

SISTEMA Y MÉTODO PARA ELECTROPORACIÓN IRREVERSIBLE CON ELECTRODOS CONTROLADOS TÉRMICAMENTE

Referencia Cruzada a Solicitudes Relacionadas

[0001] La presente solicitud incorpora por referencia las divulgaciones completas de la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos 62/145,581, presentada el 10 de abril de 2015; la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos 62/151,513, presentada el 23 de abril de 2015; la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos 62,173/538, presentada el 10 de junio de 2015; y la Solicitud de Patente No Provisional de los Estados Unidos 12/437,843, titulada Dispositivo de Electroporación y Método de Uso, presentada el 8 de mayo de 2009.

Arte Previo

[0002] La electroporación irreversible (IRE – *irreversible electroporation*) y otras terapias a base de electroporación (EBTs - *electroporation-based therapies*), tales como la electroquimioterapia y la electrogenoterapia, usan la administración de pulsos eléctricos, cortos pero intensos, administrados a los tejidos a través de un número de electrodos, para tratar una zona de tratamiento de tejido diana. Estos pulsos eléctricos someten las células en el tejido a un campo eléctrico, el cual altera el potencial de su membrana nativa y, con una intensidad suficiente, se traduce en la creación de defectos a nanoescala que facilitan el transporte de macromoléculas y la alteración de la capacidad de la membrana para mantener la homeostasis celular ambiental. Cuando la intensidad del protocolo de pulsos es suficiente, la célula no puede recuperarse de estos defectos y muere. Las EBTs engloban una gama de aplicaciones terapéuticas que aprovechan este fenómeno, particularmente con respecto al tratamiento de enfermedades en pacientes humanos o animales. La invención aquí descrita se dirige a un tratamiento de electroporación irreversible; no obstante, es concebible que se aplique a todos los tipos de EBTs.

[0003] La transmisión de pulsos IRE y el efecto de estos pulsos sobre el tejido

se ha descrito y documentado previamente, por ejemplo: la Patente de los Estados Unidos 7,765,010, presentada el 6 de febrero de 2006, titulada APARATO Y MÉTODO PARA TRATAMIENTO DE HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA; la Patente de los Estados Unidos 8,048,067, presentada el 21 de diciembre de 2004, titulada ABLACIÓN DE TEJIDO CON ELECTROPORACIÓN IRREVERSIBLE; la Patente de los Estados Unidos 8,114,070, presentada el 24 de junio de 2005, titulada MÉTODOS Y SISTEMAS PARA TRATAR HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA (BPH) USANDO ELECTROPORACIÓN; la Patente de los Estados Unidos 8,251,986, presentada el 10 de julio de 2009, titulada MÉTODO DE DESTRUIR CÉLULAS DE TEJIDO POR ELECTROPORACIÓN; la Patente de los Estados Unidos 8,282,631, presentada el 20 de septiembre de 2011, titulada ABLACIÓN DE TEJIDO CON ELECTROPORACIÓN IRREVERSIBLE; la Patente de los Estados Unidos 8,634,929, presentada el 22 de junio de 2010, titulada MÉTODO PARA TRATAMIENTO DE CÉLULAS NEOPLÁSICAS EN LA PRÓSTATA DE UN PACIENTE; y la Patente de los Estados Unidos 9,078,665, presentada el 28 de septiembre de 2012, titulada SONDA DE ABLACIÓN DE ZONA DE TRATAMIENTO MÚLTIPLE; todas las cuales se incorporan aquí por referencia. La siguiente referencia se refiere al asunto de la presente invención y se incorpora aquí en su totalidad: la Patente de los Estados Unidos n.º 5,951,546, presentada el 30 de septiembre de 1997; titulada "INSTRUMENTO ELECTROQUIRÚRGICO PARA ABLACIÓN DE TEJIDO, UN APARATO, Y UN MÉTODO PARA INFERIR UNA LESION EN TEJIDO DAÑADO Y ENFERMO DE UN MAMÍFERO".

[0004] Los dispositivos de tratamiento IRE de última tecnología, disponibles en el comercio, no utilizan perfusión u otro fluido enfriador para controlar la temperatura del tejido o la sonda en el sitio de tratamiento. Aunque la posibilidad de usar IRE y otras EBTs ha sido bien conocida como un medio de mitigar el daño térmico durante un tratamiento, el efecto actual sobre el resultado del tratamiento, en términos de tamaño de la ablación y daño debido a efectos térmicos, se ha discutido solo recientemente en la literatura, por ejemplo Davalos, et al, "IMPLICATIONS AND CONSIDERATIONS OF THERMAL EFFECTS WHEN APPLYING IRREVERSIBLE ELECTROPORATION TISSUE ABLATION THERAPY" The Prostate, published by

Wiley Periodicals, Inc.; 2015. Como se discutirá con más detalle a continuación, esta invención divulga el uso de perfusión combinada con otros aspectos claves novedosos del sistema para resolver los problemas asociados con las opciones de tratamiento IRE disponibles en el comercio.

[0005] Preocupaciones y/o retos adicionales con los dispositivos actuales de tratamiento IRE, conocidos y usados en el arte, pueden incluir: potencial de formación de arco eléctrico en el electrodo durante un tratamiento, resultante en una caída/falla del sistema lo cual conlleva una prolongación del tiempo total del procedimiento y/o una incapacidad de completar el procedimiento; un aumento inadvertido en la temperatura adyacente a la sonda; restricción de ciertas localizaciones de la sonda debido a complejidad; dificultad en alinear dos o más sondas monopolares en un eje paralelo y mantener una profundidad de inserción consistente de la sonda; tolerancias restringidas, requeridas en el espaciamiento de electrodos de sonda múltiples; dificultad en medir el tamaño del sitio de tratamiento cuando se determinan parámetros de tratamiento; requerimiento de obviar obstáculos anatómicos (tales como el hueso, el bazo, u otro tejido no diana); y flexionamiento accidental del vástago de la sonda durante la colocación en el sitio de tratamiento, resultante en una desalineación de los electrodos entre sí.

[0006] Otro problema con los sistemas actuales de tratamiento IRE, disponibles en el comercio, es el alto número de pulsos totales administrados para terapias IRE, los cuales, dependiendo del paciente y las condiciones del tejido, pueden tener como resultado efectos térmicos significativos, indeseables y acumulativos. Por ejemplo, algunos artículos de la literatura en el arte, v.g., Wagstaff PGK, et al, "IRREVERSIBLE ELECTROPORATION OF THE PORCINE KIDNEY: TEMPERATURE DEVELOPMENT AND DISTRIBUTION" Elsevier; 2014, informaron que los parámetros de tratamiento IRE aceptados en la actualidad pueden tener como resultado niveles de temperatura tan altos como 59°C en regiones entre varios pares de pulsos con protocolos de pulsos incluso típicos. Además del daño térmico, el cual puede disminuir o eliminar los beneficios de IRE como un procedimiento no térmico, un aumento imprevisto de temperatura puede cambiar igualmente las

propiedades del tejido y, en consecuencia, alterar el resultado del tratamiento. Adicionalmente, pueden sumarse problemas térmicos al potencial de formación de arco cuando se aplican parámetros de tratamiento deseados.

[0007] Una ventaja clave del sistema descrito aquí sobre otros dispositivos de tratamiento IRE conocidos en la actualidad incluye el uso de perfusión junto con la aplicación de parámetros de pulsos específicos o personalizados para alcanzar tamaños de ablación clínicamente aceptables usando una sonda bipolar única, reduciendo simultáneamente el riesgo total de la formación de arco y el tiempo total del procedimiento. Por ejemplo, una sonda bipolar única – de vástago – de esta invención puede usarse para conseguir los mismos tamaños de ablación clínicamente aceptables, comparada con sondas monopolares múltiples.

Campo de la Invención

[0008] La divulgación se refiere generalmente al sistema y método para la administración de pulsos eléctricos con el fin de tratar un sitio de tratamiento diana. El sistema puede constar asimismo de una sonda bipolar con un sistema de perfusión y la capacidad de controlar los parámetros de pulsos.

Resumen de la Divulgación

[0009] Esta divulgación se basa en el concepto del control de la temperatura para terapias IRE, con el propósito de mejorar el resultado del tratamiento. Las intenciones de esta invención incluyen eliminar el posible daño térmico o los efectos de crear una zona térmica cerca del sitio de tratamiento, mejorar la estabilidad de los pulsos, disminuir el potencial de formación de arco, y facilitar zonas de ablación IRE más amplias, permitiendo mayores tensiones y protocolos de energía de pulso total más extensos, sin producir un aumento significativo en la temperatura del tejido diana. Una ventaja adicional es la confirmación y demostración de reducir la magnitud de los tejidos afectados térmicamente como resultado de la perfusión. Reducir o eliminar la magnitud del daño térmico mejora el perfil de morbilidad de la

IRE en aplicaciones terapéuticas y garantiza además que el grueso del tejido ablacionado no incluya daño térmico a estructuras sensibles críticas tales como vasos sanguíneos, haces neurovasculares, o sistemas ductales.

[0010] En un aspecto de la invención, se proporciona un dispositivo médico para extirpar células de tejido en una región de tratamiento por electroporación irreversible sin dañar térmicamente las células de tejido, que comprende: un perfusado para controlar la temperatura; una sonda de electrodo que tiene un canal de perfusado para recibir el perfusado para controlar la temperatura y por lo menos dos electrodos adaptados para administrar pulsos de electroporación irreversible (IRE) a las células de tejido en la región de tratamiento; un dispositivo de control para controlar los pulsos IRE a los por lo menos dos electrodos y operable para proveer el perfusado para controlar la temperatura al canal de perfusado de la sonda con el fin de mantener la temperatura de las células de tejido diana entre 20 grados Celsius y 50 grados Celsius.

[0011] En un aspecto de la invención, se facilita un dispositivo médico en donde un perfusado para controlar la temperatura controla un aumento en la conductividad eléctrica en las células de tejido suficientemente para eliminar la formación de arco eléctrico, pero sin alterar significativamente la distribución del campo eléctrico y la zona de tratamiento.

[0012] En un aspecto de la invención, se provee un dispositivo médico en donde un dispositivo de control alimenta el perfusado para controlar la temperatura al canal de perfusado para mantener la temperatura de las células de tejido entre 30 grados Celsius y 45 grados Celsius.

[0013] En un aspecto de la invención, se proporciona un dispositivo médico en donde una sonda de electrodo incluye un sensor de temperatura que mide la temperatura de las células de tejido diana y el circuito de control ajusta la cantidad del perfusado para controlar la temperatura al canal de perfusado en tiempo real basándose en la temperatura monitoreada.

[0014] En un aspecto de la invención, se ofrece un dispositivo médico que comprende una unidad de distribución de energía.

[0015] En un aspecto de la invención, se facilita un dispositivo médico que comprende una bomba acoplada al dispositivo de control, en donde el dispositivo de control controla la bomba para que varíe el caudal del perfusado para controlar la temperatura.

[0016] En un aspecto de la invención, se posibilita un dispositivo médico que comprende un generador de pulsos capaz de generar los pulsos IRE, en donde los pulsos IRE en un tren entre los dos electrodos tienen una primera polaridad y los pulsos IRE en un tren adyacente tienen una segunda polaridad opuesta de la primera polaridad.

[0017] En un aspecto de la invención, se proporciona un dispositivo médico en donde un dispositivo de control monitorea el flujo de corriente a través del por lo menos un electrodo y alimenta el perfusado para controlar la temperatura al canal de perfusado basándose en el flujo de corriente monitoreado.

[0018] En un aspecto de la invención, se provee un dispositivo médico en donde un dispositivo de control monitorea el flujo de corriente a través del por lo menos un electrodo y alimenta el perfusado para controlar la temperatura al canal de perfusado basándose en el ritmo de variación de la corriente monitoreada.

[0019] En un aspecto de la invención, se facilita dispositivo médico en donde una sonda de electrodo incluye puertos de fluido a lo largo de su extremo distal, en donde el perfusado para controlar la temperatura se inyecta en las células de tejido diana a través de los puertos de fluido.

[0020] En un aspecto de la invención, se ofrece un dispositivo médico en donde un dispositivo de control calcula la conductividad del tejido basándose en el

flujo de corriente a través del por lo menos un electrodo.

[0021] En un aspecto de la invención, se facilita un dispositivo médico en donde un dispositivo de control administra un pulso de prueba a través del electrodo y calcula la conductividad del tejido basándose en el flujo de corriente del pulso de prueba administrado.

[0022] En un aspecto de la invención, se proporciona un dispositivo médico que comprende un sensor de temperatura, que detecta la temperatura de la región diana, y un dispositivo de control, el cual calcula la conductividad del tejido basándose en la temperatura detectada.

[0023] En un aspecto de la invención, se provee un dispositivo médico en donde un dispositivo de control controla el flujo del perfusado para controlar la temperatura a través del canal de perfusado basándose en el número de señales IRE, la corriente o la cantidad de energía aplicada a la región diana.

[0024] En un aspecto de la invención, se posibilita un dispositivo médico que comprende una memoria que almacena por lo menos un parámetro eléctrico para una pluralidad de tipos de tejido y el dispositivo de control controla el flujo del perfusado para controlar la temperatura a través del canal de perfusado basándose en el por lo menos un parámetro eléctrico para el tipo de células de tejido que se están tratando.

[0025] En un aspecto de la invención, se facilita un dispositivo médico que comprende: un dispositivo de bombeo que controla el caudal del perfusado para controlar la temperatura a través de un tubo fuente y un tubo de retorno, en donde el dispositivo de bombeo se controla por la unidad de control.

[0026] En un aspecto de la invención, se provee un método médico para extirpar células de tejido en una región de tratamiento por electroporación irreversible sin dañar térmicamente las células de tejido, que comprende: aplicar

señales de electroporación irreversible (IRE) a las células de tejido en la región de tratamiento a través de por lo menos un electrodo de una sonda de electrodo; alimentar un perfusado para controlar la temperatura a un canal de perfusado de la sonda de electrodo para mantener la temperatura de las células de tejido a 5 grados Celsius o más, o 50 grados Celsius o menos.

[0027] En un aspecto de la invención, se ofrece un método médico para extirpar células de tejido en una región de tratamiento por electroporación irreversible sin dañar térmicamente las células de tejido, que comprende: aplicar señales de electroporación irreversible (IRE) a las células de tejido en la región de tratamiento a través de por lo menos un electrodo de una sonda de electrodo; alimentar un perfusado para controlar la temperatura a un canal de perfusado de la sonda de electrodo para mantener la temperatura de las células de tejido a 45 grados Celsius o menos.

[0028] En un aspecto de la invención, se proporciona un método médico que comprende un método de extirpar células de tejido en una región de tratamiento por electroporación irreversible sin dañar térmicamente las células de tejido, en donde el paso de alimentar incluye alimentar el perfusado para controlar la temperatura al canal de perfusado para mantener la temperatura de células de tejido diana a temperatura corporal.

[0029] En un aspecto de la invención, se provee un método médico que comprende un método de extirpar células de tejido en una región de tratamiento por electroporación irreversible sin dañar térmicamente las células de tejido que comprende además: controlar un aumento en la conductividad eléctrica en las células de tejido suficientemente para eliminar la formación de arco eléctrico con el perfusado para controlar la temperatura; el paso de eliminar la formación de arco eléctrico alterando significativamente la distribución del campo eléctrico.

[0030] En un aspecto de la invención, se posibilita un dispositivo médico para extirpar células de tejido en una región de tratamiento por electroporación

irreversible sin dañar térmicamente las células de tejido, que comprende: una sonda de electrodo que tiene electrodos separados primero y segundo; un generador de pulsos que genera pulsos IRE en la siguiente forma: una primera fila de pulsos conformada por un primer tren de pulsos y un segundo tren de pulsos, el primer tren de pulsos conformado por lo menos por cinco pulsos individuales, el primer tren de pulsos teniendo una primera polaridad, un retardo entre trenes de por lo menos 2 segundos, el segundo tren de pulsos conformado por lo menos por cinco pulsos individuales, el segundo tren de pulsos teniendo una segunda polaridad que es la opuesta de la primera polaridad, un retardo entre filas de hasta por lo menos 10 segundos, y una segunda fila de pulsos conformada por un tercer tren de pulsos y un cuarto tren de pulsos.

Breve Descripción de los Dibujos

[0031] Figura 1 muestra un diagrama de bloques funcionales de un sistema de electroporación contemplado para la presente invención.

[0032] Figura 2 muestra una vista en perspectiva de una modalidad de la sonda.

[0033] Figura 3 A muestra una vista explotada de la sonda.

[0034] Figura 3B - Figura 3H muestran vistas en corte transversal, parciales, de componentes del vástago de la sonda en diferentes etapas de ensamble.

[0035] Figura 4 muestra una vista lateral parcial del extremo distal de la sonda.

[0036] Figura 5 representa una vista lateral parcial del extremo distal de la sonda con la zona de potencial de formación de arco.

[0037] Figura 6 muestra una vista lateral parcial del extremo distal de la sonda

con la zona de ablación predicha.

[0038] Figura 7 muestra una vista parcial en perspectiva del sistema de perfusión.

[0039] Figura 8 muestra una vista parcial en perspectiva del concentrador (*hub*) del sistema de perfusión.

[0040] Figura 9 muestra una vista en corte transversal en perspectiva, parcial, del concentrador del sistema de perfusión.

[0041] Figura 10A muestra una vista lateral en corte transversal, parcial, del mango de la sonda.

[0042] Figura 10B muestra una vista en corte transversal en perspectiva, parcial, del extremo distal de la sonda.

[0043] Figura 10C muestra una vista en corte transversal lateral de la sonda.

[0044] Figura 10D muestra una vista en corte transversal lateral, parcial, de la ruta de fluido dentro del mango de la sonda.

[0045] Figura 11 representa una vista lateral de la región distal de otra modalidad de la sonda.

[0046] Figura 12 representa una vista lateral de corte transversal de las regiones distales de todavía otra modalidad de la sonda.

[0047] Figura 13 representa un diagrama de bloques funcionales de todavía otra modalidad de un sistema de electroporación contemplado de la presente invención.

[0048] Figura 14 ilustra una representación esquemática de la unidad de distribución de energía con interfaces del controlador y el generador.

[0049] Figura 15 muestra una tabla de una simulación usando resultados de investigación que ilustran volúmenes de ablación con temperaturas variables contempladas para la presente invención.

[0050] Figura 16 muestra un gráfico de líneas (*a line chart*) de una simulación usando volúmenes de exposición de temperatura versus umbral de temperatura para temperaturas variables de perfusado contempladas para la presente invención.

[0051] Figura 17 muestra un gráfico de líneas de una simulación usando volúmenes de exposición versus temperatura de perfusado en múltiples umbrales de temperatura contemplados para la presente invención.

[0052] Figura 18 muestra un gráfico de parámetros específicos de administración de pulsos de energía IRE contemplados para la presente invención.

[0053] Figura 19 representa un flujograma que muestra el método de administración de IRE contemplado para la presente invención.

Descripción Detallada de la Invención

[0054] La presente invención puede entenderse más fácilmente por referencia a la siguiente descripción detallada y los ejemplos incluidos en ella, así como a las figuras y su descripción previa y siguiente. Los dibujos, los cuales no están necesariamente a escala, ilustran modalidades preferidas seleccionadas y no pretenden limitar el ámbito de la invención. La descripción detallada ilustra a modo de ejemplo, no a modo de limitación, los principios de la invención.

[0055] El experto en la materia entenderá fácilmente que los dispositivos y métodos descritos aquí son meramente ejemplares y que pueden introducirse

variaciones sin apartarse del espíritu y el ámbito de la invención. Hay que entender igualmente que la terminología empleada aquí tiene como finalidad describir modalidades particulares únicamente y no pretende ser limitante.

[0056] Tal como se emplea aquí, el término “proximal” denota la dirección más cercana al operador y el término “distal” denota la dirección más cercana al paciente (insertada en él).

[0057] Tal como se emplea aquí, el término “perfusado” significa un fluido fisiológico estéril, no corrosivo, tal como agua destilada, solución salina, solución amortiguadora, gas (tal como CO₂), tal como solución amortiguadora de dextrosa, o LRS (solución de lactato de Ringer), solución de Hartmann o cualquier combinación de las anteriores. El término “perfusión” significa hacer circular o bombear el perfusado de manera que el perfusado penetre en los canales de fluido dentro de la sonda y hacer circular o bombear el perfusado a través de la sonda, de modo que el perfusado se inyecte, infunda o ingrese en el tejido en de la zona de tratamiento. La perfusión puede incluir igualmente controlar la temperatura o la conductividad del perfusado, controlar a temperaturas internas y circundantes de la sonda, e infusión del perfusado en el tejido, de manera que el perfusado interactúe con las células del tejido en la zona de tratamiento.

[0058] Tal como se divulga aquí, la referencia a “electrodos” puede incluir componentes físicamente discretos que sirven para administrar los pulsos eléctricos, pero puede indicar también componentes con superficies energizadas individuales dentro de un dispositivo único, tal como un electrodo bipolar o un electrodo con superficies energizables individualmente, tales como líneas aisladas eléctricamente o cables conductores en un dispositivo tubular estilo catéter. Este último estilo de electrodos se beneficiaría particularmente al ser susceptible de un control de sincronización fina de la administración de pulsos y, en ocasiones, puede incluir más de seis superficies individuales en las cuales administrar los pulsos eléctricos. Asimismo, los electrodos de esta invención pueden usarse juntos con una almohadilla de puesta a tierra (*a grounding pad*). En una modalidad, la almohadilla

de puesta a tierra puede destinarse para colocarse sobre la superficie del tejido de tratamiento mientras un electrodo se inserta en el tejido de tratamiento o adyacente al mismo.

[0059] Con referencia ahora a Fig. 1, el sistema **1** de esta divulgación puede incluir, pero sin limitarse a, los siguientes elementos: una sonda desechable **2**, una fuente de perfusado **4**, una bomba **6**, un controlador opcional de temperatura **76**, un generador **8**, un visualizador **10**, un controlador **12**, una unidad de distribución de energía **14**, un dispositivo de entrada **16**, y un dispositivo de captación de imágenes (*an imaging device*) **18**. Estos diferentes componentes se diseñan para trabajar juntos e integrarse en un sistema de tratamiento único. El sistema de tratamiento **1** se diseña con el fin de usarse para realizar un procedimiento de electroporación irreversible; sin embargo, es posible que el sistema **1** pueda emplearse para otras EBTs. Aunque no todos los componentes de este sistema **1** o estuche (*kit*) puedan empacarse, despacharse, o venderse juntos, aún así se entiende que los distintos componentes trabajarán juntos como un sistema único **1**. Por ejemplo, puede ser común que el dispositivo de captación de imágenes para **18** que se va a utilizar con este sistema **1** sea un dispositivo de ultrasonido, un sistema escaneador de resonancia magnética (MRI), u otro dispositivo de captación de imágenes conocido comúnmente, que sea de fácil consecución (*off the shelf*), o ya usado en otra forma en el escenario de un hospital. No obstante, el sistema puede diseñarse de tal manera que pueda incorporar el citado dispositivo de captación de imágenes **18** en el sistema **1** o, alternativamente, pueda interactuar (*interface*) con el controlador **12**, de manera que la información o la retroalimentación recibida del dispositivo de captación de imágenes **18** pueda emplearse por el usuario del sistema **1**.

[0060] El sistema **1** puede incluir igualmente una o más sondas **2**. La sonda **2** puede conectarse operativamente a una bomba **6** y conectarse asimismo a una unidad de distribución de energía **14** y/o un generador **8**. La sonda **2** tiene como finalidad aplicar energía terapéutica al paciente. En una modalidad, la sonda **2** se diseña para insertarse en el cuerpo del paciente, de manera que la sonda **2** se localice en el sitio de tratamiento deseado. Alternativamente, la sonda **2** puede

colocarse en la superficie externa del cuerpo del paciente. La sonda **2** de este sistema puede incluir, pero sin limitarse a, una sonda bipolar que tenga por lo menos dos electrodos en la sonda **2**, múltiples sondas monopolares que tengan por lo menos un electrodo, o una sonda monopolar única que tenga por lo menos un electrodo en la sonda **2** para uso con una almohadilla de puesta a tierra localizada externamente sobre la piel del paciente. Una fuente de perfusado **4** puede alimentar fluido de perfusado a través de la bomba **6** a la sonda **2**. Un computador que incluya un visualizador de usuario **10**, un dispositivo de entrada tal como un teclado **16**, y un controlador **12** pueden usarse para digitar instrucciones y/o parámetros de tratamiento, los cuales se transmiten al generador **8** / unidad de distribución de energía **14** para generar trenes de pulsos específicos a la sonda **2**. Un dispositivo de captación de imágenes opcional **18**, usado para visualizar el área de tratamiento antes, durante y/o después de la administración de pulsos, puede estar separado o integrado con el sistema. Una unidad de control de temperatura opcional **76** está en comunicación con las sondas **2** mediante una termocupla u otro componente detector para monitorear la temperatura en y/o alrededor de la sonda, y permitir el ajuste manual o automático a los parámetros del generador **8** y/o el caudal de perfusión basándose en el monitoreo de la temperatura.

[0061] Con referencia ahora a Figs. 2-5, una modalidad de esta invención incluye una sonda bipolar **2**. Una ventaja primordial de la sonda bipolar **2** de este sistema es la facilidad de uso durante la colocación de la sonda **2** antes del tratamiento, comparada con la colocación de sondas monopolares múltiples. Puesto que la sonda **2** es bipolar e incorpora por lo menos dos electrodos **32**, **34**, el usuario solo necesita poner una sonda única **2** en el sitio de tratamiento previsto, con el fin de conseguir volúmenes de ablación clínicamente útiles, comparada con dispositivos IRE comerciales conocidos comúnmente, los cuales requieren la colocación de sondas monopolares múltiples. La sonda bipolar **2**, combinada con los parámetros específicos de pulsos e infusión de perfusado, los dos descritos con más detalle a continuación, se traducen en un resultado del tratamiento clínicamente más útil con zonas de ablación más amplias.

[0062] La colocación apropiada de la sonda es un aspecto clave de un procedimiento IRE exitoso. El usuario tiene que tomar una decisión en cuanto a la mejor localización para las sondas en relación con el sitio de tratamiento. Un tratamiento actual, disponible en el comercio, requiere típicamente que se coloquen en el paciente entre dos a seis sondas monopolares. Estas sondas monopolares tienen un vástago que se extiende del mango a una sección de extremo distal en la que se posiciona un electrodo monopolar único. Estas sondas de electrodo monopolar único se ponen comúnmente con una distancia (*a gap*) de por lo menos 1 cm y hasta 2,5 cm entre cada sonda. Más aún, cada sonda monopolar puede tener una longitud de exposición del electrodo activo de hasta 2 cm. En el arte existe actualmente un problema relacionado con la complejidad y la precisión requeridas cuando se colocan estas sondas monopolares, relacionado específicamente con los sistemas actuales requeridos para la alineación de múltiples sondas entre sí a lo largo de un eje *x*, un eje *y*, y un eje *z*. Es común que un usuario invierta cantidades significativas de tiempo planeando la colocación adecuada de la sonda y situando luego exactamente las sondas basándose en la localización planeada antes incluso de que pueda empezar el tratamiento. Más aún, garantizar un posicionamiento preciso de la sonda es crítico para una sesión de tratamiento IRE exitosa y completa. Por ejemplo, si la sonda monopolar única está mal posicionada o se despliega erróneamente en relación con la localización planeada y/o está desalineada en relación con otra sonda monopolar, esto puede acarrear complicaciones potenciales incluyendo zonas de ablación impredecibles; resultados de tratamiento desconocidos; y un mayor potencial para la formación de arco, el cual puede acarrear fallas del sistema. En consecuencia, la colocación apropiada de la sonda o múltiples sondas es uno de los retos clínicos más significativos hoy en día cuando se conduce un procedimiento IRE.

[0063] Esta invención soluciona una necesidad existente en el arte de simplificar las localizaciones de la sonda, reduciendo así los tiempos de tratamiento y el potencial de complicaciones imprevistas, ahorrándoles tiempo y dinero al usuario y al hospital, y beneficiando al paciente aumentando la probabilidad de un tratamiento exitoso. Uno de los principales beneficios de tener que colocar

solamente una sonda bipolar única **2** en el sitio de tratamiento es una reducción en el tiempo total requerido para la planeación de la colocación de la sonda y el posicionamiento efectivo, disminuyendo así el tiempo total del procedimiento, lo cual le ahorra dinero al médico/hospital y reduce los riesgos indeseados o inadvertidos asociados con la anestesia al paciente. Adicionalmente, el uso de una sonda bipolar **2** no requiere la alineación de sondas monopolares múltiples en un arreglo paralelo, lo cual es a veces difícil de alcanzar, acarreando zonas de ablación incompletas o no planeadas. Una sonda bipolar única es también ventajosa en que únicamente se necesita un solo pinchazo, se requiere captar menos imágenes (*imaging*), así como brindar al usuario más flexibilidad en la colocación de la sonda alrededor del hueso u otras estructuras no diana. La sonda bipolar **2** de este sistema, combinada con los parámetros de tratamiento y el método de tratamiento descritos a continuación, ha demostrado crear una zona de ablación más predecible, consistente y amplia, comparada con las ablaciones creadas usando sondas monopolares múltiples. El uso de una sonda bipolar única **2** brinda una mayor predictibilidad en la geometría del dispositivo de administración simplificando en esa forma la selección de los parámetros de pulsos y permite la consecución de tolerancias ajustadas en las dimensiones de la ablación.

[0064] Con referencia ahora a Fig. 2, el ensamble de sonda **2** puede incluir un mango **20** el cual tiene un extremo proximal **22** y un extremo distal **24**, un cuerpo de sonda alargado **26** que se extiende del extremo distal **24** del mango hacia la zona de tratamiento. El cuerpo de la sonda **26** tiene un extremo proximal **28**, que se prolonga dentro del mango **20** en una distancia seleccionada, y un extremo distal **30**. La sonda **2** comprende además por lo menos dos electrodos **32**, **34** cerca del extremo distal **30** del cuerpo de la sonda **26**. Estos por lo menos dos electrodos **32**, **34** se diseñan de tal manera que estén en una relación distanciada entre sí a lo largo del cuerpo de la sonda **26** con un espaciador dieléctrico **36** posicionado entre los electrodos **32**, **34**. La sonda **2** puede incluir asimismo una punta distal **38** capaz de penetrar a través de la piel y demás tejidos de manera que la sonda pueda colocarse percutánea e interoperatoriamente en la zona de tratamiento. La punta distal **38** puede fabricarse de un material no conductor o, alternativamente, en algunas

modalidades, puede fabricarse de un material conductor y actuar como un electrodo.

[0065] Los electrodos **32**, **34** de la sonda **2** pueden diseñarse de tal manera que sean electrodos activados independientemente en la superficie del cuerpo de la sonda **26**. Cada electrodo **32**, **34** puede estar en capacidad de alternar (*switching*) entre una polaridad positiva y una polaridad negativa durante un tratamiento IRE individual.

[0066] Con referencia ahora a Fig. 3A - Fig. 4, componentes adicionales de la sonda **2** pueden incluir un canal de perfusado **40**, un primer tubo conductor **41**, un primer electrodo **34**, un primer tubo aislador **42**, un elemento espaciador **36**, un segundo tubo conductor **44**, un segundo electrodo **32**, un segundo tubo aislador **46**, una punta distal **38**, un primer tubo de perfusado **48**, un segundo tubo de perfusado **50**, un tubo de cable eléctrico **52**, y un cable eléctrico **54**. Una modalidad de fabricar el cuerpo de la sonda **26** se muestra en Figuras 3B - 3H.

[0067] Con referencia en primer lugar a Figuras 3B - 3D, el canal de perfusado **40** se ubica coaxialmente dentro del primer tubo conductor **41**. El espacio vacío entre la pared exterior del canal de perfusado **40** y la pared interior del primer tubo conductor **41** comprende la luz (*lumen*) de retorno coaxial **89**. El primer electrodo **34** se sujeta al extremo distal del primer tubo conductor **41** mediante soldadura, adhesivo, u otras técnicas conocidas en el arte. Posteriormente, la punta distal **38** se sujeta al extremo más distal del primer tubo conductor **41** por un acoplamiento estable (*interference fit*), soldadura, adhesivo, u otras técnicas conocidas en el arte. La punta distal **38** se conecta al primer tubo conductor **41** de manera que exista una conexión hermética a fluido para evitar el escape de cualquier perfusado del extremo más distal del primer tubo conductor **41**.

[0068] A continuación, con referencia a Fig. 3E - 3F, se pone un espaciador **36** coaxialmente sobre el primer tubo conductor **41**. El extremo más distal **56** del espaciador **36** empalma con (*abuts against*) el extremo más proximal **58** del primer electrodo **34**. El primer tubo aislador **42** se coloca entonces coaxialmente sobre el

primer tubo conductor **41** de manera que el extremo más distal **45** del tubo aislador **42** empalme con el extremo más proximal **66** del espaciador **36**. Como se muestra en Fig. 3G - 3H, el segundo tubo conductor **44** se pone entonces coaxialmente sobre el primer tubo aislador **42**. El segundo electrodo **32** puede sujetarse al extremo más distal del segundo tubo conductor **44** mediante soldadura, adhesivo, u otras técnicas conocidas en el arte. El extremo más distal **64** del segundo electrodo **32** empalma con el extremo más proximal **66** del espaciador **36**. Por último, el segundo tubo aislador **46** se pone coaxialmente sobre el segundo conductor **44** de manera que el extremo más distal **70** del segundo tubo aislador **46** empalma con el extremo más proximal **68** del segundo electrodo **32**.

[0069] La sonda **2** puede diseñarse para que tenga un diámetro exterior relativamente constante en toda la longitud del vástago de manera que haya una suave transición entre la pared exterior del segundo tubo aislador **46**, el segundo electrodo **32**, el espaciador **36**, el primer electrodo **34** y la porción proximal de la punta distal **38**, como se muestra en Fig. 4. El propósito de esta suave transición es que la sonda pueda insertarse fácilmente a través del tejido durante la colocación. Un sensor de temperatura puede disponerse en cualquier sitio a lo largo del cuerpo de la sonda, tal como cerca del extremo distal cerca del primer electrodo, el segundo electrodo, o el espaciador.

[0070] El canal de perfusado **40** puede fabricarse de un material tal como acero inoxidable u otros metales no corrosivos o materiales rígidos. Los tubos conductores primero **41** y segundo **44** pueden fabricarse de materiales tales como acero inoxidable u otros metales no corrosivos o materiales rígidos. Los tubos aisladores primero **42** y segundo **46** pueden fabricarse de materiales tales como poliimida, materiales termoencogibles (*heat shrink*), u otros materiales eléctricamente aislantes. El espaciador **36** puede fabricarse de un material tal como plástico PEEK, cerámica, u otros materiales rígidos eléctricamente aislantes. La punta distal **38** puede fabricarse de un material tal como plástico PEEK, cerámica, u otros materiales rígidos eléctricamente aislantes. En una modalidad alternativa, la punta distal **38** puede componerse de un material conductor, si la punta **38** está

prevista para actuar como uno de los electrodos. Los tubos de perfusado primero **48** y segundo **50** pueden fabricarse de materiales tales como PVC, PTFE, u otra tubería flexible de polímero biocompatible.

[0071] Es la intención de este sistema y método descritos aquí resolver problemas asociados con efectos térmicos indeseables cuando se aplica un tratamiento IRE. La presente invención consigue un equilibrio óptimo de (1) crear el volumen de ablación lo más grande posible versus (2) mantener una temperatura umbral en el área diana, lo cual garantiza que no ocurra algún daño térmico, especialmente en aquellas áreas de tejido adyacentes a los electrodos activos donde es posible la desecación del tejido. Manteniendo este equilibrio entre volumen y temperatura de ablación, es menos probable que el sistema genere condiciones de formación de arco en los electrodos. En una modalidad, la presente invención usa perfusión para controlar la temperatura del tejido que rodea inmediatamente los electrodos en un intervalo relativamente estrecho de 20 - 45°C, específicamente 30 - 40°C. El límite superior de este intervalo de temperatura controlada elimina la posibilidad de daño térmico al tejido y demás estructuras celulares, y disminuye la formación de arco o la producción de chispas (*sparking*) entre los electrodos, mientras que el límite inferior de este intervalo de temperatura controlada garantiza un volumen de ablación máximo con menores temperaturas del tejido.

[0072] Las ventajas de la perfusión de este sistema incluyen mitigar la magnitud del daño térmico accidental del tejido cuando se administran pulsos IRE y evitar la formación de arco entre los electrodos y la falla resultante del generador. Las sondas perfundidas se traducen en una reducción en los abultados aumentos de temperatura del tejido y las temperaturas máximas próximas a los electrodos. Esto reduce dramáticamente la magnitud del daño térmico accidental, incluyendo la variedad de daño térmico que amenaza con morbilidad a las estructuras celulares sensibles.

[0073] Una definición de la formación de arco puede incluir una descarga de

importancia entre dos electrodos que se causa por gases ionizantes de la corriente eléctrica. La formación de arco ocurre cuando existe un medio de alta resistencia y baja conductividad en la ruta en que fluiría normalmente la corriente, la cual corre a lo largo de la vía de la menor resistencia. Una posible razón para la formación de arco durante un procedimiento IRE (*an IRE procedure*) puede ser el resultado de un movimiento iónico hacia el electrodo cargado positivamente. Los iones en los tejidos blandos están cargados negativamente o cargados positivamente. Los iones cargados negativamente fluirán hacia el (los) electrodo(s) cargado(s) positivamente durante el procedimiento IRE, dejando así potencialmente un espacio vacío o un espacio de aire (*an air gap*), en el electrodo cargado negativamente. Los iones cargados positivamente fluirán hacia el (los) electrodo(s) cargado(s) negativamente durante el procedimiento IRE, dejando así potencialmente un espacio vacío o un espacio de aire, en el electrodo cargado positivamente. Si más iones cargados negativamente están presentes en el tejido, podría haber una mayor posibilidad de que se formen bolsas de aire más cerca del electrodo cargado negativamente. Las bolsas de aire aumentan la resistencia, lo cual contribuye así a la probabilidad de la formación de arco.

[0074] Si ocurre formación de arco durante un procedimiento IRE, esta se produce en las distancias más cortas entre cada electrodo o, dicho de otro modo, ocurrirá en donde los electrodos están lo más cercanos entre sí porque esta es la vía de menor resistencia. Como se muestra en Fig. 5, la sonda bipolar de esta invención tendría la máxima ocurrencia de formación de arco en la distancia **72** entre el extremo más distal **64** del primer electrodo **32** y el extremo más proximal **58** del segundo electrodo **34**. Para mitigar tal riesgo de formación de arco en esta distancia **72**, este sistema utiliza: (i) perfusión para el control de temperatura en la distancia **72** a lo largo de la sonda **2** con el riesgo máximo de formación de arco; en combinación con (ii) una opción de configuración de parámetros de pulsos específicos que alterna la polaridad de los electrodos **32**, **34** de principio a fin de un tratamiento IRE individual, lo cual se discutirá con mayor detalle a continuación. Alternar la polaridad puede reducir la carga potencial en el tejido, disminuyendo así el potencial de la formación de arco.

[0075] La perfusión impide o reduce la probabilidad de que el generador forme un arco o falle, mejorando la estabilidad de los pulsos y disminuyendo la corriente eléctrica y la incidencia de la formación de arco. Aunque la corriente eléctrica y la formación de arco están a menudo correlacionadas, son de hecho dos modos diferentes por los cuales puede fallar el generador de electroporación. Una reducción en la tensión suministrada al tejido disminuye también la energía que se está suministrando al tejido, reduciendo en esa forma la probabilidad del potencial de formación de arco. Los electrodos perfundidos abordan los dos de estos modos de falla, aumentando al mismo tiempo las tensiones que pueden suministrarse para conseguir una zona de ablación o zona de tratamiento más amplia. La sonda **2** de este sistema **1** puede incluir una sonda de electrodo bipolar **2** que, cuando se usa junto con el sistema **1** y el método descritos más adelante, puede alcanzar consistentemente dimensiones de ablación clínicamente útiles con disminución/eliminación de la formación de arco. Las dimensiones de ablación clínicamente útiles variarán basándose en la modalidad y localización del tumor. Como un ejemplo no limitante, un tamaño de ablación clínicamente útil para un tumor hepático típico puede ser un tamaño mayor que 3 cm, pero puede incluir la zona de tratamiento específica de por lo menos 5 cm por 3,5 cm, como se muestra en Figura 6, que es equivalente a la zona de ablación que se puede alcanzar en un dispositivo IRE actual, disponible en el comercio, que utiliza por lo menos dos sondas monopolares.

[0076] Con referencia ahora a Figura 7 - Figura 12, se describirá en detalle el sistema de perfusado **74**. El sistema de perfusado **74** puede estar compuesto por una fuente de perfusado **4**, una unidad opcional de control de temperatura **76**, una bomba **6**, un punzón de fluido (*fluid spike*) **78** u otra conexión para conectar a una fuente de perfusado **4**, un tubo de perfusado fuente **80**, un tubo de perfusado de retorno **81**, un concentrador **82**, un primer tubo de perfusado **48**, y un segundo tubo de perfusado **50**. El propósito del sistema de perfusado **74** es controlar la temperatura de la sonda **2** y/o el tejido en de la zona de tratamiento. Se ha descubierto que el control de temperatura se correlaciona con el potencial de

formación de arco; por consiguiente, está dentro del ámbito de esta invención evitar la formación de arco potencial del sistema usando el sistema de perfusado **74** para controlar la temperatura de la sonda **2** y el sitio de tratamiento durante un procedimiento IRE. Varios componentes del sistema de perfusado **74** pueden ser multi-uso, de manera que puedan usarse para diferentes pacientes, tal como la bomba **6**, el controlador de temperatura **76**, e incluso la fuente de perfusado **4** en ciertas modalidades. El sistema de perfusado **74** puede requerir una secuencia de cebado que puede controlarse por la GUI y/o el controlador **12**.

[0077] Como se discutirá con mayor detalle a continuación, la temperatura del perfusado puede variar dependiendo del tipo de tratamiento IRE que se está realizando, el tipo de tejido que se va a tratar, o los parámetros de pulsos específicos que se van a utilizar. El sistema puede incluir opcionalmente el controlador de temperatura **76** que está en comunicación con el sistema controlador **12** el cual puede monitorear los niveles de temperatura del perfusado, la sonda y/o el tejido circundante, y ajustar automáticamente los niveles de temperatura para minimizar el potencial de formación de arco, lo que maximiza simultáneamente los volúmenes de ablación de tejido. El controlador de temperatura **76** puede calentar asimismo el perfusado a temperatura corporal, mantener la temperatura del perfusado a temperatura ambiente, y/o enfriar el perfusado a cualquier temperatura por encima del punto de congelamiento. Inversamente, si el sistema va a usar perfusado a temperatura ambiente, entonces el controlador de temperatura **76** puede no ser una parte requerida del sistema de perfusado **74**.

[0078] La bomba **6** puede incluir cualquier número de bombas disponibles en el comercio que se conocen comúnmente en el arte tales como una bomba peristáltica, una bomba centrífuga, una bomba de rodillos, una bomba de pistón (*piston-driven pump*), u otros mecanismos conocidos de bombeo. Una ventaja de este sistema es su espacio ocupado compacto (*compact footprint*). El propósito de este diseño compacto es permitirles a los usuarios el grado máximo de flexibilidad cuando se trata de guardarlo, usar y desplazar este sistema. Puesto que este sistema está previsto para ser funcional y compacto, una modalidad de este sistema

es que la bomba **6** se ensamble junto con el generador **8** en una sola carcasa (no mostrada). Tal diseño conseguiría una caja única compacta o unidad de control que podría moverse fácilmente y no ocuparía un gran espacio (*a large footprint*) en el escenario de una clínica o un hospital. Por ejemplo, tal sistema integrado de bomba y generador se describe en la Solicitud de Patente Provisional de los Estados Unidos n.º 62/238,299, presentada el 7 de octubre de 2015, incorporada aquí por referencia.

[0079] Como se muestra en Figura 8, el concentrador **82** es un punto de unión en el cual el tubo de perfusado fuente **80**, el tubo de perfusado de retorno **81**, y los cables eléctricos **54** se unen (*transition*) en el primer tubo de perfusado **48**, el segundo tubo de perfusado **50** y el tubo de cable eléctrico **52**. El propósito del concentrador **82** es aumentar la funcionalidad y la eficiencia del usuario del sistema. En una modalidad el tubo de cable eléctrico **52**, el primer tubo de perfusado **48** y el segundo tubo de perfusado **50** se conectan o empalman entre sí durante la fabricación, eliminando en esa forma muchos cables y tubos sueltos que se extiendan del extremo proximal de la sonda del mango **20**. Los cables eléctricos **54** pueden componerse de un primer cable eléctrico **84** y un segundo cable eléctrico **86**. El primer cable eléctrico **84** puede conectarse al generador **8** u otra fuente de energía y proporciona un conducto para el flujo de corriente eléctrica al primer electrodo. El segundo cable eléctrico **86** puede conectarse al generador **8** u otra fuente de energía y proporciona un conducto para el flujo de corriente eléctrica al segundo electrodo. El primer cable eléctrico **84** y el segundo cable eléctrico **86** pueden alinearse dentro de un concentrador **82** de manera que los dos cables eléctricos **54** se extiendan dentro y coaxialmente a lo largo del tubo de cable eléctrico **52**. El tubo de perfusado fuente **80** está en comunicación fluida con el punzón de fluido **78** y la fuente de perfusado **4**. El tubo de perfusado fuente **80** se colocará en el cabezal de la bomba **88**. En una modalidad, la bomba **6** es una bomba peristáltica como se conoce en el arte y el tubo de perfusado fuente **80** se alinea en la parte superior de los rodillos del cabezal de la bomba **88**. En esta modalidad, el tubo de perfusado de retorno **81** no se alinearía en el cabezal de la bomba **88**, sino se enrutaría más bien alrededor del cabezal de la bomba **88**, como se muestra en Figura 7, y regresaría a un recipiente de desechos (no mostrado) o a

la fuente de perfusado de manera que el perfusado usado pueda reutilizarse.

[0080] Dentro del concentrador **82** el tubo de perfusado fuente **80** se alinea con y se conecta al primer tubo de perfusado **48** de manera que el tubo de perfusado fuente **80** esté en comunicación fluida con el primer tubo de perfusado **48**. Asimismo, dentro del concentrador **82** el segundo tubo de perfusado **50** se alinea con y se conecta al tubo de perfusado de retorno **81** de manera que el segundo tubo de perfusado **50** y el tubo de perfusado de retorno **81** estén en comunicación fluida. El primer cable eléctrico **84** y el segundo cable eléctrico **86** pueden trenzarse, combinarse o conectarse de otro modo entre sí para formar los cables eléctricos **54** que se extienden dentro del tubo de cable eléctrico **52**.

[0081] El flujo de perfusado en este sistema dependerá de si es un sistema “abierto” o un sistema “cerrado”. Por ejemplo, un sistema “cerrado” es uno en el cual el perfusado circula únicamente en el interior de la sonda y no penetra en el tejido en la zona de tratamiento. Inversamente, un sistema “abierto” se refiere a un sistema de perfusión en el cual el perfusado se inyecta o se infunde directamente en el tejido en la zona de tratamiento. Modalidades tanto de un sistema “abierto” como de un sistema “cerrado” se describen con más detalle a continuación.

[0082] Con referencia ahora a Figs, 7 - 10D, la primera modalidad es un sistema cerrado en el cual el perfusado se hace circular en el cuerpo de la sonda y no se introduce en el tejido circundante. El propósito de un sistema de perfusado cerrado en el cual el perfusado se hace circular y se encuentra contenido en la sonda **2** es tal que la circulación continuada del perfusado pueda controlar la temperatura de la sonda **2** y/o los electrodos **32**, **34** en los puntos de temperatura más calientes o más altos, reduciendo así las inflexiones súbitas de corriente y/o la formación de arco. Por consiguiente, la temperatura del perfusado usado con el sistema cerrado controlará directamente la temperatura a la cual se prevé mantener la sonda **2**.

[0083] En una modalidad, el flujo del perfusado está contenido en la sonda **2** y

se diseña para ser un sistema cerrado. La sonda **2** puede fabricarse con el primer tubo de perfusado **48** y el segundo tubo de perfusado **50** ya ensamblados con el mango **20** de manera que el usuario no necesite establecer conexiones de fluido entre el mango **20** y la tubería de perfusado **48**, **50**. El flujo de perfusado en el sistema cerrado de esta modalidad se origina con la fuente de perfusado **4**. La fuente de perfusado **4** puede ser una bolsa de solución salina normal o cualquier otro perfusado. En primer lugar, el usuario puede cebar el sistema de perfusado colocando el punzón de fluido **78** en la fuente de perfusado **4** para comenzar el flujo de perfusado. La tubería de perfusado fuente **80** puede colocarse entonces en el cabezal de la bomba **88**. La tubería de perfusado de retorno **81** puede enrutarse en un canal localizado externo al cabezal de la bomba **88** de manera que los rodillos de la bomba u otros mecanismos de bombeo no compriman la tubería de perfusado de retorno **81**. Una vez se activa la bomba **6**, el cabezal de la bomba **88** obligará al perfusado a fluir desde la fuente de perfusado **4** a la tubería de perfusado fuente **80**. El perfusado continuará fluyendo a través de la tubería fuente **80** y se unirá luego en el primer tubo de perfusado **48** en el punto de unión en el concentrador **82**.

[0084] Con referencia específicamente a FIG. 10A, en el mango **20** de la sonda **2**, el extremo proximal del canal de perfusado **40** se conecta a y está en comunicación fluida con el extremo más distal del primer tubo de perfusado **48**. El perfusado continuará fluyendo a través del primer tubo de perfusado **48** y luego entrará en la luz **51** del canal de perfusado **40**, ilustrada adicionalmente por flechas en la modalidad de Fig. 10D. El perfusado fluirá entonces en toda la longitud del canal de perfusado **40** y saldrá por el extremo distal abierto del canal **40** entrando en la luz **89** del primer tubo conductor **41**, como se muestra en Fig. 10B. El extremo más distal **60** del primer tubo conductor **41** queda encerrado por la punta distal **38** como se describe más arriba, de manera que la conexión entre el extremo más distal **60** del primer tubo conductor **41** y la punta distal **38** evita que escape perfusado por fuera de la sonda **2** y penetre al tejido en la zona de tratamiento. Puesto que la bomba **6** está bombeando continuamente perfusado al sistema, esta fuerza de bombeo constante hará circular el perfusado contenido en la luz **86** del primer tubo conductor **41** y forzará al perfusado a refluir coaxialmente hasta el primer tubo

conductor a través de la luz de retorno coaxial **89** definida por la pared exterior del primer canal **40** y la pared interior del primer tubo conductor **41**. Esta luz de retorno **89** se extiende en toda la longitud del vástago de la sonda.

[0085] Como se muestra en FIG. 10C - 10D, el extremo más proximal del primer tubo conductor **41** está en comunicación fluida con el segundo tubo de perfusado **50** en el mango **20** de la sonda **2**. A medida que el perfusado es obligado a fluir en la luz de retorno **89** continuará fluyendo en toda la longitud del primer tubo conductor **41** en una dirección proximal a distal en el segundo tubo de perfusado **50**, ilustrada además por flechas en la modalidad de Fig. 10D. El perfusado continuará fluyendo a través del segundo tubo de perfusado **50** y se unirá luego al tubo de perfusado de retorno **81** en el punto de unión en el concentrador **82**, como se muestra en Figura 9. El tubo de perfusado de retorno **81** bordea el cabezal de la bomba **88** y, por consiguiente, el perfusado fluirá pasivamente a un recipiente de desechos (no mostrado) o retornará a la fuente de perfusado **4** para recircularse a través de los canales de fluido de la sonda.

[0086] Con referencia ahora a Figs. 11 - 12, se muestran otras modalidades de la sonda **2** que incluyen diseños abiertos o de infusión. El propósito de la modalidad de perfusado abierta es que el perfusado pase través de la sonda **2** en la localización distal y se infunda o inyecte directamente en el tejido. Cuando el perfusado interactúa directamente con el tejido puede alterar varios aspectos o propiedades físicas del tejido incluyendo, pero sin limitarse a, la osmolaridad, la conductividad y la temperatura del espacio intersticial, así como cualesquiera efectos secundarios de solutos diana en el perfusado tales como fármacos, antígenos inmunitarios, u otros compuestos citoactivos.

[0087] Infundir perfusado a través de la sonda y en el tejido circundante puede ser una modalidad para solucionar el problema de la formación de arco. Mientras que un sistema de perfusión cerrada resuelve el problema de la formación de arco mediante el control de temperatura, el sistema de perfusión abierta puede resolver el problema de la formación de arco llenando los espacios de aire creadas en el tejido

durante un tratamiento IRE con el perfusado, el cual es más conductor que el aire. Puede ser común que se formen burbujas y capas durante los procedimientos IRE. La existencia de burbujas de aire en las regiones de tejido ablacionado incluye, pero sin limitarse a, las siguientes: (a) la introducción de aire cuando se inserta la sonda en los tejidos o (b) el procedimiento en sí, el cual puede generar gases como resultado de las elevadas tensiones (electrólisis) producidas durante los procedimientos. Por ejemplo, cuando pasa corriente eléctrica a través del agua, la molécula de H_2O se descompone en gases O_2 y H_2 . La electrólisis puede ocurrir también en numerosos otros fluidos. El aire es por lo general altamente resistivo y podría, en consecuencia, llevar a la formación de arco si existe entre los electrodos positivo y negativo durante un procedimiento IRE que utiliza una sonda monopolar o una sonda bipolar. Llenar estos espacios de aire con una sustancia conductora, tal como un perfusado, podría disminuir potencialmente la posibilidad de la formación de arco durante un procedimiento IRE bajando la resistencia del tejido inmediatamente adyacente a los electrodos.

[0088] Como se observa en Fig. 11, una modalidad del sistema de perfusión abierta incluye la sonda **2** que tiene una serie de puertos de infusión **90** a lo largo del elemento espaciador **36** entre los electrodos **32**, **34**. Los puertos de infusión **90** pueden ser agujeros, puertos, ranuras sensibles a la presión, u otros orificios conocidos en el arte. El número de puertos de infusión **90** puede variar dependiendo de cuánto perfusado se desea inyectar o infundir en el tejido. Como se observa en Fig. 12, la sonda **2** de todavía otra modalidad para un sistema de perfusión abierta tiene una luz de infusión **92** que corre a lo largo de la sonda **2**. En una modalidad, la luz de infusión **92** puede estar entre la pared exterior del primer tubo conductor **41** y la pared interior del primer tubo aislador **42**. A medida que el perfusado se bombea a través de la sonda recorre hacia abajo la luz de infusión **92** y se infundirá o inyectará a través de los puertos de infusión **90** que están situados a lo largo del elemento espaciador **36**. En una modalidad alternativa (no mostrada), no hay puertos de infusión a lo largo del elemento espaciador. En su lugar, hay una luz de infusión entre la pared interior del segundo tubo conductor **32** y la pared exterior del primer tubo aislador **42**, y hay un vacío de infusión (*infusion gap*) (no mostrado) entre los

extremos más distales del segundo tubo conductor **32** y el primer tubo aislador **41**. El perfusado de esta modalidad fluiría a través del vacío de infusión y saldría de la sonda a través del vacío de infusión, infundiéndose así o inyectando perfusado en el tejido en la zona de tratamiento.

[0089] En todavía otra modalidad, los puertos de infusión **90** se localizan en los bordes del espaciador adyacentes a los bordes más cercanos de los electrodos en donde es más probable que ocurra formación de arco.

[0090] La alimentación o circulación del perfusado puede controlarse por una combinación de la bomba **6** y la unidad de control **12**. El usuario puede estar en capacidad de digitar **16** varios parámetros de perfusión a través de la interfaz gráfica de usuario (de ahora en adelante, "GUI"), la cual se puede ver en el visualizador **10** y, a su vez, se controla por la unidad de control **12**. La unidad de control **12** puede programarse para ajustar automáticamente varios parámetros u opciones de configuración (*settings*) de la bomba **6** basándose en umbrales de parámetros digitados por el usuario los cuales, a su vez, controlarán el flujo, o la falta, del perfusado. Se encuentra dentro de la concepción de esta invención que varios parámetros del perfusado puedan controlarse, cambiarse, alterarse, o afectarse en otra forma. Tales parámetros del perfusado pueden incluir, pero sin limitarse a, los siguientes: el estado de la materia (gas / líquido); la conductividad eléctrica; la osmolalidad o concentración del perfusado; la conductividad térmica; la capacidad calórica, la temperatura del perfusado; el caudal del perfusado a través de sistema; la alimentación del perfusado durante únicamente ciertos conjuntos de pulsos / trenes; y el sincronismo (*timing*) del perfusado (antes, después, o durante una administración de pulsos IRE o tratamiento), maximizando así el tamaño de la zona de ablación y mitigando el daño térmico de aparición tardía.

[0091] El sistema puede permitirle al usuario seleccionar varias opciones con respecto al momento de alimentar el perfusado. Por ejemplo, el usuario puede estar en capacidad de digitar o escoger en la GUI entre varias opciones de "alimentación de perfusado". Tales opciones, las cuales se describen con más detalle a

continuación, pueden predeterminar opciones en el sistema o pueden agregarse / personalizarse por el usuario. Cuando el usuario selecciona una opción de perfusado, la unidad de control arranca entonces la bomba para alimentar perfusado basándose en las opciones de configuración solicitadas por el usuario, tal como a un caudal particular, en un tiempo particular durante el procedimiento, o a un cierto umbral de temperatura.

[0092] En una modalidad, la unidad de control **12** arranca la bomba **6** para alimentar perfusado únicamente durante la administración de los pulsos IRE, pero no perfunde durante estados inactivos del protocolo de pulsos. En esta modalidad, la unidad de control **12** puede arrancar la bomba **6** para que haga fluir perfusado cuando el (los) electrodo(s) está(n) en un estado de secuencia activa, pero no durante pausas deliberadas en la administración de pulsos por fases o no durante retardos entre trenes de pulsos, tal como durante el retardo de 3,5 s entre trenes de 10 pulsos, como se describirá con más detalle a continuación.

[0093] En todavía otra modalidad, la unidad de control **12** arranca la bomba **6** para alimentar perfusado únicamente cuando la temperatura del electrodo ha alcanzado un umbral. El usuario puede estar en capacidad de seleccionar en la GUI un umbral superior o un umbral inferior de temperatura. El umbral superior puede ser la opción de configuración de temperatura por encima de la cual puede ocurrir daño térmico al tejido o se ha considerado que ocasiona aumentos en la conductividad eléctrica y la corriente eléctrica que amenazan exceder las especificaciones de corriente del generador de pulsos de electroporación, o amenazan inducir un arco. El umbral inferior puede ser la opción de configuración de temperatura por debajo de la cual se producen volúmenes de ablación insuficientes, en donde si la temperatura es demasiado baja se corre el riesgo de afectar negativamente la zona de ablación debido a la redistribución de la conductividad y el campo eléctrico; o donde la menor temperatura insinúa el riesgo de inestabilidad en el pulso. Por ejemplo, un contraste demasiado brusco entre el electrodo enfriado y el tejido calentado puede generar un comportamiento irregular de la corriente eléctrica y una mayor probabilidad de formación de arco.

[0094] En todavía otra modalidad, la unidad de control **12** arranca la bomba **6** para alimentar perfusado únicamente cuando la corriente eléctrica del pulso ha alcanzado un umbral predeterminado. Por ejemplo, puede alimentarse perfusado únicamente para reducir la conductividad del tejido y el electrodo con el fin de disminuir la corriente eléctrica. Más aún, el umbral predeterminado puede ser un nivel absoluto que se detecta o se percibe en otro modo por el sistema que sugiere que la corriente excederá pronto las especificaciones del generador de electroporación, o sugiere que existe un riesgo considerable para la formación de arco eléctrico. Como un ejemplo no limitante, si el sistema detecta que la formación de arco ocurre únicamente una vez que la corriente supera 35 A, el umbral de corriente puede fijarse en o exactamente por debajo de este valor de amperaje. Una vez el sistema detecta que se ha alcanzado el umbral de corriente, el flujo de perfusado se dispara automáticamente o se modifica para mantener la corriente detectada por debajo del umbral crítico preseleccionado. El umbral predeterminado puede ser un valor relativo basado en una corriente de baja tensión pre-pulso, o el umbral predeterminado puede ser un valor relativo basado en corrientes eléctricas iniciales para pulsos terapéuticos.

[0095] En todavía otra modalidad, la unidad de control **12** arranca la bomba **6** para alimentar perfusado únicamente cuando la corriente eléctrica muestra una forma de onda inestable alusiva de un arco inminente debido a oscilaciones de la corriente eléctrica, formas de onda de por lo menos dos o múltiples niveles (*two- or multi-plateau waveforms*), o un aumento súbito en la corriente en el pulso, pero no en la duración final del mismo.

[0096] Otro aspecto clave de esta invención es la capacidad de controlar la temperatura del perfusado para un sistema abierto o un sistema cerrado. En una modalidad, el sistema de esta invención es capaz de controlar la temperatura del perfusado ya que esto se refiere al impacto que tal variación de temperatura tendría sobre los parámetros de pulsos administrados y, a su vez, los efectos de los pulsos IRE administrados en el tejido. Se ha descubierto que el perfusado a temperatura

ambiente y el perfusado a temperatura corporal tienen como resultado unos tamaños de ablación clínicamente aceptables y usan menos energía que el perfusado enfriado, lo cual puede traducirse en una menor probabilidad de formación de arco potencial.

[0097] La temperatura del perfusado para control de temperatura puede ser activa o pasiva. La perfusión para control de temperatura pasiva se da cuando una gran cantidad del perfusado a una temperatura determinada se almacena en un depósito **4**, de manera que cualquier perfusado que refluya en el depósito **4** no cambiará significativamente la temperatura dentro del depósito **4**. La unidad de control **12** monitoreará la temperatura del depósito **4** y alertará al usuario si la temperatura sube por encima de la temperatura elevada de umbral. Alternativamente, la unidad de control puede ajustar automáticamente los niveles de temperatura basándose en el umbral definido por el usuario. Perfusión para control de temperatura activa se da cuando la temperatura del perfusado se monitorea por la unidad de control **12** usando un sensor de temperatura (no mostrado) en la sonda en el interior del tejido y cerca del electrodo y, si sube o cae por debajo de los niveles de temperatura fijados, la unidad de control **12** puede activar un dispositivo de control de temperatura asociado con el depósito de perfusado para ajustar automáticamente la temperatura del perfusado.

[0098] Ejemplos de controlar la temperatura del perfusado pueden incluir, pero sin limitarse a, (i) cambiar la temperatura del perfusado en relación con la temperatura corporal ambiente de principio a fin del procedimiento; (ii) cambiar dinámicamente la temperatura del perfusado durante el procedimiento, tal como comenzar con una temperatura del perfusado menor y terminar el procedimiento con una temperatura del perfusado mayor o comenzar con una temperatura del perfusado mayor y terminar con una temperatura del perfusado menor; (iii) controlar independientemente la temperatura del perfusado para cada electrodo y/o para cada sonda si se están utilizando sondas monopolares múltiples; (iv) determinar/fijar la temperatura de perfusado basándose en el tipo de tejido que se está tratando; y (v) controlar la temperatura del perfusado basándose en la comparación de la

temperatura en tiempo real de los electrodos a un umbral de temperatura prefijado/predeterminado, v.g., utilizando un algoritmo para iniciar el enfriamiento del perfusado cuando/si los electrodos alcanzan la temperatura prefijada/predeterminada, tal como 45 °C. La temperatura del perfusado puede enfriarse (alrededor de 10 °C); temperatura ambiente o temperatura de la sala (alrededor de 20 °C); o temperatura corporal (alrededor de 37 °C).

[0099] Con referencia ahora a Figs. 13 - 14, otro aspecto clave de esta invención es la unidad de control **12** que controla las opciones de configuración de los parámetros de pulsos, el generador **8** usado para administrar los pulsos eléctricos, y la integración de los demás componentes del sistema utilizados para generar, controlar, visualizar, aplicar, y monitorear los pulsos eléctricos. Aunque los generadores de pulsos EBT actuales, disponibles en el comercio, **8** están restringidos a ~3400 V, son igualmente incapaces de manejar más de 50 amperios de corriente eléctrica durante cada pulso. Adicionalmente, geometrías típicas de electrodos y protocolos de administración de pulsos se traducen a menudo en condiciones físicas en las cuales tensiones mayores tendrán como resultado la formación de arco en el tejido. Como se discutió previamente, la formación de arco puede causar problemas con la operación del generador **8** e impedir el suministro exitoso de energía en el tejido. Problemas de formación de arco pueden ocasionar un apagado automático del generador **8**, un procedimiento de tratamiento abortado, y/o un tiempo de procedimiento cada vez mayor necesario para volver a arrancar el generador **8** luego de un apagado. El generador **8** mejorado de este sistema resuelve estos y otros problemas conocidos en el arte.

[00100] El controlador **12** puede estar en capacidad de proporcionar al usuario retroalimentación en tiempo real y control de los parámetros de pulsos. El controlador puede incluir un almacenamiento (*storage*) de programas de computador o software **96**, que comprende además varias opciones de control de tratamiento **98**, un almacenamiento de datos **100**, una CPU **94**, una fuente de energía **104** y una memoria **102**. El controlador **12** se diseña para asistir a un usuario en planear, ejecutar, monitorear, almacenar, recuperar, y revisar los resultados de un

procedimiento de tratamiento médico IRE. Por ejemplo, en una modalidad de este sistema el controlador **12** proporciona una interfaz GUI en el visualizador **10** que le permite al usuario seleccionar varias opciones de control de tratamiento **98**, tales como el tipo de tejido que se va a tratar y/o el tamaño de la zona de ablación deseada. Otras opciones de control de tratamiento **98** que proporciona la GUI pueden incluir la personalización de varios parámetros de los pulsos que se van a administrar, incluyendo, pero sin limitarse a, la longitud del pulso, el número de pulsos por tren, el número de trenes de pulsos, la longitud entre cada pulso, la longitud entre cada tren, o la longitud total de la administración de pulsos. El controlador **12** puede conectarse asimismo a una fuente de energía **104** o disponer de una fuente de energía interna (tal como una pila). Más aún, software adicional **96** puede almacenarse en el componente de almacenamiento de datos del controlador **12** para ofrecerle al usuario reconstrucciones en 3D del sitio de tratamiento y con sobreposición de las zonas de ablación predictivas en el visualizador de manera que el usuario pueda estar en capacidad de formular y ejecutar mejor un plan de tratamiento.

[00101] En otro aspecto del generador mejorado **8** de esta invención, el generador incluye una característica de recarga automática en la cual el sistema se recarga una vez se administra cada pulso. Este diseño elimina la caída de tensión (*voltage decay*), que ocurre sobre un tren de pulsos, observada en los generadores actuales y ofrece un suministro de tensión más consistente que compagina mejor con la entrada del usuario. El generador **8** puede ser capaz asimismo de generar o alternar la polaridad entre pulsos (pulsos bipolares) y/o entre trenes de pulsos usando condensadores adicionales. Otra ventaja del generador **8** puede ser eliminar un apagado brusco (*a hard shutdown*) luego de la ocurrencia de un arco, permitiendo así que los procedimientos IRE se desarrollen sin pérdida de datos del sistema. Puede ser también concebible permitirle al usuario ver los datos estadísticos de los pulsos en tiempo real, tales como tensión, corriente, y/o resistencia.

[00102] Como se describe más arriba, una ventaja de este sistema es

proporcionar un dispositivo compacto con un espacio ocupado pequeño. Además de integrar la bomba **6** en el generador **8**, como se describe más arriba, puede ser posible incorporar también un dispositivo de sincronización de ECG (no mostrado), el cual se conoce comúnmente y se usa en los presentes procedimientos IRE, en la carcasa del generador **8**.

[00103] El generador **8** puede diseñarse para soportar hasta 12 sondas, ya sean sondas monopolares o bipolares con tecnología de lectura RFID opcional integrada en él. La tecnología RFID puede usarse para detectar el tipo de sonda, identificar la configuración de la sonda, confirmar el uso único de cada sonda, confirmar la conexión correcta, y prohibir el uso de sondas no compatibles o no previstas para emplearse con el generador.

[00104] El generador **8** puede integrar asimismo un medio para medir el punto final de un procedimiento. Existe en el arte la necesidad de estadísticas de los pulsos, tales como tensión, corriente y resistencia, que sirvan como indicadores valiosos del desarrollo de la IRE; tanto de los datos IRE intra-pulsos como de las propiedades inherentes del tejido luego de la exposición a un conjunto de pulsos IRE. Por ejemplo, actualmente existe una necesidad en el arte de un sistema IRE clínicamente aceptable que pueda indicar problemas potenciales susceptibles de requerir intervención durante un tratamiento IRE para evitar reemplazar la capacidad del generador y la formación de arco, así como visualizar o notificar al usuario el grado y exhaustividad de la electroporación, particularmente en la zona de ablación. Aunque los sistemas IRE actuales, disponibles en el comercio, no proporcionan estos datos de pulsos en tiempo real, el sistema mejorado de esta invención soluciona la necesidad de derivar esta información de los pulsos en tiempo real durante la aplicación del tratamiento. Al hacerlo, los expertos en aplicar IREs de tratamiento pueden evitar las condiciones potencialmente problemáticas, hacer los ajustes necesarios, obviar los problemas que pueden disminuir la aplicación óptima de la terapia. Un propósito de esta invención es brindarle al usuario la posibilidad de determinar si la intensidad del pulso IRE es demasiado baja o demasiado alta, si el sistema está en riesgo de formación de arco, así como indicar cuándo el tejido entre

un par dado de electrodos se ha electroporado completamente o el tratamiento se ha realizado a cabalidad. Puesto que los actuales dispositivos IRE de tratamiento no ofrecen al usuario la capacidad de notificarse o incluso visualizar el momento en el que se ha alcanzado exitosamente el punto final de un procedimiento, una modalidad sería usar un sistema de medición de baja tensión integrado en el generador **8** para monitorear el punto final del procedimiento. Por ejemplo, el generador **8** podría construirse con los dos bancos de condensadores o dos circuitos, uno para alta tensión y el otro para baja tensión. Las mediciones de baja tensión pueden monitorearse separadamente durante el tratamiento para detectar variaciones en la conductividad en el tejido como un resultado de la administración de pulsos de alta tensión. Alternativamente, otra modalidad podría ser una espectroscopía AC o un barrido de frecuencia AC para compilar variaciones de conductividad en tiempo real en el tejido diana.

[00105] El sistema visualizador **10** puede ser un visualizador estándar **10** que se conoce actualmente en el arte. El visualizador **10** puede ser asimismo una tablet, smartphone u otro computador portátil capaz de conectarse inalámbricamente al controlador por Wi-Fi u otros medios inalámbricos. El visualizador **10** puede usarse también junto con un dispositivo de captación de imágenes **18**, tal como un dispositivo de ultrasonido, para brindarle al usuario la posibilidad de graduar la imagen de manera que pueda poner el tumor en el contexto del cuerpo del paciente. Adicionalmente, el sistema puede estar conformado por múltiples pantallas o múltiples visualizadores **10**. Por ejemplo, una primera pantalla puede visualizar **10** la corriente, la resistencia, o los parámetros de tratamiento, y una segunda pantalla puede tener una GUI de usuario y/o ultrasonido/imagen MRI/CT.

[00106] Como parte del proceso de planeación previa, el sistema puede ser también capaz de importar imágenes de salida de aparatos de barrido computarizado (*CT scans*) u otro dispositivo de captación de imágenes y sobreponer estas imágenes con los campos eléctricos modelados (corriente, distribución de campos eléctricos) usados para predecir el volumen del tumor.

[00107] El sistema puede incluir además una unidad de distribución de energía **14** para controlar el suministro de energía de los pulsos eléctricos IRE. La unidad de distribución de energía **14** está prevista para resolver la necesidad en el arte de un sistema IRE con una distribución de energía mejorada de los pulsos eléctricos y ofrecer los datos necesarios de pulsos eléctricos en tiempo real. Esto puede incluir la posibilidad de usar más de las seis salidas de pulsos eléctricos controlables de los actuales sistemas IRE. Adicionalmente, existe también la necesidad de un sistema IRE con la capacidad de alternar la polaridad de los pulsos en intervalos determinados o en respuesta al comportamiento de la terapia, tal como la formación de arco que ocurre con la administración de pulsos, formación que a veces puede eliminarse alternando la polaridad; reducir la carga total aplicada; reducir los efectos electroquímicos del desequilibrio en el pH; y mitigar la formación de elementos gaseosos discretos de la electrólisis. Más aún, los generadores IRE de última tecnología son solamente capaces de energizar dos electrodos a la vez, con uno sirviendo como el ánodo y el otro como el cátodo. Si se requieren más de dos electrodos para un tratamiento, hoy en día los generadores comerciales alterarán secuencialmente los dos electrodos energizados, requiriendo números exponencialmente más altos de pulsos eléctricos totales a medida que aumentan el número de electrodos y, por consiguiente, las combinaciones de los pares de electrodos. Esto puede crear problemas que requieran aumentos significativos de tiempo para tratar tumores más grandes que exigen más electrodos; lo cual puede restringir a veces la utilidad práctica de la terapia IRE o traducirse en un tratamiento incompleto debido a las limitaciones de tiempo para aplicar la terapia a un paciente anestesiado. Además, existen muchos casos en los que puede requerirse una aplicación de terapia IRE más efectiva energizando varios o muchos electrodos simultáneamente, como se explica con mayor detalle a continuación. La presente invención permite activar cualquier número de electrodos para servir como la porción positiva o negativa del par de pulsos.

[00108] Los sistemas comerciales actuales para aplicaciones clínicas de pulsos IRE visualizan únicamente las estadísticas de los pulsos eléctricos luego de la terminación de un procedimiento completo, y se limitan a administrar pulsos

eléctricos a través de un total de seis salidas o sondas. No obstante, hay muchos casos clínicos que pueden requerir más de seis salidas o sondas para servir como ánodos o cátodos durante todo el procedimiento, debido a requerimientos de volúmenes de ablación más grandes o geometrías de tumores complejas. Esto incluye la utilización de más de seis electrodos de polo único, usados en un arreglo, así como electrodos especializados que pueden contener un gran número de superficies de contacto individuales para la administración de pulsos eléctricos IRE. Este sistema soluciona las necesidades no satisfechas en el arte mediante el uso de una unidad de distribución de energía **14**. Como se observa en Figura 14, la unidad de distribución de energía **14** puede conectarse al generador **8** y/o la unidad de control **12** con conexiones estándar conocidas en el arte que, a su vez, se conectan al visualizador **10** como se muestra en Fig. 13, de manera que el sistema está en capacidad de monitorear y visualizar las estadísticas de los pulsos eléctricos durante la administración en tiempo real, lo cual puede brindar información y retroalimentación adicionales para mejorar las aplicaciones clínicas de los protocolos IRE. En otra modalidad, la unidad de distribución de energía **14** puede incorporarse en la misma carcasa que el generador **8** para obtener un espacio ocupado total más pequeño del sistema.

[00109] En una modalidad, la unidad de distribución de energía **14** puede constar de un amperímetro **104**, un voltímetro de alta tensión **106**, y un arreglo de interruptores **108** que tienen tres posiciones (apagado, encendido-positivo, encendido-negativo), y una serie de salidas de sonda **110**. La unidad de distribución de energía **14** puede recibir la señal de pulso eléctrico del generador **8** a través de una entrada positiva **112** y una entrada negativa **114** designadas. La entrada positiva **112** se conecta a un nodo de distribución positiva **116** y la terminal positiva del voltímetro **106**. La entrada negativa **114** se conecta por un amperímetro **104** a una terminal negativa **118**, la cual se conecta a un nodo de distribución negativa **120** y la terminal negativa del voltímetro **106**. El nodo de distribución positiva **116** se conecta entonces a la terminal positiva de cada interruptor **108**. El nodo de distribución negativa **120** se conecta entonces a la terminal negativa de cada interruptor **108**.

[00110] En una modalidad, el generador **8** se puede ajustar para suministrar energía a cada una de las salidas en la misma manera. Por ejemplo, una primera salida puede ser siempre positiva y conectarse a la entrada positiva **112** de la unidad de distribución de energía **14**, mientras que una segunda salida puede ser siempre negativa y conectarse a la entrada negativa **114** de la unidad de distribución de energía **14**. Cuando se administra un pulso eléctrico, la energía eléctrica pasa a través de la unidad de distribución de energía **14**, y cualesquiera interruptores **108** ajustados (*set*) a positivo energizando positivamente cualquier sonda conectada a esas salidas de sonda. Los electrodos conectados al polo negativo del interruptor **108** devuelven entonces la misma tensión que queda luego de administrarse los pulsos al tejido de regreso a la unidad de distribución de energía **14**. La señal negativa regresa entonces al nodo de distribución negativa **120**, corre a través del amperímetro **104** y, después, regresa al generador **8**. El voltímetro **106** mide la caída de tensión entre las señales positiva y negativa para medir la tensión total suministrada al tejido. Las salidas del voltímetro **106** y el amperímetro **104** se envían entonces al controlador **12** y/o al visualizador **10** de manera que las estadísticas de la tensión y los pulsos de corriente administrados al tejido puedan visualizarse en tiempo real. El controlador **12** puede incluir software **96** para efectuar cálculos de estas señales, de manera que puedan usarse para determinar la resistencia o conductancia del tejido, así como numerosos otros parámetros resultantes de la estadística de los pulsos eléctricos.

[00111] En otra modalidad, la unidad de distribución de energía **14** puede incluir además componentes y sistemas de circuitos (no mostrados) para medir los parámetros de retroalimentación en tiempo real, incluyendo, pero sin limitarse a, resistencia; impedancia, frecuencia e impedancia específica. Estos parámetros medidos pueden describirse en el visualizador **10** para permitirle al usuario integrar esta información en la planeación del tratamiento. Adicionalmente, en todavía otra modalidad, la unidad de distribución de energía **14** puede recibir energía de pulsos de por lo menos dos entradas, tal como una positiva y una puesta a tierra, y facilita el control individual de cómo la tensión eléctrica del generador se distribuye entre los electrodos. Por lo tanto, la invención es ilimitada en el número de electrodos que

pueden distribuir la energía durante el curso de un procedimiento. Por lo demás, la unidad de distribución de energía **14** junto con el controlador **12** y el generador **8** pueden permitir asimismo patrones complejos de distribución y algoritmos para poner a punto volúmenes / geometrías de ablación de múltiples electrodos que sirven como positivo o conexión a tierra simultáneamente. Esto puede tener ventajas para modelar la distribución del campo eléctrico, así como disminuir el tiempo global del procedimiento IRE permitiendo la administración de pulsos entre varios electrodos simultáneamente, en lugar de serialmente, cuando la corriente eléctrica total distribuida se mantiene dentro de las limitaciones del generador **8**. Esta disminución en el tiempo de procedimiento total sería una ventaja significativa sobre los sistemas de tratamiento IRE disponibles actualmente en el comercio.

[00112] En otra modalidad, la unidad de distribución de energía **14** puede incluir además una funcionalidad de medición estadística. Por ejemplo, el amperímetro **104** puede reemplazarse con una sonda de efecto Hall (no mostrada), con el fin de medir la corriente eléctrica sin interferir directamente con la señal del pulso. Alternativamente, un solo amperímetro puede ponerse en la conexión de señal negativa entre el interruptor y el nodo para cada interruptor individual, con el fin de medir la corriente eléctrica de cada electrodo negativo por separado. Más aún, el voltímetro de alta tensión **106** puede reemplazarse con un voltímetro básico dispuesto en un circuito divisor de tensión. El circuito divisor de tensión es de resistencia mucho más alta que el tejido ($k\Omega$ - $M\Omega$, versus tejido, que es cientos de Ω) y, en consecuencia, induce un efecto insignificante sobre la intensidad de los pulsos aplicados al tejido. Se calcula un factor de corrección por el controlador para el circuito divisor basándose en las resistencias de los tres resistores en el circuito divisor de tensión para determinar la tensión suministrada real al tejido basándose en la caída de tensión medida a través del resistor. Se requiere una tensión exacta para obtener medidas de resistencia exactas.

[00113] Modalidades adicionales de la unidad de distribución de energía **14** pueden incluir un interruptor de doble polo doble tiro (*a double pole double throw switch*) dispuesto entre los nodos de distribución **116**, **120**, pero interno a las

secciones del voltímetro y el amperímetro. Este interruptor se conecta a las porciones positiva y negativa en ambos extremos del interruptor, pero con conexiones en extremos opuestos que conducen a los nodos de distribución **116**, **120**. Esto permite que el interruptor funcione como un interruptor rápido para invertir la polaridad que se está enviando a todos los electrodos activos a la vez. Un fusible puede integrarse en el circuito en el extremo positivo justamente después de la entrada de la unidad de distribución de energía **114**. Este fusible es de actuación rápida, y puede dispararse en el caso de una condición de corriente elevada. Esto le permitiría al fusible desencadenar e interrumpir el suministro de energía al tejido antes de cualesquiera problemas de arco enfrentados por el generador **8**. La unidad de distribución de energía **14** puede incluir un osciloscopio para monitorear las estadísticas de los pulsos en tiempo real. Adicionalmente, puede introducirse un interruptor en el lado positivo de la señal entre el voltímetro y el nodo de distribución positiva **116**. El interruptor es un interruptor de polo único doble tiro. Cuando el interruptor está en una posición, la señal continúa al nodo de distribución positiva **116**. Cuando el interruptor está en una segunda posición, el sistema se mueve a través de un resistor de impedancia relativamente alta, cayendo efectivamente la tensión suministrada al tejido. Esto posibilita el suministro de tensiones al tejido menores que las que generador de electroporación actual, disponible en el comercio, puede estar en capacidad de suministrar. Adicionalmente, puede permitir también un suministro de tensión alta rápida y una administración de pulsos de baja tensión sin cargar el banco de condensadores, eliminando la necesidad de un segundo banco de condensadores o retardos de carga / descarga. El uso de pulsos de baja tensión incluye la determinación de las propiedades iniciales del tejido y las propiedades del tejido en la ausencia de cualquier fenómeno de electroporación comprometido. Pueden agregarse un resistor y un potenciómetro ajustables, que permitan el control de ajustar (*to tune*) exactamente cuánta tensión caerá antes de alcanzar el nodo de distribución positiva **116** y los electrodos. El voltímetro **106** puede disponerse después del interruptor para permitir medir la tensión efectiva suministrada al tejido. Potenciómetros de resistencia ajustables pueden disponerse en la conexión positiva a cada interruptor individualmente. Tal arreglo le permitiría al usuario ajustar finamente cuáles conexiones de electrodos reciben tensiones mayores/menores

basándose en la geometría de los electrodos y las condiciones del tejido de la región diana. Algunas separaciones pueden ser más amplias y requerir tensiones mayores que los electrodos más cercanos, entre muchas posibilidades en las que esto sería útil. Por último, la unidad de distribución de energía puede integrarse asimismo directamente en el generador, antes de las salidas convencionales del generador **8**. De este modo, el sistema de interruptores se controla desde el generador **8**.

[00114] Ahora se describirá el método de usar este sistema para tratar tejido. El método puede incluir reducir la temperatura de los tejidos afectados como una forma de reducir la conductividad del tejido local, ambas sobre la situación inicial (*over baseline*) en general, así como relativas a qué conductividades se enfrentarían para tejidos a mayor temperatura. Un concepto inventivo clave de este sistema y el método de usar el sistema es controlar el aumento de temperatura de la zona de tratamiento y su conductividad eléctrica correlativa, posibilitando de ese modo suministrar en forma confiable tensiones más altas al tejido sin el riesgo de la formación de arco o sin exceder 50 A (los cuales son los límites de corriente en los generadores IRE disponibles en el comercio), posibilitando así distribuciones de campo eléctrico más grandes y volúmenes afectados.

[00115] En una modalidad preferida, el método de usar la sonda del sistema bipolar de un solo vástago (*the single stick bipolar system probe*) puede incluir perfusión de perfusado a temperatura ambiente circulado internamente en la sonda junto con los parámetros de pulsos de cinco pulsos por tren; un retardo inter-ciclos de dos segundos entre pulsos, variando entre 0,5 y 3 segundos, dependiendo del ritmo cardíaco del paciente; un conjunto de dos trenes por fila; y un retardo de diez segundos entre cada fila. Se ha descubierto que esta combinación de perfusión, junto con el parámetro de pulso específico fijado, alcanzan zonas de ablación clínicamente aceptables usando una sonda bipolar de vástago único, reduciendo simultáneamente el potencial de corriente eléctrica inestable y/o el potencial de la formación de arco entre los electrodos.

[00116] En una situación en la cual la temperatura del electrodo y/o el tejido se

controla mediante perfusión, infundiendo directamente perfusado en el sitio de tratamiento o indirectamente haciendo circular internamente perfusado en la sonda, se altera la dependencia de la conductividad eléctrica de la temperatura, afectando así la conductividad eléctrica del tejido relativa a su comportamiento convencional en respuesta al calentamiento Joule de los pulsos IRE. Es posible que el alto número de pulsos totales administrados para un dispositivo IRE disponible en el comercio pueda traducirse en efectos térmicos significativos acumulados, con temperaturas que muestran alcanzar niveles tan altos como 59°C en regiones entre varios pares de pulsos con protocolos de pulsos típicos. Se ha encontrado que el aumento de temperatura puede alterar las propiedades del tejido en la zona de tratamiento y modificar así los resultados del procedimiento de tratamiento. Por ejemplo, cuando los aumentos de temperatura durante un procedimiento IRE no se distribuyen uniformemente, esto puede tener como resultado una distribución de conductividad heterogénea, que puede alterar significativamente la distribución del campo eléctrico en el tejido en el sitio de tratamiento. Usando perfusión, el método de empleo puede incluir reducir la resistencia de las regiones más calientes del tejido o la sonda **2**, las cuales se encuentran típicamente adyacentes al punto en el que los electrodos **32**, **34** están más cercanos entre sí, reduciendo la conductancia general del tejido (*bulk tissue conductance*), y disminuyendo en esa forma la corriente eléctrica total suministrada para una tensión de pulso de electroporación dada. La perfusión hace más homogénea la distribución de campo eléctrico nivelando / equilibrando la conductividad del tejido en el área diana. Ventajosamente, reducir la corriente eléctrica total suministrada para una tensión de pulso de electroporación dada puede permitir suministrar tensiones mayores a la zona de tratamiento, aumentando así el volumen de ablación del tratamiento IRE usando solamente una sonda bipolar de vástago único.

[00117] Aunque a menudo una corriente eléctrica inestable y una formación de arco entre electrodos se correlacionan, son de hecho dos modos diferentes por los cuales un generador IRE o sistema puede fallar durante un tratamiento, acarreando una reducción total en la tensión suministrada al tejido, traduciéndose así en un procedimiento de tratamiento incompleto o fallido. La perfusión de los electrodos

puede abordar una corriente eléctrica inestable y una formación de arco entre los electrodos, permitiendo en esa forma un aumento total en las tensiones que pueden suministrarse a la zona de tratamiento. Se ha descubierto y se describe con más detalle a continuación que la perfusión de una sonda bipolar usando perfusado a temperatura ambiente o temperatura de la sala puede incrementar la estabilidad general de la corriente eléctrica de pulso y reducir picos repentinos de sobretensión (*sudden spikes*) en la corriente, disminuyendo así el potencial de la formación de arco entre los electrodos. Más aún, se ha descubierto que la perfusión haciendo circular internamente perfusado a temperatura ambiente dentro de la sonda bipolar reduce la temperatura en las porciones más calientes de cada electrodo y adyacentes al tejido en la zona de tratamiento, con el resultado de una reducción de inflexiones súbitas y formación de arco entre los electrodos. Por lo tanto, la perfusión de una sonda bipolar de vástago único puede exhibir una reducción en la temperatura de tejido global y las temperaturas máximas, disminuyendo dramáticamente el grado de daño térmico, incluida la variedad de daño térmico que amenaza de morbilidad (*morbidity*) a las estructuras sensibles en la zona de tratamiento, y alcanzar al mismo tiempo una electroporación irreversible clínicamente significativa de las células.

[00118] Este sistema puede brindar la posibilidad de controlar y alterar la temperatura del perfusado en tiempo real durante el procedimiento, o usar un perfusado a temperatura ambiente que no requiera algún control activo de temperatura. Se han realizado múltiples estudios usando este sistema para determinar el efecto de un perfusado a diferentes temperaturas y el impacto que tendría en alcanzar la meta deseada de permitir una distribución de campo eléctrico más grande y volúmenes afectados. Como se describirá más adelante, el método de usar este sistema se ensayó con perfusión que se enfrió o refrigeró continuamente, a temperatura ambiente, y se mantuvo igualmente a temperatura corporal.

[00119] En un primer estudio experimental, un electrodo bipolar perfundido, similar a la sonda ya descrita, de dimensiones de 10mm x 7mm x 10mm (energizada, separación aislante, energizada) se insertó en una papa o un hígado a

temperatura ambiente. Se perfundieron tres soluciones a temperatura para determinar los posibles efectos de la perfusión: perfusado enfriado (8°C), perfusado a temperatura ambiente (21°C), y perfusado a temperatura corporal (37°C). Las tres sondas perfundidas y con temperatura controlada se compararon con una sonda no perfundida, tal como se dispone en el comercio. El perfusado era una solución de NaCl al 0.9% la cual se utilizó como el perfusado. Una opción de configuración de perfusión máxima se usó en una bomba peristáltica para alimentar perfusado a la sonda durante la administración de pulsos. Las tensiones aplicadas a los electrodos se variaron para determinar la tensión máxima permisible para cada perfusado sin formación de arco.

[00120] Las sondas con temperatura controlada mostraron temperaturas máximas equivalentes a su respectiva temperatura del perfusado tanto en una papa como en un hígado, sugiriendo que la velocidad de perfusión y el fluido de perfusado era suficiente para mantener el electrodo en la temperatura diana en toda la duración del procedimiento. En la papa, la temperatura máxima alcanzó la temperatura ambiente, dando a entender que no se usó perfusado; la sonda sin perfusión alcanzó 62°C, a pesar de que comenzó con una temperatura inicial de temperatura ambiente (aumento de aproximadamente 40°C). En el hígado, la temperatura máxima alcanzada del electrodo ambiente fue 65°C, arrojando un incremento de ~35°C por encima de su valor inicial del tejido.

[00121] En la papa, se aplicaron 2000 V. La sonda perfundida a temperatura corporal y la sonda no perfundida mostraron tendencias equivalentes de aumento en la corriente eléctrica, mientras que la sonda a temperatura ambiente y la sonda enfriada mostraron reducciones en la corriente eléctrica de 10% y 20%, respectivamente. En el hígado, todas las tres sondas perfundidas y con temperatura controlada mostraron menos corriente eléctrica suministrada durante el procedimiento, comparadas con la sonda no perfundida, con reducciones máximas en la corriente de 47% para la sonda perfundida a temperatura corporal, 52% para la sonda a temperatura ambiente, y 65% para la sonda perfundida a temperatura enfriada, comparada con la sonda no perfundida.

[00122] Todas las tres sondas perfundidas y con temperatura controlada mostraron una menor probabilidad de formación de arco eléctrico, comparadas con la sonda no perfundida. En la papa, el número promedio de acontecimientos de formación de arco en toda la duración del pulso fue < 1 para todas las tres sondas enfriadas y con temperatura controlada, mientras que fue de 3,75 para la sonda no perfundida. En el hígado, los arcos solo se notaron en la sonda no perfundida (promedio 3,5) y la sonda con perfusado enfriado (promedio 1,5), sugiriendo que un perfusado a temperatura corporal y/o a temperatura ambiente puede ser más estable en prevenir los arcos en el tejido, incluso si se detecta que su corriente eléctrica es más elevada.

[00123] En la papa, aparentemente no hubo una correlación significativa entre el tamaño de la zona de ablación y la temperatura del perfusado, o relativa a la sonda no perfundida. Esto sugeriría que los cambios en perfusión pueden usarse sin un efecto sobre la zona de ablación. Como tendencias generales, el electrodo no perfundido tuvo el peor desempeño (lesión mínima), mientras que la sonda perfundida a temperatura corporal mostró el área de ablación máxima.

[00124] Este primer estudio experimental halló que todas las tres sondas perfundidas y con temperatura controlada redujeron significativamente el número de arcos y las temperaturas máximas alcanzadas en los tejidos, comparadas con una sonda no perfundida. A continuación, se incluye una tabla que resume los resultados del primer estudio experimental.

[00125] **Tabla 1:** Comparación de una Sonda de Perfusión, con Temperatura Controlada, con una Sonda no Perfundida.

Tipo de perfusado	Temp. máx. (superficie del electrodo)	% de reducción de corriente (hígado) relativa a la no perfundida	Número promedio de arcos (hígado)
Ninguno (no perfundida)	65°C	—	3,5

Enfriado 8°C	8°C	65%	1,5
Temperatura ambiente 21°C	21°C	52%	_____
Temperatura corporal 37°C	37°C	47%	_____

[00126] En un segundo estudio experimental, los efectos del perfusado enfriado, que tenía una temperatura de aproximadamente 10°C, se compararon adicionalmente con un sistema que carecía de perfusado.

Se variaron las tensiones aplicadas a los electrodos para determinar la tensión máxima permisible para perfusado vs. no perfusado. Debe tenerse en cuenta que todas las simulaciones utilizan conductividad dinámica en el sentido de que la conductividad está variando como resultado de una temperatura cada vez mayor. No obstante, la terminología empleada aquí delimitará entre simulaciones de conductividad estática y dinámica basándose en si se incluye en el modelo un aumento en la conductividad basada en electroporación, mientras que la temperatura siempre está considerada. Los resultados de este estudio se muestran en la siguiente Tabla 2.

[00127] **Tabla 2:** Perfusado Enfriado vs. No Perfusado.

Condición de conductividad	Enfriamiento	Corriente eléctrica	Volumen total E > 500 V/cm	Volumen total T > 50°C	Volumen total T > 70°C
Estática	Ninguno	44,68 A	10,64 cm ³	6,64 cm ³	2,66 cm ³
Estática	10°C	14,07 A	5,15 cm ³	0 cm ³	0 cm ³
Dinámica	Ninguno	89,1 A	14,8 cm ³	8,01 cm ³	3,80 cm ³
Dinámica	10°C	23,9 A	8,04 cm ³	0 cm ³	0 cm ³

[00128] Basándose en los datos contenidos en la Tabla 2, los datos de ensayo mostraron claramente que el electrodo no perfundido produce variaciones de temperatura muy elevadas en el tejido, con volúmenes de 6,64 cm³ y 2,66 cm³

alcanzando temperaturas superiores a 50 °C y 70 °C, respectivamente, para el modelo de conductividad estática, así como 8,01 cm³ y 3,80 cm³ para el modelo de conductividad dinámica. No obstante, hay un aumento de temperatura mucho menor para las sondas perfundidas usando un perfusado enfriado, sin ningún volumen de tejido alcanzando temperaturas por encima de estos umbrales en absoluto. Esto sugiere que el perfusado enfriado produciría un daño mínimo o ningún daño térmico. El uso de perfusado enfriado mostró reducir la corriente eléctrica en 69% y 73% para las simulaciones de conductividad estática y dinámica, respectivamente. Esto indica que pulsos eléctricos de tensión significativamente más alta pueden usarse permaneciendo al mismo tiempo por debajo del umbral de 50A para generadores disponibles en el comercio cuando perfusado enfriado se incorpora en el sistema.

[00129] Aunque el perfusado enfriado reduce la corriente eléctrica y las temperaturas a las que está expuesto el tejido, afecta también la conductividad y, en consecuencia, la distribución del campo eléctrico a través del tejido. Para las condiciones examinadas, la zona de ablación predicha disminuye en 52% y 46% para las condiciones de simulación estática y dinámica, respectivamente, con el efecto predominante ocurriendo en el diámetro de la zona de ablación más bien que en su longitud.

[00130] El uso de perfusado enfriado junto con el sistema ya descrito puede permitir probablemente que se empleen tensiones más elevadas reduciendo la corriente eléctrica y el grado del daño térmico no planeado al tejido que rodea inmediatamente los electrodos. No obstante, para la misma tensión, la zona de ablación puede ser más pequeña y menos esférica (para ciertas modalidades de electrodos). Por consiguiente, es deseable que la presente invención optimice el balance entre los beneficios sobre el comportamiento eléctrico, minimizando al mismo tiempo la magnitud del volumen de ablación reducida y minimizando la posibilidad de la formación de arco. Si este balance puede alcanzarse, el uso de perfusado con el presente sistema permitiría conseguir ablaciones más amplias, con un suministro de energía más consistente y confiable, que se pueda aplicar más fácilmente en forma repetida a través de numerosos escenarios clínicos.

[00131] En un tercer estudio experimental, se examinó adicionalmente el uso de perfusado a temperatura corporal. Se empleó una sonda bipolar perfundida, similar a la sonda ya descrita, con las dimensiones de 10x7x10 mm (energizada, separación aislante, energizada). Se realizaron un total de 19 ablaciones en músculo e hígado para determinar el efecto de algoritmos de enfriamiento activo variables sobre los resultados del procedimiento. Durante este ensayo *in vivo*, el perfusado a temperatura corporal tuvo como resultado un tamaño de ablación clínicamente aceptable y utilizó menos energía que el perfusado enfriado. El uso de perfusado a temperatura corporal (durante el suministro, o activado cuando $T > 50^{\circ}\text{C}$) se tradujo en el diámetro máximo de la zona de ablación, con 3,2 cm relativo a 3,0 cm para el perfusado a temperatura ambiente y 3,1 cm para perfusado enfriado continuamente. Adicionalmente, la corriente eléctrica máxima promedio para perfusado desencadenado a temperatura corporal fue 24 A, que es menor que los 33 A y los 26 A para electrodos enfriados y a temperatura ambiente, respectivamente. Más aún, la incidencia promedio de arcos hallados para el perfusado desencadenado a temperatura corporal fue 2,8, comparada con 6,5 para el perfusado a temperatura ambiente, y 4,8 para el perfusado enfriado. Estos datos sugieren que la circulación continua de perfusado a temperatura corporal y desencadenado idealmente a temperatura corporal puede tener como resultado una mayor confiabilidad por ser capaz de suministrar todo un protocolo de ablación sin exceder los límites de corriente eléctrica del generador de electroporación, al igual que una incidencia más baja de formación de arco, comparados con los sistemas no perfundidos. La inclusión del perfusado a temperatura corporal disminuyó notoriamente el volumen y la magnitud del daño térmico al tejido, preservando así mejor la modalidad de muerte celular no térmica única de la IRE.

[00132] El suministro continuo del perfusado a temperatura corporal puede proporcionar un régimen de enfriamiento menos intenso para alcanzar beneficios equivalentes sobre la estabilidad del pulso y corriente eléctrica reducida, facilitando simultáneamente un suministro de energía más confiable y tensiones aplicadas más altas, pero idealmente sin una redistribución significativa en la conductividad

eléctrica y el campo eléctrico, ofreciendo zonas de ablación más amplias. El uso de perfusado a temperatura corporal puede traducirse en menos formación de arco y mayor estabilidad del pulso que cuando se usa un perfusado enfriado, a pesar del enfriamiento adicional del perfusado enfriado.

[00133] Se condujo una simulación, creada con Comsol Multiphysics v3.5, para sustentar los hallazgos de estudios de laboratorio y con animales *in vivo*, es decir, un incremento notorio en la zona de ablación cuando se usó perfusado calentado o perfusado a temperatura ambiente, relativo al perfusado enfriado. Los resultados de esta simulación se muestran en Figuras 15 – 17. Es importante destacar que usando perfusado a temperatura enfriada, perfusado a temperatura ambiente y perfusado a temperatura corporal, todos ellos mostraron disminuciones notables en las corrientes eléctricas requeridas para conseguir volúmenes de ablación clínicamente aceptables, áreas térmicamente sospechosas, e incidencias de arco, comparados con sistemas no perfundidos. El objetivo de esta simulación era analizar la perfusión con temperaturas de perfusado variables, con el fin de determinar un punto/intervalo de cruce en donde los beneficios de corrientes reducidas y daño térmico se maximizan, manteniendo al mismo tiempo el volumen de exposición de la región afectada en un nivel clínicamente aceptable. Se descubrió que las sondas no perfundidas o a temperatura ambiente tenían volúmenes de exposición térmica mucho mayores, comparados con la totalidad de los perfusados con temperatura controlada, con volúmenes de exposición progresivamente menores, a medida que disminuía la temperatura del perfusado. El volumen de exposición térmica se define como aquella porción del volumen de tejido ablacionado total sometido a temperaturas de 50°C o mayores. Las temperaturas alcanzaron 70°C, lo cual es relevante para el daño al colágeno, en más de 0,1 cm³ de tejido perfundido a 50° C o en condiciones ambiente. El volumen de la exposición térmica a 70°C fue menor que 0,1 cm³ para todas las demás temperaturas del perfusado, mostrando que todas deben ser insignificantes en crear daño térmico del tejido. Incluso con perfusión a 50°C, el volumen de exposición es únicamente 0,158 cm³, el cual es aún menor que 1/10 del de la medición de 1,76 cm³ de la sonda ambiente, como se observa en Fig. 15. Por consiguiente, cualquier temperatura de perfusión en o por debajo de 50°C

debe ser apropiada para mantener insignificante el daño térmico al tejido. La escala del volumen de exposición varió, de manera que hay un cruce (*crossover*) entre un umbral de 500 V/cm y la corriente eléctrica en su escala de 0 - 40 A, como se observa en Fig. 17. Este punto de cruce, en el que los beneficios a corrientes reducidas y el daño térmico se maximizan, manteniendo al mismo tiempo el volumen de exposición de la región afectada en un nivel clínicamente aceptable, ha mostrado ocurrir entre temperaturas del perfusado de 30-35°C. Por lo tanto, el balance óptimo de ganancia en el tamaño de ablación con corriente eléctrica reducida ocurre en el intervalo de temperatura del perfusado de hasta 35°C. Notablemente el volumen de ablación se incrementa con la temperatura del perfusado y, en consecuencia, debe emplearse la temperatura máxima del perfusado, con un tope (*a cap*) puesto cuando el daño térmico y la corriente eléctrica se elevan demasiado. Esto ocurre en última instancia con la tasa de crecimiento de la sonda en condiciones ambiente de la corriente eléctrica y todos los volúmenes afectados térmicamente crecen a una tasa más rápida que el volumen de exposición de campo eléctrico y diámetro mínimo, y tienen que permanecer dentro de límites razonables y prácticos (implementados clínicamente en la actualidad). Por lo tanto, en un intervalo de temperatura de 5-60°C, se ha descubierto que aparentemente 20-50°C serían un punto relativamente ideal para aumentar el tamaño de ablación tanto como sea posible, disminuyendo al mismo tiempo la formación de arco y el daño térmico. Prácticamente, sin embargo, 30-40°C parecerían también razonables con un beneficio notable aún presente. Esto puede ser más práctico, ya que muchos hospitales cuentan con equipo que aumentará la temperatura del fluido en ese intervalo. Para temperaturas del perfusado menores que 20°C, el diámetro mínimo se reduce en más del 20%.

[00134] El método de emplear este sistema incluye también el uso de un conjunto específico de parámetros de tratamiento con pulsos IRE. Los parámetros de pulsos tradicionales pueden incluir aplicar entre 70 - 100 pulsos entre cada par de electrodos, y luego alternar entre los distintos pares, si se ha insertado más de 1 par. Por ejemplo, estos parámetros de pulsos pueden incluir proporcionar múltiples trenes (o conjuntos) de 70 pulsos entre cada par de sondas monopolares, con 1500V/cm de separación, y cada pulso teniendo hasta 100 microsegundos de

duración. Adicionalmente, es común sincronizar la administración de los pulsos con un dispositivo ECG, como se describe con más detalle en la Patente de los Estados Unidos 8,903,488, presentada el 28 de mayo de 2009, titulada SISTEMA Y MÉTODO PARA SINCRONIZAR EL SUMINISTRO DE ENERGÍA AL RITMO CARDÍACO, la cual se incorpora aquí por referencia.

[00135] Actualmente existe un problema en el arte para los parámetros de pulsos tradicionales para tratamiento IRE, ya que parámetros de pulsos pueden llevar a un aumento en la temperatura adyacente a los electrodos y/o a un incremento en la formación de arco potencial, lo cual puede acarrear una falla del sistema. Los parámetros de pulsos modulados o alternados de esta invención tienen como finalidad reducir una subida de temperatura potencialmente peligrosa o problemática adyacente a los electrodos y reducir el potencial de la formación de arco.

[00136] Los parámetros específicos de pulsos que se van a emplear con el sistema ya descrito tienen como finalidad modular o controlar los parámetros específicos de pulsos, reduciendo así el número de pulsos, y/o incrementar los retardos entre pulsos durante el tratamiento. Por ejemplo, la administración modulada de pulsos puede añadir pausas deliberadas o retardos entre pulsos para permitir la normalización de los efectos de edema o escaras de tejido, electrólisis, disolución de gases, y/o el rebalanceo iónico. El método puede brindar a un usuario la capacidad de seleccionar los parámetros de pulsos predeterminados, alterar los presentes parámetros de pulsos, o facilitar la personalización de los parámetros de pulsos. La ventaja de modular los parámetros de pulsos será aumentar el volumen de ablación, mejorar la respuesta del tumor, disminuir las temperaturas mitigadoras de la IRE, permitir la deposición del tejido (*tissue settling*), y monitorear o ajustar los parámetros de pulsos en tiempo real durante el procedimiento.

[00137] La administración de pulsos modulados puede extender la duración en la que una célula permanece permeabilizada. Incrementar la permeabilidad de una célula reduce la capacidad de la membrana celular de mantener una barrera física

entre el contenido intracelular y el ambiente circundante. Regiones de tejido que experimentan campos eléctricos sub-letales sufrirán alteración de los poros. La administración de pulsos modulados posibilita las ventajas de mantener la poración de la célula durante un período más prolongado para re-acometer (*to re-insult*), sin costoso tiempo procedimental adicional. Los efectos de la administración de pulsos modulados pueden incluir, pero no se limitan a: (i) el tejido tiene la oportunidad de regresar a las temperaturas y las conductividades eléctricas iniciales antes de experimentar pulsos adicionales; (2) respuestas fisiológicas secundarias, tales como edemas, tienen la oportunidad de ocurrir y distribuirse por todo el tejido; (3) administración mejorada de pulsos sin formación de arco o aumentar el potencial de la formación de arco; y (4) extensión de los períodos de estrés celular para aumentar el efecto letal de los pulsos que se están administrando.

[00138] Con referencia a Fig. 18, en una modalidad, el algoritmo de sincronismo de los parámetros de pulsos modulados (*modulated pulse parameter timing algorithm*) que se va a usar con este sistema incluye un total de 400 pulsos que se están administrando al paciente. El algoritmo comprende un primer tren de pulsos conformado por cinco pulsos individuales. La tensión de cada pulso puede ser hasta 3.000V. La anchura del pulso puede ser hasta 100 μ sec, con un retardo entre pulsos dependiente del ritmo cardíaco del paciente, pero típicamente entre 0,5 y 3,0 segundos. El primer tren de pulsos es de una primera polaridad, la cual puede ser positiva o negativa. El segundo tren de pulsos seguirá al primer tren de pulsos, luego de un retardo entre trenes de hasta 2 segundos. La polaridad del segundo tren de pulsos puede ser de una segunda polaridad y, en esta modalidad, la segunda polaridad será la opuesta de la primera polaridad. Por ejemplo, si la primera polaridad del primer tren es positiva, entonces la segunda polaridad del segundo tren será negativa. Los trenes primero y segundo combinados equivalen a una primera fila de pulsos. Hay un retardo entre filas de hasta 10 segundos. Luego del retardo entre filas, la segunda fila comenzará con un tercer tren de cinco pulsos individuales. El tercer tren de pulsos tendrá una tercera polaridad y, en esta modalidad, la tercera polaridad es la misma que la primera polaridad del primer tren. El algoritmo corre durante un total de 400 pulsos, lo cual equivale a 40 filas totales, y 80 trenes totales,

con 40 trenes en la primera polaridad y 40 trenes en la segunda polaridad.

[00139] Parámetros de pulsos alternados o modulados pueden mantener más calentamiento residual a bajas temperaturas ($<43^{\circ}\text{C}$), pero reducen significativamente el volumen expuesto a temperaturas mayores, como se muestra en la siguiente Tabla 3.

[00140] **Tabla 3:** Efectos de parámetros de pulsos modulados sobre el calentamiento residual.

Simulación	Número de pulsos	Volumen T > 43 C	Volumen T > 48 C	Volumen T > 53 C	Volumen T > 58 C	Volumen T > 63 C
Pulsos continuos	80	4,54 cm	0,78 cm	0,34 cm	0,145 cm	0,027 cm
Pulsos alternados	80	5,28 cm	0,53 cm	0,213 cm	0,061 cm	0,002 cm
Pulsos continuos	100	5,07 cm	0,89 cm	0,40 cm	0,17 cm	0,040 cm
Pulsos alternados	100	6,15 cm	0,58 cm	0,23 cm	0,07 cm	0,0025 cm

[00141] Se condujo un experimento *in vivo* para para comprobar los parámetros de pulso IRE bipolar óptimos a usar con un sistema perfundido, como se describe más arriba. Los pulsos alternados (*cycled pulses*) incluyen un retardo como se discute más adelante, mientras que los pulsos continuos no contienen tal retardo.

[00142] Se efectuó IRE bipolar con un solo electrodo en 28 hígados de cerdo *in vivo* (total de 78 ablaciones). En primer lugar, se estudiaron los efectos de la tensión (2.700-3.000 V), el número de pulsos, el número de ciclos repetidos (1-6), y la anchura del pulso (*pulse width*) (70-100 μsec). A continuación, se alteró la conductividad eléctrica por la introducción de fluidos hipertónicos e hipotónicos en el tejido usando un sistema de perfusión abierta. Finalmente, se evaluaron los efectos de la estabilización térmica usando un sistema de perfusión cerrada. Se evaluó el efecto del tratamiento 2-3 horas post-IRE. Se compararon las dimensiones y se sometieron a análisis estadístico.

[00143] Los resultados del estudio demostraron que, modificando los múltiples parámetros IRE, se puede alcanzar un estándar de comparación (*benchmark*) clínicamente relevante de ablación de tejido con un eje corto de 3 cm con una sonda bipolar única. Para obtener este resultado, el estudio administró los pulsos IRE durante múltiples ciclos de aplicación y acoplado la administración de los pulsos con conductividad eléctrica que alteraba el tejido, introduciendo sistemáticamente una infusión de solución hipotónica o perfundiendo internamente la sonda de electrodo con perfusado, todas las cuales están diseñadas para aumentar los máximos de tensión y las longitudes de pulso al máximo posible, sin inducir sobrecorriente o los problemas de formación de arco eléctrico.

[00144] En primer lugar, el estudio examinó la manipulación de pulsos IRE sin ningún tipo de perfusado. El estudio demostró que múltiples ciclos de pulsos incrementaron el diámetro de la ablación a 2,9 cm. No obstante, se observó para la configuración bipolar que este conjunto de parámetros incrementó la inestabilidad del sistema. Específicamente, se observa un número mucho más grande de sobrepulsos eléctricos (*electrical pulse spikes*), lo cual se atribuyó a una mayor formación de arco eléctrico causada por los campos eléctricos encontrados más elevados. Por lo demás, se demostró que los parámetros de pulsos podrían tener como resultado un mejoramiento del efecto de ablación. Varias de las modificaciones de tejido experimentadas se tradujeron en una frecuencia cada vez mayor de una intensa formación de arco y apagado prematuro del generador. Particularmente, el estudio incrementó la longitud de los pulsos IRE por encima de los 70 μ sec a 100 μ sec recomendados. Si bien esta modificación no se tradujo en un aumento en el diámetro de eje corto del efecto de ablación de 2,6 cm a 2,9 cm, se acompañó por crecientes sobrepulsos eléctricos al final del pulso IRE. Aunque, en un intento por eliminar la acumulación de calor y gas que rodean el electrodo aumentando en tiempo entre ciclos de aplicación de IRE desde 50 a 100 segundos, esto solo no pudo eliminar la inestabilidad eléctrica. El resumen de estos resultados se muestra en la siguiente Tabla 4:

[00145] **Tabla 4:** Ciclos múltiples de repetición con exposición de la punta del electrodo de 7 mm / 8 mm de aislamiento / 7 mm de exposición de la punta:

Intervalo de tensión (V)	Número de pulsos	Longitud del pulso (μsec)	Duración del pulso de retardo (s)	# de ensayos	Caída del sistema %	Duración del tratamiento (min.)	Ancho del tratamiento (cm)	Longitud de tratamiento (cm)
2.700 V	90	70	50	5	0	13,2 ± 3,8	2,6 ± 0,3	4,5 ± 0,4
2.700 V	50	100-70*	100	10	40	19,2 ± 3,6	2,4 ± 0,1	4,6 ± 0,2
3.000 V	50	100-70*	100	10	50	18,4 ± 3,3	2,9 ± 0,1	5,0 ± 0,4

* inicia con 100 μsec y se reduce gradualmente a 70 μsec para evitar la formación de arco y la caída del sistema

[00146] Posteriormente, el estudio alcanzó y tuvo éxito en aumentar la estabilidad del sistema infundiendo agua destilada hipotónica durante la aplicación de IRE. Este cambio en la conductividad eléctrica y la estabilidad creciente del sistema, sin formación de arco o caídas. Aún así, hubo una disminución en el tamaño de ablación, fracasando así en cumplir un objetivo primario de crear zonas de tratamiento amplias. Para explicar estos efectos opuestos, se planteó la hipótesis de que la perfusión de fluido en el tejido desprende (*flushes out*) microburbujas creadas por el campo eléctrico de intensidad elevada. El resumen de estos resultados se muestra en las siguientes Tabla 5 y Tabla 6:

[00147] **Tabla 5:** Resumen de los tamaños de ablación para concentración alta (100%) y baja (10-25%) de infusión de solución salina en el tejido circundante del electrodo que tiene una punta expuesta 5-15 mm y aislamiento 5-8 mm:

Tipo de fluido	Tensión (V)	# de pulsos	Longitud del pulso (μsec)	N=	Caída del sistema %	Rondas completadas	Duración del tratamiento (min)	Ancho (cm)	Longitud (cm)
100% solución salina normal	2.700 3.000	50	100	3	100	1	7,0 ± 0,1	2,2 ± 0,2	4,6 ± 0,1

10-25% solución salina normal	3.000	50	100	3	66	2	11,3 ± 0,3	2,2 ± 0,2	4,7 ± 0,3
--	-------	----	-----	---	----	---	------------	-----------	-----------

[00148] **Tabla 6:** Resultados de tamaños de ablación para infusión de agua destilada (“DW” – *distilled water*), comparando flujo constante vs. infusión limitada en tejido circundante del electrodo con una punta expuesta 5-15 mm y aislamiento 5-8 mm:

Tipo de fluido	Tensión (V)	# de pulsos	Longitud del pulso (μsec)	N=	Corriente alta%	Caída del sistema %	Duración del tratamiento (min)	Ancho (cm)	Longitud (cm)
DW flujo constante *	2.700 - 3.000	50	100	3	0	0	11,4 ± 3,4	2,3 ± 0,1	3,8 ± 1,1
DW flujo constante *	2.700-3.000	50	100	8	0	0	12,7 ± 2,3	2,7 ± 0,2	5,0 ± 0,1
DW flujo alterno * *	2.700-3.000	50	100	4	75	25	13,1 ± 1,1	3,1 ± 0,3	5,1 ± 0,5
DW flujo alterno***	2.700-3.000	50	100	12	66,7	50	12,8 ± 0,2	3,1 ± 0,3	5,3 ± 0,6

*5 mm exposición y aislamiento

** se desencadenó un estallido audible

*** solo mientras estuvo activo durante los últimos 4 conjuntos

[00149] Finalmente, el estudio sometió a ensayo un diseño de sonda de electrodo perfundido internamente que reduciría el aumento inherente en la conductividad eléctrica del tejido mitigando el calentamiento del tejido en la interfase tejido-electrodo. Ciertamente esta estrategia tuvo el efecto deseado de permitir la aplicación IRE estable de suficiente duración e intensidad para producir confiablemente un efecto del tratamiento de diámetro de eje corto de 3 cm. El estudio encontró que los mejores resultados se observaron cuando se estabilizaron

las propiedades del tejido con un perfusado más caliente. A diferencia de las técnicas de ablación térmica conocidas, tal como ablación con RF o microondas, en las que temperaturas de perfusado más frías se traducen en mejores resultados clínicos, este estudio descubrió que la perfusión interna de la sonda usando perfusado a temperatura corporal tuvo como resultado zonas de tratamiento más amplias, clínicamente aceptables. Esto probablemente se deriva de un balance óptimo entre mitigar la formación de microtúbulos y/o un aumento excesivo de la conductividad eléctrica del tejido para reducir la probabilidad de formación de arco, pero no en la magnitud en que altera en forma pronunciada la distribución del campo eléctrico para disminuir una de las dimensiones de la ablación. Esto se debe posiblemente a la redistribución en conductividad eléctrica y, en consecuencia, la distribución de campo eléctrico letal cuando el tejido más cerca del electrodo se 'enfria excesivamente'. Por lo tanto, aparentemente ocurren resultados óptimos cuando la perfusión es suficiente para controlar el aumento en la conductividad eléctrica lo suficiente para eliminar la formación de arco eléctrico, pero no tanto que altere dramáticamente la distribución del campo eléctrico y la zona de tratamiento. Por consiguiente, este estudio confirmó una diferencia clave entre IRE y las modalidades de ablación térmicamente dependientes en que una sonda de electrodo, que se perfunde internamente con perfusado caliente, tratará volúmenes diana significativos, sin inducir desnaturalización de proteínas debida al aumento de la temperatura. El resumen de estos resultados se muestra en la siguiente Tabla 7:

[00150] Tabla 7: Resultados del tamaño de ablación para perfusión cerrada, comparando agua destilada a 4-10°C vs. 37°C vs. no fluido.

Tipo de fluido	Tensión (V)	Duración del tratamiento (min)	N=	Caída del sistema %	Ancho de la ablación (cm)	Longitud de la ablación (cm)
DW enfriada (4-10°C)	2.700-3.000	18-23	4	0	2,3 ± 0,1	%
DW caliente (37°C)	2.700-3.000	18 -23	4	0	3,1 ± 0,1	4,5 ± 1,3
No fluido	2.700-3.000	18-20	3	66	3,0 ± 0,1	5,0

* sistema caído, y este punto de datos no se registró

[00151] Aplicar 3.000 V a 70µsec para un ciclo individual de 90 pulsos arrojó $3,8 \pm 0,4 \times 2,0 \pm 0,3$ cm de ablación. Aplicar 6 ciclos de energía aumentó la ablación a $4,5 \pm 0,4 \times 2,6 \pm 0,3$ cm ($p < 0,001$). Incrementar además las longitudes del pulso a 100µsec (6 ciclos) aumentó aún más la ablación a $5,0 \pm 0,4 \times 2,9 \pm 0,3$ cm ($p < 0,001$), pero tuvo como resultado picos de sobretensión eléctricos (*electric spikes*) y caídas del sistema en 40-50% de los casos. Aumentar la conductividad eléctrica del tejido mediante instilación de solución hipertónica en los tejidos circundantes incrementó la frecuencia de las caídas del generador, mientras que la instilación continua de agua destilada eliminó este fenómeno de formación de arco, pero redujo la ablación a $2,3 \pm 0,1$ cm. La instilación controlada de agua destilada cuando se sospechaba la formación de arco eléctrico (usando un estallido audible como disparador) produjo ablaciones de $5,3 \pm 0,6 \times 3,1 \pm 0,3$ cm sin caídas. Finalmente, se logró una ablación de eje corto de $3,1 \pm 0,1$ cm sin caídas del sistema con perfusión interna de la sonda de electrodo a 37°C vs. $2,3 \pm 0,1$ cm con perfusión a 4-10°C sin caídas del sistema ($p < 0,001$). Este estudio confirma la utilidad potencial de usar un paradigma de tratamiento IRE basado en una configuración de electrodo bipolar de aplicador único. Muy notablemente, se demostró que, modificando múltiples parámetros IRE, se puede alcanzar un estándar de referencia clínicamente relevante de ablación de tejido de eje corto de 3 cm con la inserción de una sonda de electrodo único. Los paradigmas IRE para posibilitarlo incluyen administrar los pulsos durante múltiples ciclos de aplicación y acoplar la administración de pulsos con la alteración de la conductividad eléctrica del tejido introduciendo sistemáticamente una infusión de solución hipotónica o perfundiendo internamente el electrodo con perfusado a temperatura corporal, todos los cuales se diseñan para permitir incrementar la tensión y la longitud de los pulsos al máximo posible, sin inducir sobrecorriente o los problemas de formación de arco eléctrico.

[00152] El método de este sistema puede incluir además el uso de un sistema de monitoreo del tratamiento para personalizar los parámetros de pulsos en tiempo real durante un tratamiento. La intención es monitorear los efectos de los pulsos que se están administrando para garantizar que los parámetros sean lo suficientemente fuertes para obtener tamaños de ablación deseados, pero

permanecer también por debajo de umbrales claves que incluirán exceder 50 A (causar formación de arco) o elevar la temperatura que rodea los electrodos por encima de 43°C. Este dispositivo puede usarse para tratar una amplia variedad de tipos de tejido y parámetros de tejido.

[00153] Ejemplos de estadísticas a medirse pueden incluir, pero sin limitarse a, baja corriente la cual indicaría energía insuficiente y que puede ser necesario aumentar la tensión; corriente alta que indicaría que el usuario puede bajar la tensión si la corriente se está acercando a 50 A; deriva de corriente más alta (*current drifting higher*), la cual es un precursor de la formación de arco e indicará al usuario bajar la tensión para evitar arcos indeseados, una corriente inestable que se indica por formas de onda que forman picos cerca del final del tren; alertar al usuario para que prolongue el pulso o reduzca la tensión; o ablación satisfactoria que se da cuando se identifica un par particular de electrodos como alcanzando una ablación satisfactoria y que el par puede retirarse del protocolo, eliminando así pulsos redundantes y ahorrando tiempo.

[00154] El método de un sistema de monitoreo de tratamiento puede incluir un monitoreo intra-procedimiento que contribuirá a ayudar al usuario a aplicar parámetros de pulsos ideales para mantener una administración completa y efectiva cuando se tratan diferentes tipos de tejido, así como de principio a fin del procedimiento IRE a medida que cambian los parámetros de tejido. Ejemplos de sistemas de monitoreo intra-procedimiento incluyen el uso de una sonda de efecto Hall para proporcionar datos de corriente eléctrica en tiempo real y pueden usarse para guiar e informar decisiones de procedimientos y parámetros. Otra modalidad sería rastrear una mayor resolución entendiendo que el procedimiento puede llevarse a cabo descomponiendo los protocolos de pulsos para administrar pulsos en cantidades más pequeñas (tales como 10 - 40 pulsos por tren en lugar de 70 - 100 pulsos/tren) a la vez. Pueden tomarse decisiones por el usuario para ajustar los parámetros de pulsos antes de proceder con la siguiente secuencia de pulsos.

[00155] Con referencia ahora a Fig. 19, se explicarán en detalle los pasos

para el método de usar el sistema. El primer lugar, el usuario puede cebar el sistema de perfusión **200** y conectar los tubos de perfusión, la bomba de perfusión y cualesquiera otros componentes de perfusión que puedan requerirse. El usuario puede entonces activar el dispositivo de suministro de energía IRE **202** poniendo en marcha los distintos componentes del sistema. Luego de conectar la sonda al generador, el usuario puede insertar la sonda en el sitio de tratamiento **204**, usando opcionalmente el sistema de captación de imágenes como orientación. La GUI puede pedirle entonces al usuario que fije parámetros de pulsos específicos **206**, los cuales pueden incluir, pero sin limitarse a, el tipo de tejido que se va a tratar y la zona de ablación deseada. Basándose en los parámetros de pulsos seleccionados, el controlador calculará automáticamente los parámetros requeridos para obtener las opciones de configuración deseadas. A continuación, la GUI puede pedirle al usuario que seleccione si se va a utilizar el cardiosincronizador (*cardio sync*) **208**. En caso afirmativo **210**, el dispositivo cardiosincronizador **214** generará primeramente una señal de sincronización **216**, luego recibirá una señal de sincronización **218**, enviará información a la GUI **220** y, a renglón seguido, enviará la señal a suministro de energía de tratamiento **222**. Alternativamente, puede enviarse un pulso de prueba para determinar si los parámetros de pulsos son satisfactorios. Si no se va a emplear un cardiosincronizador **212**, o después de que el dispositivo cardiosincronizador **214** haya enviado la señal a suministro de energía de tratamiento **222**, pueden aplicarse pulsos de energía IRE al paciente **224**. En ciertas modalidades de este método, puede ser posible el monitoreo intra-procedimiento del potencial de formación de arco **226**. Si se realiza tal monitoreo **230**, el sistema puede monitorear parámetros para determinar si es probable que ocurra un arco **232** y, si lo es **234**, la GUI puede dispararse entonces para regresar y exigirle al usuario restablecer (*to reset*) los parámetros de pulsos **206**. Por el contrario, si no se está realizando un monitoreo intra-procedimiento **228** o si no es probable la formación de arco **236**, entonces el método puede facilitar opcionalmente una serie de pasos incluyendo, pero sin limitarse a, confirmación del punto final del tratamiento **238**, revisión de las opciones de configuración de la administración de pulsos **240**, y/o rastrear la ablación **242**. Por último, el procedimiento terminará **244** y el método se habrá completado.

[00156] Este dispositivo y el método de uso están previstos para emplearse en varios tipos de tejido. La inserción de la sonda **2** puede ser percutánea, laparoscópica, endoscópica, así como a través de los orificios naturales, incluyendo inserciones relacionadas con cirugía endoscópica transluminal de orificio. Un experto en la materia reconocerá que pueden tratarse también otros tipos de tejido, incluyendo, pero sin limitarse a, tejido digestivo, esquelético, muscular, nervioso, endocrino, circulatorio, reproductor, vascular, integumentario, linfático, adiposo, urinario y blando. La sonda de suministro de energía **2** puede ser apropiada para el tratamiento de enfermedades para diferentes tejidos, volúmenes, tamaños y localizaciones, incluyendo volúmenes de tejido de tamaño pequeño a medio, y volúmenes de tejido que están en estrecha proximidad a otras estructuras no diana, tales como, pero sin limitarse a, estructuras neuronales, estructuras vasculares, estructuras ductales, y estructuras ricas en colágeno. Ejemplos no limitantes de masas de tejido a las cuales son aplicables los dispositivos de la presente solicitud incluyen masas de tejido benignas tales como hiperplasia de próstata benigna (BPH - *benign prostate hyperplasia*) y fibroides uterinos, así como masas benignas y malignas tales como cánceres y tumores de varios tipos de tejido, incluyendo, pero sin limitarse a, mama, cerebro, próstata, útero, pulmón, hígado, riñón, cabeza/cuello, hueso, estómago, colon, y páncreas. El método puede usarse asimismo para direccionar (*to target*) individualmente o en combinación tejidos que sean benignos, malignos, cancerosos, neoplásicos, preneoplásicos, o tumorales.

[00157] Un ejemplo de tejido infectado que puede tratarse usando IRE y este sistema es hueso infectado, u osteomielitis. Las infecciones óseas pueden ser sumamente difíciles de tratar. Típicamente, las infecciones óseas pueden tratarse usando procedimientos quirúrgicos. El hueso puede abordarse por una variedad de procedimientos, tales como a través de la piel. Una vez el hueso se limpia quirúrgicamente, el (los) restante(s) defecto(s) se trata(n) con una gran dosis de antibióticos mediante un cemento óseo no reabsorbible para erradicar cualesquiera células bacterianas en el hueso y el torrente sanguíneo. Luego de esto, se requiere cirugía subsiguiente para la extracción y reemplazo con un injerto óseo o una mezcla absorbible de un sustituto óseo sintético. Luego de una limpieza y reemplazos

óseos, por lo general el hueso no es lo suficientemente fuerte para soportar peso. Las técnicas de regeneración ósea pueden incluir injerto o transporte óseo. A continuación, se administra tratamiento antibiótico a través de un catéter intravenoso. Estos procedimientos de tratamiento tienen las desventajas concomitantes ya mencionadas. En lugar de usar los procedimientos extensivos, dolorosos y costosos descritos anteriormente, este sistema puede usar IRE para tratar la infección ósea. En un aspecto, pueden seleccionarse parámetros de pulsos eléctricos suficientes, como ya se describió aquí, para electropermeabilizar irreversiblemente (*to irreversibly electroporate*) células infectadas que están presentes dentro del hueso o a lo largo del mismo. En un aspecto, la sonda bipolar única descrita aquí puede insertarse en un tejido diana que rodea un hueso infectado, y podrían seleccionarse parámetros de pulsos eléctricos, suficientes para electropermeabilizar irreversiblemente en forma apropiada una masa ósea infectada. En una modalidad, una capa exterior de hueso podría tratarse para extraer células infectadas. Cuando se electropermeabiliza irreversiblemente tejido infectado de un hueso, tal tejido óseo diana podría incluir músculo y/o vasos que podrían estar agudamente necrosados. No obstante, con el tiempo, las estructuras celulares y/o vasculares críticas podrían volver a crecer de manera que no ocurrirían consecuencias nocivas a largo plazo.