

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 956**

51 Int. Cl.:

A61F 2/00	(2006.01)	A61B 17/00	(2006.01)
A61N 1/05	(2006.01)	A61B 17/22	(2006.01)
A61N 1/40	(2006.01)	A61B 18/00	(2006.01)
A61N 5/06	(2006.01)	A61F 7/00	(2006.01)
A61N 7/02	(2006.01)	A61F 7/12	(2006.01)
A61B 18/12	(2006.01)	A61N 7/00	(2006.01)
A61B 18/14	(2006.01)		
A61B 18/18	(2006.01)		
A61B 19/00	(2006.01)		
A61N 1/36	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA MODIFICADA
TRAS OPOSICIÓN

T5

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.06.2007 PCT/US2007/072396**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.01.2008 WO08003058**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.2007 E 07799148 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea modificada tras oposición: **20.02.2019 EP 2037840**

54 Título: **Sistemas para la neuromodulación renal térmicamente inducida**

30 Prioridad:

28.06.2006 US 816999 P
14.08.2006 US 504117
14.11.2006 US 599723
12.01.2007 US 880340 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente modificada:
09.10.2019

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

ZARINS, DENISE;
CLARK, BENJAMIN, J.;
THAI, ERIK y
WU, ANDREW

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 378 956 T5

DESCRIPCIÓN

Sistemas para la neuromodulación renal térmicamente inducida

5 Referencia a solicitudes relacionadas

La presente solicitud reivindica el beneficio de las siguientes solicitudes de patente estadounidenses pendientes:

- 10 (a) La solicitud de patente provisional estadounidense n.º 60/880.340, presentada el 12 de enero de 2007; y
 (b) la solicitud de patente provisional estadounidense n.º 60/816.999, presentada el 28 de junio de 2006.

La presente solicitud es una solicitud de continuación en parte de cada una de las siguientes solicitudes de patente estadounidenses pendientes conjuntamente:

- 15 (a) La solicitud de patente estadounidense n.º 11/599.723, presentada el 14 de noviembre de 2006;
 (b) la solicitud de patente estadounidense n.º 11/504.117, presentada el 14 de agosto de 2006; y
 20 (c) la solicitud de patente estadounidense n.º 11/189.563, presentada el 25 de julio de 2005, que es una solicitud de continuación en parte de las solicitudes de patente estadounidenses n.º a) 11/129.765, presentada el 13 de mayo de 2005 y que reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional n.º 60/616.254, presentada el 5 de octubre de 2004 y 60/624.793, presentada el 2 de noviembre de 2004; b) 10/900.199, presentada el 28 de julio de 2004, ahora patente estadounidense n. 6.978.174; y c) 10/408.665, presentada el 8 de abril de 2003 y ahora patente estadounidense n. 7.162.303.

Campo técnico

30 La presente invención se refiere a sistemas para neuromodulación. Más particularmente, la presente invención se refiere a sistemas para conseguir la neuromodulación renal mediante calentamiento y/o enfriamiento térmicos.

Antecedentes

35 La insuficiencia cardiaca congestiva ("CHF", por sus siglas en inglés) es una enfermedad provocada normalmente por una afección estructural o funcional del corazón, y puede perjudicar la capacidad del corazón para llenarse, en sí mismo, o bombear una cantidad suficiente de sangre a través de un cuerpo (por ejemplo, los riñones). Se ha establecido en modelos animales que un estado de insuficiencia cardiaca puede provocar una alteración simpática anormalmente alta de los riñones, lo que conduce a una eliminación reducida de agua del cuerpo, una eliminación reducida de sodio y una mayor secreción de renina. La mayor secreción de renina conduce a una vasoconstricción de los vasos sanguíneos que alimentan los riñones, lo que provoca un riego sanguíneo renal reducido. Como resultado de ello, la reacción de los riñones a la insuficiencia cardiaca puede perpetuar una espiral descendente del estado de insuficiencia cardiaca. Además, los riñones juegan también un papel significativo en la progresión de la insuficiencia renal crónica (IRC), la enfermedad renal terminal ("ESRD", por sus siglas en inglés), la hipertensión (una elevada presión patológica de la sangre) y otras enfermedades renales o cardio-renales.

45 La reducción de la actividad nerviosa renal simpática (por ejemplo, a través de una denervación) puede revertir estos procesos. La empresa Ardian, Inc. ha desarrollado métodos y sistemas para tratar afecciones renales mediante la aplicación de un campo eléctrico en las fibras neuronales que contribuyen a la función renal. Véanse, por ejemplo, las solicitudes de patente estadounidenses pendientes conjuntamente y de propiedad común de Ardian, n.º a) 50 11/129.765, presentada el 13 de mayo de 2005, b) 11/189.563, presentada el 25 de julio de 2005, y c) 11/363.867, presentada el 27 de febrero de 2006.

Un campo eléctrico puede iniciar la neuromodulación renal a través de la denervación provocada por una electroporación irreversible, electrofusión, apoptosis, necrosis, ablación, alteración térmica, alteración de la expresión genética u otra modalidad adecuada. El campo eléctrico puede ser suministrado desde un aparato situado 55 en posición intravascular, extravascular, de intravascular a extravascular o una combinación de estas. Los métodos y aparatos adicionales para conseguir la neuromodulación renal por medio del suministro de medicamentos localizado (por ejemplo, mediante una bomba de medicamento o un catéter de infusión), el uso de un campo eléctrico de estimulación, así como otras modalidades, se describen, por ejemplo, en las patentes estadounidenses de propiedad en común n.º 7.162.303 y 6.978.174. El documento WO 2006/041881 divulga un aparato de acuerdo 60 con el preámbulo de la reivindicación 1.

Si bien estas aplicaciones proporcionan métodos y sistemas prometedores, serían deseables algunos avances para mejorar la puesta en práctica de estos métodos y sistemas. El propósito de la presente invención se consigue con un aparato de acuerdo con la reivindicación 1.

65

Breve descripción de los dibujos

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

5 La Figura 2 es una vista en detalle, esquemática e isométrica que ilustra la posición de los nervios renales con respecto a la arteria renal.

La Figura 3A es una vista isométrica de un sistema para controlar la neuromodulación renal inducida térmicamente, configurado de acuerdo con una realización de la invención.

10 La Figura 3B es una vista lateral esquemática, en corte parcial, que ilustra una realización de un sistema extravascular para la neuromodulación renal térmicamente inducida.

15 Las Figuras 4A y 4B son diagramas esquemáticos que ilustran diversos tipos de neuromodulación renal térmicamente inducida que pueden conseguirse con los sistemas y métodos que se describen en la presente memoria.

20 Las Figuras 5A-5C son vistas laterales esquemáticas, en corte parcial, que ilustran un aparato intravascular para la neuromodulación renal inducida térmicamente, configurado de acuerdo con una realización de la divulgación.

Las Figuras 6A y 6B son vistas laterales esquemáticas, en corte parcial, que ilustran otra realización de un aparato intravascular que tiene uno o más electrodos de contacto con pared.

25 Las Figuras 7A y 7B son vistas laterales esquemáticas, en corte parcial, que ilustran otra realización más de un aparato intravascular que tiene electrodos de contacto con pared.

Las Figuras 8A y 8B son vistas laterales esquemáticas, en corte parcial, que ilustran otra realización más de un aparato intravascular que tiene múltiples electrodos de contacto con pared.

30 Las Figuras 9A-9F son vistas laterales esquemáticas, en corte parcial, que representan otras realizaciones adicionales más de sistemas intravasculares que incluyen uno o más electrodos de contacto con pared, así como características opcionales de oclusión del flujo sanguíneo y/o funciones de inyección de fluido térmico.

35 Las Figuras 9G-9N son vistas laterales esquemáticas, en corte parcial, que ilustran realizaciones de sondas para la neuromodulación renal inducida térmicamente.

40 La Figura 10 es una vista lateral esquemática, en corte parcial, que ilustra un ejemplo de un sistema de intravascular a extravascular para la neuromodulación renal inducida térmicamente, configurado de acuerdo con una realización de la invención.

La Figura 11 es una vista lateral esquemática, en corte parcial, que representa una realización de un aparato configurado para la neuromodulación renal inducida térmicamente, por medio de la aplicación de energía térmica.

45 La Figura 12 es una vista lateral esquemática, en corte parcial, que ilustra una realización de un aparato para la neuromodulación renal térmicamente inducida, que comprende un elemento termoeléctrico adecuado para la aplicación de energía térmica a fibras neuronales diana.

50 La Figura 13 es una vista lateral esquemática, en corte parcial, que ilustra otra realización de un aparato para la neuromodulación renal inducida térmicamente, que comprende un elemento termoeléctrico.

Las Figuras 14A y 14B son vistas laterales esquemáticas, en corte parcial, que ilustran una disposición de un aparato para la neuromodulación renal inducida térmicamente por medio de ultrasonidos enfocados de elevada intensidad, no de acuerdo con la invención.

55 La Figura 15 es una vista lateral esquemática, en corte parcial, que representa una realización alternativa del aparato de las Figuras 14A y 14B.

60 La Figura 16 es un diagrama de flujo que ilustra un método para controlar un procedimiento de suministro de energía para la neuromodulación renal térmicamente inducida.

La Figura 17 es un diagrama de bloques que ilustra módulos de *software* de sistema informático para controlar la neuromodulación renal térmicamente inducida.

65 La Figura 18 es un diagrama de bloques que ilustra un módulo de proceso adecuado para ser utilizado en el sistema informático de la Figura 17.

La Figura 19 es un diagrama de la potencia en función del tiempo, que muestra un ejemplo de una respuesta a la realización del método de la Figura 16.

Descripción detallada

5

A. Resumen

La presente divulgación proporciona métodos y sistemas para controlar la neuromodulación renal por medio de mecanismos de calentamiento térmico y/o de enfriamiento térmico. Muchas realizaciones de tales métodos y sistemas pueden reducir la actividad del nervio simpático renal. La neuromodulación térmicamente inducida puede conseguirse calentando o enfriando estructuras asociadas con la actividad neuronal renal por medio de un aparato que se coloca próximo a las fibras neuronales diana. Por ejemplo, tal aparato puede colocarse a) dentro del sistema vascular renal (es decir, colocarse de forma intravascular), b) de forma extravascular, c) de forma intravascular a extravascular, o d) una combinación de estas. De acuerdo con la invención, el aparato se coloca dentro del sistema vascular renal. La neuromodulación térmicamente inducida puede conseguirse aplicando tensión térmica a estructuras neuronales, ya sea mediante calentamiento, ya sea por enfriamiento, para influir en estas estructuras o alterarlas. De forma adicional o alternativa, la neuromodulación térmica puede ser debida, al menos en parte, a la alteración de estructuras vasculares tales como arterias, arteriolas, capilares o venas que se encuentran en perfusión en las fibras neuronales diana o en el tejido circundante.

Tal y como se utilizan en la presente memoria, los mecanismos de calentamiento térmico para la neuromodulación incluyen tanto la ablación térmica como la alteración o daño térmico no ablativo (por ejemplo, mediante el calentamiento sostenido o el calentamiento resistivo). Los mecanismos de calentamiento térmico pueden incluir la elevación de la temperatura de las fibras neuronales diana por encima de un umbral deseado, con el fin de conseguir la alteración térmica no ablativa, o por encima de una temperatura más alta, al objeto de conseguir la alteración térmica ablativa. Por ejemplo, la temperatura diana puede estar por encima de la temperatura corporal (por ejemplo, aproximadamente 37 °C), pero ser menor que aproximadamente 45 °C para la alteración térmica no ablativa, o bien la temperatura diana puede ser aproximadamente de 45 °C o más elevada para la alteración térmica ablativa. De acuerdo con la invención, el mecanismo de calentamiento térmico para la neuromodulación es la ablación.

Tal y como se utilizan en la presente memoria, los mecanismos de enfriamiento térmico para la neuromodulación incluyen la ralentización térmica sin congelación de la conducción nerviosa y/o la alteración nerviosa térmica sin congelación, así como la alteración nerviosa térmica por congelación. Los mecanismos de enfriamiento térmico pueden incluir la reducción de la temperatura de las fibras neuronales diana por debajo de un umbral deseado, por ejemplo, por debajo de la temperatura corporal de aproximadamente 37 °C (por ejemplo, por debajo de aproximadamente 20 °C), con el fin de conseguir la alteración térmica sin congelación. Los mecanismos de enfriamiento térmico pueden incluir también la reducción de la temperatura de las fibras neuronales diana por debajo de aproximadamente 0 °C, por ejemplo, hasta conseguir la alteración térmica por congelación.

Además de supervisar o controlar la temperatura durante la neuromodulación térmica, la duración de la exposición a los estímulos térmicos puede especificarse para que afecte a una extensión o grado de eficacia de la neuromodulación térmica. En muchas realizaciones, la duración de la exposición a los estímulos térmicos es más larga que la exposición instantánea. Por ejemplo, la duración de la exposición puede ser tan corta como aproximadamente 5 segundos, o bien puede ser más larga, tal como de aproximadamente 30 segundos, o incluso más larga que 2 minutos. En ciertas realizaciones específicas, la duración de la exposición puede ser menor de 10 minutos, pero este no debe ser interpretado de ningún modo como el límite superior del periodo de exposición. En otras realizaciones, la exposición puede ser intermitente o continua para conseguir el resultado deseado. Pueden utilizarse tiempos de exposición medidos en horas, días o más largos para conseguir la neuromodulación térmica deseada.

A la hora de llevar a cabo la neuromodulación por medio de mecanismos térmicos, los umbrales de temperatura que se han expuesto anteriormente se pueden determinar en función de la duración de la exposición a los estímulos térmicos. De forma adicional o alternativa, la duración de la exposición puede determinarse en función del umbral de temperatura deseado. Estos y otros parámetros se pueden especificar o calcular para conseguir la neuromodulación térmica deseada y controlarla.

En algunas realizaciones, la neuromodulación renal térmicamente inducida puede conseguirse mediante la aplicación directa y/o indirecta de energía de enfriamiento o calentamiento térmico en las fibras neuronales diana. Por ejemplo, puede aplicarse un fluido helado o calentado al menos en una posición próxima a la fibra neuronal diana, o bien pueden colocarse elementos calentados o enfriados (por ejemplo, un elemento termoeléctrico o un elemento de calentamiento resistivo) en las proximidades de las fibras neuronales. En otras realizaciones, la neuromodulación renal térmicamente inducida puede conseguirse por medio de la generación y/o la aplicación de energía térmica a las fibras neuronales diana, tal como mediante la aplicación de un campo de energía "térmica", que incluye energía electromagnética, radiofrecuencia, ultrasonidos (incluyendo ultrasonidos enfocados de alta intensidad), microondas, energía luminosa (incluyendo láser, infrarrojos e infrarrojos cercanos), etc., a las fibras

neuronales diana. Por ejemplo, la neuromodulación renal térmicamente inducida puede conseguirse mediante el suministro de un campo de energía térmica pulsante o continua en las fibras neuronales diana. El campo de energía puede ser de una magnitud y/o duración suficientes para inducir térmicamente la neuromodulación en las fibras diana (por ejemplo, para calentar o someter a ablación térmica o necrosar las fibras). Como se ha descrito en la presente memoria, pueden utilizarse métodos y sistemas adicionales y/o alternativos también para la neuromodulación renal térmicamente inducida.

Cuando se utilizan mecanismos de calentamiento térmico para la neuromodulación térmica, pueden utilizarse elementos de enfriamiento protectores, tales como elementos de enfriamiento por conducción o convección, opcionalmente, para proteger células musculares lisas u otro tejido que no es el objetivo, de efectos térmicos indeseables durante la neuromodulación renal térmicamente inducida. De la misma manera, cuando se utilizan mecanismos de enfriamiento térmico, pueden utilizarse elementos de calentamiento protectores, tales como elementos de calentamiento por conducción o por convección, para proteger el tejido que no es el objetivo. El tejido que no es el objetivo puede ser protegido, de forma adicional o alternativa, enfocando la energía de calentamiento o de enfriamiento térmico en las fibras neuronales diana, de tal manera que la intensidad de la energía térmica fuera de la zona diana es suficiente para inducir efectos térmicos indeseados en el tejido que no es el objetivo. Cuando la neuromodulación térmica se consigue por medio de energía térmica suministrada por vía intravascular, el tejido que no es el objetivo puede protegerse utilizando el torrente sanguíneo como sumidero de calor de conducción y/o convección que se lleva el exceso de energía térmica (caliente o fría). Por ejemplo, cuando el flujo sanguíneo no se ha bloqueado, la sangre circulante puede eliminar el exceso de energía térmica del tejido que no es un objetivo durante el procedimiento. La energía térmica suministrada por vía intravascular puede calentar o enfriar las fibras nerviosas diana situadas próximas al vaso con el fin de modular las fibras neuronales diana, mientras el flujo de sangre por el interior del vaso protege el tejido que no es el objetivo, perteneciente a la pared del vaso, de la energía térmica. Por ejemplo, la energía térmica puede tener como objetivo las fibras neuronales situadas dentro de la adventicia para necrosar o someter a ablación las fibras diana, y el flujo sanguíneo puede proteger el tejido de la pared del vaso.

Una desventaja de utilizar una terapia de energía térmica continua, suministrada por vía intravascular, en presencia de flujo sanguíneo con el fin de conseguir la deseada neuromodulación inducida intravascularmente, es que la magnitud térmica factible (por ejemplo, la potencia) y/o la duración de la terapia pueden ser limitadas o insuficientes. Esto puede ser causado por la capacidad calorífica limitada de la sangre que fluye a través del vaso sanguíneo para extraer el exceso de energía térmica de la pared del vaso con el fin de mitigar los daños o la necrosis en el tejido que no es el objetivo. Los campos eléctricos de FR pulsantes u otros tipos de energía térmica pulsante pueden facilitar una mayor magnitud térmica (por ejemplo, una potencia más alta), una duración total más larga y/o una terapia de neuromodulación renal intravascular mejor controlada, en comparación con una terapia de energía térmica continua. Por ejemplo, una terapia térmica pulsante puede permitir llevar a cabo un seguimiento de los efectos de la terapia en el objetivo o en el tejido que no es un objetivo, durante el intervalo de tiempo entre los impulsos. Estos datos de supervisión se pueden utilizar, opcionalmente, en un bucle de realimentación para controlar mejor la terapia, por ejemplo, para determinar si proseguir o detener el tratamiento, y puede facilitar el suministro controlado de una potencia más alta o una terapia de duración más prolongada.

Por otra parte, el intervalo de tiempo entre el suministro de los impulsos de energía térmica puede facilitar un enfriamiento adicional por convección o de otro tipo del tejido que no es un objetivo y perteneciente a la pared del vaso, en comparación con la aplicación de una magnitud o duración equivalente de energía térmica continua. Esto puede ocurrir debido a que el flujo de sangre a través del vaso sanguíneo puede enfriar (calentar) por convección el tejido de la pared del vaso que no es un objetivo.

Cuando se proporciona una terapia térmica pulsante, esta diferencia en la velocidad de transferencia de calor entre el tejido de la pared del vaso sanguíneo y las fibras neuronales diana relativamente distantes puede utilizarse para someter a ablación, necrosar o modular de otra manera las fibras neuronales diana si afectar de forma indeseable al tejido que no constituye un objetivo. La terapia de energía térmica pulsante puede ser aplicada con una mayor magnitud térmica y/o una duración total más prolongada (esto es, la duración acumulativa de todos los impulsos de energía térmica comprendidos en la terapia) que la de una terapia térmica continua. La transferencia de calor de la pared del vaso a la sangre (o viceversa) durante el intervalo muerto o de energía baja entre los impulsos de energía térmica, facilita una mayor magnitud con daños moderados en el tejido que no es un objetivo. Por ejemplo, el hecho de aumentar la magnitud térmica (por ejemplo, una potencia más alta) puede dar lugar a una velocidad de calentamiento mayor y, en consecuencia, a una neuromodulación térmica más afectiva (por ejemplo, la capacidad de afectar a nervios aún más alejados de la pared de la cavidad interna).

Además de, o como alternativa a, utilizar la sangre del paciente como sumidero de calor para establecer la diferencia en la velocidad de transferencia de calor, puede inyectarse un fluido térmico (caliente o frío), infundirse o suministrarse de otro modo al interior del vaso con el fin de extraer el exceso de energía térmica y proteger los tejidos que no son un objetivo. El fluido térmico puede comprender, por ejemplo, una solución salina u otro fluido biocompatible que se haya calentado, helado o se encuentre a la temperatura de la sala. El fluido térmico puede, por ejemplo, ser inyectado a través del dispositivo o a través de un catéter de guía situado aguas arriba con respecto al elemento de suministro de energía o en otras posiciones en relación con el tejido para el que se busca la protección.

El fluido térmico puede ser inyectado en presencia de flujo de sangre o con el torrente sanguíneo temporalmente ocluido.

5 La oclusión del flujo, en combinación con el suministro de fluido térmico, puede facilitar un control mejorado sobre la cinética de transferencia de calor en los tejidos que no son el objetivo. Por ejemplo, la variabilidad normal del caudal de flujo sanguíneo entre pacientes, que modificaría la capacidad de transferencia de calor del flujo sanguíneo, puede ser controlada mediante la transferencia de energía térmica entre la pared del vaso y un fluido térmico que es suministrado con un caudal controlado. El uso de fluidos térmicos inyectados para extraer el exceso de energía térmica de los tejidos que no son un objetivo, a fin de proteger relativamente los tejidos que no son el objetivo durante el tratamiento terapéutico de tejidos diana, puede emplearse en cavidades internas del cuerpo que no sean vasos sanguíneos.

15 En algunas realizaciones, pueden proporcionarse métodos y aparatos para la supervisión en tiempo real de una magnitud o grado de neuromodulación o denervación (por ejemplo, una magnitud o grado de alternación térmica) en el tejido inervado por las fibras neuronales diana, y/o de los daños térmicos ocasionados en el tejido que no es un objetivo. De la misma manera, puede proporcionarse una supervisión en tiempo real del elemento de suministro de energía térmica. Tales métodos y aparatos pueden comprender, por ejemplo, un termopar u otro sensor de temperatura para medir la temperatura del tejido supervisado o del elemento de suministro de energía térmica. Otros parámetros que pueden ser medidos incluyen la potencia, la energía total suministrada, la actividad nerviosa o la impedancia. Los datos de supervisión pueden ser utilizados para un control de realimentación de la terapia térmica. Por ejemplo, la terapia térmica suministrada por vía intravascular puede ser supervisada y controlada mediante la captación de medidas de temperatura o de impedancia a lo largo de la pared del vaso, en las proximidades de la zona de tratamiento, y/o mediante la limitación de la potencia o la duración de la terapia.

25 Para comprender mejor las estructuras de las diversas realizaciones de los dispositivos que se describen más adelante, así como los métodos para utilizar dichos dispositivos para la neuromodulación renal inducida térmicamente, se proporciona una descripción de la anatomía renal en las personas.

30 B. Sumario de la anatomía renal

Como se muestra en la Figura 1, la anatomía renal humana incluye los riñones K, a los que se aporta sangre oxigenada a través de las arterias renales RA. Las arterias renales están conectadas con el corazón a través de la aorta abdominal AA. La sangre desoxigenada fluye desde los riñones al corazón a través de las venas renales RV y de la vena cava inferior ("IVC", por sus siglas en inglés).

35 La Figura 2 ilustra una porción de la anatomía renal con mayor detalle. Más específicamente, la anatomía renal incluye también los nervios renales RN, que se extienden longitudinalmente a lo largo de la dimensión longitudinal L de la arteria renal RA. Los nervios renales RN, por ejemplo, se encuentran generalmente dentro de la adventicia de la arteria. La arteria renal RA tiene unas células musculares lisas ("SMC", por sus siglas en inglés) que rodean la circunferencia arterial y se extienden en espiral en torno al eje angular θ de la arteria. Las células musculares lisas de la arteria renal tienen, de acuerdo con esto, una dimensión longitudinal o más larga que se extiende transversalmente (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 musculares lisas se define como "desalineación celular".

45 C. Realizaciones de los sistemas y métodos para la neuromodulación renal térmicamente inducida

Las Figuras 3A-19 ilustran ejemplos de sistemas y métodos para la neuromodulación renal térmicamente inducida. La Figura 3A, por ejemplo, es una vista isométrica de un sistema 100 para controlar la neuromodulación renal térmicamente inducida de un paciente 101, configurado de acuerdo con una realización de la invención. El sistema 100 puede incluir un procesador 114, un generador 110 de campo, conectado eléctricamente al procesador 114, y una sonda 104, conectada operativamente al generador 110 de campo. En la realización que se ilustra, un cable 112 conecta eléctricamente la sonda 104 al generador 110 de campo. En otras realizaciones, el procesador 114, la sonda 104 y/o el generador 110 de campo pueden estar conectados de forma inalámbrica, a través de, por ejemplo, señales de radiofrecuencia.

50 El procesador 114 puede ser cualquier dispositivo de computación digital y programable de propósito general, incluyendo, por ejemplo, una computadora personal, un Controlador Lógico Programable, un Sistema de Control Distribuido u otro dispositivo de computación. El procesador 114 puede incluir una unidad central de procesamiento (CPU), una memoria de acceso aleatorio (RAM), un dispositivo de almacenamiento secundario no volátil (por ejemplo, un dispositivo de accionamiento de disco duro, un dispositivo de accionamiento de disco flexible y un dispositivo de accionamiento de CD-ROM [memoria de solo lectura de disco compacto]), así como interfaces de red (por ejemplo, una tarjeta de Ethernet cableada o inalámbrica y una tarjeta de entrada/salida digital y/o analógica). Pueden cargarse código de programa y datos en la RAM desde el dispositivo de almacenamiento secundario no volátil, y aportarse a la CPU para ser ejecutados. La CPU puede generar resultados para su presentación visual, suministro como salida, transmisión o almacenamiento.

El generador 110 de campo puede generar señales eléctricas, de radiofrecuencia, ultrasónicas (incluyendo ultrasonidos enfocados de alta intensidad), de microondas, de láser u otros tipos de señales con los parámetros deseados, suficientes para inducir térmicamente o de otro modo la neuromodulación renal en fibras neuronales diana. Por ejemplo, el generador 110 de campo puede generar una señal eléctrica que tenga una frecuencia, amplitud y nivel de potencia deseadas, y el cable 112 puede transmitir la señal generada a la sonda 104. El procesador 114 está en comunicación con el generador 110 de campo para controlar la salida de potencia del generador 110 de campo, a fin de proporcionar la cantidad deseada de energía a las estructuras neuronales diana. En la realización que se ilustra, el generador 110 de campo se sitúa externamente al paciente 101. En otras realizaciones, sin embargo, el generador 110 de campo puede colocarse internamente, dentro del paciente.

La sonda 104 puede ser una sonda laparoscópica, una sonda percutánea, un catéter intravascular u otro dispositivo adecuado, configurado para su inserción de forma próxima a una vía de un suministro neuronal renal, a lo largo y/o dentro de la arteria renal, la vena renal, el hilio y/o la fascia de Gerota, bajo una modalidad de guiado por TC [tomografía computarizada], radiográfica u otra adecuada. La sonda 104 puede incluir al menos un electrodo 108 para el aporte de una terapia por campo de energía térmica, y un conector eléctrico 106, conectado al generador 110 de campo por medio del cable 112, para el aporte de un campo de energía térmica al electrodo 108. En algunas realizaciones, la sonda 104 puede incluir un cable integrado (no mostrado) para suministrar un campo de energía térmica al electrodo 108, y puede haberse omitido el conector eléctrico 106. En la realización ilustrada, la sonda 105 es una sonda percutánea configurada para hacerse avanzar por vía percutánea hasta la proximidad de, por ejemplo, un objetivo anatómico 102 (por ejemplo, una arteria renal o vena renal) del paciente 101, tal y como se describe con mayor detalle más adelante, con referencia a la Figura 3B. En otras realizaciones, la sonda 104 puede ser un dispositivo implantable.

El (los) electrodo(s) 108 puede(n) ser electrodos individuales que sean eléctricamente independientes entre sí, un electrodo segmentado con contactos conectados en común, o un electrodo continuo. Un electrodo segmentado puede haberse formado, por ejemplo, proporcionando un tubo ranurado que se ajusta sobre el electrodo, o bien conectando eléctricamente una serie de electrodos individuales. Los electrodos individuales o grupos de electrodos 108 pueden haberse configurado para proporcionar una señal bipolar. Los electrodos 108 pueden ser asignables dinámicamente con el fin de facilitar el suministro de energía monopolar y/o bipolar entre cualquiera de los electrodos y/o entre cualquiera de los electrodos y un electrodo distante. El electrodo distante puede ser fijado, por ejemplo, externamente a la piel del paciente (por ejemplo, a la pierna o al costado del paciente).

La sonda 104 puede incluir también al menos un sensor (no mostrado) para medir un parámetro fisiológico del paciente 101. Por ejemplo, la sonda 104 puede incluir un sensor de temperatura, un sensor de impedancia, un sensor de ultrasonidos y/u otros tipos de sensores. El sensor puede medir el parámetro fisiológico (por ejemplo, una temperatura) y transmitir el parámetro fisiológico medido al procesador 114 para su procesamiento.

Opcionalmente, el sistema 100 puede incluir también un dispositivo de entrada 118, un dispositivo de salida 120 y/o un panel de control 122, conectados operativamente al procesador 114. El dispositivo de entrada 118 puede incluir un teclado, un ratón, una pantalla táctil, un botón de apriete, un conmutador, un potenciómetro y cualesquiera otros dispositivos adecuados para aceptar una entrada por parte del usuario. El dispositivo de salida 120 puede incluir una pantalla de presentación visual, una impresora, un lector de medio de almacenamiento de información, un dispositivo de audio y cualesquiera otros dispositivos adecuados para proporcionar información de realimentación al usuario. El panel de control 122 puede incluir luces indicadoras, dispositivos de presentación visual numéricos y dispositivos de audio. En la realización mostrada en la Figura 3A, un carrito 124 con ruedas 126 porta el procesador 114, el generador 110 de campo, el dispositivo de entrada 118 y el dispositivo de salida 120 para su portabilidad. En otra realización, los diversos componentes pueden ser incorporados en una única carcasa (por ejemplo, el generador 110 de campo) para un montaje con portabilidad en, por ejemplo, un pie IV, un poste IV, un pie de instrumentos, un pie de infusión y/u otras estructuras de soporte. En realizaciones adicionales, los diversos componentes se pueden instalar de forma fija.

En funcionamiento, un operario puede colocar la sonda 104 al menos próxima a una pared de una cavidad interna del paciente 101, por ejemplo, la arteria renal o la vena renal y, a continuación, suministrar energía a la sonda 104 para conseguir la neuromodulación renal térmica según se describe con mayor detalle más adelante. Las Figuras 4A y 4B, por ejemplo, ilustran los diversos tipos de neuromodulación térmica que pueden conseguirse con los sistemas y los métodos que se describen en la presente memoria. Las Figuras 4A y 4B se han proporcionado únicamente en aras de la ilustración y no deben interpretarse en ningún modo como limitativas.

La Figura 4A ilustra la neuromodulación térmica debida a la exposición al calor. Como se muestra, la exposición al calor por encima de una temperatura corporal de aproximadamente 37 °C, pero por debajo de una temperatura de aproximadamente 45 °C puede inducir una alteración térmica mediante el calentamiento moderado de las fibras neuronales diana o de los vasos sanguíneos que someten a perfusión, o perfunden, las fibras diana. En los casos en que se ven afectadas estructuras vasculares, las fibras neuronales diana se ven desprovistas de perfusión, lo que da lugar a la necrosis del tejido neuronal. Esto puede inducir, por ejemplo, una alteración térmica no ablativa en las fibras o estructuras. La exposición al calor por encima de una temperatura de aproximadamente 45 °C o por encima de aproximadamente 60 °C, puede inducir una alteración térmica a través de un calentamiento sustancial de las

5 fibras o estructuras. Por ejemplo, dichas temperaturas más altas pueden someter a ablación térmica las fibras neuronales diana o las estructuras vasculares. En algunos pacientes, puede ser deseable conseguir temperaturas que provoquen la ablación térmica de las fibras neuronales diana o de las estructuras vasculares, ero que sean menores que aproximadamente 90 °C, o menores que aproximadamente 85 °C, o menos que aproximadamente 80 °C, y/o menores que aproximadamente 75 °C. Con independencia del tipo de exposición al calor que se utilice para inducir la neuromodulación térmica, cabe esperar una reducción de la actividad nerviosa simpática renal (“RSNA”, por sus siglas en inglés).

10 Haciendo referencia a la Figura 4B, el enfriamiento térmico para neuromodulación incluye una ralentización térmica sin congelación, de la conducción nerviosa y/o de la alteración nerviosa, así como una alteración nerviosa térmica por congelación. El enfriamiento térmico sin congelación puede incluir la reducción de la temperatura de las fibras neuronales diana o de las estructuras vasculares que alimentan las fibras, a temperaturas inferiores a la temperatura corporal, de aproximadamente 37 °C, o por debajo de aproximadamente 20 °C, pero por encima de la temperatura de congelación de aproximadamente 0 °C. Este enfriamiento térmico sin congelación puede, bien ralentizar la
15 conducción nerviosa o bien causar una alternación neuronal. La conducción nerviosa ralentizada puede servirse de un enfriamiento continuo o intermitente de las fibras neuronales diana con el fin de mantener la neuromodulación térmica deseada, mientras que la alteración neuronal puede requerir tan solo un tratamiento discreto para conseguir una neuromodulación térmica sostenida. El enfriamiento térmico para neuromodulación también puede incluir la alternación nerviosa térmica por congelación, mediante la reducción de la temperatura de las fibras neuronales diana o de las estructuras vasculares que alimentan las fibras, hasta temperaturas por debajo del punto de congelación, de aproximadamente 0 °C. Con independencia del tipo de exposición al frío que se utilice para inducir la neuromodulación térmica (con congelación o sin congelación), cabe esperar una reducción de la RSNA.

25 Haciendo de nuevo referencia a la Figura 3A, el operario y/o el procesador 114 pueden supervisar y controlar el procedimiento de suministro de energía. Como se ha descrito anteriormente, la sonda 104 puede incluir sensores que miden parámetros fisiológicos del paciente 101. La sonda 104 puede transmitir los parámetros medidos al procesador 114 a través del cable 112, o bien inalámbricamente. El procesador 114 puede tratar y analizar los parámetros recibidos y presentar visualmente los parámetros, en unidades apropiadas, en el dispositivo de salida 120. El procesador 114 puede provocar que el sistema haga sonar una alarma si los parámetros recibidos superan
30 los umbrales preestablecidos y señalizan cualesquiera alarmas utilizando el dispositivo de salida 120 y/o el panel de control 122. El procesador 114 puede también analizar y tratar datos de medición de parámetros, ya sea para un único parámetro o para múltiples parámetros en combinación, y puede comparar los datos frente a datos almacenados, no empíricos, para identificar cualesquiera patrones que puedan exigir una atención más estrecha. El procesador 114 puede también almacenar los parámetros y patrones de datos recibidos en una base de datos para su recuperación ulterior. Además, el procesador 114 puede modular la salida de potencia del generador 110 de campo basándose en los parámetros recibidos y/o la entrada recibida del operario a través del dispositivo de entrada 118, según se describe con mayor detalle más adelante con referencia a las Figuras 16-19.

40 En la Figura 3B, la sonda 104 se ha hecho avanzar a través de un lugar de acceso percutáneo P, hasta situarse próxima a la arteria renal RA. La sonda 104 perfora la fascia de Gerota F del paciente 101, y los electrodos 108 se hacen avanzar hasta situarse en posición, a través de la sonda 104 y a lo largo del espacio anular comprendido entre la arteria y la fascia. Una vez colocada adecuadamente, las fibras neuronales diana pueden ser calentadas por medio de un campo eléctrico pulsante o continuo suministrado a través del (de los) electrodo(s) 108. En la Figura 3B, por ejemplo, el (los) electrodo(s) 108 comprenden un par de electrodos bipolares que pueden generar un campo de energía térmica 109. Semejante calentamiento puede ocasionar una ablación o causar una alteración térmica no
45 ablativa en las fibras neuronales diana, a fin de enervar, al menos parcialmente, el riñón inervado por las fibras neuronales diana. El campo de energía puede también incluir la electroporación reversible o irreversible en las fibras neuronales diana, que puede complementar la alteración térmica inducida en las fibras neuronales. Después del tratamiento, la sonda 104 puede ser extraída del paciente para concluir el procedimiento.

50 Las Figuras 5A-9, 14 y 15 ilustran diversas realizaciones de sistemas intravasculares y métodos asociados para la neuromodulación renal térmicamente inducida. Se apreciará que el (los) electrodo(s) de cada una de las siguientes realizaciones puede(n) ser conectado(s) a un generador (por ejemplo, el generador 110 de campo), incluso aunque el generador no se muestre explícitamente ni se describa más adelante.

55 Las Figuras 5A y 5B, por ejemplo, son vistas laterales esquemáticas que ilustran un aparato intravascular 300 para la neuromodulación renal inducida térmicamente. El aparato 300 puede incluir un catéter 302 que tiene un elemento de colocación opcional 304, unos electrodos de vástago 306a y 306b, dispuestos a lo largo del vástago del catéter 302, y unos marcadores radiopacos opcionales 308, dispuestos a lo largo del vástago del catéter 302, en la región del elemento de colocación 304. El elemento de colocación 304 puede ser un globo, una cesta de alambre expansible, otros dispositivos de expansión mecánicos u otro dispositivo adecuado para sujetar los electrodos 306a-
60 b con respecto al vaso y/o a los nervios. Los electrodos 306a-b pueden ser dispuestos de manera tal, que el electrodo 306a se encuentre cerca de un extremo proximal del elemento de colocación 304, y el electrodo 306b esté cerca del extremo distal del elemento de colocación 304. Los electrodos 306a-b están conectados eléctricamente al generador 110 de campo (Figura 3A) con el fin de suministrar energía a las fibras neuronales diana. En otras realizaciones, uno o más de los electrodos 306a-b pueden comprender electrodos de Peltier para calentar o enfriar

las fibras neuronales diana, a fin de modular las fibras.

El elemento de colocación 304 puede, opcionalmente, colocar o de otro modo impulsar los electrodos 306a-b hasta que entren en contacto con la pared de la cavidad interna. Por ejemplo, cuando el elemento de colocación 304 es un globo inflable como se muestra en la Figura 5A, el globo puede servir tanto como un elemento de centrado y/o de expansión para el (los) elemento(s) de electrodo expansible(s) 306a-b, cuanto como un aislante eléctrico de alteración de la impedancia para dirigir un campo de energía suministrado por los electrodos 306a-b al interior de, o a través de, la pared del vaso para la neuromodulación de las fibras neuronales diana. El aislamiento eléctrico proporcionado por el elemento de colocación 304 puede reducir la magnitud de la energía aplicada u otros parámetros del campo de energía necesario para conseguir la neuromodulación deseada de las fibras diana, lo que puede incluir la denervación parcial o total del tejido que contiene las fibras diana. Los solicitantes han descrito previamente el uso de un elemento de alteración de impedancia adecuado en la solicitud de patente estadounidense pendiente conjuntamente n.º 11/266.993, presentada el 4 de noviembre de 2005.

Por otra parte, el elemento de colocación 304 puede, opcionalmente, ser utilizado como un elemento de enfriamiento y/o un elemento de calentamiento. Por ejemplo, el elemento de colocación 304 puede ser inflado con un fluido helado que sirve como sumidero de calor para extraer calor del tejido que está en contacto con el elemento. Y a la inversa, el elemento de colocación 304 puede, opcionalmente, convertirse en un elemento de calentamiento al ser inflado con un fluido caldeado que calienta el tejido en contacto con el elemento. El fluido térmico puede, opcionalmente, hacerse circular y/o intercambiarse dentro del elemento de colocación 304 con el fin de facilitar una transferencia de calor por conducción y/o por convección más eficiente. Pueden utilizarse también fluidos térmicos para conseguir la neuromodulación térmica por medio de mecanismos de enfriamiento o calentamiento térmico, según se describe con mayor detalle más adelante en la presente memoria.

El elemento de colocación 304 (o cualquier otra porción del aparato 300) puede comprender, de forma adicional o alternativa, uno o más sensores para supervisar el procedimiento. En una realización, el elemento de colocación 304 tiene un termopar de 301 de contacto con pared (Figura 5A), destinado a supervisar la temperatura u otros parámetros del tejido diana, del tejido que no es el objetivo, de los electrodos, del elemento de colocación y/o de cualquier otra parte del aparato 300. Alternativamente, los electrodos 306a y/o 306b pueden tener uno o más termopares contruidos en su interior.

Los electrodos 306a-b de la realización intravascular mostrada en las Figuras 5A y 5B pueden ser electrodos individuales (es decir, contactos independientes), un electrodo segmentado con contactos conectados en común, o un único electrodo continuo. Por otra parte, los electrodos 306a-b pueden haberse configurado para proporcionar una señal bipolar, o bien los electrodos 306a-b pueden utilizarse conjuntamente o de forma individual, en combinación con una placa independiente de conexión a tierra del paciente, para uso monopolar. Los electrodos 306a-b pueden ser fijados al elemento de colocación 304 de manera tal, que entren en contacto con la pared de la arteria al expandirse los elementos de colocación 304. Los electrodos 306a-b pueden, por ejemplo, ser fijados a la superficie interna, a la superficie externa, o disponerse al menos parcialmente embebidos o empotrados dentro de la pared del elemento de colocación 304. La Figura 5C, que se describe más adelante en esta memoria, ilustra un ejemplo de electrodos de contacto con pared, en tanto que las Figuras 6-9 ilustran electrodos de contacto con pared alternativos.

Como se muestra en la Figura 5A, el catéter 302 se puede aplicar en un lugar de tratamiento dentro de la arteria renal RA, tal como se ha mostrado, o bien se puede aplicar en una vena renal o a cualquier otro vaso que se encuentre cerca del tejido neuronal y que contribuya a la función renal, en una configuración de aporte de perfil bajo, a través de un catéter de guía u otro dispositivo. Alternativamente, pueden colocarse catéteres en múltiples vasos para la neuromodulación renal térmica, por ejemplo, en el interior tanto de la arteria renal como de la vena renal. Se han descrito previamente técnicas para la neuromodulación renal por campo eléctrico pulsante en múltiples vasos, por ejemplo, en la solicitud de patente estadounidense dependiente conjuntamente n.º 11/451.728, presentada el 12 de julio de 2006.

Una vez que el elemento de colocación 304 se encuentra en una posición deseada dentro del sistema vascular renal, puede expandirse hasta entrar en contacto con una pared interior del vaso. Puede suministrarse, a continuación, un campo de energía térmica por medio de los electrodos 306a-b, a través de la pared de la arteria. El campo modula térmicamente la actividad a lo largo de fibras neuronales que contribuyen a la función renal, mediante calentamiento. En algunas realizaciones, la neuromodulación térmica enerva, al menos parcialmente, el riñón inervado por las fibras neuronales, mediante calentamiento. Esto puede conseguirse, por ejemplo, mediante la ablación térmica o la alteración no ablativa de las fibras neuronales diana.

En la realización que se muestra en la Figura 5A, el elemento de colocación 304 es un globo inflable que puede, preferentemente, dirigir el campo de energía según se ha explicado anteriormente. En la realización ilustrada en la Figura 5B, el elemento de colocación 304 comprende una cesta de alambre expansible que centra sustancialmente los electrodos 306a-b en el interior del vaso, sin bloquear el flujo de sangre a través del vaso. Durante el suministro del campo de energía térmica (o de otra energía térmica), la sangre puede actuar como sumidero de calor para la transferencia de calor por conducción y/o por convección, a fin de extraer el exceso de energía térmica del tejido que

no es un objetivo. Esto protege el tejido que no es un objetivo de efectos térmicos indeseados. Este efecto puede potenciarse cuando el torrente sanguíneo no se ha bloqueado durante el aporte de energía, tal como en la realización que se ilustra en la Figura 5B.

5 Se espera que el uso de la sangre del paciente como sumidero de calor facilite la administración de tratamientos térmicos de una magnitud más prologada o mayor, con un riesgo reducido de efectos indeseados en el tejido que no es el objetivo, lo que puede mejorar la eficacia del tratamiento en las fibras neuronales diana. Si bien la realización mostrada en la Figura 5B incluye un elemento de colocación 304 para centrar los electrodos 306a-b sin bloquear el flujo, debe comprenderse que el elemento de colocación 304 puede ser suprimido y/o que los electrodos 306a-b
10 pueden ser fijados al elemento de colocación 304 de tal manera que no sean centrados en el vaso con la expansión del elemento de centrado. En dichas realizaciones, la sangre del paciente puede seguir mitigando el exceso de calentamiento o de enfriamiento térmico para proteger los tejidos que no constituyen un objetivo.

15 Una desventaja de utilizar una terapia de energía térmica suministrada intravascularmente de forma continua, en presencia del torrente sanguíneo, para conseguir la deseada neuromodulación inducida intravascularmente, es que la magnitud térmica (por ejemplo, la potencia) y/o la duración factibles de la terapia pueden ser limitadas o insuficientes. Esto puede ocurrir porque la capacidad de la sangre para extraer calor es limitada y, por tanto, la sangre que fluye a través del vaso sanguíneo puede no extraer del vaso la suficiente energía térmica en exceso como para mitigar o evitar un efecto indeseable en el tejido que no es un objetivo. El uso de una terapia con energía
20 térmica pulsante, tal como un campo eléctrico de RF térmico pulsante, puede facilitar una mayor magnitud térmica (por ejemplo, una potencia más alta), una duración total más larga y/o una terapia de neuromodulación renal intravascular mejor controlada, en comparación con una terapia con energía térmica continua. Por ejemplo, los efectos de la terapia en el tejido diana o que no es diana pueden ser supervisados durante los intervalos entre los impulsos. Estos datos de supervisión pueden ser utilizados, opcionalmente, en un bucle de realimentación para
25 controlar mejor la terapia, por ejemplo, para determinar si se ha de proseguir el tratamiento o debe detenerse, y pueden facilitar el suministro controlado de una terapia de potencia más alta o de duración más prolongada.

Por otra parte, los intervalos muertos o de baja energía entre los impulsos de energía térmica pueden facilitar un enfriamiento adicional por convección o de otro modo del tejido que no es un objetivo, perteneciente a la pared del
30 vaso, en comparación con el uso de una terapia térmica continua de magnitud o duración equivalente. Esto puede ocurrir debido a que el flujo de sangre a través del vaso sanguíneo puede enfriar (calentar) por convección el tejido que no es el objetivo, perteneciente a la pared del vaso, más rápidamente que las fibras neuronales diana situadas fuera de la pared del vaso.

35 Cuando se proporciona una terapia térmica pulsante, la diferencia en las velocidades de transferencia de calor entre el tejido de la pared del vaso sanguíneo y las fibras neuronales diana, relativamente distantes, puede utilizarse para provocar ablación en, necrosar o modular de otra manera, las fibras neuronales diana, sin producir efectos indeseados en el tejido que no es el objetivo. Como resultado de ello, la terapia de energía térmica pulsante puede ser aplicada con una magnitud térmica mayor y/o de una duración total más larga (esto es, la duración acumulativa
40 de todos los impulsos de energía térmica), en comparación con una terapia térmica continua. La velocidad de transferencia de calor más elevada en la pared del vaso, durante los intervalos entre los impulsos de energía térmica, facilita el suministro de mayor magnitud/duración más larga.

45 Además, o como alternativa al uso de la sangre del paciente como sumidero de calor para crear una diferencia en la velocidad de transferencia de calor, un fluido térmico (caliente o frío) puede ser inyectado, infundido o de otro modo suministrado al interior del vaso para extraer el exceso de energía térmica y proteger los tejidos que no son un objetivo. El fluido térmico puede comprender, por ejemplo, solución salina u otro fluido biocompatible que se haya calentado, helado o esté a la temperatura de la sala. El fluido térmico puede, por ejemplo, ser inyectado a través del dispositivo o a través de un catéter de guía situado en una posición aguas arriba con respecto al elemento de
50 suministro de energía, o en otras posiciones con respecto al tejido para el que se desea la protección. El fluido térmico puede ser inyectado en presencia del flujo de sangre o con el torrente sanguíneo temporalmente ocluido.

En algunas realizaciones, la oclusión del flujo de sangre, en combinación con el suministro del fluido térmico, puede facilitar un buen control de la cinética de la transferencia de calor. Por ejemplo, la variabilidad normal en el caudal
55 del torrente sanguíneo entre pacientes, que modificará la capacidad de transferencia de calor del flujo sanguíneo, puede ser controlada mediante la transferencia de energía térmica entre la pared del vaso y un fluido térmico que se suministra con un caudal controlado. Por otra parte, este método de utilizar un fluido térmico inyectado para extraer el exceso de energía térmica de los tejidos que no son un objetivo, a fin de proteger los tejidos que no constituyen un objetivo durante el tratamiento terapéutico de tejidos diana, puede emplearse en cavidades internas corporales
60 diferentes de los vasos sanguíneos.

Pueden utilizarse uno o más sensores, tales como el termopar 310 de la Figura 5A, para supervisar la(s) temperatura(s) u otro(s) parámetro(s) en los electrodos 360a-b, la pared del vaso y/u otras posiciones deseadas a lo largo del aparato o de la anatomía del paciente. La neuromodulación térmica puede controlarse utilizando el (los)
65 parámetro(s) medido(s) como información de realimentación. Esta información de realimentación puede ser empleada, por ejemplo, para mantener el (los) parámetro(s) por debajo del umbral deseado. Por ejemplo, el (los)

parámetro(s) pueden ser mantenidos por debajo de un umbral que podría provocar efectos indeseados en los tejidos que no son un objetivo. Con la sangre fluyendo a través del vaso, es posible eliminar más energía térmica, lo que puede permitir llevar a cabo tratamientos de energía más elevada que cuando se bloquea el flujo de sangre en el interior del vaso.

5 Como se ha explicado anteriormente, cuando se utiliza un aparato intravascular para conseguir la neuromodulación térmica, además de, o como alternativa a, la colocación central del (de los) electrodo(s) dentro de un vaso sanguíneo, el (los) electrodo(s) pueden configurarse, opcionalmente, para entrar en contacto con una pared interna del vaso sanguíneo. El (los) electrodos(s) de contacto con pared pueden facilitar una transferencia más eficiente de
10 un campo de energía térmica a través de la pared del vaso, a las fibras neuronales diana, en comparación con un electrodo(s) colocado(s) centralmente. En algunas realizaciones, el (los) electrodo(s) de contacto con pared pueden ser aportados al lugar del tratamiento del vaso en una configuración de perfil reducido, y ser expandidos a continuación *in vivo* hasta una configuración desplegada en la que el (los) electrodo(s) contactan con la pared del vaso. En algunas realizaciones, la expansión del (de los) electrodo(s) es al menos parcialmente reversible para
15 facilitar la recuperación del (de los) electrodo(s) del vaso del paciente.

La Figura 5C, por ejemplo, es una vista lateral esquemática que ilustra una realización de un aparato 400 que tiene uno o más electrodos 306c de contacto con pared. Uno o más tirantes del elemento de colocación 304 de cesta expansible pueden incluir un material conductor que está aislado en regiones distintas de las zonas a lo largo de los
20 segmentos que contactan con la pared del vaso y forman el (los) electrodo(s) 306c. El (los) electrodo(s) 306c puede(n) ser utilizado(s) ya sea en una configuración bipolar, ya sea en una configuración monopolar. Por otra parte, el (los) electrodo(s) 306c pueden incluir uno o más sensores (no mostrados) para supervisar y/o controlar los efectos del suministro de energía térmica. Los sensores, por ejemplo, pueden ser termopares, sensores de impedancia, sensores de temperatura, etc.

25 Las Figuras 6A y 6B son vistas laterales esquemáticas que ilustran otra realización de un aparato intravascular 500 que tiene electrodos configurados para contactar con la pared interior de un vaso. El aparato 500 de las Figuras 6A y 6B difiere del aparato 300 de las Figuras 5A y 5B en que el electrodo proximal 306a de las Figuras 5A y 5B ha sido reemplazado por un electrodo 306a' de contacto con pared. El electrodo 306a' de contacto con pared incluye un
30 conector proximal 312a que conecta el electrodo 306a' al vástago del catéter 302 y está conectado eléctricamente al generador de campo (no mostrado). El aparato 500 también tiene una pluralidad de prolongaciones 314a que se extienden desde el conector proximal 312a y que se extienden, al menos parcialmente, sobre una superficie del elemento de colocación 304. Las prolongaciones 314a pueden, opcionalmente, estar aisladas de forma selectiva, de tal manera que únicamente una porción seleccionada de las prolongaciones 314a (por ejemplo, las puntas distales
35 de las prolongaciones) sean eléctricamente activas. El electrodo 306a' y/o el conector 312a pueden, opcionalmente, haberse fabricado a partir de un tubo ranurado, tal como un tubo ranurado de acero inoxidable o de material con memoria de forma (por ejemplo, NiTi). Por otra parte, la totalidad o una porción del electrodo puede estar recubierta de oro con el fin de mejorar la radiopacidad y/o la conductividad.

40 Como se muestra en la Figura 6A, el catéter 302 puede ser aportado sobre un cable de guía G hasta un lugar de tratamiento del interior de un vaso del paciente, con el electrodo 306a' situado en una configuración de perfil reducido. El catéter 302 puede, opcionalmente, ser aportado a través de un catéter de guía 303, a fin de facilitar dicho aporte de perfil reducido del electrodo 306a' de contacto con pared. Una vez colocado según se desea, en el lugar de tratamiento, el electrodo 306a' puede ser expandido hasta entrar en contacto con la pared del vaso,
45 mediante la expansión del elemento de colocación 304 (como se muestra en la Figura 6B). Puede suministrarse a continuación un campo eléctrico bipolar térmico a través de la pared del vaso y entre los electrodos 306a' y 306b, a fin de inducir la neuromodulación térmica, como se ha explicado en lo anterior. Alternativamente, los elementos 306a' o 306b pueden comprender un electrodo monopolar, de tal manera que el electrodo de retorno (no mostrado) se coloca sobre una superficie externa del paciente. El elemento de colocación opcional 304 puede alterar la
50 impedancia dentro del vaso sanguíneo y encaminar de manera más eficiente la energía eléctrica a través de la pared del vaso, hasta las fibras neuronales diana.

Tras poner fin al campo eléctrico, el electrodo 306a' puede restituirse a un perfil reducido y el aparato 500 puede ser extraído del paciente o recolocado en el interior del vaso. Por ejemplo, el elemento de colocación 304 puede ser
55 aplastado o encogido (por ejemplo, desinflado), y el electrodo 306a' puede ser contraído mediante la retirada del catéter 302 por el interior del catéter de guía 303. Alternativamente, el electrodo 306a' puede ser fabricado de un material con memoria de forma cargado hasta la configuración encogida, de tal manera que el electrodo se encoge por sí mismo con el encogimiento del elemento de colocación 304.

60 Si bien el electrodo 306a' que se muestra en las Figuras 6A y 6B se expande hasta entrar en contacto con la pared del vaso, ha de comprenderse que el electrodo 306a' puede, alternativamente, haberse fabricado de un material autoexpansible, cargado de tal manera que el electrodo 306a' se expande por sí mismo hasta entrar en contacto con la pared del vaso, la colocar el electrodo 306a' en posición distal con respecto al catéter de guía 303. Una
65 realización autoexpansiva del electrodo 306a' puede obviar la necesidad del elemento de colocación 304 y/o puede facilitar el mantenimiento del flujo de sangre a través del vaso sanguíneo durante el suministro de un campo eléctrico a través del electrodo. Tras el suministro del campo eléctrico, el electrodo autoexpansible 306a' puede retornar a un

perfil reducido con el fin de facilitar la extracción del aparato 30 del paciente mediante la retirada del catéter 302 por el interior del catéter de guía 303.

5 Las Figuras 7A y 7B son vistas laterales y esquemáticas que ilustran otra realización más de un aparato 600 para el suministro de un campo utilizando un electrodo 306a'' de contacto con pared. La Figura 7A muestra el electrodo 306a'' en una configuración de perfil reducido, y la Figura 7B muestra el electrodo 306a'' en una configuración
 10 expandida en la que las porciones conductoras del electrodo 306a'' están en contacto con la pared del vaso. Como alternativa al conector proximal 312a del electrodo 306a' de las Figuras 6A y 6B, el electrodo 306a'' de las Figuras 7A y 7B incluye un conector distal 316a destinado a conectar el electrodo 306a'' al vástago del catéter 302 por el
 15 lado distal del elemento de colocación 304. El conector distal 316a hace posible que el electrodo 306a'' se extienda sobre la totalidad del elemento de colocación 304 y puede facilitar la contracción del electrodo 306a'' después de la neuromodulación térmica. Por ejemplo, el electrodo 306a'' puede ser contraído mediante la retracción en sentido proximal del catéter de guía 303 con respecto al catéter 302 durante o después de la contracción del elemento de colocación 304. Alternativamente, los alambres situados en el extremo proximal del aparato se pueden retraer en sentido proximal para contraer el electrodo 306a''.

Las Figuras 8A y 8B son vistas laterales esquemáticas que ilustran otra realización más de un aparato 700 para la neuromodulación térmicamente inducida. El aparato 700 de las Figuras 8A y 8B incluye el electrodo proximal 306a' de las Figuras 6A y 6B y un electrodo distal 306b' de contacto con pared. El aparato 700 incluye también unos
 20 elementos de colocación proximal y distal, 304a y 304b, respectivamente, para expandir los electrodos proximal y distal 306a' y 306b' de contacto con pared, respectivamente, hasta que entren en contacto con la pared del vaso. La realización mostrada en la Figura 8B incluye tan solo un único elemento de colocación 304, pero el electrodo distal 306b' de contacto con pared está en posición proximal, de cara a, y colocado sobre, la porción distal del elemento de colocación 304, a fin de facilitar la expansión del electrodo distal 306b'. En la realización que se ilustra en la Figura
 25 8B, las prolongaciones de los electrodos proximal 306a' y distal 306b' pueden, opcionalmente, ser conectadas a lo largo de los conectadores no conductores 318, a fin de facilitar el encogimiento y recuperación de los electrodos tras el tratamiento.

Puede suministrarse un campo eléctrico bipolar entre los electrodos proximal y distal, 306a' y 306b', de contacto con
 30 pared, o bien puede suministrarse un campo eléctrico monopolar entre el electrodo proximal 306a' y/o el electrodo distal 306b' y una conexión a tierra externa. El hecho de tener tanto el electrodo proximal como el distal, 306a' y 306b', en contacto con la pared del vaso puede facilitar una transferencia de energía más eficiente a través de la pared durante el suministro del campo de energía térmica, en comparación con el hecho de tener uno o ambos electrodos proximal y distal, 306a' y 306b', centrados en el interior del vaso.
 35

Las Figuras 9A-9N son vistas laterales esquemáticas que ilustran realizaciones adicionales de sistemas intravasculares que incluyen uno o más electrodos de contacto con pared, características o formaciones para la
 40 oclusión del flujo sanguíneo, y/o funciones de inyección de fluido térmico. Las realizaciones que se describen en lo que sigue con referencia a las Figuras 9A-9N se describen como dispositivos monopolares, pero debe comprenderse que cualesquiera (o la totalidad) de las realizaciones pueden configurarse o hacerse funcionar como dispositivos bipolares. Por otra parte, si bien la oclusión del flujo sanguíneo y la inyección de fluido térmico se describen en combinación con un(os) electrodo(s) de contacto con pared, ha de comprenderse que tales características de oclusión e inyección pueden proporcionarse en combinación con un(os) electrodo(s) que no
 45 contacte(n) con la pared del vaso.

Como ya se ha expuesto anteriormente, además de, o como alternativa a utilizar la sangre del paciente como sumidero de calor para crear velocidades de transferencia de calor diferentes entre las fibras neuronales diana y el
 50 tejido que no es un objetivo, perteneciente a la pared del vaso dentro del cual se suministra energía térmica, puede inyectarse, infundirse o suministrarse de otro modo un fluido térmico (caliente o frío) al interior del vaso. El fluido térmico puede extraer, adicionalmente, el exceso de energía térmica y proteger los tejidos que no constituyen un objetivo. Cuando se suministra terapia térmica mediante calentamiento, el fluido térmico puede comprender, por ejemplo, una solución salina helada o a la temperatura de la sala (por ejemplo, solución salina a una temperatura inferior a la temperatura de la pared del vaso durante el suministro de la terapia). El fluido térmico puede ser inyectado a través del catéter del dispositivo o a través de un catéter de guía, en una posición situada aguas arriba
 55 con respecto a un elemento de suministro de energía, o en otras posiciones con respecto al tejido para el que se pretende la protección. El fluido térmico puede ser inyectado en presencia del flujo sanguíneo o con el torrente sanguíneo temporalmente ocluido. La oclusión del flujo sanguíneo, en combinación con el suministro de fluido térmico, puede facilitar un buen control sobre la cinética de la transferencia de calor a lo largo de los tejidos que no son un objetivo, así como sobre la inyección de fluido desde una posición aguas arriba.
 60

Las Figuras 9A y 9B ilustran un aparato 800 que incluye un catéter 802 que tiene un elemento de colocación 804 que puede ser utilizado para colocar el aparato en el interior del vaso y/o para ocluir el flujo sanguíneo. El elemento de colocación 804 puede ser, por ejemplo, un globo inflable. El aparato 800 puede incluir, de manera adicional, uno o más electrodos monopolares activos 810, situados en posición proximal con respecto al elemento de colocación
 65 804, de tal manera que el inflado del elemento de colocación 804 bloquee el flujo sanguíneo aguas arriba del conjunto 806 de electrodos. El conjunto 806 de electrodos incluye múltiples prolongaciones 814, y debe

comprenderse que puede proporcionarse cualquier número que se desee de prolongaciones, incluyendo una única prolongación. El (los) electrodo(s) monopolar(es) 810 se utiliza(n) en combinación con un electrodo distante, tal como una placa de conexión a tierra, colocada externamente al paciente. El aparato 800 puede incluir también una lumbrera de infusión 805 entre el elemento de colocación 804 y el conjunto 806 de electrodos.

5 Tal como se muestra en la Figura 9A, el catéter 802 puede hacerse avanzar dentro de la arteria renal RA en una configuración de suministro de perfil reducido. Haciendo referencia a la Figura 9B, una vez colocado correctamente en el lugar de tratamiento, el conjunto 806 de electrodos puede ser activamente expandido, o bien puede autoexpandirse con la retirada de una vaina, del catéter de guía 803 o de otro tipo de confinamiento, de (de los) electrodo(s) 810. El conjunto 806 de electrodos, expandido, entra en contacto con la pared del vaso. El elemento de colocación 804 puede ser expandido (antes, durante o después de la expansión del conjunto 806 de electrodos) para situar adecuadamente el conjunto 806 de electrodos dentro del vaso y/u ocluir el flujo sanguíneo dentro de la arteria renal RA, aguas abajo con respecto al conjunto 806 de electrodos. Puede suministrarse un campo eléctrico monopolar entre el (los) electrodo(s) activo(s) 810 y la conexión a tierra externa. Alternativamente, puede generarse un campo eléctrico bipolar entre dos electrodos 810 cualesquiera. El campo eléctrico puede comprender, por ejemplo, un campo eléctrico de RF pulsante o continuo que induce térmicamente la neuromodulación (por ejemplo, necrosis o ablación) en las fibras neuronales diana. La terapia térmica puede ser supervisada y controlada, por ejemplo, por medio de datos recogidos con termopares, sensores de impedancia u otros sensores, que pueden estar incorporados al (a los) electrodo(s) 810.

20 A fin de aumentar la potencia que puede ser suministrada o la duración del tratamiento térmico sin que ello afecte de forma indeseable al tejido que no es un objetivo, puede inyectarse un producto de infusión I de fluido térmico a través de la lumbrera de inyección 805 del catéter 802, con el fin de enfriar el tejido que no es un objetivo. Se esperar que esto mitigue los efectos indeseados en el tejido que no es un objetivo. El producto de infusión I, por ejemplo, puede incluir solución salina helada que extraiga el exceso de energía térmica de la pared del vaso durante la terapia térmica.

30 La transferencia de calor por convección o de otro tipo entre el tejido de la pared del vaso que no es un objetivo y el producto de infusión I, puede facilitar el enfriamiento (o calentamiento) de la pared del vaso a una velocidad más rápida que a la que se produce el enfriamiento (o calentamiento) en las fibras neuronales diana. Esta diferencia en las velocidades de transferencia de calor entre la pared del vaso y las fibras neuronales diana puede utilizarse para modular las fibras neuronales. Por otra parte, cuando se utiliza una terapia térmica pulsante, la transferencia de calor acelerada en la pared con respecto a las fibras neuronales puede hacer posibles terapias con una energía relativamente más alta o una duración más larga (en comparación con terapias térmicas continuas). Asimismo, el intervalo entre impulsos se puede utilizar para supervisar y/o controlar los efectos de la terapia.

40 La Figura 9C es una vista lateral esquemática que ilustra otra realización de un aparato 820 que incluye electrodos 810 de contacto con pared, oclusión del flujo e inyección de fluido térmico. En la realización que se ha mostrado en la Figura 9C, un elemento de oclusión 804 está acoplado al cable de guía G y puede comprender una cavidad interna de inflado, y el producto de infusión I es suministrado a través de una salida distal del catéter 802. El elemento de oclusión 804 puede ser acoplado, alternativamente, a un catéter o vaina independiente (no mostrada), en vez de al cable de guía G. También, el producto de infusión I puede, por ejemplo, ser suministrado a través del ánima del cable de guía o a través de un ánima o cavidad interna anular adicional del catéter 802. La Figura 9D ilustra otra realización de un aparato 830 en el que el elemento de oclusión 804 está situado en posición proximal o aguas arriba con respecto al conjunto 806 de electrodos, y el producto de infusión I se suministra en una posición distal del elemento de oclusión 804, pero proximal al conjunto 806 de electrodos.

50 La Figura 9E es una vista lateral esquemática que ilustra otra realización más de un aparato 840 con los elementos de oclusión 804 (se muestran dos como elementos de oclusión 804a y 804b), situados en posiciones tanto proximal como distal con respecto al conjunto 806 de electrodos. Además de tener una primera lumbrera de inyección 805a, el catéter 803 incluye una lumbrera de aspiración 805b. Unas cavidades internas separadas pueden extenderse a través del catéter para la inyección y la aspiración del producto de infusión I a través de las lumbreras de inyección 805a y 805b. El hecho de proporcionar tanto la inyección como la aspiración del producto de infusión facilita un buen control sobre la dinámica del flujo del producto de infusión y, por tanto, sobre la cinética de transferencia de calor del producto de infusión I. Por ejemplo, el hecho de proporcionar aspiración e inyección con el mismo caudal procura una cinética de transferencia de calor consistente entre el vaso y el (los) electrodo(s) 806.

60 La Figura 9F ilustra otra realización adicional más de un aparato 850 que tiene un catéter 852 que incluye un electrodo 856 de contacto con pared, que puede ser movido hasta entrar en contacto con la pared del vaso, por medio de un miembro alargado 857. En esta realización, el miembro alargado 857 está conectado en posición distal al catéter 852 en las proximidades del electrodo 856. El miembro alargado 857 puede haberse configurado para autoexpansión o expansión mecánica, o bien puede haberse extendido a través de una lumbrera 805 del catéter 852 y a través de una cavidad interna del catéter, hasta una posición proximal para su manipulación por parte de un profesional médico. La sección proximal del miembro alargado 857 puede hacerse avanzar con respecto al catéter 852 por parte del profesional médico, de tal manera que el miembro adopta el perfil curvado que se ilustra.

Con la expansión del miembro alargado, el catéter 852 es desviado de manera tal, que el electrodo 856 acoplado al vástago del catéter entra en contacto con la pared del vaso. Opcionalmente, el elemento de colocación 804 puede ser expandido para facilitar la colocación del electrodo 856 a través del miembro alargado 857 y/o para bloquear el flujo a través del vaso. El elemento de colocación 804 puede estar acoplado al catéter de guía o suministro 803. El producto de infusión I puede suministrarse opcionalmente a través del catéter 852, como se muestra.

Las Figuras 9G-9N son vistas laterales parcialmente esquemáticas que ilustran una realización de una sonda o catéter 900 que incluye un electrodo conformado con cierta forma, autoexpansivo o mecánicamente activado, adecuado para uso en el sistema 100 de las Figuras 3A y 3B. La Figura 9G, por ejemplo, ilustra la sonda o catéter 900 en una configuración de perfil reducido para el suministro hasta el lugar de tratamiento, y la Figura 9H ilustra una porción de la sonda 900 en un estado expandido o no comprimido. Haciendo referencia a las Figuras 9G y 9H conjuntamente, la sonda 900 puede incluir un vástago 904, un electrodo 906, una porción o sección intermedia 908 entre el vástago 904 y el electrodo 906, y un catéter o vaina de guía 910 (por ejemplo, un catéter de guía de 1,65 mm (5 French [escala francesa]) que cubre y porta de forma liberable el vástago 904 y la porción intermedia 908. La porción intermedia 908 puede descansar en el interior de la vaina 910 en un estado comprimido (es decir, la región curvada o dotada de una cierta forma es sustancialmente aplanada o de otro modo rectificadas por la pared interior de la vaina 910) durante el aporte al lugar de tratamiento (Figura 9G). Cuando la vaina 910 es retraída, la porción intermedia 809 se expandirá hasta su forma arqueada o curvada, no constreñida (Figura 9H). El perfil curvado o conformado con cierta forma de la porción intermedia 908 facilita el contacto entre el electrodo 906 y la correspondiente pared del vaso. Este procedimiento se describe con mayor detalle más adelante, con referencia a la Figura 9J.

Como mejor se observa en la configuración de perfil reducido de la Figura 9G, el vástago 904 y la porción intermedia 908 pueden tener, opcionalmente, un espacio interno 912 (no mostrado), y la sonda 900 puede incluir, de manera adicional, unos alambres 112 (identificados individualmente como 112a y 112b), acoplados a la porción intermedia 908. Los alambres 112a-b conectan eléctricamente el electrodo 906 al generador 110 de campo y pueden estar compuestos por alambres de termopar. Como se explica con mayor detalle más adelante, el electrodo 906 puede aportar un campo eléctrico suministrado por el generador 110 de campo, a través de los alambres 112, a la pared de la cavidad interna correspondiente.

Haciendo referencia, de nuevo, a las Figuras 9G y 9H conjuntamente, el vástago 904 puede ser un tubo generalmente cilíndrico construido de uno o más materiales biocompatibles (por ejemplo, plástico, metales, aleaciones y materiales cerámicos). El vástago 904 puede también incluir una región o sección más flexible 904a, situada en una porción distal del vástago 904 y configurada para permitir a la sonda 900 doblarse o contornearse durante el uso. Por ejemplo, la región flexible 904a puede permitir a la sonda 900 realizar el giro relativamente agudo desde la aorta a la arteria renal durante el aporte del electrodo 906 al lugar del tratamiento. En una realización, la región flexible 904a pueden incluir un vástago trenzado sin el soporte de un hipotubo, ni otra estructura de soporte que pueda ser incorporada en el vástago 904. Como se muestra en la Figura 9H, la región flexible 904a tiene una longitud L_1 de aproximadamente 7 cm. En otras realizaciones, sin embargo, la región flexible 904a puede tener una longitud L_1 de entre aproximadamente 2 cm y aproximadamente 140 cm (la totalidad de la longitud de trabajo del vástago 904 puede ser generalmente flexible). En otras realizaciones más, el vástago 904 y/o la región flexible 904a pueden tener una disposición y/o configuración diferentes.

La sonda 900 puede tener una longitud de trabajo o efectiva L_2 de entre aproximadamente 55 cm y aproximadamente 140 cm. Tal y como se utilizan aquí, las expresiones "longitud de trabajo" y "longitud efectiva" se definen como la longitud de la sonda 900 (por ejemplo, el vástago 904, la porción intermedia 908 y el electrodo 906) que se ajustarán dentro del cuerpo de un paciente. En configuraciones en las que se utiliza un catéter de guía de 55 cm para facilitar el aporte de la sonda 900, la longitud de trabajo o efectiva puede ser de entre aproximadamente 60 cm y aproximadamente 80 cm. En configuraciones en las que se emplea un catéter de guía de 90 cm para facilitar el aporte de la sonda 900, la longitud de trabajo o efectiva puede ser de entre aproximadamente 95 cm y aproximadamente 120 cm. En la realización que se ilustra, por ejemplo, la sonda 900 tiene una longitud de trabajo o efectiva L_2 de aproximadamente 108 cm y está configurada para utilizarse con una vaina 910 que tiene una longitud de aproximadamente 90 cm. En otras realizaciones, sin embargo, la sonda 900 puede tener una longitud de trabajo L_2 diferente y/o haberse configurado para utilizarse con una vaina que tenga una dimensión y/o configuración diferentes.

El electrodo 906 incluye una banda 914 construida con un primer metal (por ejemplo, platino o iridio) y un segundo metal 916, dispuesto dentro de la banda 914. La banda 914 puede ser generalmente cilíndrica o tener otra forma adecuada. El segundo metal 916 puede ser el mismo que el primer metal, o bien el segundo metal 916 puede ser un metal o aleación metálica diferente. Los alambres están conectados eléctricamente entre sí. Por ejemplo, los alambres pueden estar conectados eléctricamente de forma directa o bien pueden conectarse a través de los primer y/o segundo metales. De esta forma, el electrodo 906 puede suministrar un campo eléctrico aportado desde el generador 110 de campo a través de los alambres 112a-b, a la pared de la cavidad interna corporal. En una realización alternativa, se utiliza un único alambre en lugar de un par de alambres.

El electrodo 906 también puede medir la temperatura (por medio de un termopar o termistor [resistencia variable con

la temperatura] u otros elementos de detección de la temperatura), la impedancia u otro parámetro, mientras se suministra el campo eléctrico al tejido. Por ejemplo, pueden medirse la tensión y la corriente del campo eléctrico suministrado, y puede calcularse una resistencia o una impedancia de acuerdo con la ley de Ohm.

5 Una ventaja esperada de una realización en la que únicamente se mide la impedancia, es que solo se necesita un alambre para la sonda 900. Si la sonda 900 incluye un sensor de temperatura conectado eléctricamente al electrodo, entonces ha de utilizarse al menos un alambre más. En este caso, pueden utilizarse un total de dos alambres para suministrar energía, medir la impedancia y medir la temperatura. Si la sonda 900 incluye un sensor de temperatura eléctricamente independiente del electrodo, entonces ha de utilizarse al menos un alambre más. De manera
10 adicional, puede utilizarse más de un sensor de temperatura para realizar mediciones de temperatura adicionales. Los alambres adicionales pueden sumarse al tamaño y la complejidad de la sonda 900 e incrementar la posibilidad de un funcionamiento defectuoso.

15 Si bien el electrodo ilustrado 906 incluye la banda 914, el electrodo 906 puede tener otras configuraciones. Por ejemplo, el electrodo 906 puede incluir una bobina construida de un primer metal envuelto en torno a un núcleo construido de un segundo metal. Una ventaja esperada de tener una bobina es que la bobina puede reducir los esfuerzos debidos a la expansión térmica cuando se mide la temperatura. En otra realización, el electrodo puede haberse formado de un único metal u otro conductor, sin la banda.

20 La Figura 9I es una vista en despiece de una porción de la sonda 900, tomada del área 9I de la figura 9H. La porción intermedia 908 puede estar constituida por un alambre macizo, una cinta, un tubo cilíndrico o una bobina hecha de acero inoxidable, nitinol, plástico u otro material adecuado (o combinaciones de estos), que puede ser doblada o flexionada de otra manera, o ser activamente dirigida para facilitar el contacto entre el electrodo 906 y la pared de vaso correspondiente. En la realización que se ilustra, la porción intermedia 908 se flexiona o dobla para situar el
25 electrodo 906 en una dimensión Y desde un eje longitudinal S del vástago 904. La dimensión Y puede variar desde aproximadamente 2 mm hasta aproximadamente 20 mm. En algunas configuraciones, la dimensión Y puede ser de entre aproximadamente 10 mm y aproximadamente 20 mm. En la realización que se ilustra, la dimensión Y es, por ejemplo, de aproximadamente 16 mm. A modo de ejemplo, el diámetro promedio de una arteria renal humana es de entre aproximadamente 3 mm y aproximadamente 8 mm. De acuerdo con ello, si el vástago 904 se colocase
30 adyacente a una pared de una arteria que tiene un diámetro de 8 mm, la sección intermedia 908 tendría una flexión o arco suficiente para que el electrodo 906 contactase con la pared opuesta de la arteria. En otras realizaciones, sin embargo, la dimensión Y puede tener un valor diferente y puede haberse sobredimensionado para facilitar el contacto en un vaso recto o curvo.

35 La porción intermedia 908 está también configurada para situar el electrodo 906 en una dimensión X desde una porción distal 904b del vástago 904. La dimensión X puede variar basándose, al menos en parte, en el material de que está hecha la porción intermedia 908 (por ejemplo, acero inoxidable o nitinol) y en la longitud de trabajo o efectiva deseada para la sonda 900. Por ejemplo, la dimensión X de la porción intermedia 908 debe haberse configurado y dimensionado para proporcionar una presión de contacto con la pared suficiente para que el electrodo
40 906 pueda crear el efecto térmico deseado.

En realizaciones alternativas, puede utilizarse un alambre de tracción o de empuje para flexionar de forma activa la porción intermedia con el fin de facilitar la colocación del electrodo. Por ejemplo, como se ilustra en las Figuras 9L a
45 9N, una punta 985 de electrodo de una sonda 980 puede ser desviada o dirigida utilizando un alambre de accionamiento 982. Puede tirarse del alambre de accionamiento 982 desde una primera posición, o posición de ausencia de desviación, 986, según se muestra en la Figura 9L, hasta llevarlo a una segunda posición de una ligera desviación, 987, según se muestra en la Figura 9M, y a una tercera posición con una desviación sustancial, 988, según se muestra en la Figura 9N. La desviación variable de la sonda 980 puede ser particularmente útil, por
50 ejemplo, cuando se intenta conseguir el contacto con la pared en un vaso curvo.

Haciendo referencia, de nuevo, a la Figura 9I, el vástago 904 tiene un diámetro exterior D de entre aproximadamente 0,356 mm (0,014 pulgadas) y aproximadamente 2,160 mm (0,085 pulgadas). El diámetro exterior D del vástago 904 puede variar basándose, al menos en parte, en el diámetro exterior del electrodo 906. En la realización que se
55 ilustra, por ejemplo, el vástago 904 tiene un diámetro exterior D de aproximadamente 1,016 mm (0,040 pulgadas), que corresponde a una configuración particular del electrodo 906.

El electrodo 906 tiene un diámetro exterior E de entre aproximadamente 0,508 mm (0,020 pulgadas) y aproximadamente 2,159 mm (0,085 pulgadas). En la realización ilustrada, por ejemplo, el electrodo 906 tiene un diámetro exterior E de aproximadamente 1,245 mm (0,049 pulgadas). Estas dimensiones pueden variar, sin
60 embargo, desde un punto de vista práctico; el diámetro exterior E del electrodo 906 puede no ser mayor que el diámetro interior de la vaina o catéter de guía (por ejemplo, la vaina 910) a través del cual se aporta el electrodo 906. En una realización particular, un catéter de guía de 2,64 mm (8 French) (que tiene un diámetro interior de 2,311 mm (0,091 pulgadas) será, probablemente, el catéter más grande que se utilice para acceder a la arteria renal. De esta forma, un electrodo que se utilice en esta situación tendrá un diámetro exterior E al menos aproximadamente menor
65 que 2,159 mm (0,085 pulgadas).

En una realización alternativa, el catéter puede haberse configurado de tal manera que la vaina no cubre todo el electrodo, sino que, más bien, se utiliza solo para enderezar la porción intermedia del catéter con el fin de facilitar su aporte a la posición de tratamiento. En tales configuraciones, el extremo distal de la vaina contactará a tope con el extremo proximal del electrodo. De acuerdo con ello, no será necesario que el tamaño del electrodo esté limitado por el diámetro interior de la vaina.

La Figura 9J es una vista lateral y esquemática de una realización de un aparato intravascular 950 que incluye la sonda 900 con el electrodo conformado o autoexpansivo 906. El electrodo 906 puede ser aportado a un lugar de tratamiento dentro de la vaina 910, y, a continuación, puede moverse hasta adoptar una forma preseleccionada una vez que ha sido extraído de la cavidad interna de la vaina 910. Por ejemplo, el electrodo 906 puede ser extraído de la vaina 910 al hacer avanzar el vástago 904 y/o retraer el vástago 904. El electrodo 906 contacta con la pared del vaso para administrar la terapia. Opcionalmente, el vástago 904 puede hacerse rotar para que rote el electrodo 906 con respecto a la pared del vaso y se recolocque angularmente el electrodo 906. La terapia puede ser administrada en una posición angular única o en múltiples posiciones angulares. El producto de infusión I puede ser suministrado, opcionalmente, a través de la vaina 910, como se muestra.

Debe comprenderse que, en cualquiera de las realizaciones divulgadas en la presente memoria, puede emplearse, de manera opcional, un alambre de guía con el fin de facilitar el aporte y/o la extracción de la sonda. En tales realizaciones, la sonda puede haberse configurado, de manera adicional, con mejoras estructurales (por ejemplo, un ánima del alambre de guía) para adaptarse al uso de un alambre de guía.

De manera adicional o alternativa, el aparato 950 puede incluir múltiples electrodos 906 separados angularmente y colocados dentro del sistema vascular, tal y como se muestra en la Figura 9K. Además de la separación angular, los electrodos 906 pueden estar separados longitudinalmente con el fin de facilitar el tratamiento sobre un segmento longitudinal del vaso (por ejemplo, para conseguir un tratamiento circunferencial a lo largo del segmento longitudinal, en lugar de a lo largo de una sección transversal).

Además de los sistemas extravasculares e intravasculares para la neuromodulación renal térmicamente inducida, pueden proporcionarse sistemas de intravasculares a extravasculares. Los sistemas de intravasculares a extravasculares pueden, por ejemplo, tener un(os) electrodo(s) que es (son) aportado(s) a una posición intravascular, y se hacen pasar, a continuación, al menos parcialmente, por / a través de la pared del vaso, hasta una posición extravascular, antes del suministro de un campo de energía térmica. La colocación de intravascular a extravascular del (de los) electrodo(s) puede situar el (los) electrodo(s) en una proximidad más estrecha con las fibras neuronales diana para el aporte de un campo de energía térmica, en comparación con una colocación totalmente intravascular del (de los) electrodo(s). Los presentes Solicitantes han descrito anteriormente sistemas de campos eléctricos pulsantes de intravasculares a extravasculares, por ejemplo, en la solicitud de patente estadounidense pendiente conjuntamente n.º 11/324.188, presentada el 29 de diciembre de 2005.

La Figura 10 es una vista lateral y esquemática que ilustra una realización de un sistema de intravascular a extravascular ("ITEV", por sus siglas en inglés) 900 para la neuromodulación renal térmicamente inducida. El sistema de ITEV 900 incluye un catéter 922 que tiene (a) una pluralidad de ánimas de electrodo proximal, que terminan en unas lumbreras laterales proximales 924, (b) una pluralidad de ánimas de electrodo distal, que terminan en unas lumbreras laterales distales 926, y (c) un ánima 923 de cable de guía. El catéter 922 incluye, preferiblemente, un número igual de ánimas de electrodos proximal y distal y de lumbreras laterales. El sistema de ITEV 900 también incluye unos electrodos de aguja proximales 928 que pueden hacerse avanzar a través de las ánimas de los electrodos distales y a través de las lumbreras laterales distales 926. Alternativamente, la realización que se ilustra en la Figura 10 puede haberse configurado con un único electrodo de aguja configurado para el suministro de energía monopolar.

El catéter 922 incluye un elemento de colocación expansible opcional 930. El elemento de colocación 930 puede incluir, por ejemplo, un globo inflable o una cesta o caja expansible. Durante el uso, el elemento de colocación 930 puede ser expandido antes del despliegue de los electrodos de aguja 928 y 929 con el fin de colocar o centrar el catéter 922 en el interior del vaso del paciente (por ejemplo, dentro de la arteria renal RA). Se espera que el centrado del catéter 922 facilite el aporte de todos los electrodos de aguja 928 y 929 hasta las profundidades deseadas en el interior / externamente al vaso del paciente (por ejemplo, para aportar la totalidad de los electrodos de aguja 928 y 929 hasta aproximadamente la misma longitud). En la realización que se ilustra en la Figura 10, el elemento de colocación 930 está comprendido entre las lumbreras laterales proximales 924 y las lumbreras laterales distales 926, y, de acuerdo con ello, el elemento de colocación 930 se encuentra entre las posiciones de aporte de los electrodos proximales y distales. Debe comprenderse, sin embargo, que el elemento de colocación 930 puede colocarse, de forma adicional o alternativa, en una posición diferente o en múltiples posiciones a lo largo de la longitud del catéter 922 (por ejemplo, en una posición proximal de las lumbreras laterales 924 y/o en una posición distal de las lumbreras laterales 926).

Como se muestra en la Figura 10, el catéter 922 puede hacerse avanzar hasta un lugar de tratamiento dentro del sistema vascular del paciente, sobre un cable de guía (no mostrado), a través de la cavidad interna o ánima 923. Durante el aporte intravascular, los electrodos de aguja 928 y 929 pueden situarse de tal manera que sus regiones

distales no aisladas y aguzadas se coloquen, respectivamente, dentro de las ánimas proximal y distal. Una vez situados en un lugar de tratamiento, un profesional médico puede hacer avanzar los electrodos 928 y 929 a través de sus regiones proximales que están situadas externamente al paciente. Semejante avance provoca que las regiones distales de los electrodos 928 y 929 salgan por las lumbreras laterales 924 y 926, respectivamente, y perforen la pared del sistema vascular del paciente de tal manera que los electrodos se coloquen en posición extravascular por medio de una solución de ITEV.

Los electrodos proximales 928 pueden conectarse a un generador de campo (no mostrado) como electrodos activos, y los electrodos distales 929 pueden servir como electrodos de retorno. De esta manera, los electrodos proximales y distales, 928 y 929, forman pares de electrodos bipolares que alinean el campo de energía térmica con un eje longitudinal o dirección del sistema vascular del paciente. Los electrodos distales 929 pueden comprender, alternativamente, los electrodos activos, y los electrodos proximales 928 pueden comprender los electrodos de retorno. Por otra parte, los electrodos proximales 928 y/o los electrodos distales 929 pueden comprender, todos ellos, electrodos activos y electrodos de retorno. Aun adicionalmente, los electrodos proximales 928 y/o los electrodos distales 929 pueden ser utilizados en combinación con una conexión a tierra externa para el suministro de un campo de energía térmica. Es posible utilizar cualquier combinación de electrodos activos y distales.

Cuando los electrodos 928 y 929 se conectan a un generador de campo y se colocan en posición extravascular (y con el elemento de colocación 930 opcionalmente expandido), el suministro del campo de energía térmica puede proporcionar la neuromodulación renal deseada mediante calentamiento. Una vez conseguida la neuromodulación renal térmicamente inducida que se desea, los electrodos 928 y 929 pueden ser retraídos dentro de las ánimas proximal y distal, y el elemento de colocación 930 puede ser encogido para su recuperación. El sistema de ITEV 900 puede ser, a continuación, extraído del paciente para completar el procedimiento. De manera adicional o alternativa, el sistema 900, o cualquier sistema divulgado en la presente memoria, puede ser recolocado para proporcionar terapia en otro lugar de tratamiento, tal como para proporcionar una neuromodulación renal bilateral.

Pueden utilizarse unos elementos de enfriamiento, tales como elementos de enfriamiento por convección, para proteger tejidos que no son un objetivo, como células musculares lisas, de la alteración térmica durante la neuromodulación renal inducida térmicamente por generación de calor. Los tejidos que no constituyen un objetivo pueden protegerse mediante el enfoque de la energía térmica sobre las fibras neuronales diana de manera tal, que una cierta intensidad de la energía térmica sea suficiente para inducir la alteración térmica en tejidos que no son un objetivo y que están alejados de las fibras neuronales diana.

Si bien las Figuras 3A-8B y 10 ilustran sistemas bipolares, ha de comprenderse que es posible utilizar, alternativamente, sistemas monopolares, según se muestra en las Figuras 9A-9N. Por ejemplo, puede colocarse un electrodo monopolar activo de forma intravascular, extravascular o de intravascular a extravascular, cerca de las fibras neuronales diana que contribuyen a la función renal. Puede fijarse un electrodo de retorno al exterior del paciente o colocarse en el paciente, pero alejado de los electrodos activos. Por último, puede suministrarse un campo de energía térmica entre el electrodo monopolar *in vivo* y el electrodo distante con el fin de llevar a cabo la deseada neuromodulación renal térmicamente inducida. El aparato monopolar puede ser utilizado, de manera adicional, para la neuromodulación renal bilateral.

Las realizaciones descritas anteriormente con referencia a las Figuras 3A-10 están dirigidas generalmente a métodos y sistemas para la neuromodulación renal térmicamente inducida por medio del suministro de campos de energía térmica que modulan las fibras neuronales diana. Sin embargo, debe comprenderse que pueden proporcionarse métodos y sistemas alternativos para la neuromodulación renal térmicamente inducida (mediante tanto el calentamiento como el enfriamiento). Pueden utilizarse, por ejemplo, campos eléctricos para enfriar y modular las fibras neuronales con elementos termoeléctricos o de Peltier. También, la neuromodulación renal térmicamente inducida puede conseguirse, opcionalmente, mediante un calentamiento resistivo, mediante el suministro de un fluido calentado o helado (véanse las Figuras 11 y 13), a través de un elemento de Peltier (véase la Figura 12), etc. La neuromodulación renal térmicamente inducida puede conseguirse, de manera adicional o alternativa, a través de la aplicación de ultrasonidos enfocados con alta intensidad a las fibras neuronales diana (véanse las Figuras 14A, 14B y 15). Pueden utilizarse métodos y sistemas adicionales o alternativos para la neuromodulación renal térmicamente inducida, de acuerdo con la presente invención.

La Figura 11, por ejemplo, es una vista lateral esquemática de una realización alternativa de un aparato 1000 para la neuromodulación térmicamente inducida mediante la aplicación de energía térmica. En esta realización, los electrodos 328 y 329 de la Figura 10 han sido reemplazados, respectivamente, por unas agujas de infusión 1028 y 1029. Puede suministrarse un fluido térmico F, a través de las agujas de infusión 1028 y 1029, a las fibras neuronales diana. El fluido térmico F puede ser calentado con el fin de elevar la temperatura de las fibras neuronales diana por encima de un umbral deseado. Por ejemplo, la temperatura de las fibras neuronales puede ser elevada por encima de una temperatura corporal de aproximadamente 37 °C, o por encima de una temperatura de aproximadamente 45 °C. Alternativamente, el fluido térmico F puede ser enfriado o helado con el fin de reducir la temperatura de las fibras neuronales diana por debajo de un umbral deseado. Por ejemplo, las fibras neuronales pueden ser enfriadas por debajo de la temperatura corporal, de aproximadamente 37 °C, o enfriarse adicionalmente por debajo de aproximadamente 20 °C, o enfriarse aún más por debajo de una temperatura de congelación de

aproximadamente 0 °C. Como será evidente, además del suministro de intravascular a extravascular de un fluido térmico, el fluido térmico F puede ser suministro por vía intravascular (por ejemplo, puede inflar y/o hacerse circular a través de un miembro de globo), extravascular (por ejemplo, puede hacerse circular a través de un puño vascular), o una combinación de estas.

5 Además de, o como alternativa a, la inyección de un fluido térmico en las fibras neuronales diana a través de las agujas de incisión 1028 y 1029, puede inyectarse un agente neuromodulador alternativo, tal como un fármaco o medicamento, para modular, necrosar o bloquear o reducir de otra manera la transmisión a lo largo de las fibras neuronales diana. Ejemplos de agentes neuromoduladores alternativos incluyen fenol y neurotoxinas, tales como
10 toxina botulínica, si bien no están limitados por estos. Para los expertos en la materia serán evidentes otros agentes neuromoduladores adicionales, conocidos de por sí.

La Figura 12 es una vista lateral esquemática que ilustra otra realización más de un aparato 1100 para la neuromodulación renal térmica mediante la aplicación de energía térmica a las fibras neuronales diana. El aparato
15 1100 incluye un puño 1102 de arteria renal que tiene uno o más elementos termoelectrónicos integrados que están acoplados eléctricamente a una fuente de suministro de potencia interna o externa 1104. El (los) elemento(s) termoelectrónico(s) utilizan el bien conocido efecto Peltier (es decir, el establecimiento de un gradiente térmico inducido por una tensión eléctrica) para conseguir la neuromodulación renal térmica.

20 Se hace pasar una corriente eléctrica desde la fuente de suministro de potencia 1104 al elemento termoelectrónico del puño 1102. El elemento termoelectrónico puede incluir dos metales diferentes (por ejemplo, un semiconductor de tipo p y uno de tipo n) que están conectados entre sí en dos uniones. La corriente induce un gradiente térmico entre las dos uniones, de tal manera que una de las uniones se enfría mientras que la otra se calienta. La inversión de la polaridad de la tensión aplicada a través de las dos uniones invierte la dirección del gradiente térmico. Ya sea el lado
25 caliente, ya sea el lado frío, del elemento termoelectrónico se sitúa radialmente cara adentro con el fin de calentar o enfriar, respectivamente, las fibras neuronales diana que discurren a lo largo de la arteria renal para conseguir la neuromodulación renal térmica. Opcionalmente, la superficie situada radialmente hacia fuera del elemento termoelectrónico puede ser aislada al objeto de reducir el riesgo de alteración térmica de los tejidos que no son un objetivo. El puño 1102 puede incluir uno o más sensores de temperatura, tales como termopares, para supervisar la
30 temperatura de las fibras neuronales diana y/o de los tejidos que no son un objetivo, de tal manera que los datos supervisados pueden ser utilizados como información de realimentación para el control de la administración de la terapia.

La Figura 13 ilustra otra realización más de un aparato 1200 que se sirve del efecto Peltier. El aparato 1200 incluye una bomba implantada o externa 1202, conectada a un puño 1204 de arteria renal a través de un conducto 1206a de fluido de entrada y un conducto 1206b de fluido de salida. El conducto 1206a de fluido de entrada transfiere fluido desde la bomba 1202 al puño 1204, en tanto que el conducto 1206b de fluido de salida transfiere fluido desde el
35 puño 1204 a la bomba 1202 a fin de hacer circular el fluido a través del puño 1204. Puede existir un depósito de fluido situado en el puño 1204, en la bomba 1202 y/o en los conductos de fluido 1206a y 1206b.

40 La bomba 1202 puede incluir, de manera adicional, uno o más elementos termoelectrónicos u otros elementos térmicos en contacto de intercambio de calor con el depósito de fluido para enfriar o calentar el fluido que es transferido al puño 1204, a fin de modular térmicamente las fibras neuronales diana. El aparato 1200 puede tener, opcionalmente, unos controles para el control manual o automático del calentamiento o enfriamiento del fluido, así como de la circulación de fluido dentro del puño 1204. Por otra parte, el aparato 1200 puede incluir una supervisión o control de realimentación de la temperatura y/o la actividad neuronal simpática renal. Si bien el aparato 1200 de la Figura 13 se ha mostrado tratando de forma unilateral fibras neuronales que inervan un riñón individual, debe comprenderse que es posible proporcionar, de forma alternativa, el tratamiento bilateral de fibras neuronales que inervan ambos
45 riñones.

50 La neuromodulación renal térmica puede conseguirse, alternativamente, por medio de ultrasonidos enfocados de alta intensidad, pulsantes o continuos. Además, los ultrasonidos pueden ser suministrados en 360° completos (por ejemplo, cuando se suministran por vía intravascular), o en un segmento radial de menos de 360° (por ejemplo, cuando se suministran por vía intravascular, extravascular, de intravascular a extravascular, o una combinación de estas).

Las Figuras 14A y 14B, por ejemplo, son vistas laterales esquemáticas que ilustran una disposición no de acuerdo con la invención, de un aparato ultrasónico 1300 que incluye un catéter 1302, uno o más transductores de ultrasonidos 1304, situados a lo largo del vástago del catéter 1302, y un globo inflable 1306, situado en torno a los
60 transductores 1304. La Figura 14A ilustra el aparato 1300 en una configuración de aporte y recuperación reducida, y la Figura 14B representa el aparato 1300 en una configuración expandida. Los transductores de ultrasonidos 1304 están acoplados a un generador de señal de ultrasonidos (no mostrado) a través de unos conductores 1307. El globo 1306 puede tener una porción acústicamente reflectante 1308, destinada a reflejar una onda de ultrasonidos, y una porción acústicamente transmisora 1309, a través de la cual puede pasar la energía de ultrasonidos. De esta
65 manera, la onda puede ser enfocada como se muestra, en un punto focal o radio P situado a una distancia focal deseada del vástago del catéter. En una disposición alternativa, los transductores 1304 pueden estar fijados

directamente al globo 1306.

La distancia focal puede ser especificada o ser dinámicamente variable de manera tal, que las ondas ultrasónicas se enfoquen a una profundidad deseada en las fibras neuronales diana situadas fuera del vaso. Por ejemplo, puede proporcionarse una familia de tamaños de catéter para hacer posible un cierto intervalo de distancias focales especificadas. Una distancia focal dinámicamente variable puede conseguirse, por ejemplo, mediante la expansión calibrada del globo 1306.

El enfoque de la onda de ultrasonidos puede producir un gradiente térmico inverso que protege los tejidos que no constituyen un objetivo y afecta selectivamente a las fibras neuronales diana, a fin de conseguir la neuromodulación renal térmica mediante calentamiento. Como resultado de ello, la temperatura en la pared del vaso puede ser menor que la temperatura en el tejido diana.

La Figura 15 ilustra otra realización más de un aparato de ultrasonidos 1400 que tiene un catéter 1402, un conductor 1403 y unos transductores de ultrasonidos cóncavos 1404. Los transductores de ultrasonidos cóncavos 1404 dirigen la energía a un punto focal especificado P. Así, pues, los transductores cóncavos 1404 son de autoenfoco, y eliminan la necesidad de porciones reflectantes en el globo 1406 (por ejemplo, el globo puede ser acústicamente transmisor en todos sus puntos).

Los sistemas anteriormente descritos con respecto a las Figuras 3A-15 pueden, opcionalmente, ser utilizados para cuantificar la eficacia, la extensión o la selectividad celular de la neuromodulación renal térmicamente inducida, a fin de supervisar y/o controlar la neuromodulación. Como se ha explicado en lo anterior, los sistemas pueden incluir, de manera adicional, uno o más sensores, tales como termopares o transductores de formación de imagen, para medir y supervisar uno o más parámetros de (a) el sistema, (b) las fibras neuronales diana y/o (c) los tejidos que no son un objetivo. Cabe esperar, por ejemplo, que un aumento o caída de la temperatura por encima o por debajo de ciertos umbrales ocasione ablación térmica, altere de forma no ablativa, congele o altere de otra manera las fibras neuronales diana para modular con ello dichas fibras neuronales diana.

Ha de comprenderse que cualquiera de los métodos, aparatos y sistemas divulgados en la presente memoria puede ser modificado o configurado para tratamientos de enfriamiento o congelación que module fibras neuronales. Por ejemplo, cualquiera de las sondas que se exponen aquí puede ser modificada para suministrar crioterapia a las fibras neuronales diana, ya sea con una solución intravascular, extravascular o de ITEV.

D. Módulos y métodos para controlar la neuromodulación renal térmicamente inducida

Con los tratamientos que se divulgan en la presente memoria para el suministro de terapia a un tejido diana, puede ser beneficioso que se suministre energía a las estructuras neuronales diana de una manera controlada. El suministro controlado de energía permitirá que la zona de tratamiento térmico se extienda al interior de la fascia renal al tiempo que se minimiza el aporte de energía indeseable o los efectos térmicos ocasionados a la pared del vaso. Un suministro controlado de energía puede también tener como resultado un tratamiento global más consistente, predecible y eficiente. De acuerdo con ello, puede resultar beneficioso incorporar un controlador o sistema informático que tenga instrucciones programadas para suministrar energía al tejido dentro del sistema de suministro de energía. De manera adicional, estas instrucciones programadas pueden comprender un algoritmo para automatizar el suministro controlado de energía. Alternativamente, el suministro de energía al tejido diana puede ser controlado manualmente por un operario o por el profesional médico que administra el tratamiento.

En una realización, por ejemplo, un controlador puede gobernar un generador de potencia (por ejemplo, el generador de campo 110 de las figuras 3A y 3B) de acuerdo con un algoritmo que comprende diversos perfiles de suministro de potencia. La Figura 16, por ejemplo, es un diagrama de flujo que ilustra un método 1600 para controlar tales procedimientos de suministro de potencia. El método 1600 puede ser implementado como un programa informático convencional destinado a ser ejecutado por el procesador 114 de la Figura 3A u otro dispositivo adecuado (por ejemplo, el generador 110 de campo). El método 1600 puede implementarse también manualmente por un operario.

Como se ha ilustrado en la Figura 16, una vez iniciado el tratamiento, la primera etapa 1602 del método 1600 incluye supervisar ciertos parámetros de funcionamiento (por ejemplo, la temperatura, el tiempo, la impedancia, la potencia, etc.). Si bien se prefiere que estos parámetros de funcionamiento se supervisen de forma continua, pueden, alternativamente, ser supervisados periódicamente. En la etapa 1604, el método 160 incluye comprobar los parámetros supervisados frente a perfiles de parámetros predeterminados, a fin de determinar si los parámetros, individualmente o en combinación, se encuentran dentro de los intervalos establecidos por los perfiles de parámetros predeterminados. Por ejemplo, la temperatura puede ser supervisada y comparada con un valor de temperatura predeterminado. Alternativamente, pueden supervisarse tanto la temperatura como la impedancia y compararse con un perfil de parámetro predeterminado tanto de la temperatura como de la impedancia. Si los parámetros vigilados se encuentran dentro de los intervalos establecidos por los perfiles de parámetros predeterminados, el tratamiento continúa con los mismos ajustes y los parámetros de funcionamiento continúan siendo supervisados.

5 Cuando se determina que uno o más parámetros, o múltiples parámetros en combinación, se encuentren fuera de un perfil de parámetros predeterminado, entonces el método 1600 solicita un ajuste en la salida de potencia del sistema, en la etapa 1606. El sentido (esto es, creciente o decreciente) y el grado del ajuste de la salida de potencia pueden determinarse mediante una rutina que utiliza los parámetros supervisados y el modo como estos se comparan con otros perfiles de parámetros predeterminados. Por ejemplo, si se supervisan la temperatura y el tiempo y se determina que la temperatura y el tiempo supervisados superan un perfil de parámetro predeterminado de temperatura y tiempo, el suministro de potencia puede ser reducido. Alternativamente, si uno o más parámetros supervisados, o múltiples parámetros supervisados en combinación, se quedan cortos con respecto a un perfil de parámetro predeterminado, entonces el suministro de potencia puede ser incrementado. Como se muestra en la 10 Figura 16, el tratamiento continuará hasta que el suministro de potencia se haya ajustado en una magnitud nula (etapa 1608).

15 Los parámetros de funcionamiento supervisados de acuerdo con el algoritmo pueden incluir la temperatura, el tiempo, la impedancia y la potencia. Pueden utilizarse valores discretos de la temperatura con el fin de desencadenar cambios en el suministro de energía. Por ejemplo, valores elevados de temperatura (por ejemplo, 85 °C) pueden indicar la desecación del tejido, en cuyo caso el algoritmo puede reducir o detener el suministro de energía para evitar efectos térmicos indeseables en el tejido diana o en el que no es un objetivo. El tiempo también puede ser utilizado para evitar la alteración térmica indeseable en el tejido que no es el objetivo. Para cada tratamiento, se comprueba un tiempo establecido (por ejemplo, 2 minutos) para evitar el suministro indefinido de 20 energía. La impedancia puede ser utilizada para medir cambios en el tejido. La impedancia indica la propiedad eléctrica del lugar de tratamiento. Si se aplica un campo eléctrico de inducción térmica al lugar del tratamiento, la impedancia disminuirá a medida que las células de tejido se hacen menos resistivas al flujo de corriente. Si se aplica demasiada energía, puede producirse la desecación o coagulación del tejido cerca del electrodo, lo que aumentará la impedancia a medida que las células pierden capacidad de retención de agua y/o el área superficie del electrodo disminuye (por ejemplo, mediante la acumulación de coágulo). De esta forma, un incremento de la impedancia del 25 tejido puede ser indicativo o pronosticador de una alteración térmica indeseable en el tejido diana o que no es un objetivo. De manera adicional, la potencia es un parámetro eficaz a la hora de supervisar el control de la administración de terapia. La potencia es una función de la tensión y la corriente. El algoritmo puede particularizar la tensión y/o la corriente para conseguir una potencia deseada. Los derivados de los parámetros antes mencionados (por ejemplo, las velocidades de cambio) también se pueden utilizar para desencadenar un cambio en el suministro de energía. Por ejemplo, puede supervisarse la velocidad de cambio de la temperatura de tal manera que la salida de potencia se reduzca en el caso de que se detecte un repentino incremento de la temperatura.

35 A fin de implementar el algoritmo de control antes mencionado, el sistema puede incluir uno o más módulos de *hardware* y/o *software* de sistema informático. Alternativamente, pueden utilizarse *hardware* y *software* informáticos para facilitar cualquier procedimiento o sistema de suministro de energía. La Figura 17, por ejemplo, ilustra un diagrama funcional que muestra módulos de *software* 1620 adecuados para uso en el procesador 114 de la Figura 3A u otro dispositivo adecuado (por ejemplo, el generador 110 de campo), con el fin de llevar a cabo métodos para modular nervios renales. Cada componente puede ser un programa, procedimiento o proceso informático, escrito en un código de fuente, en un lenguaje de programación convencional, tal como el lenguaje de programación C++, y puede ser presentado para su ejecución por la CPU del procesador 114. Las diversas implementaciones del código de fuente y de los códigos de objeto y de bytes pueden ser almacenadas en un medio legible por ordenador o incorporadas en un medio de transmisión, en una onda portadora. Los módulos del procesador 114 pueden incluir un módulo de entrada 1622, un módulo 1624 de base de datos, un módulo de tratamiento 1626, un módulo de salida 45 1628 y un módulo de presentación visual 1630. En otra realización, los módulos de *software* 1620 pueden ser presentados para su ejecución por parte de la CPU de un servidor de red ubicado en un esquema de computación distribuido.

50 En funcionamiento, el módulo de entrada 1622 acepta la introducción que realiza un operario, tal como selecciones de valores de referencia y de control del procedimiento, y comunica la información o selecciones aceptadas a otros componentes para su tratamiento adicional. El módulo 1624 de base de datos organiza registros, incluyendo un parámetro de funcionamiento 1634, una actividad 1636 del operario y una o más alarmas 1638, y el módulo 1624 de base de datos facilita el almacenamiento y la recuperación de estos registros hacia y desde una base de datos 1632. Puede utilizarse cualquier tipo de organización de base de datos, incluyendo un sistema de archivos planos, una 55 base de datos jerárquica, una base de datos relacional o una base de datos distribuida, tales como las que se proporcionan por la Oracle Corporation, de Redwood Shores, California.

60 El módulo de tratamiento 1626 puede tratar las lecturas 1640 de los sensores (por ejemplo, de los sensores 310 de la Figura 5A), comprobar las alarmas y los bloqueos mutuos, y generar variables de control con el fin de controlar un procedimiento de suministro de energía del generador 110 de campo (Figura 3A) basándose en las lecturas 1640 de los sensores. El módulo de salida 1628 puede generar señales de salida 1642 basándose en las variables de control. Por ejemplo, el módulo de salida 1628 puede convertir las variables de control generadas desde el módulo de tratamiento 1626 en señales de salida 1642 adecuadas para un modulador de salida de energía. El módulo de presentación visual 1630 puede presentar visualmente, imprimir o descargar las lecturas 1640 de los sensores y las 65 señales de salida 1642 a través de dispositivos tales como el dispositivo de salida 120 (Figura 3A) o un dispositivo de presentación visual situado en la cara del generador 110 de campo. Un módulo de presentación visual 1630

adecuado puede ser un dispositivo de accionamiento de vídeo que permite al procesador 114 presentar visualmente las lecturas 1640 de los sensores en el dispositivo de salida 120.

La Figura 18 es un diagrama de bloques que muestra una realización del módulo de tratamiento 1626 de la Figura 17. El módulo de tratamiento 1626 puede incluir, de manera adicional, un módulo de detección 1650, un módulo de cálculo 1652, un módulo de alarma 1654, un módulo de salida de potencia 1656 y un módulo de bloqueo mutuo 1658, interconectados entre sí. Cada módulo puede consistir en un programa, procedimiento o rutina informática, escrita en forma código fuente en un lenguaje de programación convencional, o bien uno o más módulos pueden ser módulos de *hardware*.

El módulo de detección 1650 puede recibir y convertir las lecturas 1640 de los sensores en parámetros de las unidades que se deseen. Por ejemplo, el módulo de detección 1650 puede recibir las lecturas 1640 de los sensores en forma de señales eléctricas y convertir las señales eléctricas en temperaturas instantáneas en grados Celsius. El módulo de detección 1650 puede tener rutinas que incluyen, por ejemplo, la interpolación lineal, la interpolación logarítmica, el establecimiento de relaciones de correspondencia entre datos, u otras rutinas para asociar las lecturas 1640 de los sensores con parámetros en las unidades deseadas.

El módulo de cálculo 1652 puede llevar a cabo diversos tipos de cálculo para facilitar el funcionamiento de otros módulos. Por ejemplo, el módulo de cálculo 1652 puede deducir una temperatura promedio basándose en las temperaturas medidas a lo largo de un cierto periodo de tiempo, de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$T_{avg} = \frac{\sum T_i}{N}$$

donde T_i es una temperatura medida, T_{avg} es la temperatura promedio y N es el número de registros de temperatura. Pueden utilizarse también otras técnicas de promediado, tales como una media móvil exponencial. El módulo de cálculo 1652 puede deducir una velocidad de cambio para la temperatura medida, de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$\frac{dT}{dt} \approx \frac{T_{i+1} - T_i}{\Delta t}$$

donde T_{i+1} es el registro de temperatura número $i+1$, T_i es el registro de temperatura previo, y Δt es la diferencia de tiempos entre los dos registros de temperatura.

El módulo de alarma 1654 puede generar alarmas basándose en una salida del módulo de cálculo 1652 y/o del módulo de detección 1650. Por ejemplo, el módulo de alarma 1654 puede comparar la temperatura promedio o instantánea calculada en el módulo de cálculo 1652 con un valor de umbral preestablecido (esto es, un perfil de parámetro predeterminado). Si la temperatura promedio o instantánea supera el valor de umbral, el módulo de alarma 1654 puede emitir una alarma al alzar una bandera de alarma o efectuar otro tipo de respuesta. En respuesta a la bandera de alarma, el dispositivo de salida 120 (Figura 3A) puede emitir una notificación mediante la presentación visual de un mensaje destellante, haciendo sonar una bocina, encendiendo una luz de aviso y/o proporcionando otro indicador. En ciertas realizaciones, el módulo de alarma 1654 puede también incluir rutinas para la implementación de histéresis. Por ejemplo, el módulo de alarma 1654 puede disparar la bandera de alarma cuando la temperatura promedio o instantánea supera el umbral, y desactivar la alarma únicamente cuando la temperatura promedio o instantánea cae por debajo del umbral en cierta cantidad.

El módulo de salida de potencia 1656 puede generar las señales de salida 1642 hacia el generador 110 de campo (Figuras 3A y 3B) para modular la salida de potencia del generador 110 de campo. En una realización, el módulo de salida de potencia 1656 puede generar las señales de salida 1642 de acuerdo con un perfil de suministro de potencia preestablecido. Por ejemplo, el perfil de suministro de potencia puede incluir un nivel de potencia máxima, una magnitud de potencia mínima y una velocidad de incremento a lo largo de un cierto periodo de tiempo, para ascender en forma de rampa desde la magnitud de potencia mínima hasta la magnitud de potencia máxima. En otras realizaciones, el módulo de salida de potencia 1656 puede generar las señales de salida 1642 basándose en datos de parámetros de funcionamiento supervisados o en otra salida procedente del módulo de detección 1650 y/o del módulo de cálculo 1652. Por ejemplo, el módulo de salida de potencia 1656 puede modificar la velocidad de incremento basándose en la temperatura promedio calculada en el módulo de cálculo 1652, o en la temperatura instantánea procedente del módulo de detección 1650, como se describe más adelante.

El módulo de bloqueo mutuo 1658 supervisa continuamente los parámetros de funcionamiento recibidos desde el módulo de detección 1650 y/o el módulo de cálculo 1652, y el módulo de bloqueo mutuo 1658 puede controlar el funcionamiento del módulo de salida de potencia 1656 cuando los parámetros de funcionamiento supervisados superan ciertos valores de umbral de bloqueo mutuo. Dependiendo del estado de bloqueo mutuo, el módulo de

5 salida de potencia 1656 puede ajustar un valor de referencia de potencia por encima o por debajo del valor de referencia vigente en ese momento (es decir, aumentar o reducir la potencia), o bien puede ajustar un valor de referencia de potencia nulo (es decir, poner fin al suministro de potencia). Por ejemplo, el módulo de bloqueo mutuo 1658 puede hacer que el módulo de salida de potencia 1656 reduzca la salida de potencia cuando la temperatura promedio procedente del módulo de cálculo 1652 supere un valor preestablecido. De forma adicional o alternativa, el módulo de bloqueo mutuo puede hacer que el módulo de salida de potencia 1656 finalice su funcionamiento (es decir, tenga un valor de salida nulo) cuando la temperatura instantánea procedente del módulo de detección 1650 exceda de otro valor preestablecido. En diversas realizaciones, el módulo de bloqueo mutuo 1658 puede haberse configurado, opcionalmente, para generar directamente señales de salida 1642 a los demás componentes del sistema.

15 En ciertas realizaciones, el módulo de tratamiento 1626 puede incluir módulos adicionales. Por ejemplo, el módulo de tratamiento 1626 puede incluir un módulo de configuración para configurar uno cualquiera de entre el módulo de detección 1650, el módulo de cálculo 1652, el módulo de alarma 1654, el módulo de salida de potencia 1656 y/o el módulo de bloqueo mutuo 1658.

20 El módulo de tratamiento 1626 puede incluir también módulos de control para controlar parámetros de procedimiento seleccionados. Por ejemplo, el módulo de tratamiento 1626 puede incluir módulos proporcionales-integrales-derivativos ("PID", por sus siglas en inglés) para mantener un parámetro de procedimiento (por ejemplo, la temperatura medida) en un valor deseado. El módulo de tratamiento 1626 puede también incluir uno o más módulos de PID que tratan de mantener un parámetro de procedimiento (por ejemplo, la temperatura), a menos que esté limitado por otros parámetros de procedimiento (por ejemplo, valores de potencia o impedancia máximas). El módulo de tratamiento 1626 puede también incluir módulos de alimentación por adelantado, además de los módulos de PID, para un control mejorado. Por ejemplo, los módulos de alimentación por adelantado pueden calcular una magnitud de potencia esperada basándose en la temperatura medida, la conductancia térmica y/u otros parámetros de la pared de la cavidad interna corporal. La magnitud de potencia esperada puede entonces combinarse con la salida de los módulos PID con el fin de compensar cualquiera respuesta demorada.

30 A fin de comprender mejor los métodos descritos anteriormente con referencia a la Figura 16, puede ser de utilidad explicar el método 1600 a la vista de un perfil de suministro de potencia. La Figura 19, por ejemplo, es un gráfico de la potencia en función del tiempo, que muestra una respuesta habitual a la hora de llevar a cabo una realización del método 1600. Haciendo referencia a las Figuras 16-19 conjuntamente, una realización del método 1600 incluye una función en la que el módulo de bloqueo mutuo 1658 comprueba condiciones de bloqueo mutuo (es decir, los parámetros de funcionamiento supervisados, frente a los perfiles de parámetros predeterminados), lo que corresponde a las etapas 1602 y 1604 de la Figura 16. Si existe alguna condición de bloqueo mutuo, entonces, en la etapa 1606, el módulo de bloqueo mutuo 1658 ajusta la salida o suministro de potencia (por ejemplo, aumentando / reduciendo la magnitud de potencia o poniendo a cero la salida de fuerza). Si se determina que la magnitud de potencia se ajusta a cero en la etapa 1608, se pone fin a la terapia. Las condiciones de bloqueo mutuo pueden incluir aquellas que indican un estado de funcionamiento inseguro o indeseado, o las que indican un suministro de energía incompleto. Por ejemplo, lo que sigue es una lista no exhaustiva de sucesos que pueden ser condiciones de bloqueo mutuo.

45 (1) La temperatura medida supera un umbral de temperatura máxima (por ejemplo, de aproximadamente 70 °C a aproximadamente 85 °C).

(2) La temperatura promedio deducida de la temperatura medida supera un umbral de temperatura promedio (por ejemplo, de aproximadamente 65 °C).

50 (3) La velocidad de cambio de la temperatura medida supera una velocidad de cambio de umbral.

(4) El incremento de temperatura a lo largo de un periodo de tiempo se encuentra por debajo de un umbral de cambio de temperatura mínimo, al tiempo que el generador 110 de campo (Figura 3A) tiene una salida no nula. Un contacto deficiente entre el electrodo 108 y la pared puede provocar semejante estado.

55 (5) Una impedancia medida supera un umbral de impedancia (por ejemplo, < 20 Ohm, o > 500 Ohm).

(6) Una impedancia medida supera un umbral relativo (por ejemplo, la impedancia se reduce desde un valor de partida o de línea de base y, a continuación, crece por encima de este valor de línea de base).

60 Como se ha ilustrado en la Figura 19, la primera condición de bloqueo mutuo se produce en el tiempo 0 (es decir, el instante en que el operario ha iniciado el tratamiento y el temporizador comienza a contar desde cero). En este caso, el método 1600 prosigue por la etapa 1606, con el módulo de salida de potencia 1656 gobernando el generador 110 de campo para ajustar gradualmente su salida de potencia en una primera magnitud de potencia P_1 (por ejemplo, 5 vatios) a lo largo de un primer periodo de tiempo ($0-t_1$) (por ejemplo, 15 segundos). El módulo de salida de potencia 470 puede generar y transmitir un valor de referencia de potencia al generador 110 de campo, como las señales de salida 1642. En una realización, según se ha ilustrado en la Figura 19, el incremento de potencia durante el primer

periodo de tiempo es generalmente lineal. Como resultado de ello, el generador 110 de campo aumenta su salida de potencia a una velocidad generalmente constante de P_1/t_1 . En otras realizaciones, el incremento de la potencia puede ser no lineal (por ejemplo, exponencial o parabólico), con una velocidad de aumento variable.

5 Una vez que ha expirado este primer periodo de tiempo (o una vez que se ha llegado a la magnitud de potencia P_1), el módulo de salida de potencia 1656 puede gobernar el generador 110 de campo para que mantenga su magnitud de potencia de salida en ese momento en P_1 , es decir, efectúe una pausa durante un segundo periodo de tiempo (t_1-t_2). Un operario o una rutina preprogramada puede ajustar el periodo de tiempo (t_1-t_2) basándose en las características fisiológicas del paciente. Por ejemplo, si la cavidad interna corporal del paciente es lenta en responder a los cambios de temperatura, entonces el operario o rutina preprogramada puede aumentar el periodo de tiempo (t_1-t_2) con el fin de compensar el retardo adicional en la respuesta. En otras realizaciones, el módulo de salida de potencia 1656 puede provocar que el generador 110 de campo reduzca la magnitud de salida a menos de P_1 o ponga fin momentáneamente a su magnitud de potencia de salida durante el segundo periodo de tiempo (t_1-t_2) o cualquier otro periodo de tiempo (por ejemplo, el primer periodo de tiempo o periodos de tiempo subsiguientes).

15 Una vez expirado el segundo periodo de tiempo, el módulo de cálculo 1652 puede deducir una temperatura promedio al final del segundo periodo de tiempo, es decir, t_2 , basándose en la temperatura procedente del módulo de detección 1650. El método 1600 puede proseguir con un ensayo para determinar si la temperatura promedio calculada en t_2 excede de un umbral preestablecido (por ejemplo, 65 °C). Si la temperatura promedio supera el umbral preestablecido, entonces el módulo de salida de potencia 1656 puede gobernar el generador 110 de campo para que mantenga su magnitud de potencia de salida vigente en ese momento durante un tiempo total de tratamiento deseado.

25 Si la temperatura promedio no excede del umbral preestablecido, entonces el método 1600 puede proseguir por la etapa 1606, en la que la magnitud de potencia P_i se incrementa en una cantidad ΔP desde P_i . En una realización, ΔP puede ser una cantidad fija predeterminada (por ejemplo, 0,5 vatios). En otras realizaciones, ΔP puede ser una cantidad variable. Por ejemplo, la diferencia entre la temperatura promedio y un umbral de temperatura máxima puede determinar ΔP de acuerdo con la siguiente fórmula:

30
$$\Delta P = k \times (T_{\max} - T_{\text{avg}})$$

donde k es una constante seleccionada por el usuario o predeterminada, T_{\max} es el umbral de temperatura máxima y T_{avg} es la temperatura promedio.

35 El método 1600 puede proseguir con otro ensayo para determinar si la magnitud de potencia incrementada ($P_i+\Delta P$) excede de una magnitud de potencia máxima (por ejemplo, 10 vatios) para el generador 110 de campo. Un operario o rutina preprogramada puede seleccionar la magnitud de potencia máxima que represente un modo de funcionamiento seguro o preferido, y ajustar la magnitud de potencia seleccionada basándose en condiciones de tratamiento. Si se supera la magnitud de potencia máxima, entonces el módulo de salida de potencia 1656 ordena al generador 110 de campo que mantenga su magnitud de potencia de salida vigente en ese momento hasta que se llegue a un tiempo de tratamiento total deseado. Si la magnitud de potencia máxima no se supera, entonces el procedimiento retorna a la pausa y se repiten las etapas subsiguientes. Si bien el ejemplo específico del método 1600 anteriormente descrito utiliza la temperatura medida como un parámetro de procedimiento, pueden utilizarse otros parámetros fisiológicos (por ejemplo, la impedancia, la resistividad y/o la capacidad) y parámetros no fisiológicos (por ejemplo, el tiempo, la potencia, etc.) en lugar de, o además de, la temperatura medida.

50 Opcionalmente, el módulo de cálculo 1652 puede calcular el número de ciclos antes de que se alcance la magnitud de potencia máxima. Por ejemplo, cuando se utiliza un ΔP fijo, el módulo de cálculo 1652 puede calcular el número de ciclos de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$n = \frac{P_{\max} - P_1}{\Delta P}$$

donde P_{\max} es la magnitud de potencia máxima y n es el número de ciclos.

55 Una vez que el procedimiento de aumento en rampa termina, el módulo de salida de potencia 1656 puede seguir gobernando el generador 110 de campo para que modifique su magnitud de salida de potencia basándose en la temperatura promedio calculada, la velocidad de cambio de la temperatura medida, la velocidad de cambio de la impedancia y/u otros parámetros. Por ejemplo, como se explica más adelante, el módulo de salida de potencia 1656 puede ordenar al generador 110 de campo para que reduzca de forma discreta o continua su magnitud de salida de potencia cuando la temperatura medida está aumentando a una velocidad que excede de un umbral de velocidad de cambio, o cuando la temperatura instantánea medida supera otro umbral preestablecido.

El método 1600 puede también incluir, opcionalmente, un procedimiento de incremento en rampa que permite que la

magnitud de potencia se incrementa a una velocidad más rápida. Por ejemplo, el método 1600 puede incluir un ensayo para comprobar la temperatura promedio y determinar si esta se encuentra por debajo del umbral, y, a continuación, el módulo de salida de potencia 1656 puede gobernar el generador 110 de campo para que aumente el nivel de potencia P_i en una cantidad igual a $\Delta P \times F$, donde F es un factor de potencia (por ejemplo, 2). El ensayo puede repetirse al comienzo de cada etapa de incremento en rampa o en otros instantes seleccionados del procedimiento de incremento en rampa. Se espera que el rápido proceso de incremento en rampa permita que la magnitud de salida de potencia alcance su nivel de tratamiento deseado más rápidamente. En otra realización en la que se utiliza un módulo de PID para controlar la salida de potencia, el módulo de PID puede sintonizarse de manera que incremente rápidamente en rampa la potencia cuando la temperatura medida está muy por debajo de una magnitud especificada (por ejemplo, 65 °C), pero ralentice el incremento en rampa de la potencia a medida que la temperatura medida se aproxima a la magnitud especificada.

El método 1600 puede incluir también, opcionalmente, un procedimiento de reducción de potencia para disminuir a incrementos, por etapas, o en forma de rampa, la magnitud de la potencia durante el tratamiento. El ejemplo anteriormente descrito particulariza de manera específica el procedimiento de salida de potencia al objeto de reducir el riesgo de sobrecalentamiento de las paredes de la cavidad interna corporal del paciente, mediante la supervisión de la temperatura. En el caso de que se alcance la magnitud de potencia máxima, la temperatura y/o la impedancia medida pueden continuar aumentando más allá de un cierto umbral. En muchos casos, la superación de tales umbrales puede ser un indicador de que podría llegarse a un umbral de alarma en el que se pondría fin a la salida de potencia. El método que se describe más adelante, por ejemplo, puede utilizarse para reducir la potencia con el fin de evitar una finalización prematura del suministro de potencia como consecuencia de que la temperatura y/o la impedancia alcancen un umbral de alarma.

Durante el suministro de potencia, el módulo de bloqueo mutuo 1658 puede supervisar de manera continua uno o más parámetros de funcionamiento recibidos desde el módulo de detección 1650 y/o el módulo de cálculo 1652. Por ejemplo, este método puede incluir un ensayo para determinar si la temperatura promedio calculada es mayor o igual que un umbral preestablecido T_t (por ejemplo, 70 °C). Si la temperatura promedio no supera el umbral preestablecido T_t , entonces el módulo de bloqueo mutuo 1658 no interrumpe el funcionamiento del módulo de salida de potencia 1656 y la magnitud de salida de potencia vigente en ese momento se mantiene para el tratamiento.

Por otra parte, si la temperatura promedio (procedente del módulo de cálculo 1652) supera el umbral preestablecido T_t , entonces el método puede proseguir con la etapa 1606, en la que se reduce la magnitud de potencia. Durante esta etapa de reducción de la potencia, el módulo de salida de potencia 1656 puede ordenar al generador de campo que reduzca inmediatamente la potencia en P_s (por ejemplo, 1 vatio). Después de la reducción de la potencia, el método puede realizar una pausa con el módulo de salida de potencia 1656 durante un periodo de tiempo T_w (por ejemplo, 3 segundos). Una vez expirado el periodo de tiempo T_w , el módulo de cálculo 1652 puede deducir de nuevo una temperatura promedio basándose en la temperatura obtenida del módulo de detección 1650. El método puede continuar con otro ensayo con el fin de determinar si la temperatura promedio calculada sigue superando el umbral preestablecido T_t . En algunos casos, puede ser necesario repetir varias veces este procedimiento de reducción de la potencia, reduciendo la potencia en P_s cada vez, hasta que la temperatura promedio no supere el umbral preestablecido. Si la temperatura promedio no supera el umbral, el método puede proseguir con una etapa de potencia sostenida por toda la duración del tiempo de tratamiento.

En otro aspecto de esta realización, el método puede incluir un ensayo para determinar si un incremento o velocidad de incremento de la impedancia es demasiado grande. Más específicamente, el módulo de bloqueo mutuo 1658 puede medir la pendiente de la impedancia a lo largo de un periodo fijo de tiempo. Si la pendiente medida no supera un umbral preestablecido, entonces el módulo de bloqueo mutuo 1658 no ajusta el funcionamiento del módulo de salida de potencia 1656, y el método puede continuar con una magnitud de potencia sostenida. Sin embargo, si la pendiente medida es mayor que un umbral preestablecido Z_s (por ejemplo, 3 Ohm por segundo), entonces el método puede proseguir con la reducción de potencia anteriormente descrita. Como se ha mencionado anteriormente, el procedimiento de reducción de potencia puede necesitar ser repetido varias veces hasta que la pendiente medida no supera el umbral preestablecido Z_s . Un operario o rutina preprogramada puede ajustar los umbrales preestablecidos T_t y Z_s o la velocidad de reducción de potencia basándose en las características fisiológicas del paciente y/o en uno o más parámetros de tratamiento deseados.

En otro aspecto más de esta realización, el módulo de bloqueo mutuo 1658 puede supervisar de forma continua la impedancia y, si en cualquier momento durante el tratamiento la impedancia asciende por encima de una impedancia mínima más un umbral preestablecido, la salida de potencia puede ser reducida hasta que el valor de la impedancia se encuentre dentro del intervalo deseado. Si el valor de impedancia no cambia para encontrarse dentro del intervalo deseado o continúa subiendo por encima del umbral de alarma, entonces puede ponerse fin al suministro de potencia.

Más detalladamente, este método puede incluir un ensayo para comparar el valor de impedancia medido con un valor de impedancia mínima preseleccionado. Si el valor de impedancia medido es menor que el valor de impedancia mínima preseleccionado, el valor mínimo se actualiza de manera que sea igual que el valor medido. Estas etapas pueden ser repetidas un número cualquiera de veces según sea necesario durante el tratamiento. En

efecto, el método mantiene un seguimiento del valor de impedancia más bajo medido por el sistema.

Si la impedancia medida es mayor que el valor de impedancia mínima más un valor de umbral preseleccionado Z_d (por ejemplo, 20 Ohm), entonces el método puede proseguir con el procedimiento de reducción de potencia según se ha descrito anteriormente. Tras reducir la potencia, el método puede realizar una pausa con el módulo de salida de potencia 1656 durante un periodo de tiempo T_{w2} (por ejemplo, 3 segundos). Una vez transcurrido el periodo de tiempo T_{w2} , el módulo de bloqueo mutuo 1658 puede supervisar de nuevo la impedancia y, si el valor de impedancia medido sigue siendo mayor que el valor de impedancia mínima más el valor de umbral, el método puede repetir el procedimiento de reducción de potencia un número cualquiera de veces según sea necesario, hasta que no se produzca la condición de impedancia, y retornar, a continuación, a la etapa de potencia sostenida.

Una ventaja esperada de los métodos 1600 y de las diversas realizaciones anteriormente descritas es el reducido riesgo de efectos indeseables del tratamiento en el tejido diana y que no es un objetivo (por ejemplo, un daño excesivo en la pared de la cavidad interna corporal). Según se ha descrito anteriormente con referencia a las Figuras 3A y 3B, el generador 110 de campo puede suministrar un campo eléctrico a la sonda 104 para aplicar energía a la pared de la cavidad interna corporal y a áreas circundantes, a fin de efectuar la modulación neuronal. Sin embargo, muchos factores pueden contribuir a una respuesta retardada de la cavidad interna corporal a la energía aplicada (según lo indica la temperatura y/o la impedancia medidas). Por ejemplo, el calor latente de la cavidad interna corporal, la circulación alrededor de la cavidad interna corporal o dentro de ella, el contacto entre un sensor y la pared de la cavidad interna corporal, así como otros factores, pueden provocar la respuesta de temperatura y/o impedancia demorada ante la energía aplicada. A fin de compensar esta demora de la respuesta, el método 1600 puede incorporar un periodo de retardo en el que algunos parámetros no son supervisados a lo largo de la duración del periodo de retardo. Como resultado de ello, puede mitigarse o incluso eliminarse el sobrecalentamiento adverso de la cavidad interna corporal. Por otra parte, un procedimiento de reducción de la potencia contribuye adicionalmente a reducir el riesgo de dañar en exceso la pared de la cavidad interna corporal, a la vez que evita también la finalización prematura del suministro de potencia como consecuencia de que un parámetro alcance un umbral de alarma.

Cabe esperar que la neuromodulación renal térmicamente inducida, ya sea suministrada por vía extravascular, intravascular, de intravascular a extravascular, o una combinación de estas, puede aliviar los síntomas clínicos de la CHF, la hipertensión, la deficiencia renal, el infarto de miocardio, la fibrilación auricular, la nefropatía de contraste y/u otras enfermedades renales o cardio-renales durante un periodo de meses (posiblemente, de hasta seis meses o más). Este periodo de tiempo puede ser suficiente para permitir al cuerpo cicatrizar; por ejemplo, este periodo puede reducir el riesgo de aparición de CHF tras un infarto de miocardio agudo, a fin de aliviar, con ello, la necesidad de un tratamiento reiterado subsiguiente. Alternativamente, al volver a manifestarse los síntomas, o a intervalos programados regularmente en el tiempo, el paciente puede recibir una repetición de la terapia. La neuromodulación renal térmicamente inducida también es capaz de reducir sistemáticamente el tono simpático.

Si bien las terapias divulgadas en la presente memoria se refieren a la modulación de nervios que contribuyen a la función renal por medio de la denervación, debe comprenderse que los métodos, aparatos y sistemas divulgados en esta memoria pueden ser configurados y/o modificados para la transferencia de energía terapéutica en otras ubicaciones dentro del cuerpo. Por ejemplo, estas invenciones pueden modificarse para los propósitos del suministro de energía dentro de una cavidad interna corporal (por ejemplo, un vaso sanguíneo periférico), a fin de conseguir la denervación o algún otro resultado terapéutico.

Se apreciará por lo anterior que se han descrito en la presente memoria realizaciones específicas de la invención para propósitos de ilustración, aunque no se han mostrado ni descrito en detalle las estructuras y funciones bien conocidas para evitar oscurecer la descripción de las realizaciones de la invención. Cuando el contexto lo permite, los términos en singular o en plural pueden también incluir, respectivamente, el término en plural o en singular. Además, a menos que la palabra "o" se haya limitado expresamente para significar tan solo un único elemento excluyente de los demás elementos, en referencia a una lista de dos o más elementos, el uso de "o" en dicha lista ha de interpretarse entonces de manera que incluya a) cualquier elemento individual de la lista, b) todos los elementos de la lista o c) cualquier combinación de los elementos de la lista. Adicionalmente, la expresión "que comprende" se utiliza en toda la memoria con el significado de incluir al menos la(s) característica(s) mencionada(s), de tal modo que no se excluya cualquier número mayor de esa misma característica y/o de tipos adicionales de otras características. Se apreciará también que se han descrito realizaciones específicas en la presente memoria con fines ilustrativos, pero que pueden realizarse diversas modificaciones sin apartarse de la invención. De acuerdo con ello, la invención no está limitada excepto por las reivindicaciones que se adjuntan.

REIVINDICACIONES

1. Un aparato de neuromodulación renal para modular fibras neuronales renales diana desde el interior de una arteria renal de un paciente, comprendiendo el aparato:
- 5 un catéter de neuromodulación renal, que comprende
- un vástago que tiene un eje longitudinal;
- 10 un electrodo de ablación, configurado para someter a ablación térmica el tejido, en donde el electrodo está separado del vástago y en una punta distal del catéter;
- una sección intermedia entre el electrodo y el vástago, y
- 15 una vaina que cubre y porta de forma liberable el vástago y la sección intermedia,
- en donde la sección intermedia está configurada para variar entre un estado no comprimido y un estado comprimido dentro de la vaina, y en donde la sección intermedia tiene una forma arqueada o curvada en el estado no comprimido cuando la vaina se retrae; y
- 20 un sistema para controlar el suministro de energía terapéutica, que comprende
- un módulo de salida de potencia para suministrar energía a través del electrodo a las fibras neuronales renales diana;
- 25 un sensor de temperatura para detectar una temperatura en un lugar del tratamiento o del electrodo; caracterizado por que
- 30 el sistema incluye instrucciones automatizadas que hacen que el módulo de salida de potencia a) aumente el suministro de potencia hasta un primer nivel de potencia predeterminado a lo largo de un primer periodo de tiempo, b) mantenga el suministro de energía en el primer nivel de potencia durante un segundo periodo de tiempo y c) aumente el suministro de energía hasta un segundo nivel de potencia predeterminado si la temperatura detectada es menor que una temperatura de umbral preestablecida,
- 35 en donde el sistema incluye instrucciones automatizadas que evitan que la salida de potencia exceda un nivel de potencia máximo de 10 vatios.
2. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el electrodo comprende un electrodo monopolar.
- 40 3. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1, en donde al menos uno del electrodo y el vástago comprende un material radiopaco.
4. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1, en donde una porción distal del vástago es generalmente flexible.
- 45 5. El aparato de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la porción proximal del vástago comprende un vástago trenzado con refuerzo y la porción distal del vástago comprende un vástago trenzado sin refuerzo.
6. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sección intermedia está configurada para flexionarse o doblarse para mover el electrodo en contacto con la pared del vaso sanguíneo.
- 50 7. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sección intermedia, en su estado no comprimido, descentra el electrodo con respecto al eje longitudinal del vástago en aproximadamente 2 mm a aproximadamente 20 mm, 10 mm a 20 mm, 2 mm a 16 mm, 10 mm a 16 mm, 10 mm a 20 mm, o 16 mm.
- 55 8. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el electrodo tiene una dimensión en sección transversal de aproximadamente 0,0508 cm (0,020 pulgadas) a aproximadamente 0,2159 cm (0,085 pulgadas).
9. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el electrodo tiene una dimensión en sección transversal de aproximadamente 0,12446 cm (0,049 pulgadas).
- 60 10. El aparato de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la sección intermedia, en su forma no comprimida, comprende un arco.

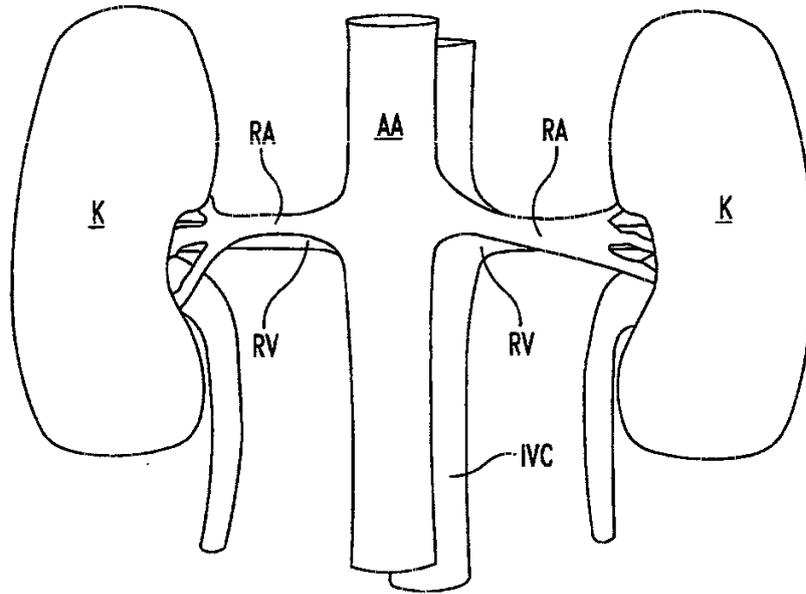


Fig. 1

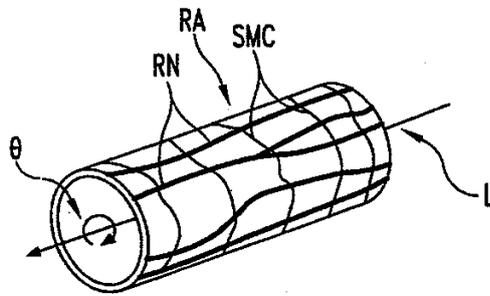


Fig. 2

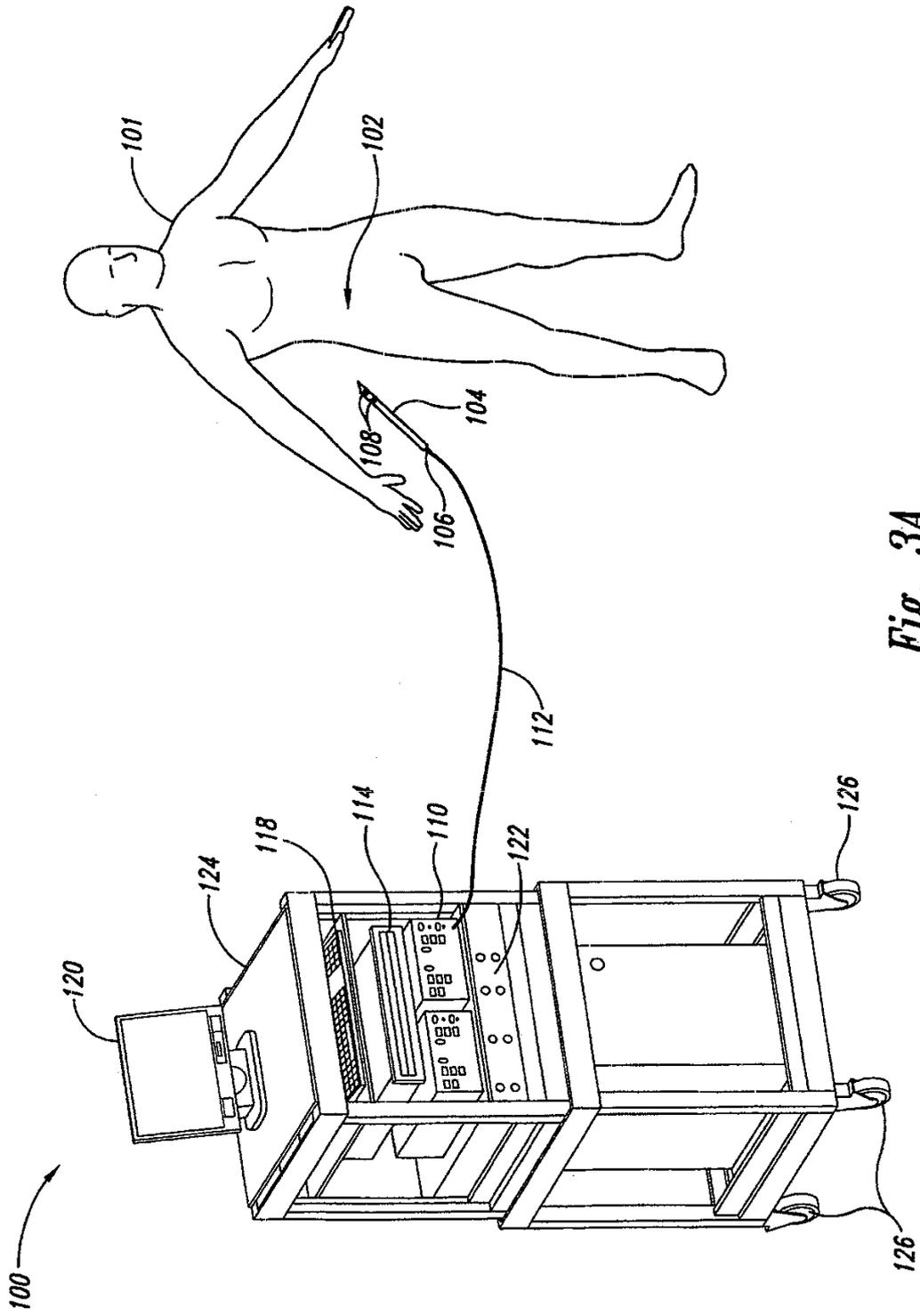


Fig. 3A

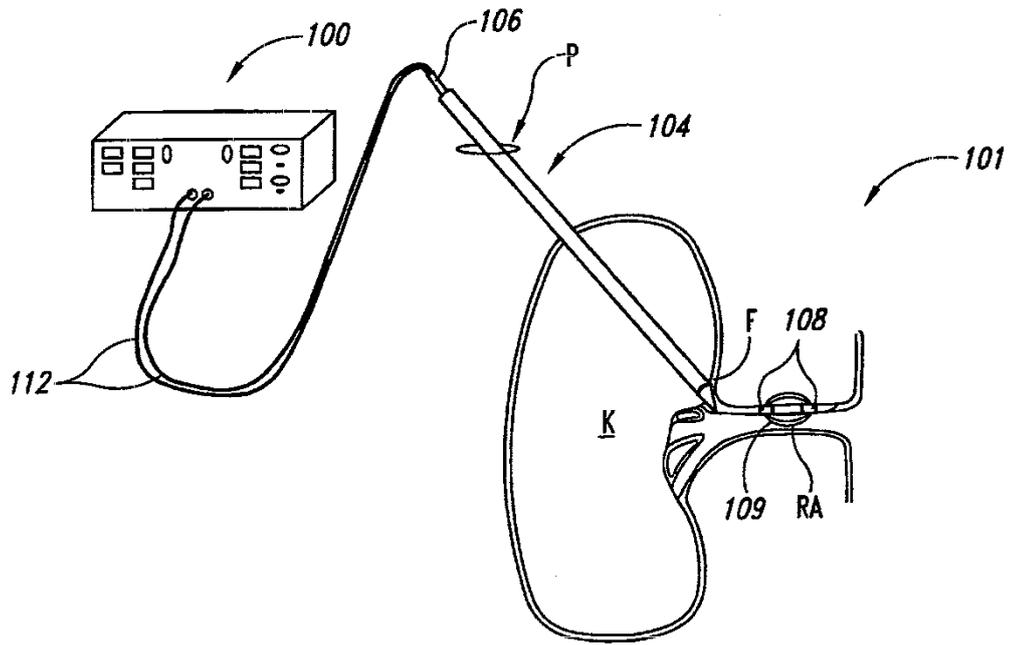


Fig. 3B

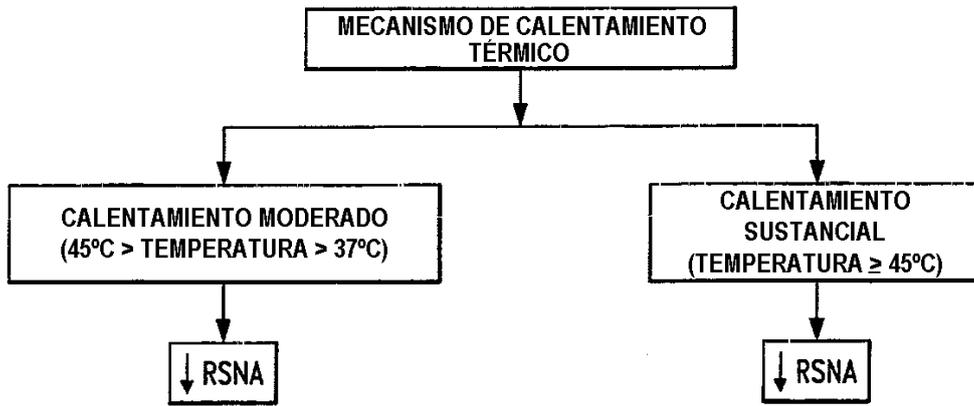


Fig. 4A

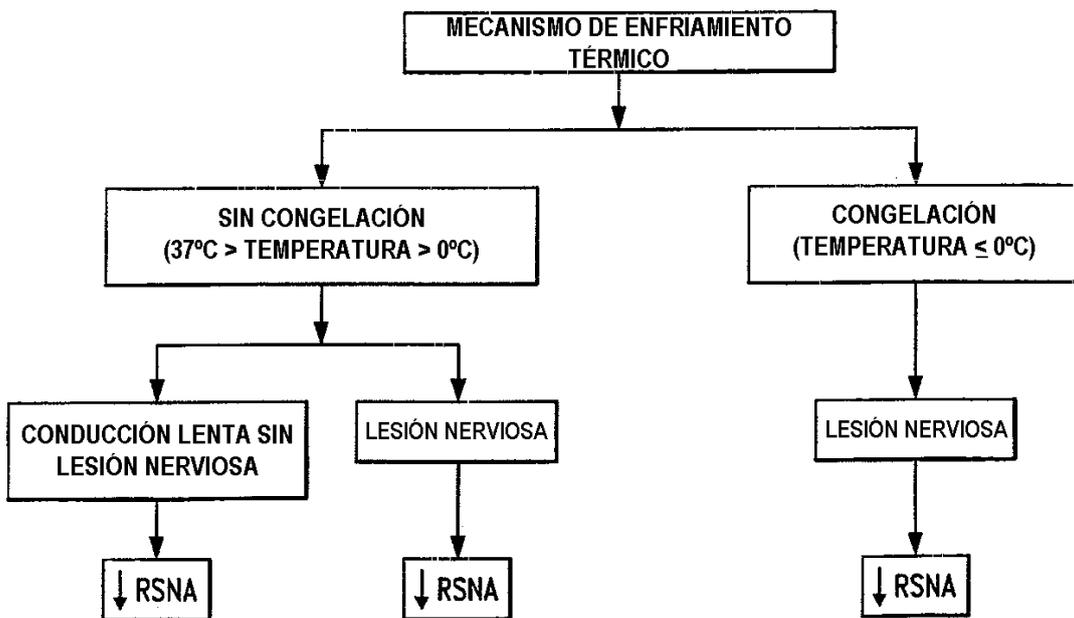


Fig. 4B

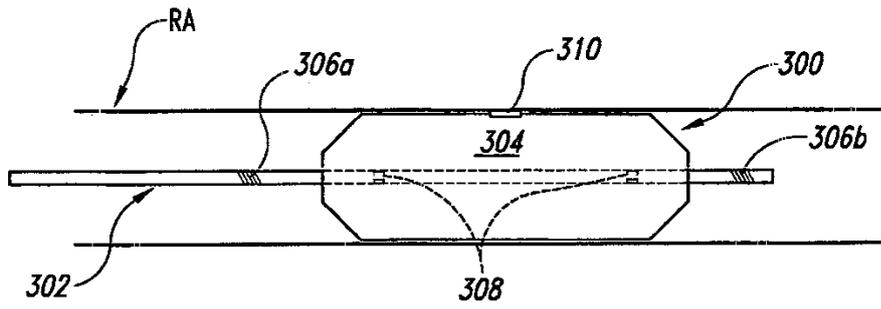


Fig. 5A

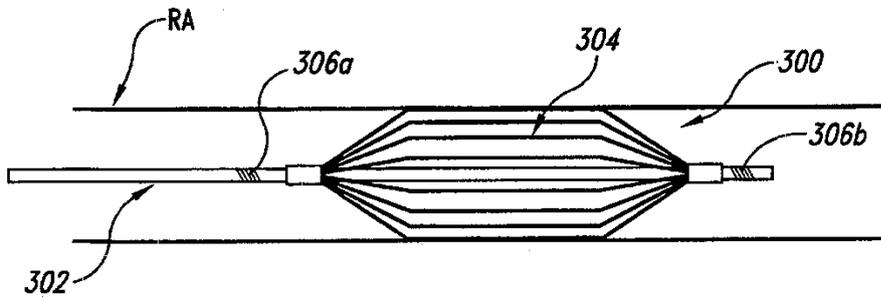


Fig. 5B

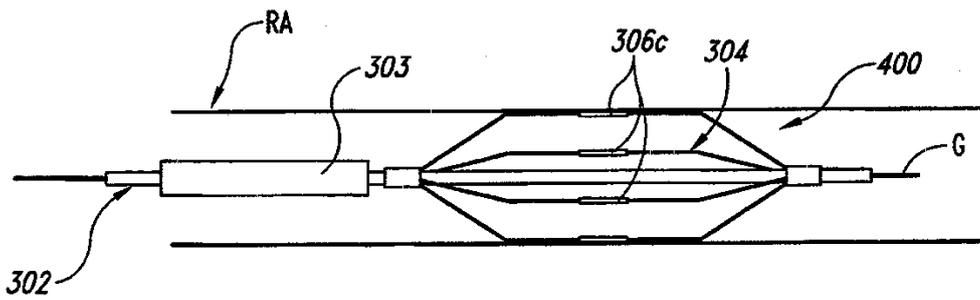


Fig. 5C

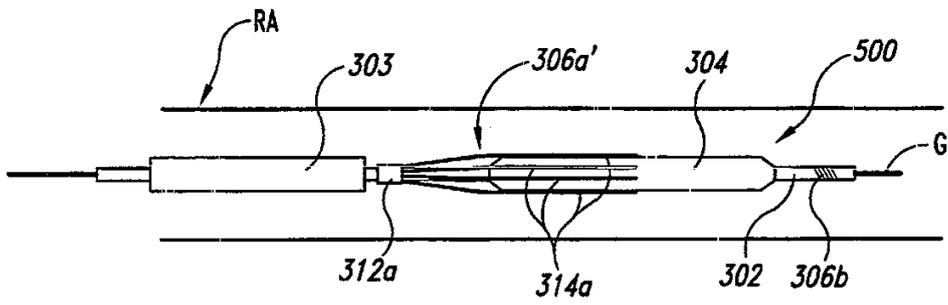


Fig. 6A

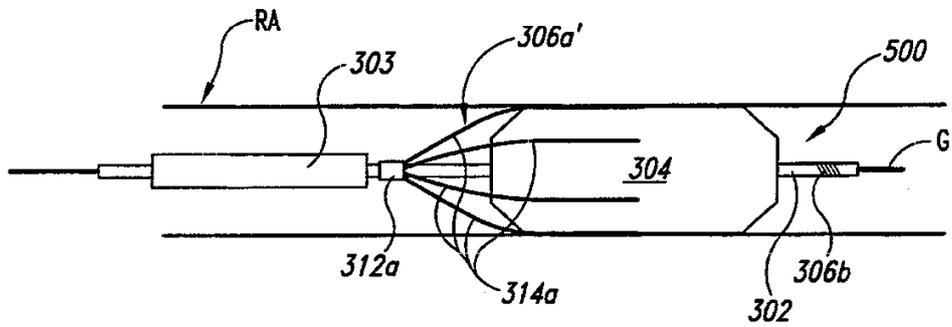


Fig. 6B

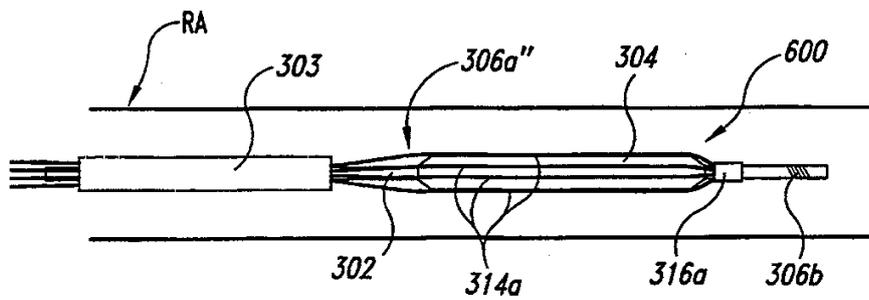


Fig. 7A

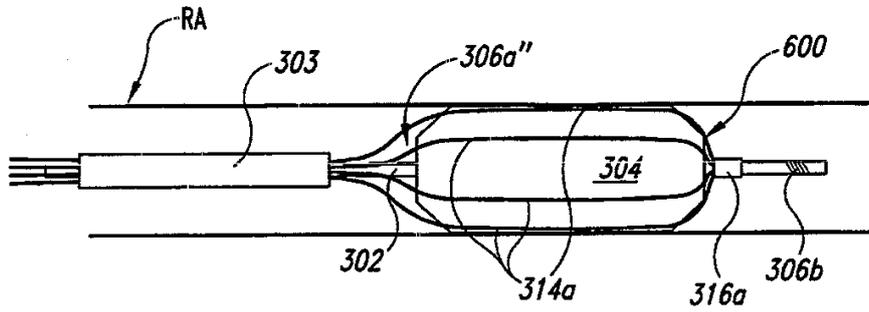


Fig. 7B

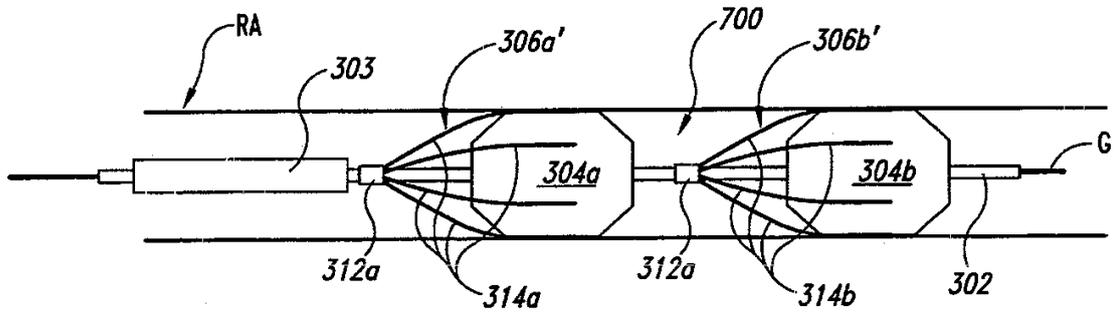


Fig. 8A

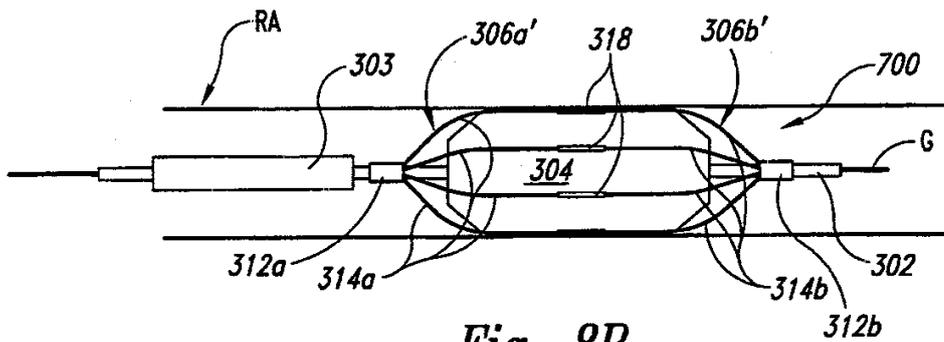


Fig. 8B

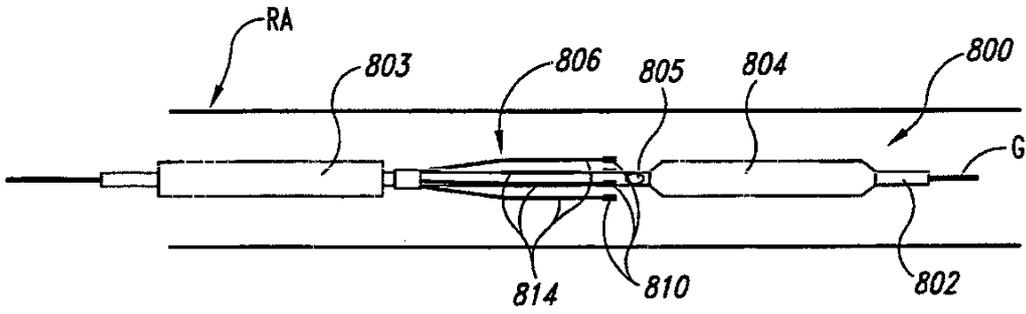


Fig. 9A

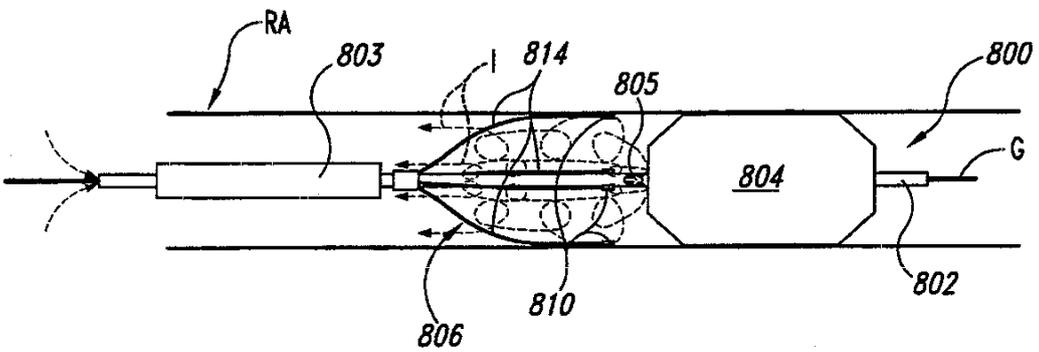


Fig. 9B

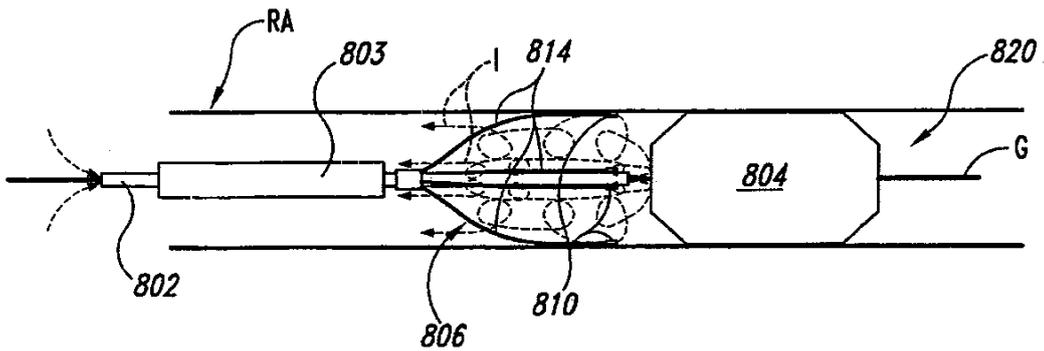


Fig. 9C

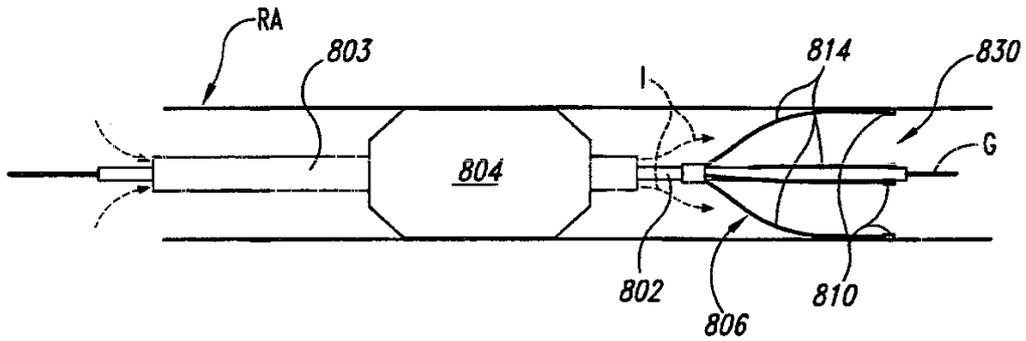


Fig. 9D

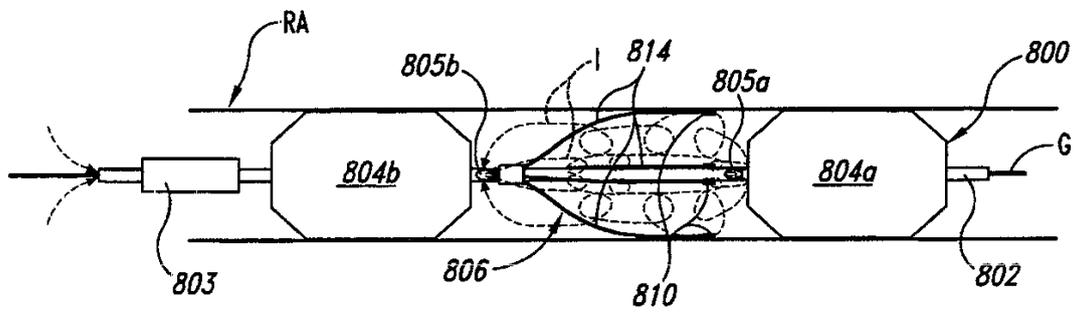


Fig. 9E

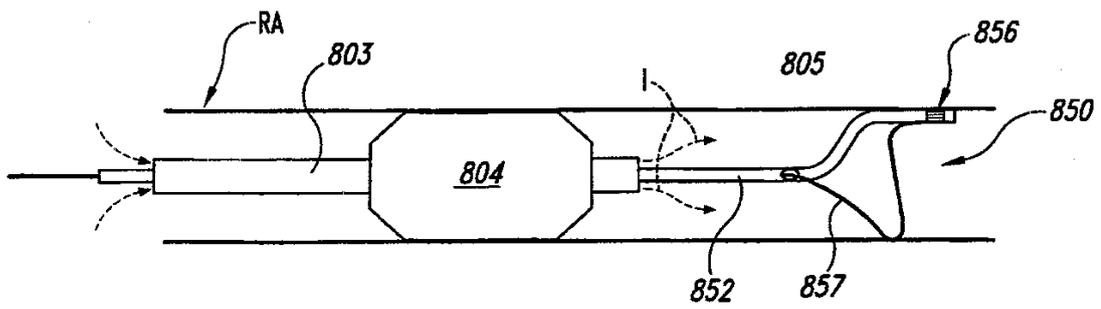


Fig. 9F

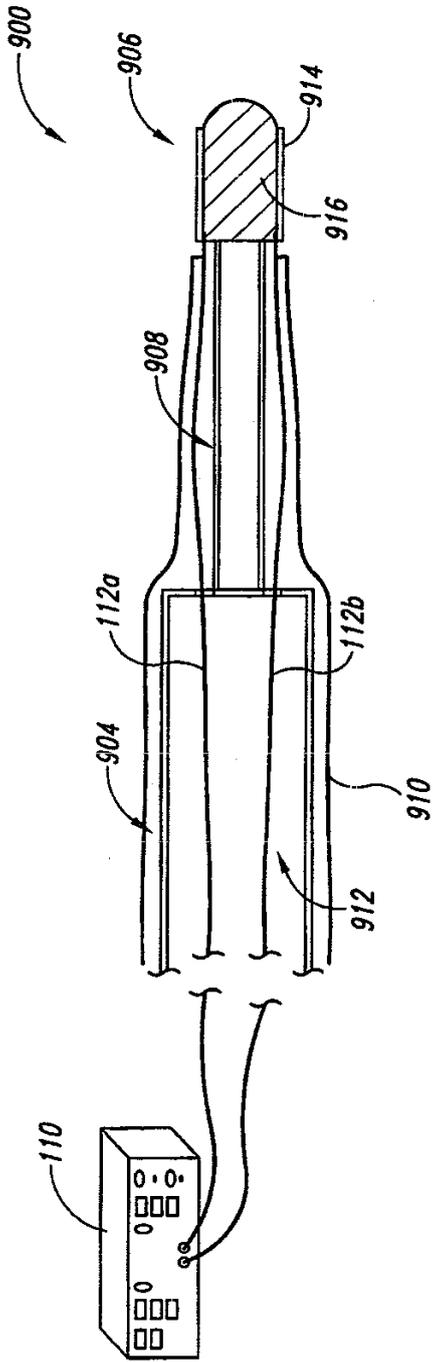


Fig. 9G

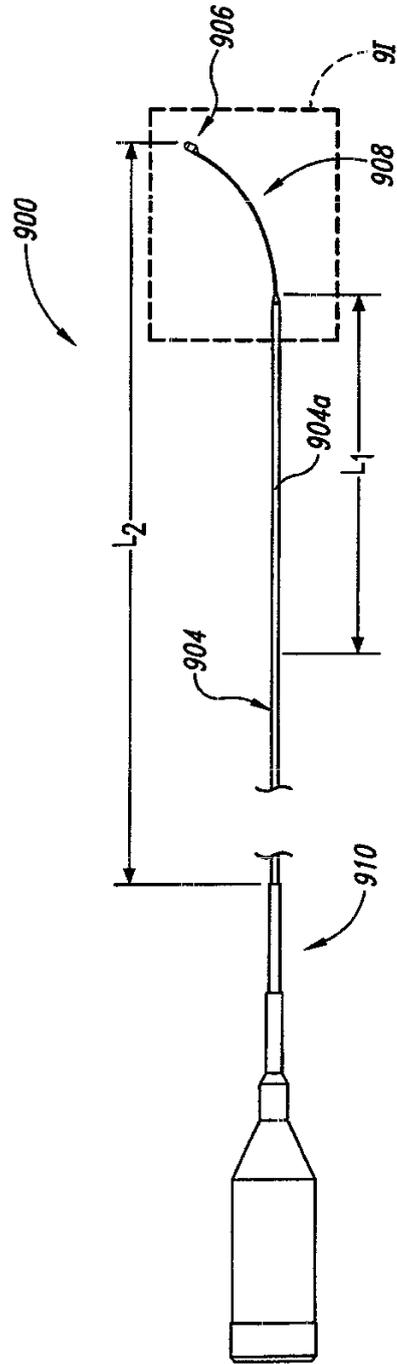


Fig. 9H

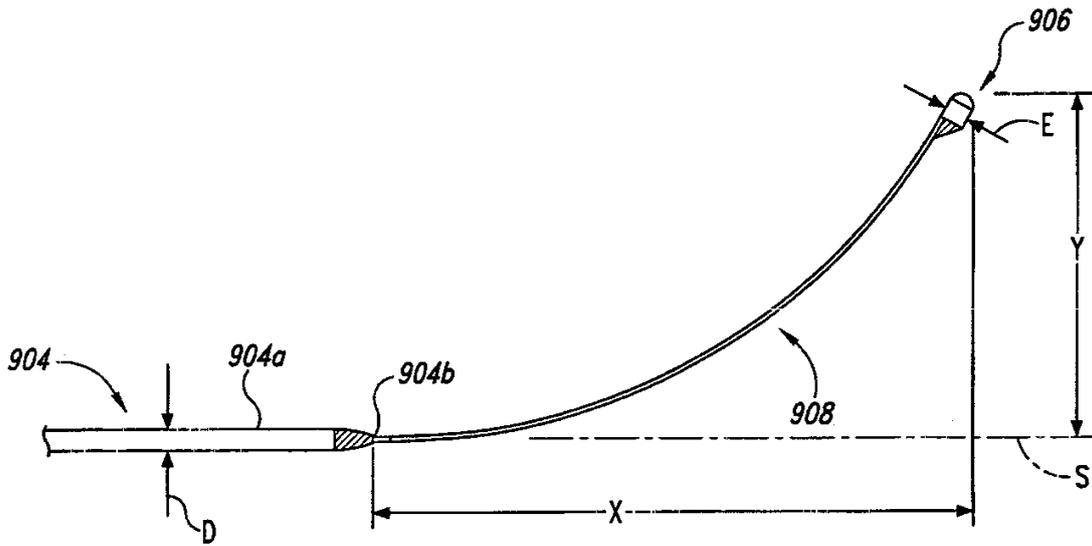


Fig. 9I

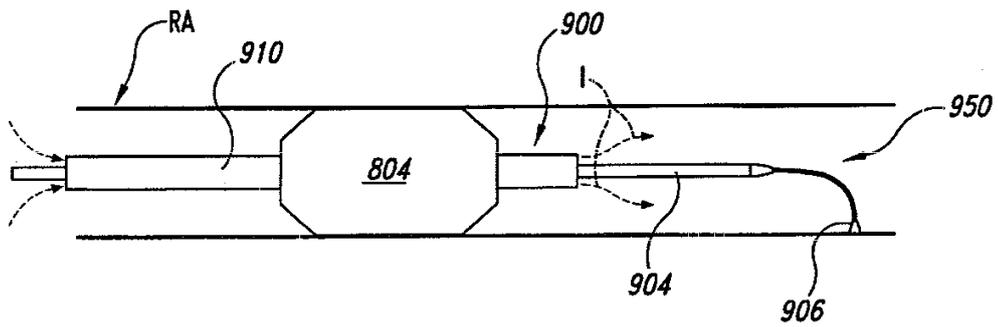


Fig. 9J

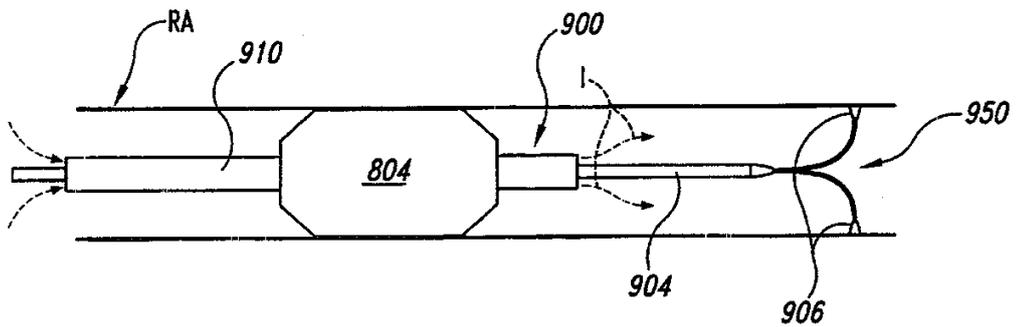


Fig. 9K

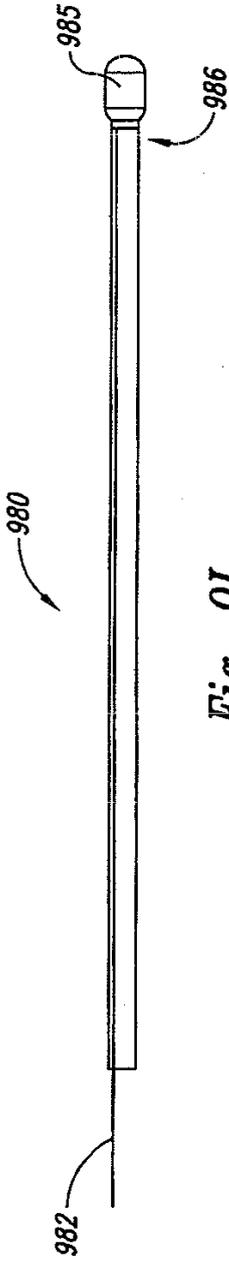


Fig. 9L

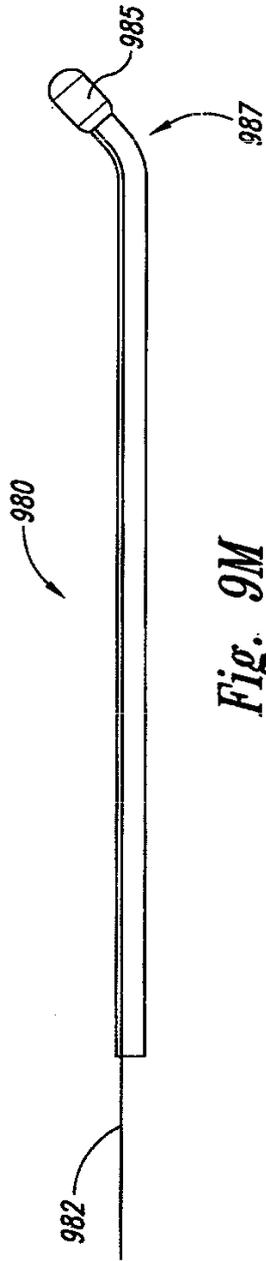


Fig. 9M

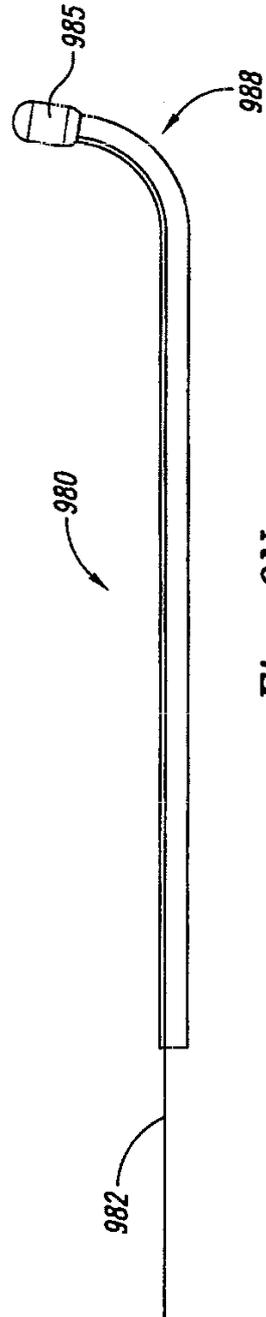


Fig. 9N

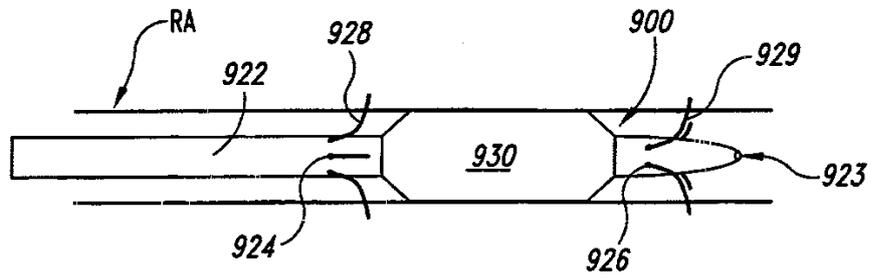


Fig. 10

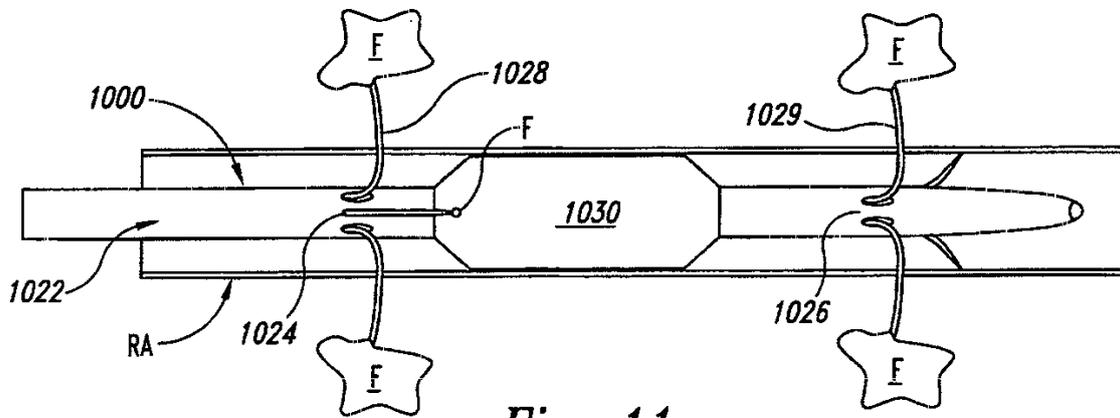


Fig. 11

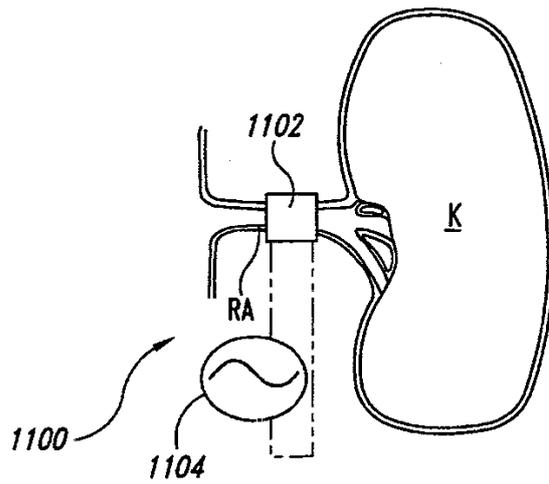


Fig. 12

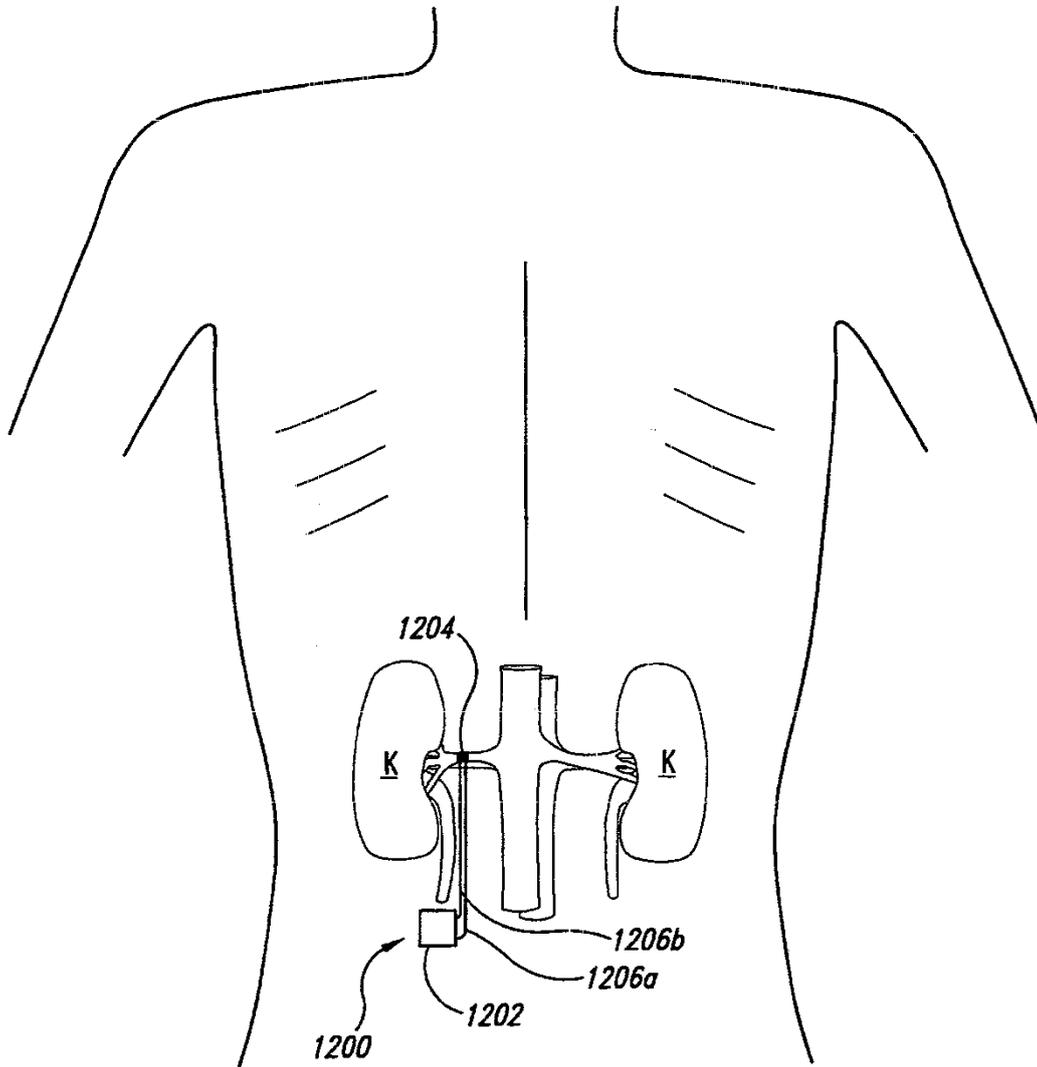


Fig. 13

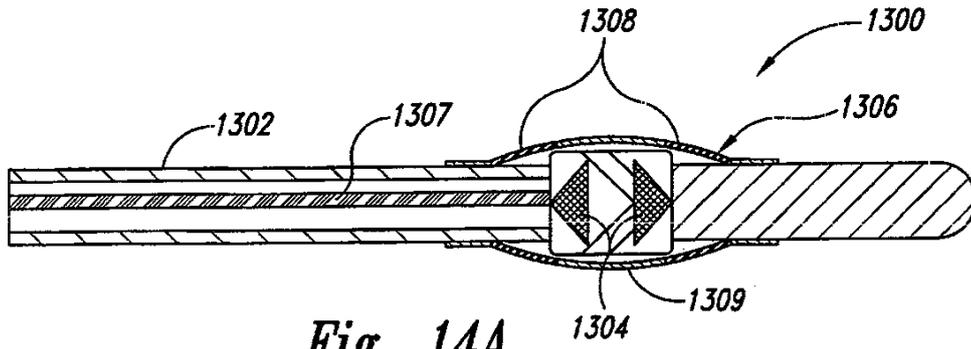


Fig. 14A

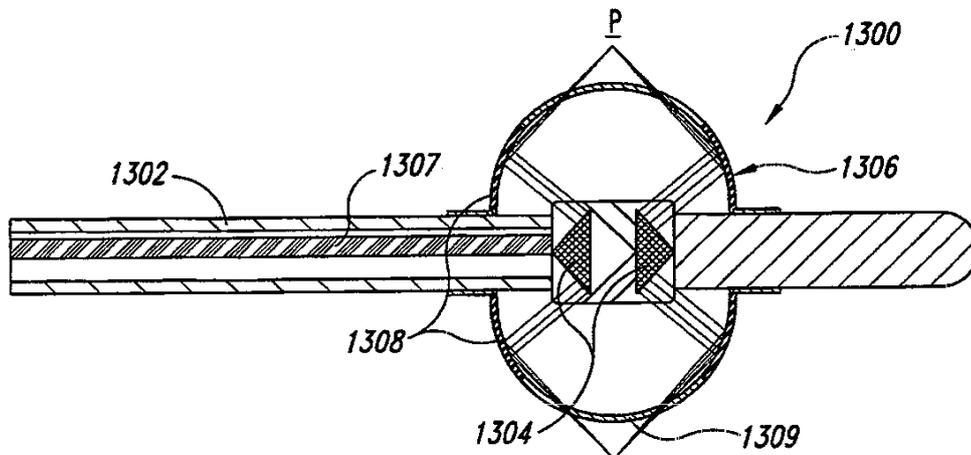


Fig. 14B

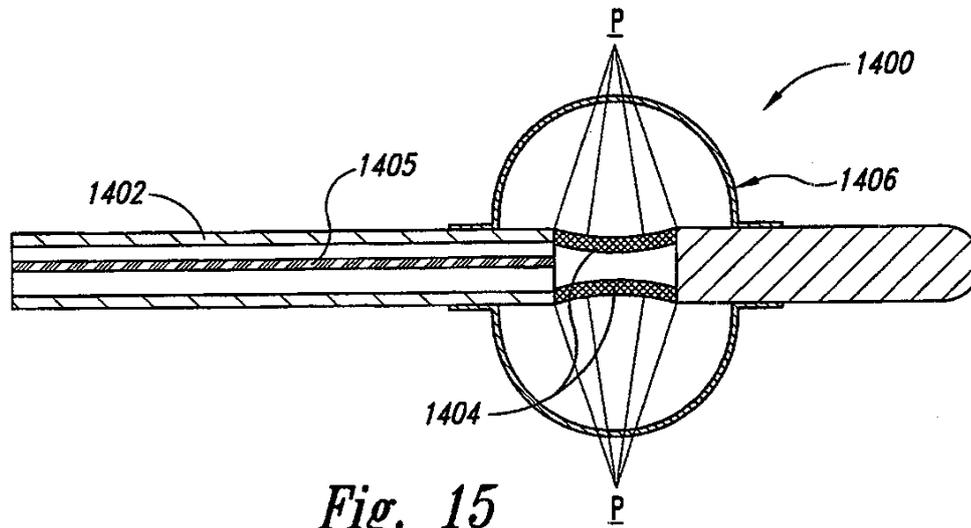


Fig. 15

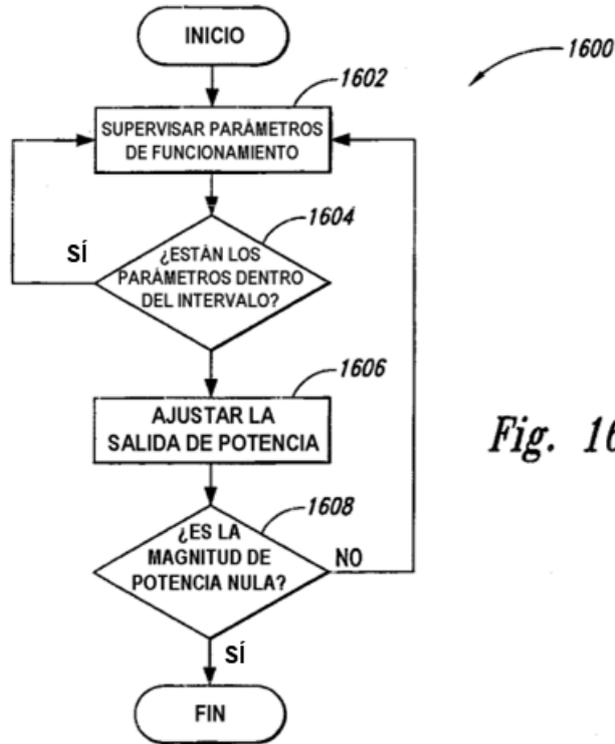


Fig. 16

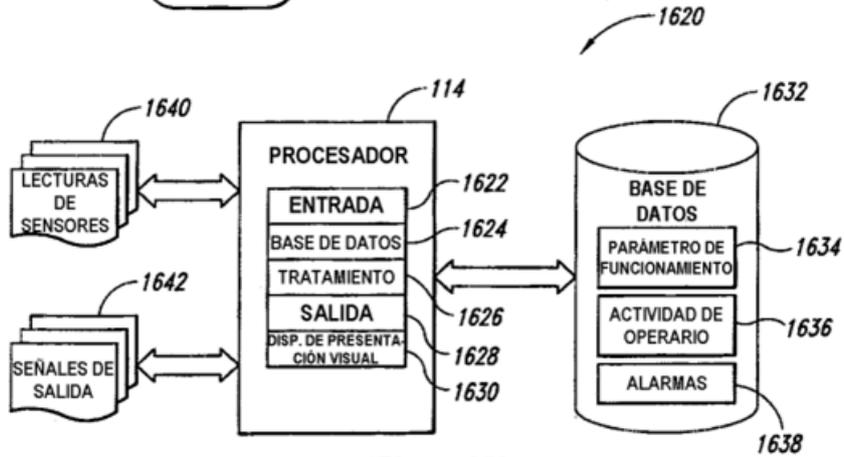


Fig. 17

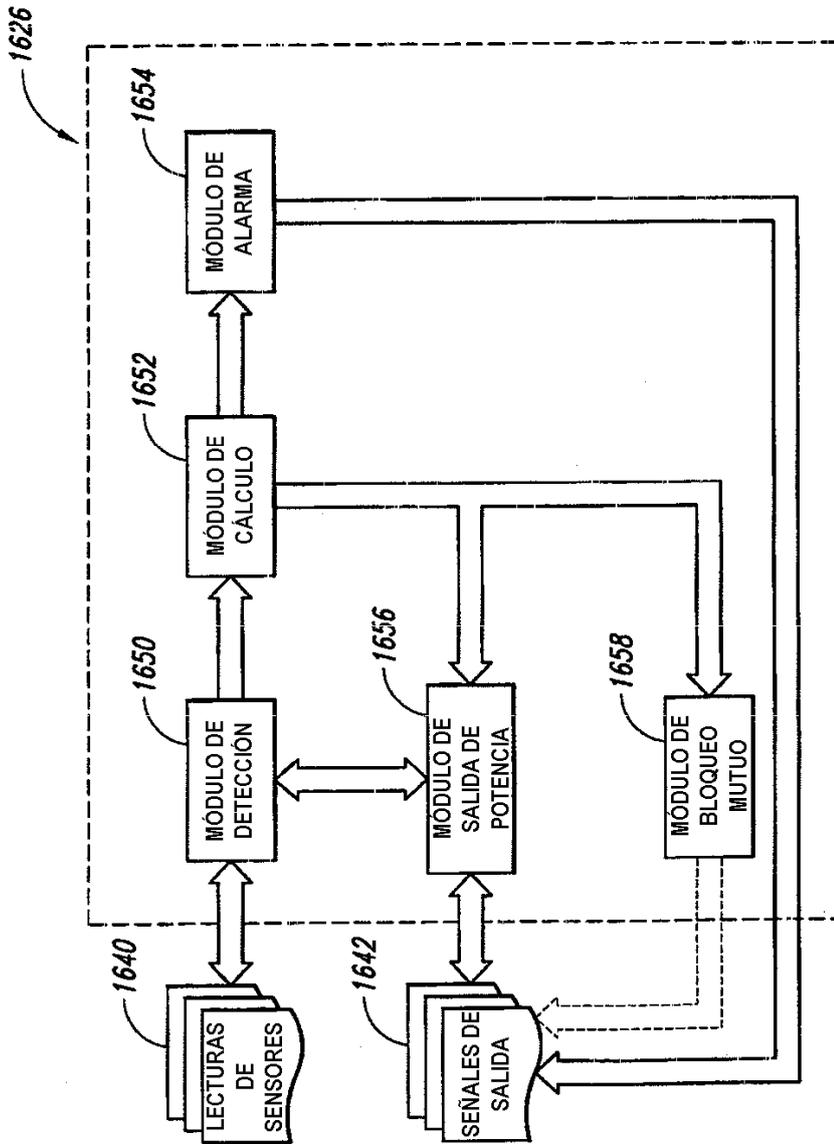


Fig. 18

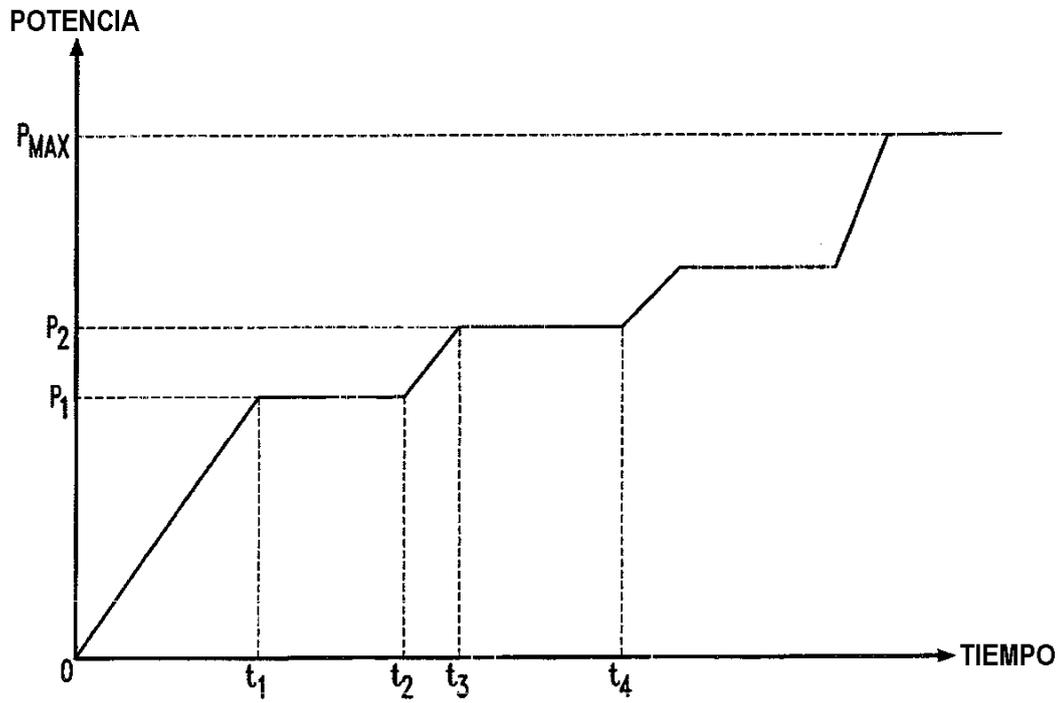


Fig. 19