para mantener el equilibrio del fluido vascular y la presión arterial. El sistema nervioso autónomo conduce información en forma de señales desde los sensores biológicos del cuerpo, tales como barorreceptores (que responden a la presión y el volumen de sangre) y quimiorreceptores (que responden a la composición química de la sangre) al sistema nervioso central a través de sus fibras sensoriales. También conduce las señales de órdenes del sistema nervioso central que controlan los diversos componentes de inervados del sistema vascular a través de sus fibras motrices.

- 35 La experiencia con trasplantes de riñones humanos proporciona una primera evidencia del papel del sistema nervioso en la función del riñón. Se observó que después del trasplante, cuando todos los nervios del riñón fueron cortados totalmente, el riñón aumentó la excreción de agua y sodio. Este fenómeno también se observó en los animales cuando se cortaron o destruyeron químicamente los nervios renales. El fenómeno se denominó "diuresis por denervación" dado que la denervación actuó sobre un riñón de manera similar a una medicación diurética. Posteriormente se encontró que la "diuresis por denervación" estaba asociada con la vasodilatación del sistema arterial renal que llevaba a un aumento del riego sanguíneo a través del riñón. Esta observación fue confirmada por la observación en animales que la reducción de la presión arterial que suministra a los riñones invirtió la "diuresis por denervación".

- 45 También se observó que después de pasar varios meses después de la cirugía de trasplante en casos exitosos, se detuvo la "diuresis por denervación" en receptores de trasplante y la función del riñón se normalizó. Originalmente, se creía que la "diuresis renal" era un fenómeno transitorio y que los nervios que conducen las señales desde el sistema nervioso central al riñón no eran esenciales para la función del riñón. Los descubrimientos posteriores sugirieron que los nervios renales tenían una profunda capacidad para regenerarse y que la reversión de la "diuresis por denervación" podría atribuirse al crecimiento de nuevas fibras nerviosas que suministran a los riñones los estímulos necesarios.

- 55 Otro cuerpo de investigación se centró en el papel del control neural de la secreción de la hormona renina por parte del riñón. Como se ha tratado anteriormente, la renina es una hormona responsable del "círculo vicioso" de la vasoconstricción y la retención de agua y sodio en pacientes con insuficiencia cardíaca. Se demostró que un aumento o disminución en la actividad nerviosa simpática renal producía, respectivamente, aumentos y disminuciones paralelos en la tasa de secreción de renina por parte del riñón.

En resumen, a partir de la experiencia clínica y la investigación en animales de cuerpo grande se sabe que un aumento en la actividad nerviosa simpática renal lleva a la vasoconstricción de los vasos sanguíneos que suministran al riñón, una disminución del riego sanguíneo renal, menor eliminación de agua y sodio del cuerpo, y

una mayor secreción de renina. También se sabe que la reducción de la actividad nerviosa renal simpática, p. ej., mediante denervación, puede revertir estos procesos.

En modelos animales se ha establecido que la situación de insuficiencia cardíaca tiene como resultado una estimulación simpática irregularmente alta del riñón. Este fenómeno se rastreó hasta el origen en los nervios sensoriales que conducen las señales desde los barorreceptores al sistema nervioso central. Los barorreceptores están presentes en diferentes ubicaciones del sistema vascular. Entre los barorreceptores de las arterias carótidas (que suministran al cerebro la sangre arterial) y los estímulos nerviosos simpáticos a los riñones existen potentes relaciones. Cuando la presión arterial se redujo de repente en animales experimentales con insuficiencia cardíaca, el tono simpático aumentó. No obstante, el reflejo barorreceptor normal probablemente no es el único responsable de una elevada actividad nerviosa renal en pacientes de ICC crónica. Si se exponen a un nivel reducido de presión arterial durante un tiempo prolongado, los barorreceptores normalmente se "restablecen", es decir, retornan a un nivel de actividad de referencia inicial, hasta que se introduce una nueva perturbación. Por lo tanto, se cree que en pacientes de ICC crónica, los componentes del sistema nervioso autónomo responsables del control de la presión arterial y el control neural de la función del riñón se vuelven anómalos. Los mecanismos exactos que causan esta anomalía no se comprenden completamente, pero sus efectos en la situación general de los pacientes de ICC son profundamente negativos.

La Enfermedad Renal Terminal es otra situación controlada por lo menos parcialmente por la actividad neural renal. Ha habido un drástico aumento de pacientes con ERT debida a nefropatía diabética, glomerulonefritis crónica e hipertensión incontrolable. La Insuficiencia Renal Crónica avanza lentamente hacia la ERT. El FRC representa un período crítico en la evolución de la ERT. Los signos y los síntomas del FRC son inicialmente menores, pero con el paso de 2-5 años, llega a ser progresivo e irreversible. Si bien se ha hecho algún progreso para combatir el avance hacia la ETR y sus complicaciones, los beneficios clínicos de las intervenciones existentes siguen siendo limitados.

Durante varias décadas se ha sabido que las enfermedades renales de diversa etiología (hipotensión, infección, traumatismo, enfermedad autoinmune, etc.) pueden llevar al síndrome de FRC caracterizado por hipertensión sistémica, proteinuria (exceso de proteína filtrada desde la sangre a la orina) y un descenso progresivo de TFG que en última instancia tiene como resultado ERT. Estas observaciones sugieren que la FRC avanza por medio de un camino común de mecanismos y que las intervenciones terapéuticas que inhiben este camino común pueden tener éxito para ralentizar la tasa de progresión del FRC sin tener en consideración la causa de inicio.

Para comenzar el círculo vicioso del FRC, una lesión inicial del riñón provoca la pérdida de algunas nefronas. Para mantener una TFG normal, existe la activación de mecanismos sistémicos y renales compensatorios, que tienen como resultado un estado de hiperfiltración en las nefronas restantes. Finalmente, sin embargo, se pierde el creciente número de nefronas "sobrecargadas" y dañadas por hiperfiltración. En algún momento, se pierde un número suficiente de nefronas de modo que ya no se puede mantener una TFG. Estos cambios patológicos del FRC producen una hipertensión sistémica que empeora, y de este modo una alta presión glomerular y un aumento de la hiperfiltración. El aumento de hiperfiltración y permeabilidad glomerulares en el FRC empujan una mayor cantidad de proteína desde la sangre, a través del glomérulo y a los túbulos renales. Esta proteína es directamente tóxica para los túbulos y lleva a una pérdida adicional de nefronas, aumentando la tasa de progresión del FRC. Este círculo vicioso del FRC continúa a medida que cae la TFG con pérdida de nefronas adicionales que lleva a una hiperfiltración adicional y finalmente a ERT que requiere diálisis. Clínicamente, la hipertensión y el exceso de filtración de proteína se han mostrado como dos factores determinantes mayores en la tasa de progresión del FRC a la ERT.

Aunque conocido clínicamente con anterioridad, no fue hasta los años ochenta cuando se identificó el vínculo fisiológico entre la hipertensión, la proteinuria, la pérdida de nefrona y la FRC. En los años noventa se esclareció el papel de la actividad del sistema nervioso simpático. Las señales aferentes que surgen de los riñones dañados debido a la activación de los mecanorreceptores y los quimiorreceptores estimulan las zonas del cerebro responsables de controlar la presión arterial. Como respuesta, el cerebro aumenta la estimulación simpática en el nivel sistémico, lo que tiene como resultado un aumento de la presión arterial principalmente por vasoconstricción de los vasos sanguíneos. Cuando una elevada estimulación simpática llega al riñón a través de las fibras nerviosas simpáticas eferentes, produce efectos deletéreos mayores de dos formas. Los riñones se dañan por la toxicidad renal directa de la liberación de neurotransmisores simpáticos (tal como la norepinefrina) en los riñones independiente de la hipertensión. Por otra parte, aumenta la secreción de renina que activa la Angiotensina II, que aumenta la vasoconstricción sistémica y exacerba la hipertensión.

Con el tiempo, el daño a los riñones lleva a un aumento adicional de las señales simpáticas aferentes del riñón al cerebro. Una elevada cantidad de Angiotensina II facilita aún más la liberación renal interna de neurotransmisores. El circuito de realimentación por lo tanto se cierra, lo que acelera el empeoramiento de los riñones.

En vista de lo anterior, sería deseable proporcionar unos métodos y un aparato para el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad renal, hipertensión y/u otras enfermedades cardiorrenales mediante neuromodulación y/o denervación renales.

El documento WO-A-03/020334 describe la técnica anterior más cercana.

Compendio

La invención se define en la reivindicación 1.

La presente descripción proporciona unos métodos y un aparato para la neuromodulación renal (p. ej. denervación) utilizando un campo eléctrico a impulsos (en inglés PEF, *pulsed electric field*). Varios aspectos de la descripción se aplican a un campo eléctrico a impulsos para efectuar electroporación y/o electrofusión en nervios renales, otras fibras neurales que contribuyen a la función neural renal u otras características neurales. Varias realizaciones de la invención son unos dispositivos intravasculares para inducir neuromodulación renal. El aparato y los métodos descritos en esta memoria pueden utilizar cualquier señal eléctrica adecuada o parámetros de campo que logren la neuromodulación, incluida la denervación, y/o crear de otro modo un efecto electroporativo y/o de electrofusión. Por ejemplo, la señal eléctrica puede incorporar un campo eléctrico a impulsos de nanosegundo (en inglés nsPEF, *nanosecond pulsed electric field*) y/o un PEF para efectuar la electroporación. Un ejemplo específico comprende aplicar un primer curso de electroporación por PEF seguido por un segundo curso de electroporación por nsPEF para inducir apoptosis en células que quedan intactas después del tratamiento con PEF o viceversa. Un ejemplo alternativo comprende fundir neuronas mediante la aplicación de un PEF de una manera que se espera reduzca o elimine la capacidad de los nervios para conducir impulsos eléctricos. Cuando los métodos y el aparato se aplican a nervios renales y/o a otras fibras neurales que contribuyen a las funciones neurales renales, los presentes inventores creen que aumentará la producción de orina y/o se controlará la presión arterial de una manera que prevendrá o tratará la ICC, la hipertensión, las enfermedades del sistema renal y otras anomalías renales.

Varios aspectos de unos ejemplos particulares pueden lograr tales resultados mediante la selección de parámetros adecuados para los PEF y/o los nsPEF. Unos parámetros de campo eléctrico a impulsos pueden incluir, pero no se limitan a, intensidad de campo, anchura de impulso, forma de los impulsos, número de impulsos y/o intervalo entre impulsos (p. ej., ciclo de trabajo). Unas intensidades de campo adecuadas son, por ejemplo, intensidades de hasta aproximadamente 10000 V/cm. Unas anchuras de impulso adecuadas son, por ejemplo, anchuras de hasta aproximadamente 1 segundo. Unas formas adecuadas de la forma de onda de impulso son, por ejemplo, formas de ondas de CA, ondas sinusoidales, ondas de coseno, combinaciones de ondas de seno y coseno, formas de ondas de CC, formas de ondas de CA desplazadas por CC, formas de ondas de RF, ondas cuadradas, ondas trapezoidales, ondas que decaen exponencialmente, combinaciones de las mismas, etc. Unos números de impulsos adecuados son, por ejemplo, por lo menos un impulso. Unos intervalos de impulsos adecuados son, por ejemplo, intervalos inferiores a aproximadamente 10 segundos. Puede utilizarse cualquier combinación de estos parámetros, según se desee. Estos parámetros se proporcionan como ilustración y de ninguna manera deben considerarse limitativos. Unos parámetros adicionales y alternativos de formas de ondas serán evidentes.

Varias realizaciones se dirigen a sistemas intravasculares percutáneos para proporcionar una denervación duradera para minimizar la expansión por infarto de miocardio agudo ("IAM") y para ayudar a prevenir el comienzo de los cambios morfológicos que están vinculados con la insuficiencia cardíaca congestiva. Por ejemplo, una realización de la descripción comprende tratar a un paciente de infarto, p. ej. mediante angioplastia coronaria y/o colocación de stent, y realizar un procedimiento de denervación renal intrarterial con campo eléctrico a impulsos bajo guía fluoroscópica. Como alternativa, la terapia con PEF podría administrarse en una sesión aparte poco después de haber estabilizado el IAM. La neuromodulación renal también puede utilizarse como una terapia adyuvante a los procedimientos quirúrgicos renales. En estas realizaciones, se espera que el aumento anticipado en la producción de orina y/o el control de la presión arterial proporcionado por la terapia renal con PEF reduzca la carga del corazón para inhibir la expansión del infarto y prevenir la ICC.

Varias realizaciones de sistemas intravasculares de campo eléctrico a impulsos descritos en esta memoria pueden denervar o reducir la actividad del suministro nervioso renal inmediatamente posinfarto, o en cualquier momento posterior, sin dejar un implante permanente en el paciente. Se espera que estas realizaciones aumenten la producción de orina y/o controlen la presión arterial durante un período de varios meses durante los que puede curarse el corazón del paciente. Si se determina que la neuromodulación repetida y/o crónica sería beneficiosa después de este período de curación, el tratamiento renal con PEF puede repetirse según se necesite.

Además de tratar eficazmente el IAM, también se espera que varias realizaciones de sistemas descritos en esta memoria traten la ICC, la hipertensión, la insuficiencia renal, y otras enfermedades renales o cardiorrenales influenciadas o afectadas por un aumento de la actividad nerviosa, simpática, renal. Por ejemplo, los sistemas pueden utilizarse para tratar ICC en cualquier momento haciendo avanzar el sistema de PEF a un lugar de tratamiento a través de una estructura vascular y entonces administrar una terapia con PEF al lugar de tratamiento. Esto, por ejemplo, puede modificar un nivel de descarga de fluido.

Unos ejemplos de sistemas intravasculares de PEF descritos en esta memoria pueden utilizarse similarmente a los catéteres de angioplastia o de electrofisiología que se conocen en la técnica. Por ejemplo, el acceso arterial puede obtenerse con una técnica estándar de Seldinger, y opcionalmente puede colocarse una funda arterial para proporcionar acceso al catéter. A través del sistema vascular y a la arteria renal del paciente se puede hacer avanzar un alambre de guía y entonces se puede hacer avanzar un PEF intravascular sobre el alambre de guía y/o a través de la funda a la arteria renal. La funda puede colocarse opcionalmente antes de insertar el catéter de PEF o hacerle avanzar junto con el catéter de PEF de tal manera que la funda cubra completa o parcialmente el catéter. Como

alternativa, se puede hacer avanzar el catéter de PEF directamente a través del sistema vascular sin el uso de un alambre de guía y/o introducirlo y hacerle avanzar en el sistema vascular sin una funda.

Además de la colocación arterial, el sistema de PEF puede colocarse dentro de una vena. El acceso venoso puede lograrse, por ejemplo, mediante un planteamiento yugular. Pueden utilizarse, por ejemplo, sistemas de PEF dentro de la arteria renal, dentro de la vena renal o dentro de la arteria renal y de la vena renal para facilitar una denervación más completa.

Después de que el catéter de PEF sea colocado dentro del vaso en una ubicación deseada con respecto a las neuronas de destino, es estabilizado dentro del vaso (p. ej., se sujeta contra pared del vaso) y se administra energía al nervio o a las neuronas de destino. En una variante, se administra energía de RF a impulsos al destino para crear un bloqueo no térmico de nervios, reducir las señales neurales o modular de otro modo la actividad neural. Como alternativa o adicionalmente, puede emplearse refrigeración, criogenia, RF térmica, microondas térmicas o no térmicas, ultrasonidos enfocados o desenfocados, CC térmica o no térmica, así como cualquier combinación de los mismos, para reducir o controlar de otro modo las señales neurales.

En todavía otras realizaciones de la descripción, pueden ser el destino otras estructuras neurales no renales desde dentro de conductos arteriales o venosos además o en lugar de estructuras neurales renales. Por ejemplo, se puede llevar un catéter de PEF a través de la aorta o de la vena cava y llevarse a la yuxtaposición con diversas estructuras neurales para tratar otras situaciones o aumentar el tratamiento de situaciones renal-cardíacas. Por ejemplo, de esta manera se puede acceder a los cuerpos de nervio de la cadena simpática lumbar y pueden modularse, bloquearse o realizarles ablación, etc.

Varios ejemplos de los sistemas de PEF pueden bloquear o denervar completamente las estructuras neurales de destino, o los sistemas de PEF pueden modular de otro modo la actividad nerviosa renal. En comparación con un bloqueo neural completo, tal como la denervación, otra neuromodulación produce un cambio menos que completo en el nivel de actividad nerviosa renal entre los riñones y el resto del cuerpo. Por consiguiente, al variar los parámetros del campo eléctrico a impulsos se producirán efectos diferentes en la actividad nerviosa.

En un ejemplo de un sistema intravascular de campo eléctrico a impulsos, el dispositivo incluye uno o más electrodos que se configuran para contactar físicamente con una región de destino de un sistema vascular renal para la administración de un campo eléctrico a impulsos. Por ejemplo, el dispositivo puede comprender un catéter que tiene una sección helicoidal expansible y uno o más electrodos en la sección helicoidal. El catéter puede ser colocado en el sistema vascular renal mientras está en una configuración de perfil bajo. La sección expansible entonces puede expandirse para contactar con la superficie interior de la pared de vaso. Como alternativa, el catéter puede tener uno o más electrodos helicoidales expansibles. Por ejemplo, unos electrodos expansibles, primero y segundo, pueden ser colocados dentro del vaso a una distancia deseada entre sí para proporcionar un electrodo activo y un electrodo de retorno. Los electrodos expansibles pueden comprender materiales con memoria de forma, globos inflables, mallas expansibles, sistemas de uniones y otros tipos de dispositivos que pueden expandirse de una manera controlada. Unos sistemas expansibles adecuados de uniones incluyen cestas expansibles, que tienen hipotubos con una pluralidad de alambres con memoria de forma o con ranuras y/o anillos expansibles. Adicionalmente, los electrodos expansibles pueden ser electrodos de contacto puntual a lo largo de una parte de globo de un catéter.

Otros ejemplos de sistemas de campo eléctrico a impulsos incluyen unos electrodos que no contactan físicamente con la pared de vaso. La energía de RF, tanto la energía térmica tradicional como la RF relativamente no térmica a impulsos, son unos ejemplos de campos eléctricos a impulsos que pueden ser tratados desde una distancia corta alejada del propio tejido. También pueden utilizarse otros tipos de campos eléctricos a impulsos en situaciones en las que los electrodos no contactan físicamente con la pared de vaso. Como tal, los campos eléctricos a impulsos pueden aplicarse directamente al nervio por contacto físico entre los contactos de electrodo y la pared de vaso u otro tejido, o los campos eléctricos a impulsos pueden aplicarse indirectamente al nervio son poner en contacto físico los contactos de electrodo con la pared de vaso. El término "contacto de nervio" incluye por consiguiente un contacto físico o un elemento de sistema con el nervio y/o el tejido próximos al nervio, y también contacto eléctrico sólo sin contactar físicamente con el nervio o el tejido. Para aplicar indirectamente el campo eléctrico a impulsos, el dispositivo tiene un elemento centrador que se configura para colocar los electrodos en una región central del vaso o espaciar de otro modo los electrodos a distancia de la pared de vaso. El elemento centrador puede comprender, por ejemplo, un globo o una cesta expansibles. En un vástago central del elemento centrador puede colocarse uno o más electrodos - ya sea alineados longitudinalmente con el elemento o colocados a ambos lados del elemento. Al utilizar un catéter de globo, el globo inflado puede actuar como un aislante de impedancia aumentada para orientar o dirigir un campo eléctrico a impulsos a lo largo de un recorrido deseado de flujo eléctrico. Como será evidente, pueden utilizarse aislantes alternativos.

En otro ejemplo del sistema, un aparato en combinación incluye un catéter intravascular que tiene un primer electrodo configurado para contactar físicamente con la pared de vaso y un segundo electrodo configurado para ser colocado dentro del vaso pero espaciado a distancia de la pared de vaso. Por ejemplo, puede utilizarse un electrodo helicoidal expansible en combinación con un electrodo dispuesto centrado para proporcionar un par bipolar de electrodos.

En incluso otro ejemplo más, una posición radial de uno o más electrodos con respecto a una pared de vaso puede ser alterada dinámicamente para enfocar el campo eléctrico a impulsos administrado por los electrodos. En todavía otra variante, los electrodos pueden configurarse para el paso parcial o completo a través de la pared de vaso. Por ejemplo, los electrodos pueden ser colocados dentro de la vena renal, entonces pasarse a través de la pared de la vena renal al espacio perivascular de tal manera que rodeen por lo menos parcialmente la arteria y/o la vena renales antes de administrar un campo eléctrico a impulsos.

Las realizaciones bipolares de la presente descripción pueden configurarse para un movimiento o manejo dinámicos con respecto a un espaciado entre el electro activo y el de conexión a tierra para lograr un tratamiento en una distancia, un volumen u otra dimensión que se desee. Por ejemplo, una pluralidad de electrodos puede disponerse de tal manera que un par bipolar de electrodos pueda moverse longitudinalmente entre sí para ajustar la distancia de separación entre los electrodos y/o para alterar la ubicación de tratamiento. Un ejemplo específico incluye un primer electrodo acoplado a un catéter y un segundo electrodo móvil que pueden moverse a través de un paso interno del catéter. En unos ejemplos alternativos, un primer electrodo puede conectarse a un catéter y un segundo electrodo puede conectarse a un dispositivo administrado endoluminalmente de tal manera que el primer y el segundo electrodo puedan ser recolocados relativamente entre sí para alterar una distancia de separación entre los electrodos. Tales ejemplos pueden facilitar el tratamiento de diversas anatomías de sistemas vasculares renales.

Cualquiera de las realizaciones de la presente descripción descritas en esta memoria puede configurarse opcionalmente para infundir agentes en la zona de tratamiento antes, durante o después de la aplicación de energía. Los agentes infundidos pueden ser seleccionados para aumentar o modificar el efecto neuromodulador de la aplicación de energía. Los agentes también pueden proteger o desplazar temporalmente células que no son el destino, y/o facilitar la visualización.

Varias realizaciones de la presente descripción pueden comprender unos detectores u otros elementos que faciliten la identificación de ubicaciones para el tratamiento y/o que midan o confirmen el éxito del tratamiento. Por ejemplo, el sistema puede configurarse para administrar también formas de ondas de estimulación y monitorizar parámetros fisiológicos conocidos por responder a la estimulación de los nervios renales. Sobre la base de los resultados de los parámetros monitorizados, el sistema puede determinar la ubicación de nervios renales y/o si se ha producido denervación. Unos detectores para monitorizar tales respuestas fisiológicas incluyen, por ejemplo, elementos Doppler, termopares, sensores de presión y modalidades de imagenología (p. ej., fluoroscopia, ultrasonidos intravasculares, etc.). Como alternativa, la electroporación puede ser monitorizada utilizando directamente, por ejemplo, Tomografía de Impedancia Eléctrica, TIE (en inglés "EIT", *Electrical Impedance Tomography*) u otras medidas de impedancia eléctrica, serán evidentes elementos y técnicas adicionales de monitorización. Tales detectores pueden integrarse con los sistemas de PEF o pueden ser unos elementos aparte.

Todavía otros ejemplos específicos incluyen unos electrodos configurados para alinear el campo eléctrico con la dimensión más larga de las células de destino. Por ejemplo, las neuronas tienden a ser unas estructuras alargadas con unas longitudes que exceden mucho a sus dimensiones laterales (p. ej., el diámetro). Al alinear un campo eléctrico de modo que la direccionalidad de propagación de campo afecte de manera preferencial el aspecto longitudinal de la célula en lugar de al aspecto lateral de la célula, se espera poder utilizar unas intensidades de campo más bajas para matar o incapacitar a las células de destino. Se espera que esto ahorre vida de batería de los dispositivos implantables, reduzca los efectos colaterales en las estructuras adyacentes, y aumente de otro modo la capacidad de modular la actividad neural de las células de destino.

Otras realizaciones de la descripción se dirigen a aplicaciones en las que las dimensiones longitudinales de las células de tejidos que recubren o subyacen al nervio sean transversas (p. ej., ortogonal o de otro modo con un ángulo) con respecto a la dirección longitudinal de las neuronas. Otro aspecto de estos ejemplos es alinear la direccionalidad del PEF de tal manera que el campo se alinee con las dimensiones más largas de las células de destino y las dimensiones más cortas de las células que no son el destino. Más específicamente, las células de músculo liso arteriales son típicamente unas células alargadas que rodean la circunferencia arterial con una orientación generalmente espiral de modo que sus dimensiones más largas sean circunferenciales en lugar de discurrir longitudinalmente a lo largo de la arteria. Los nervios del plexo renal, por otro lado, discurren a lo largo del exterior de la arteria generalmente en la dirección longitudinal de la arteria. Por lo tanto, al aplicar un PEF que generalmente se alinea con la dirección longitudinal de la arteria, se espera provocar de manera preferente la electroporación en las neuronas de destino sin afectar con el mismo grado a por lo menos algunas células de músculo liso arteriales que no son el destino. Esto puede permitir una denervación preferente de neuronas (células de destino) en la región de adventicia o periarterial desde un dispositivo intravascular sin afectar a las células de músculo liso del vaso en una medida indeseable.

Breve descripción de los dibujos

Varias realizaciones de la presente invención serán evidentes al considerar la siguiente descripción detallada, tomada junto con los dibujos acompañantes, en los que los números de referencia semejantes se refieren a piezas semejantes en todo momento, y en los que:

La Figura 1 es una vista esquemática que ilustra la anatomía renal humana.

La Figura 2 es una vista esquemática de detalle que muestra la ubicación de los nervios renales con respecto a la arteria renal.

Las Figuras 3A y 3B son una vista esquemática lateral y una de extremo, respectivamente, que ilustran una dirección de flujo de corriente eléctrica para afectar selectivamente a nervios renales.

- 5 La Figura 4 es una vista lateral esquemática, parcialmente en sección, de un catéter intravascular que tiene una pluralidad de electrodos.

La Figura 5 es una vista lateral esquemática, parcialmente en sección, de un dispositivo intravascular que tiene un par de electrodos helicoidales expansibles dispuestos a una distancia deseada entre sí.

- 10 La Figura 6 es una vista lateral esquemática, parcialmente en sección, de un dispositivo intravascular que tiene un primer globo expansible de electrodo y un segundo electrodo en un vástago de catéter.

La Figura 7 es una vista lateral esquemática, parcialmente en sección, de un dispositivo intravascular que tiene un primer electrodo expansible administrado a través del paso interno de un catéter y un segundo electrodo complementario que se lleva a través del catéter.

- 15 La Figura 8 es una vista lateral esquemática, parcialmente en sección, de un dispositivo intravascular que tiene una cesta expansible y una pluralidad de electrodos en la cesta.

La Figura 9 es una vista esquemática de detalle del aparato de la Figura 8 que ilustra un ejemplo de los electrodos, de acuerdo con otro ejemplo de la descripción.

La Figura 10 es una vista lateral esquemática, parcialmente en sección, de un dispositivo intravascular que tiene unos electrodos expansibles de anillo para contactar con la pared de vaso y un elemento opcional de aislamiento.

- 20 Las Figuras 11A-11 C son unas vistas esquemáticas de detalle de unos ejemplos de diferentes devanados para los electrodos de anillo de la Figura 10.

La Figura 12 es una vista lateral esquemática, parcialmente en sección, de un dispositivo intravascular que tiene unos electrodos de anillo de la Figura 10 con los devanados mostrados en las Figuras 11A-11C.

- 25 La Figura 13 es una vista lateral esquemática, parcialmente en sección, de un dispositivo intravascular que tiene un electrodo de anillo y un electrodo administrado luminalmente.

La Figura 14 es una vista lateral esquemática, parcialmente en sección, de un dispositivo intravascular que tiene un catéter de globo y unos electrodos expansibles de contacto puntual dispuestos proximal y distalmente del globo.

La Figura 15 es una vista lateral esquemática de un dispositivo intravascular que tiene un catéter de globo y unos electrodos dispuestos proximal y distalmente del globo.

- 30 Las Figuras 16A y 16B son unas vistas laterales esquemáticas parcialmente en sección, que ilustran una fases de un método para utilizar el aparato de la Figura 15.

La Figura 17 es una vista lateral esquemática de un dispositivo intravascular que tiene un catéter de globo y una pluralidad de electrodos manejables dinámicamente.

- 35 La Figura 18 es una vista lateral esquemática de un dispositivo intravascular que tiene un electrodo distal implementado a través de un paso interno del catéter de globo.

Las Figuras 19A y 19B son unas vistas laterales, parcialmente en sección, que ilustran unos métodos para utilizar el dispositivo intravascular mostrado en la Figura 18 para modular la actividad neural renal en pacientes con diversos sistemas vasculares renales.

- 40 La Figura 20 es una vista lateral, parcialmente en sección, que ilustra un dispositivo intravascular que tiene una pluralidad de electrodos dispuestos a lo largo del vástago y en línea con un elemento centrador.

La Figura 21 es una vista lateral, parcialmente en sección, que ilustra un dispositivo intravascular que tiene unos electrodos configurados para la recolocación radial dinámica para facilitar el enfoque de un campo eléctrico a impulsos.

- 45 La Figura 22 es una vista lateral, parcialmente en sección, de un dispositivo intravascular que tiene un catéter de infusión/aspiración.

Las Figuras 23A-23C son, respectivamente, unas vistas parciales, parcialmente en sección, y unas vistas en sección transversal a lo largo de la línea A-A de la Figura 23A, que ilustran un método para utilizar un dispositivo

intravascular según un ejemplo configurado para el paso de electrodos por lo menos parcialmente a través de la pared de vaso.

Las Figuras 24A y 24B son unas vistas laterales, parcialmente en sección, que ilustran un dispositivo intravascular que tiene unos detectores para la medición o la monitorización de la eficacia del tratamiento.

5 Descripción detallada

Visión general

La presente invención está relacionada con un aparato para la neuromodulación renal y/u otra neuromodulación. Más particularmente, la presente descripción incluye unos métodos y un aparato para utilizar neuromodulación renal utilizando un campo eléctrico a impulsos para efectuar electroporación o electrofusión. Tal como se emplea en esta memoria, la electroporación y la electroporación son unos métodos para manipular la membrana celular o el aparato intracelular. Por ejemplo, unos impulsos cortos de alta energía hacen que los poros se abran en las membranas celulares. La cantidad de porosidad en la membrana celular (por ejemplo, el tamaño y el número de poros) y la duración de los poros (p. ej., temporal o permanente) son función de la fuerza de campo, anchura de impulso, ciclo de trabajo, orientación de campo, tipo célula y otros parámetros. En general, los poros generalmente se cerrarán espontáneamente cuando se terminen los campos de menor intensidad o anchuras de impulso más cortas (definido en esta memoria como "electroporación reversible"). Cada tipo de célula tiene un umbral crítico por encima del cual los poros no se cierran, de tal manera que la formación de poro ya no es reversible; este resultado se define como "electroporación irreversible", "degradación irreversible" o "daño irreversible". En este momento, la membrana celular se rompe y/o se producen desequilibrios químicos irreversibles causados por la alta porosidad. Esta alta porosidad puede ser el resultado de un único agujero grande y/o una pluralidad de agujeros más pequeños. Ciertos tipos de parámetros de energía de electroporación también apropiados para el uso en la neuromodulación renal son los impulsos de alto voltaje con una duración del alcance de submicrosegundos (campos eléctricos a impulsos de nanosegundos, o nsPER) que puede dejar la membrana celular intacta, pero alterar el aparato intracelular o la función de la célula de maneras que causan perturbación o muerte celular. Se ha demostrado que ciertas aplicaciones de nsPEF causan la muerte de células al inducir apoptosis, o muerte celular programada, en lugar de la muerte celular aguda. Además, el término "comprender" se utiliza en todo momento con el significado de incluir por lo menos la característica recitada de tal manera que no se impida algún número mayor de la misma característica y/o características de tipos adicionales.

Varias realizaciones de la presente descripción proporcionan unos dispositivos intravasculares para inducir neuromodulación renal, tal como un cambio temporal en nervios de destino que se disipa con el tiempo, un control continuo sobre la función neural y/o la denervación. El aparato y los métodos descritos en esta memoria pueden utilizar cualquier señal eléctrica o parámetros de campo adecuados, p. ej., cualquier campo eléctrico que logre la neuromodulación deseada (p. ej. efecto electroporativo). Para entender mejor las estructuras de los dispositivos intravasculares y los métodos para utilizar estos dispositivos para la neuromodulación, es útil entender la anatomía renal en humanos.

Realizaciones seleccionadas de métodos para la neuromodulación

Haciendo referencia ahora a la Figura 1, la anatomía renal humana incluye unos riñones K que reciben suministro de sangre oxigenada desde las arterias renales RA, que se conectan al corazón mediante la aorta abdominal AA. La sangre desoxigenada fluye desde los riñones al corazón a través de venas renales VR y la vena cava inferior VCI. La Figura 2 ilustra una parte de la anatomía renal con mayor detalle. Más específicamente, la anatomía renal también incluye los nervios renales RN que se extienden longitudinalmente a lo largo de la dimensión longitudinal L de la arteria renal RA generalmente dentro de la adventicia de la arteria. La arteria renal RA tiene células de músculo liso SMC que rodean la espiral de circunferencia arterial alrededor del eje angular θ de la arteria, es decir, alrededor de la circunferencia de la arteria. Las células de músculo liso de la arteria renal tienen por consiguiente una dimensión longitudinal o más larga que se extiende transversa (es decir, no paralela) a la dimensión longitudinal de la arteria renal. La desalineación de las dimensiones longitudinales de los nervios renales y de las células de músculo liso se definen como "desalineación celular".

Haciendo referencia a la Figura 3, la desalineación celular de los nervios renales y las células de músculo liso puede explotarse para afectar selectivamente a las neuronas renales con un reducido efecto en las células de músculo liso. Más específicamente, dado que las células más grandes requieren menos energía para superar el umbral de irreversibilidad de la electroporación, varios ejemplos de los electrodos se configuran para alinear por lo menos una parte de un campo eléctrico generado por los electrodos con o cerca de las dimensiones más largas de las células a afectar. En unos ejemplos específicos, el dispositivo intravascular tiene unos electrodos configurados para crear un campo eléctrico alineado o casi con la dimensión longitudinal de la arteria renal RA para afectar a los nervios renales RN. Al alinear un campo eléctrico de modo que el nuevo afecten de manera preferente al aspecto longitudinal de la célula en lugar del aspecto diametral o radial de la célula, puede utilizarse menor intensidad de campo para la necrosis de las células. Como se ha mencionado arriba, se espera que esto reduzca el consumo de energía y mitigue los efectos en células que no son el destino en el campo eléctrico.

Similarmente, las dimensiones longitudinales o más largas de los tejidos que recubren o subyacen al nervio de destino son ortogonales o fuera del eje de otro modo (por ejemplo, transversas) con respecto a las dimensiones más largas de las neuronas. De este modo, además de alinear el PEF con las dimensiones longitudinales o más largas de las células de destino, el PEF puede propagarse a lo largo de las dimensiones laterales o más cortas de las células que no son el destino (es decir de tal manera que el PEF se propague por lo menos parcialmente sin alineación con células de músculo liso SMC que no son el destino). Por lo tanto, como se ve en la Figura 3, se espera que la aplicación de un PEF con líneas de propagación Li generalmente alineadas con la dimensión longitudinal L de la arteria renal RA provoque preferencialmente electroporación, electrofusión, denervación u otra neuromodulación en células de los nervios renales RN de destino sin afectar indebidamente a células de músculo liso, en inglés SMC, *smooth muscle cell*, de arteriales que no son el destino. El campo eléctrico a impulsos puede propagarse en un plano a lo largo del eje longitudinal de la arteria renal, o puede propagarse en la dirección longitudinal a lo largo de cualquier segmento angular θ a lo largo de un intervalo de 0° - 360° .

Ejemplos del método mostrado en la Figura 3 pueden tener aplicación particular con los métodos y aparatos intravasculares descritos en la presente memoria. Por ejemplo un catéter de PEF colocado dentro de la arteria renal puede propagar un campo eléctrico que tiene una parte longitudinal que se alinea para discurrir con la dimensión longitudinal de la arteria en la región de los nervios renales RN y la célula de músculo liso SMC de la pared de vaso de modo que la pared de la arteria permanece por lo menos substancialmente intacta mientras se destruyen las neuronas exteriores.

Realizaciones de sistemas y métodos adicionales para neuromodulación

La Figura 4 muestra un ejemplo de un aparato intravascular de campo eléctrico a impulsos 200 que incluye uno o más electrodos configurados para contactar físicamente con una región de destino dentro del sistema vascular renal y administrar un campo eléctrico a impulsos a través de una pared del sistema vascular. El aparato 200 se muestra dentro de una arteria renal RA de un paciente, pero puede colocarse en otras ubicaciones intravasculares (p. ej., la vena renal). Este ejemplo del aparato 200 comprende un catéter intravascular 210 que tiene una sección proximal 211a, una sección distal 211b y una pluralidad de electrodos distales 212 en la sección distal 211b. La sección proximal 211a tiene generalmente un conector eléctrico para acoplar el catéter 210 a un generador de impulsos, y la sección distal 211b en esta realización tiene una configuración helicoidal. El aparato 200 se acopla eléctricamente a un generador 100 de campo eléctrico a impulsos situado proximal y externo al paciente; los electrodos 212 se acoplan eléctricamente al generador a través del catéter 210. El generador 100 puede utilizarse con cualquier realización de la presente descripción descrita más adelante en esta memoria para la administración de un PEF con parámetros deseados de campo. Debe entenderse que los electrodos de las realizaciones descritas pueden conectarse más adelante en esta memoria al generador, incluso si el generador no se muestra explícitamente ni se describe con cada variante.

La sección distal helicoidal 211b del catéter 210 se configura para yuxtaponerse a la pared de vaso y llevar los electrodos 212 a una proximidad cercana a las estructuras neurales extravasculares. El paso de la hélice puede variarse para proporcionar una zona más larga de tratamiento, o para minimizar la superposición circunferencial de zonas adyacentes de tratamientos para reducir el riesgo de formación de estenosis. Este cambio de paso puede lograrse combinando una pluralidad de catéteres de diferentes pasos para formar el catéter 210, o ajustando el paso del catéter 210 mediante el uso de alambres internos de tirón, ajustando mandriles insertados en el catéter, dando forma a unas fundas colocadas sobre el catéter, o mediante otros medios cualesquiera adecuados para cambiar el paso, ya sea in situ o antes de la introducción en el cuerpo.

Los electrodos 212 a lo largo de la longitud del paso pueden ser unos electrodos individuales, un electrodo común pero segmentado o un electrodo común y continuo. Un electrodo común y continuo puede comprender, por ejemplo, una bobina conductiva formada dentro o colocada sobre la parte helicoidal del catéter 210. Puede formarse un electrodo común pero segmentado, por ejemplo, al proporcionar un tubo hecho con ranuras encajado sobre o dentro de la parte helicoidal del catéter, o conectando eléctricamente una serie de electrodos individuales.

Los electrodos individuales o los grupos de electrodos 212 pueden configurarse para proporcionar una señal bipolar, o todos o un subconjunto de los electrodos pueden utilizarse a la vez junto con una conexión a tierra externa aparte del paciente para el uso monopolar (la plaquita de tierra puede colocarse, por ejemplo, en la pierna del paciente). Los electrodos 212 pueden ser dinámicamente asignables para facilitar la administración monopolar y/o bipolar de energía entre cualquiera de los electrodos y/o entre cualquiera de los electrodos y una conexión a tierra externa.

El catéter 210 puede administrarse a la arteria renal RA en una configuración de administración de perfil bajo dentro de la funda 150. Una vez colocado dentro de la arteria, el catéter puede autoexpandirse o puede ser expandido activamente, p. ej., mediante un alambre de tirón o un globo en contacto con una pared interior de la arteria. Entonces el generador de PEF 100 puede generar un campo eléctrico a impulsos, este ser transferido a través del catéter 210 a los electrodos 212 y administrarse mediante los electrodos 212 a través de la pared de la arteria. En muchas aplicaciones, los electrodos se disponen de modo que el campo eléctrico a impulsos se alinee con la dimensión longitudinal de la arteria para modular la actividad neural a lo largo de los nervios renales (p. ej., denervación). Esto puede lograrse, por ejemplo, mediante electroporación irreversible, electrofusión y/o inducción de apoptosis en las neuronas.

La Figura 5 ilustra un aparato 220 para la modulación neural según otro ejemplo. El aparato 220 incluye un par de catéteres 222a y 222b que tienen unas secciones distales expansibles 223a y 223b con unos electrodos helicoidales 224a y 224b, respectivamente. Los electrodos helicoidales 224a y 224b se espacian entre sí una distancia deseada dentro del sistema vascular renal de un paciente. Los electrodos 224a-b pueden ser accionados de una manera bipolar de tal manera que un electrodo sea un electrodo activo y el otro sea un electrodo de retorno. La distancia entre los electrodos puede ser alterada como se desee para cambiar la intensidad de campo y/o la longitud de segmento de nervio modulado por los electrodos. Los electrodos helicoidales expansibles pueden comprender propiedades de memoria de forma que facilitan la autoexpansión, p. ej., después de pasar a través de la funda 150, o los electrodos pueden expandirse activamente hasta el contacto con la pared de vaso, p. ej., mediante globo inflable o alambres de tirón, etc. Los catéteres 222a-b preferiblemente están aislados eléctricamente en áreas distintas a las hélices distales de los electrodos 224a-b.

La Figura 6 ilustra un aparato 230 que comprende un catéter de globo 232 que tiene un globo expansible 234, un electrodo helicoidal 236 dispuesto alrededor del globo 234, y un electrodo 238 de vástago en el vástago del catéter 232. El electrodo 238 de vástago puede ubicarse proximal del globo expansible 234 como se muestra, o el electrodo 238 de vástago puede ubicarse distal del globo expansible 234.

Cuando el aparato 230 se administra a un vaso de destino, p. ej. dentro de la arteria renal RA, el globo expansible 234 y el electrodo helicoidal 236 se disponen en una configuración de administración de perfil bajo. Como se ve en la Figura 6, una vez que el aparato ha sido colocado como se desee, el globo expansible 234 puede inflarse para impulsar el electrodo helicoidal 236 al contacto físico con la pared de vaso. En este ejemplo, el electrodo 238 de vástago no contacta físicamente con la pared de vaso.

En la técnica de la administración tradicional de energía de RF térmica y de la administración de energía de RF a impulsos relativamente no térmica se conocen bien que la energía puede ser conducida al tejido a tratar desde una distancia corta alejada del propio tejido. De este modo, puede apreciarse que el "contacto con nervio" comprende el contacto físico de un elemento de sistema con un nervio, así como el contacto eléctrico sólo sin contacto físico, o una combinación de los dos. Opcionalmente, puede proporcionarse un elemento centrador para colocar los electrodos en una región central del vaso. El elemento centrador puede comprender, por ejemplo un globo expansible, tal como el globo 234 del aparato 230, o una cesta expansible como se describe más adelante en esta memoria. Uno o más electrodos pueden colocarse en un vástago central del elemento centrador - ya sea longitudinalmente alineados con el elemento o colocados en uno o ambos lados del elemento - como lo es el electrodo 238 de vástago del aparato 230. Al utilizar un catéter de globo, tal como el catéter 232, el globo inflado puede actuar como un aislante de mayor impedancia para dirigir un campo eléctrico a impulsos a lo largo de un recorrido deseado de flujo eléctrico. Como será evidente, puede utilizarse un aislante alternativo.

Como se ve en la Figura 6, cuando el electrodo helicoidal 236 contacta físicamente con la pared de la arteria renal RA, el generador 100 puede generar un PEF de tal manera que la corriente pase entre el electrodo helicoidal 236 y el electrodo 238 de vástago de una manera bipolar. El PEF viaja entre los electrodos a lo largo de unas líneas Li que se extienden generalmente a lo largo de la dimensión longitudinal de la arteria. El globo 234 aísla localmente y/o aumenta la impedancia dentro del vaso del paciente de tal manera que el PEF viaje a través de la pared del vaso entre el electrodos helicoidal y de vástago. Esto enfoca la energía para aumentar la denervación y/u otra neuromodulación de los nervios renales del paciente, p. ej. a través de electroporación irreversible.

La Figura 7 ilustra un aparato 240 similar a los mostrados en las Figuras 4-6. El aparato 240 comprende un catéter de globo 242 que tiene un globo expansible 244 y un electrodo 246 de vástago ubicado proximal del globo expansible 244. El aparato 240 comprende además un electrodo helicoidal expansible 248 configurado para la administración a través de un paso interno 243 de alambre de guía del catéter 242. El electrodo helicoidal 248 mostrado en la Figura 7 es autoexpansible.

Como se ve en la Figura 7, después de colocar el catéter 242 en un vaso de destino (neuromodulación de arteria renal RA), el globo 244 se infla hasta que contacta con la pared del vaso para sostener el electrodo 246 de vástago en una ubicación deseada dentro del vaso y para aislar o aumentar la impedancia del interior del vaso. El globo 244 se configura generalmente para centrar también el electrodo 246 de vástago dentro del vaso o para espaciar de otro modo el electrodo de vástago aparte de la pared de vaso una distancia deseada. Después de inflar el globo 244, se empuja el electrodo helicoidal 248 a través del paso interno 243 hasta que el electrodo helicoidal 248 se extienda más allá del vástago de catéter; el electrodo 248 entonces se expande o se mueve de otro modo hasta la configuración helicoidal para contactar físicamente con la pared de vaso. Entonces puede administrarse un campo eléctrico bipolar a impulsos entre el electrodo helicoidal 248 y el electrodo 246 de vástago a lo largo de las líneas Li. Por ejemplo, el electrodo helicoidal 248 puede comprender el electrodo activo y el electrodo 246 de vástago puede comprender el electrodo de retorno, o viceversa.

Haciendo referencia ahora a la Figura 8, se describe un aparato que comprende una cesta expansible que tiene una pluralidad de electrodos que pueden expandirse hasta el contacto con la pared de vaso. El aparato 250 comprende un catéter 252 que tiene una cesta distal expansible 254 formada de una pluralidad de miembros o puntales circunferenciales. A lo largo de los miembros de cesta 254 se forma una pluralidad de electrodos 256. Cada miembro

de la cesta comprende ilustrativamente un par bipolar de electrodos configurado para contactar con una pared de arteria renal RA u otro vaso sanguíneo deseado.

La cesta 254 puede fabricarse, por ejemplo, de una pluralidad de alambres o cintas con memoria de forma, tal como Nitinol, acero de resorte o alambres o cintas de Elgiloy, que forman los miembros 253 de cesta. Cuando los miembros de cesta comprenden cintas, las cintas pueden ser movidas de tal manera que se aumente el área superficial que contacta con la pared de vaso. Los miembros 253 de cesta se acoplan al catéter 252 en una conexión proximal y una distal 255a y 255b, respectivamente. En tal configuración, la cesta puede desplomarse para la administración dentro de la funda 150, y puede autoexpandirse hasta el contacto con la pared de la arteria al retirarla de la funda. La conexión proximal y/o la distal 255 pueden configurarse opcionalmente para trasladarse a lo largo del vástago del catéter 252 una distancia especificada o no con el fin de facilitar la expansión y desplome de la cesta.

La cesta 254 puede formarse alternativamente de un hipotubo con ranuras o formado con láser. En tal configuración, el catéter 252 puede, por ejemplo, comprender unos vástagos interiores y exteriores que son movibles entre sí. La conexión distal 255b de la cesta 254 puede acoplarse al vástago interior y la conexión proximal 255a de la cesta puede acoplarse al vástago exterior. La cesta 254 puede expandirse desde una configuración desplomada de administración a la configuración implementada de la Figura 8 mediante la aproximación del vástago interior y el exterior del catéter 252, aproximando de ese modo la conexión proximal y la distal 255 de la cesta y expandiendo la cesta. Igualmente, la cesta puede desplomarse por la separación del vástago interior y el exterior del catéter.

Como se ve en la Figura 9, a lo largo de un puntal o miembro 253 de cesta pueden disponerse unos electrodos individuales. En un ejemplo, el puntal se forma de un material conductor revestido con un material dieléctrico, y los electrodos 256 pueden formarse al retirar las regiones del revestimiento dieléctrico. El aislamiento puede retirarse opcionalmente sólo a lo largo de una superficie radialmente exterior del miembro de tal manera que los electrodos 256 permanezcan aislados en sus superficies radialmente interiores; se espera que esto dirija el flujo de corriente hacia fuera a la pared de vaso.

Además o como alternativa a la técnica de la fabricación de la Figura 9, los electrodos pueden fijarse a la superficie interior, superficie exterior o rebajarse dentro de los puntales o miembros 254 de cesta. Los electrodos colocados a lo largo de cada puntal o miembro pueden comprender unos electrodos individuales, un electrodo común pero segmentado, o un electrodo común y continuo, pueden configurarse unos electrodos individuales o grupos de electrodos para proporcionar una señal bipolar; o todos o un subconjunto de los electrodos pueden ser accionados a la vez junto con una conexión a tierra externa del paciente para un uso monopolar.

Una ventaja de tener los electrodos 256 en contacto con la pared de vaso como se muestra en el ejemplo de la Figura 8 es que se puede reducir la necesidad de un elemento aislante, tal como un globo expansible, para lograr la denervación renal u otra neuromodulación. Sin embargo, debe entenderse que tal elemento de aislamiento puede proporcionarse y, por ejemplo, expandirse dentro de la cesta. Por otra parte, tener los electrodos en contacto con la pared puede proporcionar una mejor geometría de campo, es decir, puede proporcionar un campo eléctrico más alineado con el eje longitudinal del vaso. Tales electrodos de contacto pueden facilitar la estimulación de los nervios renales antes, durante o después de la neuromodulación para colocar mejor el catéter 252 antes del tratamiento o para monitorizar la eficacia del tratamiento.

En una variante del aparato 250, los electrodos 256 pueden disponerse a lo largo del vástago central del catéter 252, y la cesta 254 puede centrar simplemente los electrodos dentro del vaso para facilitar una administración más precisa de energía a través de la pared de vaso. Esta configuración puede adecuarse bien para apuntar con precisión al tejido vascular o extravascular, tal como los nervios renales que rodean la arteria renal. Al dar un tamaño correcto a la cesta del otro elemento centrador para la arteria se proporciona una distancia conocida entre los electrodos centrados y la pared arterial que puede utilizarse para dirigir y/o enfocar el campo eléctrico como se desee. Esta configuración puede utilizarse en aplicaciones de ultrasonidos o microondas enfocadas con alta intensidad, pero también puede adaptarse para el uso con cualquier otra modalidad de energía como se desee.

Haciendo referencia ahora a la Figura 10, se espera que los electrodos que forman un contacto circunferencial con la pared de la arteria renal puedan permitir una denervación renal o neuromodulación renal más completas. En la Figura 10 se describe una variante que comprende unos electrodos de anillo. El aparato 260 comprende el catéter 262 que tiene unos electrodos expansibles de anillo 264a y 264b configurados para contactar con la pared de vaso. Los electrodos pueden conectarse al vástago del catéter 262 a través de unos puntales 266, y el catéter 262 puede configurarse para la administración a la arteria renal RA a través de la funda 150 en una configuración de perfil bajo. Los puntales 266 pueden autoexpandirse o pueden ser expandidos activa o mecánicamente. El catéter 262 comprende un paso interno 263 de alambre de guía para avanzar sobre el alambre de guía. El catéter 262 también comprende un globo inflable opcional 268 que puede actuar como un elemento aislante de mayor impedancia para dirigir preferentemente el flujo de corriente que viaja entre los electrodos 264 a través de la pared de la arteria.

Las Figuras 11A-11C ilustran diversos ejemplos de devanados para electrodos de anillo 264. Como se muestra, los electrodos de anillo pueden, por ejemplo, enrollarse en una configuración de bobina (Figura 11A), de zigzag (Figura

11B) o de serpentina (Figura 11C). La periodicidad del devanado puede ser especificada como se desee. Por otra parte, el tipo de devanado, la periodicidad, etc., pueden variar a lo largo de la circunferencia de los electrodos.

Haciendo referencia a la Figura 12, se describe una variante de aparato 260 que comprende unos electrodos de anillo 264' que tienen un devanado sinusoidal en un ejemplo del devanado de serpentina mostrado en la Figura 11C. Los puntales 266 se conectan ilustrativamente a los ápices del senoide. El devanado de los electrodos 264' puede proporcionar una mayor área de contacto a lo largo de la pared de vaso que la proporcionada por los electrodos 264, mientras todavía facilitan la colocación del aparato 260 dentro de la funda 150 para la administración y la recuperación.

La Figura 13 ilustra otra variante de aparato 260 que comprende un electrodo proximal de anillo 264a, y que comprende además un electrodo distal 270 administrado a través del paso interno 263 de alambre de guía del catéter 262. El electrodo distal 270 es autoexpansible y está centrado dentro del vaso a través del catéter 262. El electrodo distal 270 puede ser un alambre de guía estándar que se conecta al generador de campo eléctrico a impulsos y se utiliza como un electrodo. Sin embargo, debe entenderse que el electrodo 270 puede configurarse como alternativa para la expansión hasta el contacto con la pared de vaso, por ejemplo, puede comprender un electrodo de anillo o helicoidal.

La administración del electrodo distal a través del paso interno del catéter 262 puede reducir un perfil de administración del aparato 260 y/o puede mejorar la flexibilidad del dispositivo. Además, la administración del electrodo distal a través del paso interno de alambre de guía puede servir como una característica de seguridad que asegura que el médico retire cualquier alambre de guía dispuesto dentro del paso interno 263 antes de la administración de un PEF. También permite la realización a medida de la longitud de tratamiento, así como el tratamiento en ramales laterales, como se describe más adelante.

Los electrodos de anillo 264 y 264' opcionalmente pueden aislarse eléctricamente a lo largo de sus superficies radialmente interiores, mientras sus superficies radialmente exteriores, que contactan la pared de vaso, están expuestas. Esto puede reducir el riesgo de formación de trombos y también puede mejorar o aumentar la direccionalidad del campo eléctrico a lo largo del eje longitudinal del vaso. Esto también puede facilitar una reducción del voltaje de campo necesario para interrumpir las fibras neurales. Unos materiales utilizados para aislar por lo menos parcialmente los electrodos de anillo pueden comprender, por ejemplo, PTFE, ePTFE, FEP, Chronoprene, silicona, uretano, Pebax, etc. Haciendo referencia a la Figura 14, se describe otra variante de aparato 260, en donde los electrodos de anillo han sido reemplazados por electrodos puntuales 272 dispuestos en los extremos de los puntales 266. Los electrodos puntuales pueden desplomarse con los puntales 266 para la administración a través de la funda 150 y pueden autoexpandirse con los puntales hasta el contacto con la pared de vaso. En la Figura 14, el catéter 262 comprende ilustrativamente cuatro electrodos puntuales 272 a ambos lados del globo 268. Sin embargo, debe entenderse que alrededor de la circunferencia de catéter 262 puede proporcionarse cualquier número deseado de puntales y de electrodos puntuales.

En la Figura 14, el aparato 260 comprende ilustrativamente cuatro puntales 266 y cuatro electrodos puntuales 272 a ambos lados del globo 268. Al utilizar todos los electrodos 272b dispuestos distalmente como electrodos activos y todos los electrodos proximales 272a como electrodos de retorno, o viceversa, las líneas Li a lo largo de las que se propaga el campo eléctrico pueden alinearse con el eje longitudinal de un vaso. Puede especificarse el grado de superposición de la línea Li a lo largo del eje de rotación del vaso mediante la especificación de la colocación angular y la densidad de electrodos puntuales 272 alrededor de la circunferencia del catéter, así como mediante la especificación de los parámetros del PEF.

Haciendo referencia ahora a la Figura 15, se describe otra variante de un catéter intravascular PEF. El aparato 280 comprende un catéter 282 que tiene un elemento centrador o globo inflable opcionales 284, unos electrodos 286a y 286b de vástago dispuestos a lo largo del vástago del catéter a ambos lados del globo, así como unos marcadores radiopacos opcionales 288 dispuestos a lo largo del vástago del catéter, ilustrativamente en línea con el globo. El globo 284 sirve a la vez como elemento centrador para los electrodos 286 y como un aislante eléctrico para dirigir el campo eléctrico, como se ha descrito anteriormente.

El aparato 280 puede ser particularmente muy adecuado para conseguir apuntar con precisión al tejido deseado, arterial o extrarterial, dado que al dar un tamaño apropiado al globo 284 para la arteria de destino se establece una distancia conocida entre los electrodos centrados 286 y la pared arterial que puede utilizarse al especificar los parámetros del PEF. En la presente invención, los electrodos 286 están conectados como alternativa al globo 284 en lugar de al vástago central del catéter 282 de tal manera que contacten con la pared de la arteria. Los electrodos están fijados a la superficie interior, a la superficie exterior o rebajarse dentro de la pared del globo.

Los electrodos 286 dispuestos a lo largo de la longitud de catéter 282 pueden ser unos electrodos individuales, un electrodo común pero segmentado o un electrodo común y continuo. Por otra parte, los electrodos 286 pueden configurarse para proporcionar una señal bipolar, o los electrodos 286 pueden utilizarse a la vez o individualmente junco con una conexión aparte a tierra del paciente para un uso monopolar.

Haciendo referencia ahora a la Figura 16, se describe un método para utilizar el aparato 280 para lograr denervación renal. Como se ve en la Figura 16A, el catéter 282 puede disponerse en una ubicación deseada dentro de la arteria renal RA, el globo o elemento centrador 284 puede expandirse para centrar los electrodos 286 y para proporcionar opcionalmente aislamiento eléctrico, y puede administrarse un PEF, p. ej., a modo bipolar entre los electrodos proximales y distales 286. Se espera que el PEF logre una denervación y/o neuromodulación renales a lo largo de la zona de tratamiento uno T₁. Si se desea modular la actividad neural en otras partes de la arteria renal, el globo 284 se puede desinflar por lo menos parcialmente, y el catéter puede colocarse en una segunda zona deseada de tratamiento T₂, como en la Figura 16B. El médico puede utilizar opcionalmente imaginología fluoroscópica de marcadores radiopacos 288 para orientar el catéter 282 a posiciones deseadas para el tratamiento. Por ejemplo, el médico puede utilizar los marcadores para asegurar una región de superposición O entre las zonas de tratamiento T₁ y T₂, como se muestra.

Haciendo referencia a la Figura 17, se describe una variante de aparato 280 que comprende una pluralidad de electrodos controlables dinámicamente 286 dispuestos en el lado proximal del globo 284. En una variante, cualquiera de los electrodos proximales 286a puede energizarse de un modo bipolar con el electrodo distal 286b para proporcionar un control dinámico de la distancia longitudinal entre los electrodos activos y de retorno. Esto altera el tamaño y la forma de la zona de tratamiento. En otra variante, puede energizarse a la vez cualquier subconjunto de electrodos proximales 286a como electrodos activos o de retorno de un campo eléctrico bipolar establecido entre los electrodos proximales y los electrodos distales 286b.

Aunque el aparato 280 mostrado en la Figura 17 tenga tres electrodos proximales 286a, debe entenderse que el aparato 280 puede tener cualquier número alternativo de electrodos proximales. Por otra parte, el aparato 280 puede tener una pluralidad de electrodos distales 286b además, o como una alternativa, a los múltiples electrodos proximales. Adicionalmente, un electrodo de un par puede acoplarse al catéter 282, y el otro electrodo puede administrarse a través de un paso interno del catéter, p. ej., a través de un paso interno de alambre de guía. El catéter y el electrodo administrado endoluminalmente pueden ser recolocados relativamente entre sí para alterar una distancia de separación entre los electrodos. Tal variante también puede facilitar el tratamiento de diversas anatomías de sistemas vasculares renales.

En las variantes del aparato 280 descrito de este modo hasta ahora, el electrodo distal 286b se acopla al vástago del catéter 282 distal del globo 284. El electrodo distal puede utilizar un paso interno dentro del catéter 282, p. ej., para dirigir un alambre conductor que actúa como conexión a tierra. Adicionalmente, la parte del catéter 282 distal del globo 284 es suficientemente larga como para albergar el electrodo distal.

Los catéteres se administran comúnmente sobre alambres de guía metálicos y/o conductivos. En muchas terapias intervencionistas que implican catéteres, los alambres de guía no se retiran durante el tratamiento. Como el aparato 280 se configura para la administración de un campo eléctrico a impulsos, si el alambre de guía no se retira, es posible que haya riesgo de descarga eléctrica a alguien en contacto con el alambre de guía durante la administración de energía. Este riesgo puede reducirse utilizando alambres de guía revestidos de polímero.

Haciendo referencia a la Figura 18, se describe otra variante de aparato 280, en donde el electrodo distal 286b de las Figuras 16 y 17 ha sido reemplazado por un electrodo distal 270 configurado para ser movido a través de un paso interno del catéter como se ha descrito anteriormente con respecto a la Figura 13. Como será evidente, el electrodo proximal 286a puede ser reemplazado alternativamente por el electrodo administrado luminalmente, de tal manera que los electrodos 286b y 270 forman un par bipolar de electrodos. El electrodo 270 no utiliza un paso interno adicional dentro del catéter 282, lo que puede reducir el perfil. Adicionalmente, no es necesaria la longitud del catéter distal del globo para la longitud del electrodo distal, lo que puede aumentar la flexibilidad. Además, el alambre de guía debe intercambiarse por el electrodo 270 antes del tratamiento, lo que reduce el riesgo de descarga eléctrica inadvertida. En una variante, el electrodo 270 puede utilizarse opcionalmente como el alambre de guía sobre el que se hace avanzar el catéter 282 a la posición antes de la administración del PEF, obviando de ese modo la necesidad de intercambio del alambre de guía por el electrodo. Como alternativa, como electrodo 270 puede utilizarse un alambre de guía metálico estándar simplemente conectando el alambre de guía estándar al generador de campo eléctrico a impulsos. El electrodo distal 270 puede extenderse cualquier distancia deseada más allá del extremo distal del catéter 282. Esto puede permitir una alteración dinámica de la longitud de una zona de tratamiento. Por otra parte, esto podría facilitar el tratamiento dentro del sistema vascular distal de diámetro reducido.

Haciendo referencia a la Figura 19, podría ser deseable realizar tratamientos dentro de uno o más ramales vasculares que se extienden desde un vaso principal, por ejemplo, para realizar tratamientos dentro de los ramales de la arteria renal en las inmediaciones del hilio renal. Además, podría ser deseable realizar tratamientos dentro de ramales anómalos o menos comunes del sistema vascular renal, que se observan en una minoría de pacientes. Como se ve en la Figura 19A, el electrodo distal 270 puede colocarse en un ramal de la arteria renal RA, mientras el catéter 282 se coloca dentro del ramal principal de la arteria. Como se ve en la Figura 19B, podrían proporcionarse múltiples electrodos distales 270 y colocarse en diversos ramales comunes o raros de la arteria renal, mientras el catéter permanece en el ramal principal arterial.

Haciendo referencia a la Figura 20, se describe otra variante de un catéter intravascular de PEF. El aparato 290 comprende un catéter 292 que tiene una pluralidad de electrodos 294 de vástago dispuestos en línea con el

elemento centrador 296. El elemento centrador 296 comprende ilustrativamente una cesta expansible, tal como la cesta expansible anteriormente descrita 254 de la Figura 8. Sin embargo, debe entenderse que el elemento centrador puede comprender como alternativa un globo o cualquier otro elemento centrador. Los electrodos 294 pueden ser utilizados de una manera bipolar o monopolar.

- 5 Haciendo referencia ahora a la Figura 21, se describe otra variante que comprende unos electrodos configurados para una recolocación dinámica radial de uno o de más de los electrodos con respecto a una pared de vaso, facilitando de ese modo el enfoque de un campo eléctrico a impulsos administrado por los electrodos. El aparato 300 comprende un catéter 302 que tiene unos electrodos 304 dispuestos en línea con unos elementos expansibles anidados. Los elementos expansibles anidados comprenden un elemento expansible interior 306 y un elemento
- 10 centrador expansible exterior 308. Los electrodos 304 se disponen a lo largo del elemento expansible interior, mientras el elemento centrador expansible exterior se configura para centrar y estabilizar el catéter 302 dentro del vaso. El elemento interior 306 puede expandirse en diferentes grados, según desee un médico, para alterar dinámicamente las posiciones radiales de los electrodos 304. Esta recolocación dinámica radial puede utilizarse para enfocar la energía administrada por los electrodos 304 de tal manera que sea administrada al tejido de destino.
- 15 Los elementos anidados 306 y 308 pueden comprender una disposición de globo en globo, una disposición de cesta en cesta, alguna combinación de cesta, o cualquier otra estructura anidada expansible. En la Figura 21, el elemento expansible interior 306 comprende ilustrativamente una cesta expansible, mientras que el elemento centrador expansible exterior 308 comprende ilustrativamente un globo expansible. Los electrodos 302 se colocan a lo largo de la superficie del globo Interior 306.
- 20 Cualquiera de las variantes de la presente descripción descrita en esta memoria puede configurarse opcionalmente para la infusión de agentes en el área de tratamiento antes, durante o después de la aplicación de energía, por ejemplo, para aumentar o modificar el efecto neurodestrutivo o neuromodulador de la energía, para proteger o desplazar temporalmente las células que no son el destino y/o para facilitar la visualización. Serán evidentes unas aplicaciones adicionales para agentes infundidos. Si se desea, puede aumentarse la captura de agentes infundidos
- 25 por las células a través de iniciación de electroporación reversible en las células en presencia de los agentes infundidos. La infusión puede ser especialmente deseable cuando se utilizan elementos centradores de globo. El fluido parenteral puede comprender, por ejemplo, salino o salino heparinizado, agentes protectores, tal como Poloxamer-188, o agentes de antiproliferación. Unas variantes de la presente descripción pueden configurarse como alternativa o adicionalmente para aspiración. Por ejemplo, pueden proporcionarse unas salidas u orificios de infusión en un tronco de catéter adyacente a un dispositivo centrador, el dispositivo centrador puede ser poroso (por ejemplo un globo "que rezuma"), o unos puntales de cesta pueden estar hechos de hipotubos huecos y con ranuras o perforados para permitir infusión o aspiración.
- 30 Haciendo referencia a la Figura 22, se describe una variante que comprende un catéter de PEF de infusión/aspiración. El aparato 310 comprende un catéter 312 que tiene unos globos inflables proximales y distales 314a y 314b, respectivamente. El electrodo proximal 316a de vástago se dispone entre los globos a lo largo del vástago del catéter 312, mientras que el electrodo distal 316b se dispone distal de los globos a lo largo del vástago de catéter. A lo largo del vástago del catéter 312, entre los globos, se dispone uno o más agujeros de infusión o aspiración 318 en proximidad al electrodo proximal 316a.
- 35 El aparato 310 puede utilizarse de diversas maneras. En un primer método de uso, el catéter 312 se dispone dentro del vaso de destino, tal como la arteria renal RA, en una ubicación deseada. Se infla uno o ambos globos 314, y un agente protector u otro fluido parenteral se infunde a través del agujero(s) 318 entre los globos en proximidad al electrodo 316a. A través de los electrodos 316 se administra un PEF adecuado para la iniciación de electroporación reversible para facilitar la recepción de fluido parenteral por las células que no son el destino dentro de la pared de vaso. La administración del agente protector puede mejorarse inflando primero el globo distal 314b, luego
- 40 infundiendo al agente protector, que desplaza la sangre, y luego inflando el globo proximal 314a.
- 45 El fluido parenteral restante puede ser aspirado opcionalmente de tal manera que no esté disponible durante la subsiguiente aplicación de PEF cuando se inicia la electroporación irreversible de neuronas. La aspiración puede lograrse desinflando por lo menos parcialmente un globo durante la aspiración. Como alternativa, la aspiración puede lograrse con ambos globos inflados, por ejemplo, por infusión de salino junto con la aspiración para enjuagar el segmento de vaso entre los globos inflados. Tal sangre de enjuague puede reducir el riesgo de formación de coágulo a lo largo del electrodo proximal 316a durante la aplicación de PEF. Además, el enjuague durante la aplicación de energía puede refrigerar el electrodo y/o las células de la pared de la arteria. Tal refrigeración de las células de pared podría proteger las células contra un daño electroporativo irreversible, reduciendo posiblemente la necesidad de infusión de un agente protector.
- 50 Después de la infusión y de una aspiración opcional, puede administrarse un PEF adecuado para la iniciación de electroporación irreversible en neuronas de destino a través de unos electrodos 316 para denervar o modular la actividad neural. En un método alternativo, la infusión de un agente protector puede realizarse durante o después de la iniciación de la electroporación irreversible con el fin de proteger las células que no son el destino. El agente protector puede, por ejemplo, tapar o llenar los poros formados en las células que no son el destino a través de la
- 60 electroporación irreversible.

- En otro método alternativo, puede infundirse y aspirarse simultáneamente una solución de salino heparinizado enfriado (es decir, por debajo de la temperatura corporal) entre los globos inflados para enjuagar la región entre los globos y disminuir la sensibilidad de células de pared de vaso a la electroporación. Se espera que esto proteja aún más las células durante la aplicación del PEF adecuado para la iniciación de la electroporación irreversible. Tal enjuague puede ser opcionalmente continuo durante toda la aplicación del campo eléctrico a impulsos. Opcionalmente, entre los globos puede colocarse un termopar u otro sensor de temperatura de tal manera que pueda ajustarse la velocidad de infusión de fluido parenteral enfriado para mantener una temperatura deseada. El fluido parenteral enfriado preferiblemente no refrigera el tejido de destino, p. ej., los nervios renales. Opcionalmente, puede infundirse un agente protector, tal como Poloxamer-188, postratamiento como medida de seguridad adicional.
- La infusión, como alternativa, puede lograrse a través de un catéter de globo que rezuma. Aún más todavía, puede utilizarse un catéter de crioglobo con por lo menos un electrodo. El crioglobo puede inflarse dentro de un segmento de vaso para reducir localmente la temperatura del segmento de vaso, por ejemplo, para proteger el segmento y/o inducir apoptosis térmica de la pared de vaso durante la administración de un campo eléctrico. El campo eléctrico puede, por ejemplo, comprender un PEF o campo eléctrico térmico sin impulsos, tal como un campo térmico de RF.
- Haciendo referencia ahora a la Figura 23, se describe una variante de un catéter de PEF configurado para el paso de electrodos por lo menos parcialmente a través de la pared de vaso. Por ejemplo, los electrodos pueden colocarse dentro de la vena renal y entonces ser pasados a través de la pared de la vena renal de tal manera que se dispongan en la fascia renal o de Gerota y cerca o por lo menos parcialmente alrededor de la arteria renal. De esta manera, los electrodos pueden ser colocados muy cerca de fibras nerviosas renales de destino antes de administrar un campo eléctrico a impulsos.
- Como se ve en la Figura 23A, el aparato 320 comprende un catéter 322 que tiene unos orificios 324 de aguja y un elemento centrador 326, ilustrativamente un globo inflable. El catéter 322 también puede comprender opcionalmente unos marcadores radiopacos 328. Los orificios 324 de aguja se configuran para el paso de unas agujas 330 a través de los mismos, mientras que las agujas 330 se configuran para el paso de unos electrodos 340.
- La vena renal VR discurre paralela a la arteria renal RA. Puede utilizarse una modalidad de imaginología, tal como ultrasonido intravascular, para identificar la posición de la arteria renal con respecto a la vena renal. Por ejemplo, unos elementos intravasculares de ultrasonido pueden integrarse opcionalmente en el catéter 322. El catéter 322 puede colocarse dentro de la vena renal VR utilizando técnicas percutáneas muy conocidas, y puede expandirse un elemento de centrado 326 para estabilizar el catéter dentro de la vena. Las agujas 330 se pueden pasar entonces a través del catéter 322 y afuera a través de los orificios 324 de aguja de una manera por la que las agujas penetran la pared de la vena renal y entran en la fascia renal F o de Gerota. Los marcadores radiopacos 328 pueden visualizarse con fluoroscopia para orientar apropiadamente los orificios 324 de aguja antes de implementar las agujas 330.
- Los electrodos 340 se implementan a través de las agujas 330 para rodear por lo menos parcialmente la arteria renal RA, como en las Figuras 23A y 23B. El avance continuo de los electrodos puede rodear aún más la arteria, como en la Figura 23C. Con los electrodos implementados, pueden aplicarse unas formas de onda de electroporación de PEF y/o estimulación para denervar o modular los nervios renales. Las agujas 330 pueden estar opcionalmente parcial o completamente retraídas antes del tratamiento de tal manera que los electrodos 340 rodeen una mayor parte de la arteria renal. Adicionalmente, puede proporcionarse un único electrodo 340 y/o accionarse con el fin de proporcionar un PEF monopolar.
- Puede infundirse opcionalmente fluido parenteral desde las agujas 330 a la fascia F para facilitar la colocación de los electrodos 340 al crear un espacio para la colocación de los electrodos. El fluido parenteral puede comprender, por ejemplo, fluidos calentados o fluidos enfriados, aire, CO₂, salino, agentes de contraste, geles, fluidos conductivos o cualquier otro material que ocupe espacio - ya sea gas, sólido o líquido. También se puede inyectar salino heparinizado. El salino o salino hipertónico puede aumentar la conductividad entre los electrodos 340. Adicionalmente o como alternativa, los fármacos y/o los elementos de administración de fármaco pueden ser infundidos o colocados en la fascia a través de las agujas.
- Después del tratamiento, los electrodos 340 pueden retraerse dentro de las agujas 330, y las agujas 330 pueden retraerse dentro del catéter 322 a través de los orificios 324 de aguja. Las agujas 330 son preferiblemente lo suficientemente pequeñas como para que se produzca un mínimo sangrado y se logre bastante fácilmente la hemostasis. El elemento centrador 326 de globo puede quedarse opcionalmente inflado durante un tiempo después de la recuperación de las agujas 330 con el fin de bloquear el riego sanguíneo y facilitar el proceso de coagulación. Como alternativa, se puede hacer avanzar un catéter de globo a la vena renal e inflarse después de la retirada del aparato 320.
- Haciendo referencia a la Figura 24, se describen unas variantes que comprenden unos detectores u otros elementos para medir o monitorizar la eficacia del tratamiento. Pueden configurarse unas variantes para administrar campos eléctricos de estimulación, además de PEF de denervación o modulación. Estos campos de estimulación pueden utilizarse para colocar apropiadamente el aparato para el tratamiento y/o para monitorizar la eficacia del tratamiento al modular la actividad neural. Esto puede lograrse monitorizando las respuestas de los parámetros fisiológicos

conocidos por ser afectados por la estimulación de los nervios renales. Tales parámetros comprenden, por ejemplo, niveles de renina, niveles de sodio, riego sanguíneo y presión arterial renales. La estimulación también puede utilizarse para desafiar a la denervación para monitorizar la eficacia del tratamiento con la denervación de los nervios renales, las respuestas fisiológicas conocidas a la estimulación ya no deberían producirse como respuesta a tal estimulación.

Unas formas de ondas eferentes de estimulación de nervio pueden comprender, por ejemplo, frecuencias de aproximadamente 1-10 Hz, mientras que unas formas de ondas aferentes de estimulación de nervio pueden comprender, por ejemplo, frecuencias de hasta aproximadamente 50 Hz. Las amplitudes de forma de onda pueden ir, por ejemplo, hasta aproximadamente 50 V, mientras que las duraciones de impulso pueden ir, por ejemplo, hasta aproximadamente 20 milisegundos. Cuando las formas de onda de estimulación de nervio se administran intravascularmente, como en varios ejemplos, los parámetros de campo tales como frecuencia, duración de amplitud y de impulso pueden modularse para facilitar el paso de las formas de onda a través de la pared del vaso para la administración a nervios de destino. Además, aunque se han descrito unos ejemplos de parámetros para formas de onda de estimulación, debe entenderse que puede utilizarse cualquier parámetro alternativo como se desee.

Los electrodos utilizados para administrar los PEF en cualquiera de las variantes anteriormente descritas también pueden utilizarse para administrar formas de onda de estimulación al sistema vascular renal. Como alternativa, las variantes pueden comprender unos electrodos independientes configurados para la estimulación. Como otra alternativa, puede proporcionarse un aparato aparte de estimulación.

Una manera de utilizar la estimulación para identificar nervios renales es estimular los nervios de tal manera que el riego sanguíneo renal se vea afectado - o sería afectado si los nervios renales no se hubieran denervado o modulado. La estimulación actúa para reducir el riego sanguíneo renal, y esta respuesta puede ser atenuada o puede ser abolida con denervación. De este modo, se esperaría que la estimulación antes de la modulación neural redujera el riego sanguíneo; mientras que la estimulación después de la modulación neural no se espera que reduzca el riego sanguíneo en el mismo grado cuando se utilizan ubicaciones y parámetros similares de estimulación como antes de la modulación neural. Este fenómeno puede utilizarse para cuantificar la cantidad de neuromodulación renal. Unas variantes de la presente invención pueden comprender unos elementos para la monitorización del riego sanguíneo renal o para la monitorización de otros cualesquiera parámetros fisiológicos conocidos por verse afectados por la estimulación renal.

En la Figura 24A, se describe una variante de aparato 280 de la Figura 16 que tiene un elemento para la monitorización de riego sanguíneo renal. Se ha hecho avanzar el alambre de guía 350 que tiene un sensor de ultrasonidos Doppler 352 a través del paso interno del catéter 282 para monitorizar el riego sanguíneo dentro de la arteria renal RA. El sensor de ultrasonidos Doppler 352 se configura para medir la velocidad de flujo a través de la arteria. Entonces puede calcularse un caudal según la fórmula:

$$Q = VA \quad (1)$$

dónde Q es igual al caudal, V es igual a la velocidad de flujo y A es igual al área en sección transversal. Puede determinarse una referencia inicial de riego sanguíneo renal mediante mediciones del sensor 352 antes de administrar una forma de onda de estimulación, luego la estimulación puede administrarse entre los electrodos 286, preferiblemente con el globo 284 desinflado. La alteración del riego sanguíneo renal desde la referencia inicial, o la falta de la misma, puede ser monitorizada con el sensor 352 para identificar ubicaciones óptimas para la neuromodulación y/o la denervación de los nervios renales.

La Figura 24B ilustra una variante del aparato de la Figura 24A, en donde el sensor de ultrasonidos Doppler 352 se acopla al vástago del catéter 282. El sensor 352 se dispone ilustrativamente proximal del globo 284, pero debe entenderse que el sensor puede disponerse como alternativa distal del globo.

Además o como una alternativa a la monitorización intravascular del riego sanguíneo renal mediante ultrasonidos de Doppler, tal monitorización puede ser realizada opcionalmente externa al paciente por lo que el riego sanguíneo renal se visualiza a través de la piel (p. ej., utilizando un transductor de ultrasonidos). En otra variante, puede utilizarse uno o más transductores intravasculares de presión para sentir los cambios locales en la presión que pueden ser indicativos del riego sanguíneo renal. Como incluso otra alternativa, la velocidad de sangre puede ser determinada, por ejemplo, a través de termodilución al medir el retraso para que un aporte intravascular de temperatura viaje entre puntos de distancia conocida de separación.

Por ejemplo, puede incorporarse un termopar, o proporcionarse cerca, en cada electrodo 286, y puede infundirse fluido o salino enfriados (es decir, por debajo de la temperatura corporal) proximalmente de los termopares. Un retraso en registrar la disminución de temperatura entre los termopares puede utilizarse para cuantificar las características de flujo. Una estimación de la referencia inicial de las características de flujo de interés puede ser determinada antes de la estimulación de los nervios renales y puede compararse con una segunda estimación de las características determinados después de la estimulación.

5 Opcionalmente pueden utilizarse unos dispositivos disponibles comercialmente para monitorizar el tratamiento. Tales dispositivos incluyen, por ejemplo los dispositivos SmartWire™, FloWire™ y WaveWire™ disponibles en Volcano™ Therapeutics Inc., de Rancho Cordova, CA, así como el dispositivo PressureWire® disponible en RADI Medical Systems AB de Uppsala, Suecia. Serán evidentes dispositivos disponibles comercialmente adicionales. La cantidad de electroporación puede ser monitorizada como alternativa o adicionalmente utilizando directamente Tomografía de Impedancia Eléctrica, TIE (en inglés "EIT", *Electrical Impedance Tomography*) u otras mediciones de impedancia eléctrica, tal como un índice de impedancia eléctrica.

10 Aunque arriba se han descrito unas variantes ilustrativas preferidas de la presente invención, será evidente para los expertos en la técnica que a las mismas pueden hacerse diversos cambios y modificaciones sin apartarse de la invención. Por ejemplo, aunque principalmente se hayan descrito unas variantes para el uso en combinación con campos eléctricos a impulsos, debe entenderse que puede administrarse cualquier otro campo eléctrico como se desee.

REIVINDICACIONES

1. Un aparato (280) configurado para la neuromodulación renal, p. ej. denervación renal,
en donde el aparato (280) comprende un catéter intravascular (282), adaptado para suministrar un campo eléctrico y para ser insertado en una arteria renal, en donde el catéter (282) tiene un globo inflable (284) y un electrodo (286) común pero segmentado fijado al globo (284), de forma tal que el electrodo está adaptado para hacer contacto con la pared de la arteria renal, en donde el electrodo (286) está fijado a la superficie interior, la superficie exterior o embebido dentro de la pared del globo (284), en donde el globo sirve como un aislante eléctrico para dirigir el campo eléctrico
- 5 2. El aparato (280) según la reivindicación 1, en donde el catéter (282) está configurado para suministrar energía RF a un nervio renal.
- 10 3. El aparato (280) según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el aparato (280) además comprende un sensor de temperatura, típicamente un termopar.
4. Un sistema que comprende el aparato (280) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y un generador de campo eléctrico (100), en donde el catéter (282) y el generador (100) se conectan entre sí.

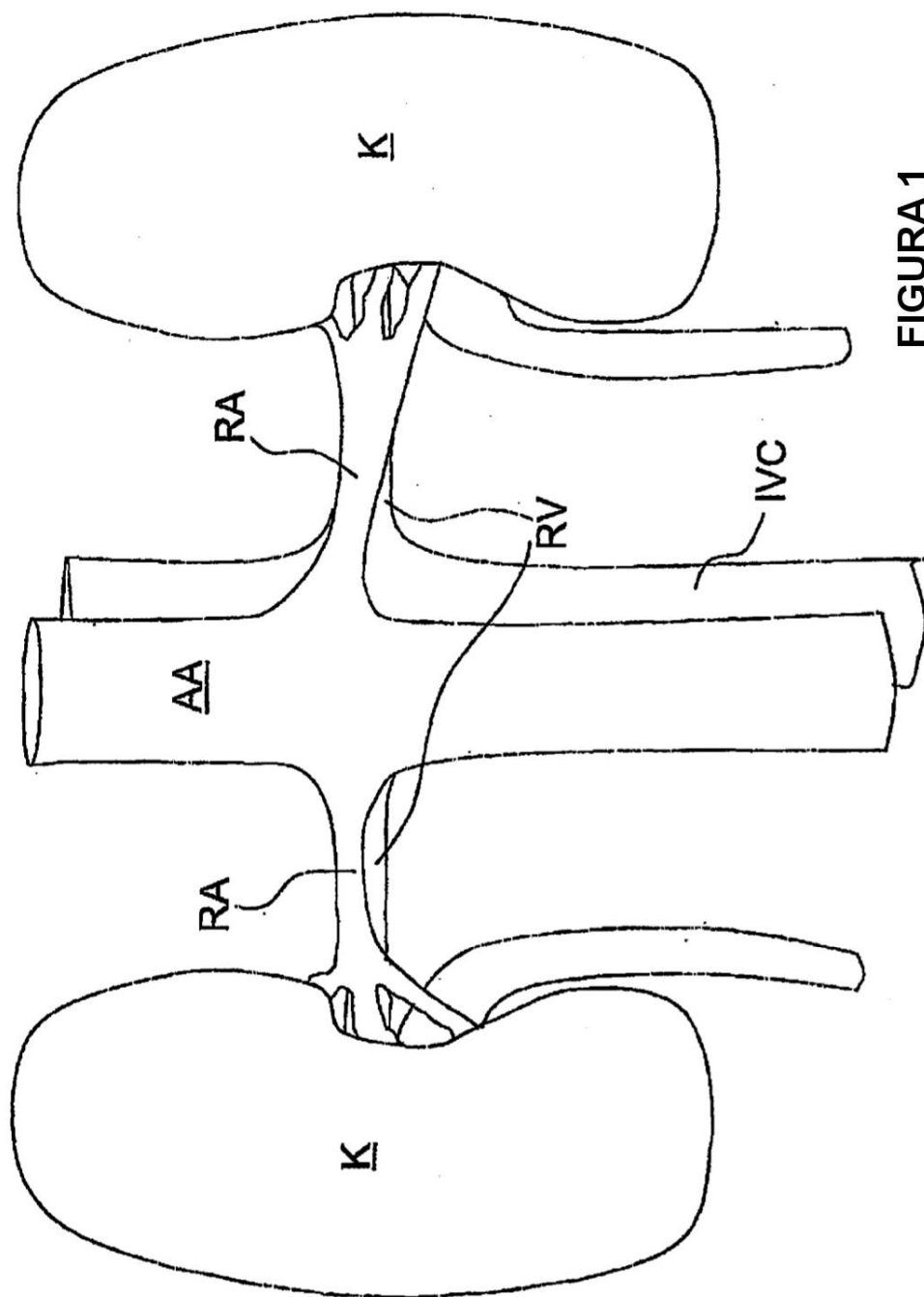


FIGURA 1

