(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 616 178**

(51) Int. Cl.:
A61N 1/36 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.08.2005 PCT/GB2005/003289**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **09.03.2006 WO06024825**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.08.2005 E 05782764 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.11.2016 EP 1789130**

(54) Título: **Recuperación de disfagia mediante estimulación eléctrica**

(30) Prioridad:

28.08.2004 GB 0419238

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.06.2017

(73) Titular/es:

PHAGENESIS LIMITED (100.0%)
The Elms Courtyard
Bromesberrow, Ledbury, HR8 1RZ , GB

(72) Inventor/es:

HAMDY, SHAHEEN

(74) Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 616 178 T3

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

DESCRIPCIÓN

Recuperación de disfagia mediante estimulación eléctrica

La presente invención se relaciona con un aparato para facilitar la recuperación de disfagia.

La disfagia es la afección mediante la cual un paciente tiene dificultad de deglución o es incapaz de deglución. La disfagia puede ser provocada, por ejemplo, por apoplejía, enfermedades neurodegenerativas, tumores cerebrales o en algunos casos mediante otros trastornos de comorbilidad tal como trastornos respiratorios.

La deglución es una secuencia de eventos rígidamente ordenados que resultan en la propulsión del alimento desde la boca a través de la faringe y el esófago hasta el estómago. Al mismo tiempo, se inhibe la respiración y se evita que ingrese alimento en la tráquea. La deglución se puede iniciar voluntariamente, pero después de eso es casi completamente bajo control reflejo. El reflejo de deglución se inicia normalmente mediante impulsos sensores a partir de receptores táctiles (particularmente aquellos ubicados cerca de la abertura de la faringe) que se transmite en determinadas áreas en la médula. Las áreas de integración central para deglución se encuentran en la médula y puente de Varolio; se denominan colectivamente el centro de deglución. impulsos motrices viajan desde el centro de deglución hasta la musculatura de la faringe y el esófago superior a través de diversos nervios craneales. Este centro de deglución inferior en el tallo cerebral está bajo control regulador por los centros superiores en la corteza cerebral. Estas regiones o centros de deglución superiores controlan la iniciación voluntaria y modulación de la deglución.

La deglución ocurre en tres etapas. En la fase voluntaria u oral, el alimento se mueve hacia la parte posterior de la boca por la lengua, y se ve forzado a pasar a la faringe, en donde estimula los receptores táctiles que inician el reflejo de deglución.

En la etapa faríngea de deglución, el alimento pasa a través de la faringe mediante constricción de las paredes de la faringe, doblando hacia atrás la epiglotis y un movimiento hacia arriba y hacia delante de la laringe y la tráquea. Durante la etapa faríngea, la respiración se inhibe reflexivamente.

En la etapa esofágica de deglución, el alimento se mueve hacia abajo del esófago y dentro del estómago, ayudado por una o más ondas peristálticas.

Aunque la función principal de la deglución es la propulsión del alimento desde la boca dentro del estómago, la deglución también sirve como un reflejo protector para el tubo respiratorio superior, evitando que ingresen partículas indeseadas al tubo. Por ejemplo, la disfagia después de apoplejía puede ser un problema devastador, ya que se aumenta seis veces el riesgo de neumonía por aspiración.

En el pasado, se han utilizado una serie de tratamientos separados para ayudar a pacientes a volver a obtener reflejos de deglución adecuados.

Por ejemplo, algunos pacientes han experimentado tratamiento térmico de estimulación. En el tratamiento térmico de estimulación, la fosa amigdalina se estimula mediante una sonda o espejo frío, y el paciente cierra su boca e intenta deglutir.

Alternativamente, la solicitud de patente internacional No. WO97/15349 describe un método no invasivo para tratar disfagia y promover artificialmente la deglución mediante estímulos eléctricos. Se colocan selectivamente una pluralidad de electrodos en contacto eléctrico con la piel sobre el cuello, alrededor de la región faríngea del paciente, y se aplica una serie de pulsos eléctricos a los electrodos. Los pulsos eléctricos estimulan selectivamente los músculos ubicados cerca a los electrodos, para alterar beneficiosamente la función de deglución. La solicitud de patente describe cómo los pacientes tratados mediante estimulación eléctrica recuperan la capacidad de tragar a una velocidad mayor que aquellos pacientes tratados con estimulación térmica.

Otro documento (Neuron, volumen 34, paginas 831-840) describe un catéter intraluminal que tiene electrodos, que se insertan transoralmente o nasalmente, mediante el cual se aplica estimulación eléctrica a la faringe en diferentes frecuencias, intensidades, y duraciones.

Es un objetivo de las realizaciones de la presente invención proporcionar un dispositivo que facilite el proceso de recuperación de pacientes de disfagia. Es un objetivo de realizaciones particulares proporcionar un dispositivo que ayude a acelerar el proceso de recuperación.

De acuerdo con la invención, se proporciona un dispositivo para ayudar en la recuperación de la disfagia de acuerdo con la reivindicación 1.

El dispositivo permite el suministro de estimulación faríngea eléctrica intraluminal combinado con el mantenimiento de la nutrición y/o el suministro de productos químicos o farmacéuticos al paciente a través del sistema de suministro de alimentación (un catéter), los cuales mejoraran los procesos de recuperación. Adicionalmente, se puede incrementar la proporción de pacientes que recuperan la capacidad de deglutir, y/o el grado en el que se recupera la capacidad de deglución.

También se divulga un método para ayudar a la recuperación de la disfagia, que comprende: aplicar pulsos eléctricos capaces de inducir estimulación faríngea con electrodos ubicados sobre la superficie de un catéter, el catéter se inserta en el cuerpo de un paciente para la introducción de nutrientes al estómago de dicho paciente, y los electrodos se ubican en una posición adecuada para aplicar estimulación faríngea eléctrica.

Preferiblemente, el dispositivo comprende adicionalmente una unidad de suministro para suministro intraluminal en el paciente de un estímulo en la forma de un agente activo capaz de activar el estímulo de deglución.

Preferiblemente, el catéter comprende adicionalmente la unidad de suministro químico, con la unidad de suministro químico, que toma la forma de una abertura adicional sobre el catéter para la introducción de dicho agente activo en el paciente.

Preferiblemente, la unidad de suministro comprende un recubrimiento que se puede disolver en por lo menos una parte de la superficie del catéter.

Preferiblemente, el dispositivo comprende adicionalmente una cubierta móvil montada sobre el catéter para controlar la liberación del agente activo, la cubierta se dispone para moverse entre una primera posición en la que se cubre el recubrimiento y una segunda posición en la que el recubrimiento se expone por lo menos parcialmente.

Preferiblemente, el dispositivo comprende adicionalmente una unidad de control dispuesta para generar una señal eléctrica, acoplada a la unidad de suministro, la unidad de suministro se dispone para liberar selectivamente dicho agente activo en respuesta a la señal eléctrica.

Preferiblemente, el agente activo actúa como un estímulo del gusto.

Preferiblemente, dicho agente activo comprende una sustancia de sabor aversivo.

Preferiblemente, dicho agente activo comprende una sustancia de sabor fuerte.

Preferiblemente, dicho agente activo comprende quinina.

Preferiblemente, dicho agente activo comprende clorhidrato de quinina.

Preferiblemente, dicho agente activo comprende ácido cítrico.

Preferiblemente, dicho agente activo se dispone para promover la liberación de por lo menos un tipo de hormona endocrina.

Preferiblemente, dicha hormona endocrina comprende colecistoquinina.

Preferiblemente, la unidad de posicionamiento de catéter comprende un sensor de presión montado en el catéter, para medición de la zona de alta presión en el esfínter del esófago superior del paciente.

Preferiblemente, el dispositivo comprende adicionalmente un estimulador dispuesto para aplicar estimulación magnética transcraneal.

Preferiblemente, el dispositivo se dispone para aplicar un primero de dichos estímulos continuamente, y un segundo de dichos estímulos periódicamente.

Preferiblemente, el dispositivo se dispone para aplicar el primer estímulo periódicamente en una primera frecuencia, y se dispone para aplicar el segundo estímulo a una segunda frecuencia.

Preferiblemente, dicha segunda frecuencia es igual a dicha primera frecuencia, y el dispositivo se dispone para aplicar el segundo estímulo de deglución en un intervalo predeterminado después de dicho primer estímulo.

Preferiblemente, dicho intervalo predeterminado es sustancialmente de 100ms.

Preferiblemente, el método comprende la etapa de generar los pulsos eléctricos.

Preferiblemente, dichos pulsos eléctricos se aplican con una frecuencia dentro del rango de 0.5 Hertz a 5 Hertz.

Preferiblemente, los pulsos eléctricos tienen una amplitud pico en el rango de 1mA a 50mA.

Preferiblemente, el método comprende adicionalmente la etapa de insertar el catéter a través de la nariz o la boca de un paciente, en el paciente para la introducción de nutrientes al estómago de dicho paciente.

Preferiblemente, el método comprende adicionalmente suministrar al paciente un estímulo en la forma de un agente activo capaz de activar el reflejo de deglución.

Realizaciones específicas de la presente invención se describirán ahora, solo por vía de ejemplo, con referencia a los dibujos acompañantes en los que:

La figura 1 ilustra un diagrama esquemático de un dispositivo para ayudar a recuperación de disfagia, de acuerdo con una relación preferida de la presente invención;

La figura 2 es un diagrama esquemático que muestra el tratamiento de un paciente que utiliza un dispositivo mostrado en la figura 1;

La figura 3 es una gráfica que indica el cambio en excitabilidad de la corteza faríngea después de diferir frecuencias de estimulación eléctrica faríngea intraluminal durante 10 minutos a 75% de intensidad máxima tolerada de acuerdo con una realización de la presente invención;

La figura 4 es una gráfica que indica el cambio en excitabilidad de la corteza faríngea luego de estimulación asociativa pareada de intervención (IPAS) de acuerdo con una realización de la presente invención;

La figura 5 es una gráfica que indica el cambio en la excitabilidad de la corteza faríngea con el tiempo, luego de la aplicación de tres estímulos de sabor diferentes.

La presente invención se relaciona con un dispositivo para ayudar en la recuperación de la disfagia, al proporcionar diferentes tipos de estímulos de deglución, ya sean solos o en combinación para un paciente.

El paciente puede ser una persona o un animal. Un estímulo de deglución es un estímulo que inicia, facilita o mejora la retención del reflejo de deglución. Por ejemplo, se sabe que la estimulación eléctrica de la región del cuello se puede utilizar para tratar disfagia, y permitir que un paciente recupere la capacidad de deglución a mayor velocidad. Del mismo modo, se ha reportado mayor estimulación faríngea intraluminal invasiva por estar fuertemente correlacionada con la mejora en la función de deglución (como se informa en el artículo Driving Plasticity in Human Adult Motor Cortex is associated with Improved Motor Function after Brain Injury" Neuron, Vol. 34, 831-840, May 30, 2002, by Chris Fraser, Maxine Power, Shaheen Hamdy et al.). El presente inventor se ha dado cuenta de que combinar dos o más tipos de estímulos de deglución puede conducir a una mejora adicional en la función de deglución.

La figura 1 muestra un dispositivo 10 de acuerdo con una realización preferida de la presente invención, que es adecuado para proporcionar estimulación neuromuscular faríngea eléctrica intraluminal, que se puede combinar con estimulación magnética transcraneal (TMS), y estimulación del gusto. El dispositivo 10 también se dispone para proporcionar al paciente nutrientes.

El dispositivo 10 comprende un catéter 12. El catéter 12 está en la forma de un tubo que se extiende longitudinalmente, para introducir nutrientes en el estómago del paciente. El tubo tiene un tamaño adecuado para inserción a través de por lo menos la nariz (por ejemplo, a través de una fosa nasal) y la boca del paciente. El tubo es suficientemente largo para pasar a través de la nariz o la boca, y a través de la faringe y el esófago dentro del estómago.

El catéter 12 tiene un conector 15 dispuesto para conexión a un canal de infusión de un sistema de suministro de nutrientes externo del paciente. El otro extremo del catéter 12 tiene una abertura 18, para infusión de nutrientes en el estómago del paciente.

Se ubica por lo menos un par de electrodos 14 en la superficie externa del catéter 12. Se posicionan electrodos 14 en el catéter en una posición apropiada para proporcionar estimulación faríngea intraluminal, cuando se ha insertado el catéter 12 en un paciente. Se conectan electrodos 14 a través de un cable 21 conductor a un generador 20 de señal eléctrica. El generador 20 de señal eléctrica se dispone para generar una serie de pulsos eléctricos, a una frecuencia predeterminada, los pulsos tienen una duración predeterminada, y potencia o corriente predeterminadas, adecuadas para estimulación eléctrica de la superficie intraluminal de la faringe.

En una realización preferida, el generador de señal eléctrica se dispone para producir pulsos a una frecuencia predeterminada en el rango de 0.05 a 5 Hertz, cada impulso tiene una duración de 200 milisegundos. Preferiblemente, los pulsos tienen una corriente de entre 1 y 50 miliamperios. Preferiblemente los pulsos se suministran a un voltaje de 280 milivoltios. Preferiblemente, el generador de señal eléctrica se dispone para suministrar un tren de pulsos para un periodo predeterminado de 10 y 30 minutos.

El generador 20 de señal eléctrica se energiza preferiblemente mediante una batería, a diferencia de un suministro de energía externo. El generador 20 tiene la capacidad de medir la impedancia eléctrica, de tal manera que el operador puede revisar el “buen” contacto eléctrico entre los electrodos y la mucosa faríngea, por ejemplo, a través de un indicador de luz en el generador indicador de la impedancia medida. El generador 20 de señal se conecta a los electrodos a través de acoplamiento de zócalos 22a, 22b de conexión, dispuestos a lo largo del cable 21. La desconexión de los zócalos 22a, 22b de conexión se utilizan para desacoplar el generador 20 de señal de los electrodos 14. Es ventajoso cuando el catéter 12 se inserta en el paciente, entre menos dispositivos extraños se acoplen al catéter, mejor, de tal manera que los dispositivos probablemente impidan la libertad de movimiento del catéter, o se enreden con el operador.

El dispositivo 10 incluye un indicador 17 de posición de catéter, para indicar cuando se ubica el catéter en una posición predeterminada dentro del paciente, que toma la forma de una marca externa sobre una superficie externa del catéter 12. La marca se ubica en una posición a lo largo de la longitud del catéter 12, de tal manera que cuando el catéter 12 se inserta en el paciente, la marca indicará a un operador cuando se ha insertado el catéter en el paciente la distancia

deseada. Por ejemplo, si se dispone que el catéter se inserte en la boca de un paciente, la marca se puede posicionar a lo largo de la longitud del catéter 12 de tal manera que cuando la marca se alinea con los dientes delanteros del paciente, el catéter 12 se posiciona correctamente dentro del paciente. Se pueden utilizar diferentes tamaños de catéteres para diferentes sexos y/o tamaños de paciente. Alternativamente, el catéter se puede cortar al tamaño adecuado para un paciente dado, o un rango de marcas diferentes proporcionado sobre el catéter para diferentes pacientes, las posiciones de las marcas varían dependiendo de si el catéter pasa por la boca o a través de la nariz.

El dispositivo 10 comprende adicionalmente un electroimán 26 y 27 acoplado al generador 20 de señal eléctrica mediante el cable 23 eléctrico. El electroimán 26 y 27 se puede desacoplar del generador 20 de señal eléctrica al separar los zócalos 24a, 24b de conexión dispuestos a lo largo de la longitud del cable 23. El electroimán 26 se utiliza para proporcionar TMS 27. Los electroimanes pueden tomar la forma de una bobina de conducción conectada a un capacitor. Alternativamente, el generador 20 de señal eléctrica puede incorporar un estimulador magnético (por ejemplo similar a Magstim200, fabricado por la MAGSTIM COMPANY Ltd, Witland, Gales), el imán toma la forma de una bobina de figura 8. Por ejemplo, la bobina de figura 8 de diámetro externo de 50 mm y 70 mm se han utilizado en diversos ensayos TMS. La salida máxima del diámetro externo 70 mm de la bobina de figura 8 es normalmente Tesla.2.2

El dispositivo 10 comprende adicionalmente por lo menos una unidad de suministro químico, dispuesta para suministrar un producto químico al paciente. En este caso particular, se ubican dos unidades de suministro químico en el catéter. En esta realización la primera unidad de suministro químico es un recubrimiento 16 disolvible. El recubrimiento 16 se dispone para disolver cuando se ubica dentro de una parte predeterminada del cuerpo humano, y libera un producto químico predeterminado cuando se disuelve. El recubrimiento utilizado aquí se dispone para disolverse cuando se inserta en la boca de un paciente debido a la acción de la saliva sobre el recubrimiento. Por consiguiente, el recubrimiento 16 se ubica a lo largo de la longitud del catéter 12, de tal manera que cuando se inserta el catéter 12 dentro del cuerpo del paciente, el recubrimiento se posicionará dentro de la boca del paciente. En esta realización particular, el producto químico que se libera se dispone para actuar como un estímulo del gusto. El estímulo del gusto puede ser clorhidrato de quinina. Preferiblemente, el estímulo del gusto es un sabor aversivo, y más preferiblemente, el producto químico comprende una sustancia agria o amarga (estas son catalogadas como intensas o extremadamente intensas por un individuo saludable).

La segunda unidad de suministro químico toma la forma de un conducto, acoplado al dispositivo, y dispuesto para suministrar un producto químico al paciente. En esta realización, la segunda unidad de suministro de producto químico toma la forma de un puerto 16a en el catéter, ubicado alrededor de una porción del catéter que corresponde a la ubicación de la boca/base de la lengua. El puerto 16a permite el ingreso de productos químicos al catéter, dichos productos químicos ingresan posteriormente al tubo gastrointestinal del paciente a través de una abertura de salida del catéter.

El uso del dispositivo 10 se describirá ahora, con referencia a la figura 2. El catéter 12 del dispositivo se inserta a través de la nariz o la boca de un paciente 30, con el fin de permitir el suministro de nutrientes en el estómago 31 de un paciente. El catéter se puede extender en el estómago 31 del paciente, o alternativamente el catéter se puede disponer para extenderse solo en la parte superior del tubo G.I. (Gastro Intestinal) superior. El tubo G.I. es el sistema digestivo completo que va desde la boca hasta el ano. El tubo G.I. superior es la parte del tubo G.I. entre la boca y el estómago. El catéter se inserta en el paciente 30 hasta la marca 17 en la superficie externa del catéter 12 que indica que el catéter se ubica correctamente dentro del paciente. En esta posición, los electrodos 14 estarán en contacto eléctrico con la musculatura 29 faríngea. Adicionalmente, el puerto 18 se abrirá en el tubo G.I. superior, con el fin de permitir la administración de nutrientes en el estómago 31. Adicionalmente, el compuesto 16 disolvible estará en contacto con la saliva de la boca del paciente.

El conector 15 se conecta a un suministro de nutrientes, con el fin de suministrar nutrientes al paciente a una velocidad predeterminada. El generador 20 de señal eléctrica se acopla eléctricamente a electrodos 14. El imán 26 se conecta al generador 20 de señal al conectar los zócalos 24a, 24b de conexión. El recubrimiento 16 disolvible de la unidad de suministro de producto químico administrará continuamente el producto químico de sabor deseado al paciente, cuando se disuelve el recubrimiento. El catéter se puede utilizar para suministrar nutrientes al paciente. En intervalos periódicos, predeterminados, se tratará al paciente con estimulación faríngea 28 eléctrica mediante electrodos 14 intraluminales y si es necesario en combinación con el TMS 27 por el imán 26. Si sólo se utiliza un componente de estimulación faríngea del dispositivo o en asociación con estímulos del gusto entonces preferiblemente se aplican pulsos eléctricos a una frecuencia de 5 Hertz por el generador 20 de señal. Preferiblemente, el paciente experimenta 1 a 3 sesiones por día, durante un mínimo de 2 semanas. Si el componente TMS, 27 se combina con estimulación 28 faríngea eléctrica mediante electrodos 14 intraluminal, y el paciente tiene disfagia debido a apoplejía, entonces preferiblemente se aplica TMS 27 al lado del cerebro del paciente no afectado por la apoplejía. Preferiblemente, los pulsos TMS se aplican en una frecuencia en el rango de 0.05 a 5 Hertz. Preferiblemente, la amplitud del pulso se limite al 120% del umbral motriz de la mano. Preferiblemente, los pulsos magnéticos se restringen a 100 pulsos por sesión. Preferiblemente, el paciente experimente 1 a 3 sesiones por día, durante un mínimo de 2 semanas. Preferiblemente, el generador 20 de señal se dispone para aplicar un pulso magnético a un intervalo predeterminado después de un pulso eléctrico correspondiente utilizado en estimulación faríngea eléctrica. Preferiblemente, el intervalo predeterminado es mayor de 75 milisegundos, y más preferiblemente es aproximadamente 100 milisegundos, o del rango de 80 a 120 milisegundos. Preferiblemente, los pulsos eléctricos se aplican en la misma frecuencia que los pulsos de TMS.

Aún más preferiblemente, el paciente experimenta una sesión de estimulación faríngea por día. Preferiblemente, el paciente expediente un tratamiento de quince o menos sesiones de estimulación faríngea, más preferiblemente cinco o menos sesiones de estimulación faríngea, y más preferiblemente tres sesiones de estimulación faríngea. Por ejemplo, en una realización preferida, el paciente experimenta una sesión de estimulación faríngea eléctrica una vez al día, durante tres días.

La figura 3 ilustra el cambio en excitabilidad de la corteza faríngea para diferentes frecuencias o pulsos utilizados en estimulación faríngea eléctrica. La figura 3 ilustra el cambio en excitabilidad de corteza inmediatamente después de la aplicación de series de pulso, 30 minutos después de la aplicación de series de impulsos y 60 minutos después de la aplicación de la serie de impulsos. El cambio en la excitabilidad de la corteza se determina al medir la traza electromiográfica faríngea para estimulación de la corteza antes de la aplicación de la estimulación faríngea eléctrica y también después (inmediatamente, 30 minutos y 60 minutos después) de la aplicación de estimulación faríngea eléctrica. El cambio de porcentaje en la excitabilidad es el cambio de las trazas electromiográficas faríngeas (es decir el aumento de las trazas EMG debido a estimulación faríngea), graficadas como un porcentaje de variación comparado con las trazas de estimulación faríngea para cada paciente.

La figura 3 ilustra que el cambio de porcentaje más grande en excitabilidad de la corteza se exhibe mediante estimulación faríngea eléctrica aplicada utilizando pulsos a 5 Hertz.

Se apreciará que las anteriores realizaciones se describen solo por vía de ejemplo, y que diversas otras realizaciones caerán dentro del alcance de la invención.

Por ejemplo mientras la unidad de suministro químico en la anterior realización se describe como dispuesta a suministrar estímulos del gusto, se apreciará que la unidad de suministro se puede utilizar para proporcionar cualquier estímulo químico deseado es decir cualquier agente activo capaz de activar el estímulo de deglución. Por ejemplo, se puede utilizar para proporcionar un estímulo químico para inducir la liberación de hormonas endocrinas, tal como colecistoquinina (CCK), que se conoce por estar vinculada al comportamiento de alimentación. Las unidades de suministro químicos se pueden disponer de esta manera para suministrar productos químicos en cualquier porción preferida de la anatomía, incluyendo directamente en el estómago a través del sistema de suministro de nutrientes ya incorporado en el catéter o a través de un puerto adicional en el catéter situado en la boca o la región de la garganta.

En la anterior realización, se ha descrito que la unidad de suministro químico proporciona un suministro continuo de productos químicos, cuando se disuelve el recubrimiento disolvible. Sin embargo, se apreciará que el recubrimiento disolvible se puede aplicar en capas, de tal manera que la unidad de suministro de productos químicos suministra intermitentemente un estímulo químico particular.

Alternativamente, la unidad de suministro de productos químicos puede tomar la forma de un recubrimiento disolvible con una cubierta removible. Por ejemplo, se puede disponer una cubierta para deslizarse a lo largo de la longitud del catéter, para moverse entre una primera posición en la que esta cierra el recubrimiento y una segunda posición en la que el recubrimiento se expone. Mediante el movimiento de la cubierta, la unidad de suministro de productos químicos se puede conmutar entre un estado en el que esta suministra el producto químico deseado y un estado en la que esta sustancialmente no suministra el producto químico deseado.

Alternativamente, a diferencia de un recubrimiento disolvible, la unidad de suministro químico puede tomar cualquier forma adecuada para suministrar un producto químico. Por ejemplo, pude tomar la forma de uno o más orificios dentro del catéter, el producto químico se infunde a través de los orificios en el paciente, particularmente la boca, más particularmente la lengua y más particularmente la parte posterior de la lengua. El control de la unidad de suministro de productos químicos puede ser a través de un dispositivo eléctrico dispuesto para conmutar la unidad de suministro de productos químicos entre un primer estado en el que proporciona el producto químico al paciente y un segundo estado en el que no lo hace.

De acuerdo con la invención, el indicador de posición de catéter es una marca sobre una superficie del catéter. Sin embargo, se pueden utilizar otros indicadores de posición de catéter. Por ejemplo, el catéter puede comprender un dispositivo de medición de impedancia, dispuesto para medir la impedancia entre dos electrodos posicionados sobre una superficie externa del dispositivo. Estos electrodos de medición de impedancia se pueden posicionar en proximidad a los electrodos 14 para estimulación faríngea. Dicho catéter 12 se puede insertar en el paciente hasta que la impedancia medida entre los electrodos indica que los electrodos están en contacto con la mucosa faríngea.

Alternativamente, el indicador de posición de catéter puede tomar la forma de un sensor de presión ubicado a lo largo de la longitud del catéter. Se sabe que existe una zona de relativamente alta presión más allá del esfínter superior del esófago. El catéter se puede insertar hasta que el sensor de presión indica que una porción apropiada del catéter está dentro de la zona de alta presión.

En la anterior realización, el catéter se describe como adecuado para suministrar nutrientes en el estómago. Sin embargo el catéter puede estar dispuesto para suministrar nutrientes directamente dentro de cualquier porción del tubo gastrointestinal superior. Alternativamente, el catéter se puede utilizar para actuar como uno o más dispositivos estimuladores (por ejemplo, unidad de suministro de productos químicos o estimulador faríngeo eléctrico).

Los estímulos adecuados para uso como primeros y segundos estímulos de deglución de acuerdo con la invención se pueden seleccionar del grupo que consiste de estimulación faríngea eléctrica, estimulación de la corteza asociada con deglución, estimulación de temperatura y estimulación química. Estimulación de temperatura abarca el uso de temperatura de simulación química. La estimulación de temperatura abarca bien sea el uso de la temperatura aumentada o disminuida como un estímulo. La estimulación magnética transcraneal proporciona un método adecuado mediante el cual se pueden estimular las áreas de la corteza asociadas con la deglución.

Cualquiera del primero o segundo tipos de estímulos de deglución pueden ser estímulos de deglución central o periférica. De esta manera los estímulos de deglución pueden comprender primeros y segundos estímulos periféricos, o primeros y segundos estímulos centrales. Preferiblemente, sin embargo, los primeros y segundos estímulos de deglución comprenden un estímulo periférico y un estímulo central. El estímulo central y periférico adecuado se puede seleccionar del grupo del estímulos considerados anteriormente y aplicados solos o en combinación.

Un estímulo químico a la deglución adecuado para su uso de acuerdo con la invención puede, por ejemplo, comprender un estímulo del gusto. Dicho estímulo del gusto puede comprender cualquiera de los cuatro gustos básicos reconocidos por la boca (para los actuales propósitos dulce, agrio, salado y amargo) o cualquier combinación de los mismos. Los inventores han encontrado sorprendentemente que los sabores aversivos son de utilidad particular en promover una respuesta a la deglución, y de acuerdo con lo anterior el estímulo del sabor puede ser preferiblemente un estímulo aversivo tal como un estímulo a producto químico que tiene un sabor agrio o amargo o sabores fuertemente aromatizados.

Un estímulo de deglución de producto químico, y particularmente un estímulo del gusto, se puede administrar ventajosamente a la boca de un paciente. Más particularmente el estímulo de deglución de producto químico se pueda administrar a la superficie de la lengua y preferiblemente a la parte posterior de la lengua.

Un estímulo de producto químico adecuado puede incluso ser aquel que aumenta la actividad de una hormona endocrina asociada con el comportamiento de alimentación. Por ejemplo, el estímulo químico puede ser aquel que aumenta la actividad de la colecistoquinina. Se apreciará que los estímulos químicos adecuados pueden incluir la hormona endocrina propiamente dicha, precursores biológicos de la hormona endocrina y agentes capaces de provocar un aumento en la liberación de la síntesis de la hormona endocrina. En el caso en que el estímulo químico de deglución de productos químicos comprenda una hormona endocrina, o su precursor biológico, se puede preferir que la hormona endocrina se administre a un sitio anatómico en el que tiene su efecto biológico. Se apreciará que las hormonas endocrinas alcanzan su efecto en las partes superiores del tubo gastrointestinal que se pueden administrar en una ubicación adecuada por medio de un catéter o un dispositivo del tipo descrito anteriormente.

Ejemplo 1

Este ejemplo ilustra el efecto del IPAS (estimulación asociativa pareada de intervención) en tres diferentes intervalos inter estímulo (ISI) en la excitabilidad de la corteza de la musculatura de deglución. El IPAS se relaciona con el emparejamiento de estímulos centrales y periféricos y se ha ilustrado previamente como un método novedoso para mejorar la excitabilidad de la corteza de mano. Sin embargo, el desarrollo de disfagia posterior a apoplejía y su posterior recuperación, se ha asociado con cambios en la excitabilidad de la corteza motriz de deglución, como se describe por ejemplo dentro del artículo “Recovery of swallowing after dysphagic stroke relates to functional reorganization in the intact motor cortex. Gastroenterology 115: 1104-1112, 1998 by Shaheen Hamdy et al.

En el experimento actual, se estimulan 8 sujetos saludables humanos utilizando estímulos emparejados. Cada sujeto se sienta cómodamente en una silla reclinable, se identifica el vértice craneal de acuerdo con el sistema 10-20 internacional para ubicación de electrodos (The 10-20 electrode system of the International Federation. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 1958; 10: 371-375 by H. H. Jasper) y se marcan en el cuero cabelludo y se inserta trasnasalmente o trasoralmente el catéter faríngeo (dependiendo de la preferencia del sujeto).

La estimulación trascraneana de pulso sencillo (monofásico) (sTMS) de la corteza cerebral se logra utilizando un estimulador magnético (un Magstim 200, fabricado por MAGSTIM Company Limited, Whitland, Gales) conectado a una bobina de figura de 8 de diámetro externo 70 mm (salida máxima de 2.2 Tesla (T)), mantenida en una dirección A-p (Anterior-Posterior), en un ángulo de 45^0 tangencial al cuero cabelludo.

La estimulación magnética transcraneal repetitiva (bifásica) (rTMS) de la corteza cerebral se alcanza utilizando un estimulador Magstim Super Rapid (fabricado por MAGSTIM Company Limited, Whitland, Gales) conectado a una bobina de figura de 8 de diámetro externo 70 mm (salida máxima de 1.8 Tesla (T)), mantenida en una orientación idéntica a sTMS.

Se registran respuestas EMG (electromiográficas) de la faringe. Se registran MEP faríngeas (potenciales evocados motrices) utilizando un par de electrodos de anillo de platino bipolares incorporados en un catéter intraluminal de 3 mm de diámetro (fabricado por Gaeltec, Dunvegan, Escocia) que fue deglutido y se posiciona en la orofaringe. Se pasan señales de respuesta a través de un preamplificador (un CED 1902, fabricado por Cambridge Electroni Design, Cambridge, Inglaterra, RU) con configuración de filtro de 5 Hz-2 kHz y recolectado a través de una interfaz de laboratorio (CED 1401 plus) a una velocidad de muestreo de 4-8 kHz. Se visualizan los datos en un PC 486.

Se realiza estimulación de la faringe utilizando un par de electrodos de anillo de platino bipolar incorporado en un catéter intraluminal de 3mm de diámetro (fabricado por Gaeltec, Dunvegan, Escocia) conectado a un estimulador eléctrico (modelo DS7; fabricado por Digitimer, Welwyn Garden City, Herts, RU) a través de un generador ACTIVADOR (DG2, fabricado por Digitimer), que suministra estímulos (es decir, pulsos de amplitud de pulso de 0.2 ms, amplitud 280V) a una intensidad (corriente) y duración predeterminadas (véase adelante). Este electrodo estimulador se posiciona a un 1cm distante hacia el electrodo de grabación (véase adelante) para minimizar el estímulo del artefacto.

La intensidad de estímulo eléctrico faríngeo se determina de la siguiente forma; se calcula el umbral sensorial como el promedio de tres ensayos que comprenden la primera sensación perceptible reportada para estimulación eléctrica faríngea con aumentos en forma de etapas de 0.1mA de salida de estimulador cero. Se calcula la intensidad tolerada máxima en una forma similar pero esta vez se le pidió al sujeto soportar los aumentos tanto como fuera posible. Se definieron estos valores como la percepción en intensidad tolerada máxima respectivamente. La intensidad de la actividad de estimulación se estableció luego en el 75% de la diferencia entre la percepción y la intensidad tolerada máxima.

Luego, se descargó la bobina “figura de ocho” sSTM sobre ambas cortezas motrices, utilizando 100% de salida de estimulador y se identifica el hemisferio que evoca la mayor amplitud MEP faríngea. Luego se identifica el sitio sobre este hemisferio, que produce las respuestas faríngeas más grandes y se marca sobre el cuero cabelludo. Este sitio se estimula utilizando STM, empezando en intensidad de subumbral y aumentando en etapas de 5% hasta que se encontró una intensidad (a la más cercana del 5%) que evoca un MEP en la faringe mayor de 20 µV en por lo menos 5 de 10 estimulaciones consecutivas. Esto se definió como el umbral motriz (MT) para la faringe. Luego se colocaron electrodos superficiales sobre la eminencia tenar contralateral y el sitio óptimo para evocar la respuesta MEP tenar más grande se marcó en el cuero cabelludo. El MT tenar se identificó luego como la intensidad de estimulación que produce respuestas MEP de 100µV en por lo menos 5 de 10 estimulaciones consecutivas.

Para evaluar la preestimulación de la excitabilidad de la corteza motriz de deglución, se estimula luego el sitio faríngeo en orden aleatorio en intensidad de 95%, 100%, 105%, 110%, 115% y 120% de umbral motriz utilizando sTMS con 5 estímulos que se realizan en cada intensidad. Para evitar cualquier facilitación inadvertida de las respuestas evocadas corticalmente, todos los sujetos se mantienen lo más relajados posibles y se minimiza la deglución, tos o habla durante el estudio (Hamdy et al., 1996). Si ocurre inadvertidamente cualquiera de estas durante el registro de la respuesta evocada, esa respuesta se desecha y se repite el estímulo. A continuación, se determina la intensidad de estimulación para rTMS con el sistema rTMS en modo de pulso sencillo y se fija en 80% de umbral motriz faríngeo pero llega el máximo de 120% del umbral motriz tenar para cumplir con las recomendaciones de seguridad estándar (Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 1998; 108; 1-16 by E. M. Wassermann).

Se aplican estímulos magnéticos de corteza y eléctrico faríngeos combinados (o IPAS) durante 30 minutos a cada paciente, utilizando estímulos emparejados cada 20 segundos, en primer lugar con estímulos faríngeos eléctricos que se aplican y posteriormente estímulos de corteza al área motriz de deglución. Se prueban aleatoriamente intervalos interestímulos de 50, 75 y 100 milisegundos en visitas separadas.

Luego se evalúa la excitabilidad faríngea inmediatamente después de IPAS utilizando sSTM en intensidad de 95%, 100%, 105%, 110%, 115% y 120% de umbral motriz con 5 estímulos que se realizan en cada intensidad, el orden del estímulo suministrado es aleatorio. Se repiten evaluaciones de excitabilidad en 30, 60, 90 y 120 minutos.

La figura 4 ilustra el cambio en EMG faríngeo después de IPAS. Se indican diferentes periodos de tiempo ISI (50, 75 y 100 milisegundos). Se puede observar que un ISI de 100 milisegundos muestra el cambio más grande en excitabilidad de corteza (aumento del 120%), que se sostiene hasta dos horas.

Ejemplo 2

Se realiza una evaluación sobre los efectos de diferentes experiencias de gusto en rutas de deglución de corteza humana. Se realiza la evaluación sobre 8 voluntarios adultos saludables (siete de los cuales son hombres, la edad mínima de los voluntarios es 29 años).

Cada voluntario realizo una tarea de deglución de líquidos durante 10 minutos, utilizando tres soluciones de sabor diferentes (previamente valorada). Las tres soluciones utilizadas fueron agua estéril (sabor natural), glucosa al 10% (sabor dulce/placentero) y clorhidrato de quinina 0.5 mM (sabor amargo/aversivo). Las soluciones se aleatorizaron para estudios separados por lo menos 24 horas.

Se realizó estimulación magnética transcraneana sobre la corteza motriz de deglución, antes y hasta una hora después de cada tarea de deglución con la metodología descrita en el ejemplo 1. Se registraron las respuestas motrices cortico faríngeas de un catéter intraluminal deglutido como una medida de excitabilidad de la corteza. Las respuestas se compararon luego utilizando mediciones ANOVA repetidas (análisis de varianzas).

La figura 5 muestra el cambio de porcentaje en amplitud MEP faríngea de mediciones MEP iniciales en diferentes intervalos de tiempo antes de y después que se ha completada la tarea de deglución. Se puede ver que las respuestas cortico faríngea para agua natural se incrementaron, pero sólo en el período inmediatamente después de deglución

(cambio de porcentaje de valor inicial igual a 36 ± 15%; $p < 0.04$, en donde p es el nivel de significancia y se toma relevante en < 0.05). En 30 minutos, aunque aún elevado, el efecto del agua no fue más significativo. Siguiendo a la tarea de deglución de glucosa, no se observaron cambios sustanciales en la respuesta.

Sin embargo, después de la tarea de quinina, los pacientes exhibieron respuesta que se incrementó en comparación con aquellas exhibidas después de la tarea de agua, inmediatamente y a lo largo de los 60 minutos después del periodo de intervención (cambio de porcentaje máximo de valor inicial igual 48 ± 11%; $p < 0.01$).

Parece de esta manera que las rutas de deglución de corteza se modulan en una forma diferente mediante estímulos de sabor placenteros y aversivos. En comparación con los estímulos neutros, los sabores aversivos son más potentes para las respuestas de deglución de corteza, mientras que los sabores placenteros pueden suprimir estas rutas. Sobre esta base, parecería que el estímulo de sabor (particularmente estímulos de sabor amargo o aversivo) se pueden utilizar como método para rehabilitar problemas de deglución después de lesión cerebral.

El mecanismo exacto mediante el cual se incrementan las respuestas cortico faríngeas mediante quinina se pueden deber a factores adicionales, diferentes al gusto. Por ejemplo, puede ser que la quinina proporcione un estímulo químico directamente al intestino. Por ejemplo, puede ser que la aplicación de quinina esté vinculada a la liberación de hormonas endocrinas tal como CCK del tubo GI superior, cuya liberación se vincula al comportamiento alimenticio. Sobre esta base, se puede preferir liberar quinina en otras ubicaciones dentro del cuerpo diferente a la boca, o incluso liberar hormonas endocrinas (u otros estimuladores de dichas hormonas) en el cuerpo con nutrientes tal como ácidos grasos C12 (es decir ácidos grasos con cadenas que consisten de 12 átomos de carbono) u otras soluciones basadas en grasas.

Reivindicaciones

1. Un dispositivo (10) para evaluar la recuperación de disfagia mediante tratamiento en intervalos periódicos predeterminados con estimulación faríngea eléctrica que comprende:

un catéter (12) adecuado para inserción a través de la nariz o boca del paciente dentro del cuerpo de un paciente, para la introducción de nutrientes al estómago de dicho paciente; y

electrodos (14) ubicados sobre la superficie del catéter (12), los electrodos se posicionan de tal manera que cuando se inserta el catéter a través de la nariz o la boca del paciente, los electrodos están en una posición adecuada para aplicar estimulación faríngea eléctrica, y

un indicador (17) de posición del catéter en la forma de una marca visible sobre una superficie externa del catéter dispuesto para indicar cuándo se ubica el catéter en una posición predeterminada dentro de un paciente adecuado para aplicar estimulación faríngea eléctrica, y

un generador (20) de señal eléctrica que tiene la capacidad de medir impedancia eléctrica para determinar cuándo dichos electrodos están en buen contacto eléctrico con y son adecuados para aplicar estimulación faríngea eléctrica a la mucosa faríngea del paciente.

2. Un dispositivo como se reivindicada en la reivindicación 1, en el que el dispositivo (10) comprende adicionalmente una unidad de suministro para suministro intraluminal en el paciente de un estímulo en la forma de un agente activo capaz de activar el estímulo de deglución.

3. Un dispositivo como se reivindicada en la reivindicación 2, en donde el catéter (12) adicional comprende la unidad de suministro químico, con la unidad de suministro químico, que toma la forma de una abertura (16a) adicional en el catéter para la introducción de dicho agente activo en el paciente.

4. Un dispositivo como se reivindicada en la reivindicación 2, en el que la unidad de suministro comprende un recubrimiento (16) disolvible sobre por lo menos una parte de una superficie del catéter (12).

5. Un dispositivo como se reivindicada en cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que el generador (20) de señal eléctrica está dispuesto para generar una serie de pulsos eléctricos a una frecuencia predeterminada, los pulsos tienen una duración predeterminada y potencia de corriente predeterminada adecuada para estimulación eléctrica de la superficie intraluminal de la faringe.

6. Un dispositivo como se reivindicada en la reivindicación 4, en el que el dispositivo comprende adicionalmente una cubierta móvil montada sobre el catéter para controlar la liberación del agente activo, la cubierta se dispone para moverse entre una primera posición en la que se cubre el recubrimiento y una segunda posición en la que el recubrimiento está por lo menos parcialmente expuesto.

7. Un dispositivo como se reivindicada en la reivindicación 5. en el que el generador (20) de señal eléctrica se dispone para generar una señal eléctrica, acoplado a la unidad de suministro; la unidad de suministro se dispone para liberar selectivamente dicho agente activo en respuesta a la señal eléctrica.

8. Un dispositivo como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, en el que el agente activo actúa como un estímulo del gusto.

9. Un dispositivo como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, en el que dicho agente activo comprende una sustancia aversiva al gusto.

10. Un dispositivo como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9, en el que dicho agente activo comprende una sustancia de sabor fuerte.

11. Un dispositivo como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10, en el que dicho agente activo comprende quinina.

12. Un dispositivo como se reivindica en la reivindicación 11, en el que dicho agente activo comprende clorhidrato de quinina.

13. Un dispositivo como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 12, en el que dicho agente activo comprende ácido cítrico.

14. Un dispositivo como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 13, en el que dicho agente activo se dispone para promover la liberación de por lo menos un tipo de hormona endocrina.

15. Un dispositivo como se reivindica en la reivindicación 14, en el que dicha hormona endocrina comprende colecistoquinina.

16. Un dispositivo como se reivindica en la reivindicación 1, en el que la unidad de posicionamiento de catéter comprende un sensor de presión montado en el catéter para medición de la zona de alta presión en el esfínter superior del esófago del paciente.

17. Un dispositivo como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende adicionalmente un estimulador (26) dispuesto para aplicar estimulación magnética transcraneana.

18. Un dispositivo como se reivindica en la reivindicación 17 en el que el dispositivo se dispone para aplicar una primera de dicho estímulo continuo y un segundo de dicho estímulo periódicamente.

19. Un dispositivo como se reivindica en la reivindicación 18, en el que el dispositivo se dispone para aplicar el primer estímulo periódicamente en una primera frecuencia, y se dispone para aplicar el segundo estímulo en una segunda frecuencia

20. Un dispositivo como se reivindica en la reivindicación 19, en donde dicha frecuencia es igual a dicha primera frecuencia, y el dispositivo se dispone para aplicar el segundo estímulo de deglución en un intervalo predeterminado después de dicho primer estímulo.

21. Un dispositivo como se reivindica en la reivindicación 20, en el que dicho intervalo predeterminado es sustancialmente 100 ms.

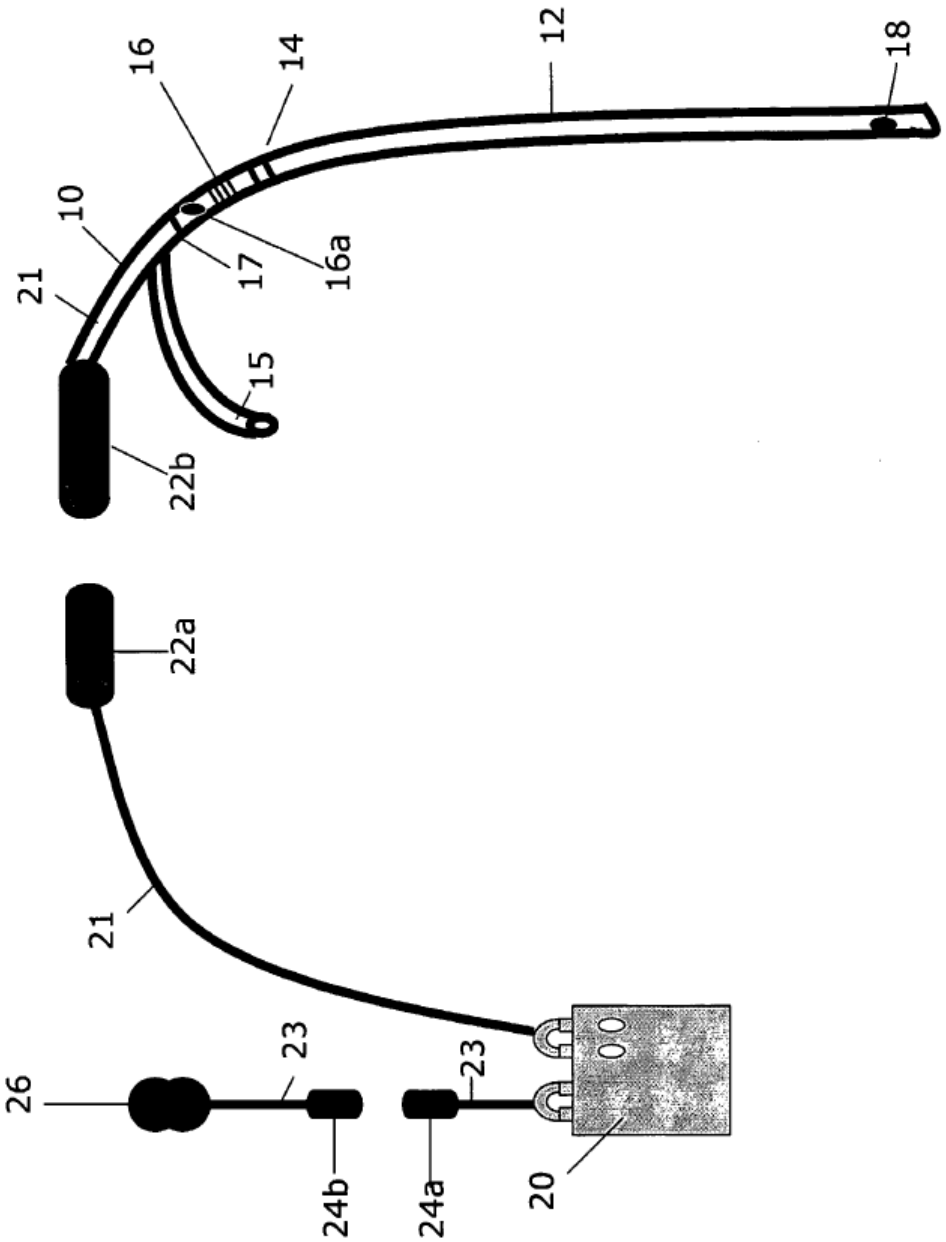


Fig. 1

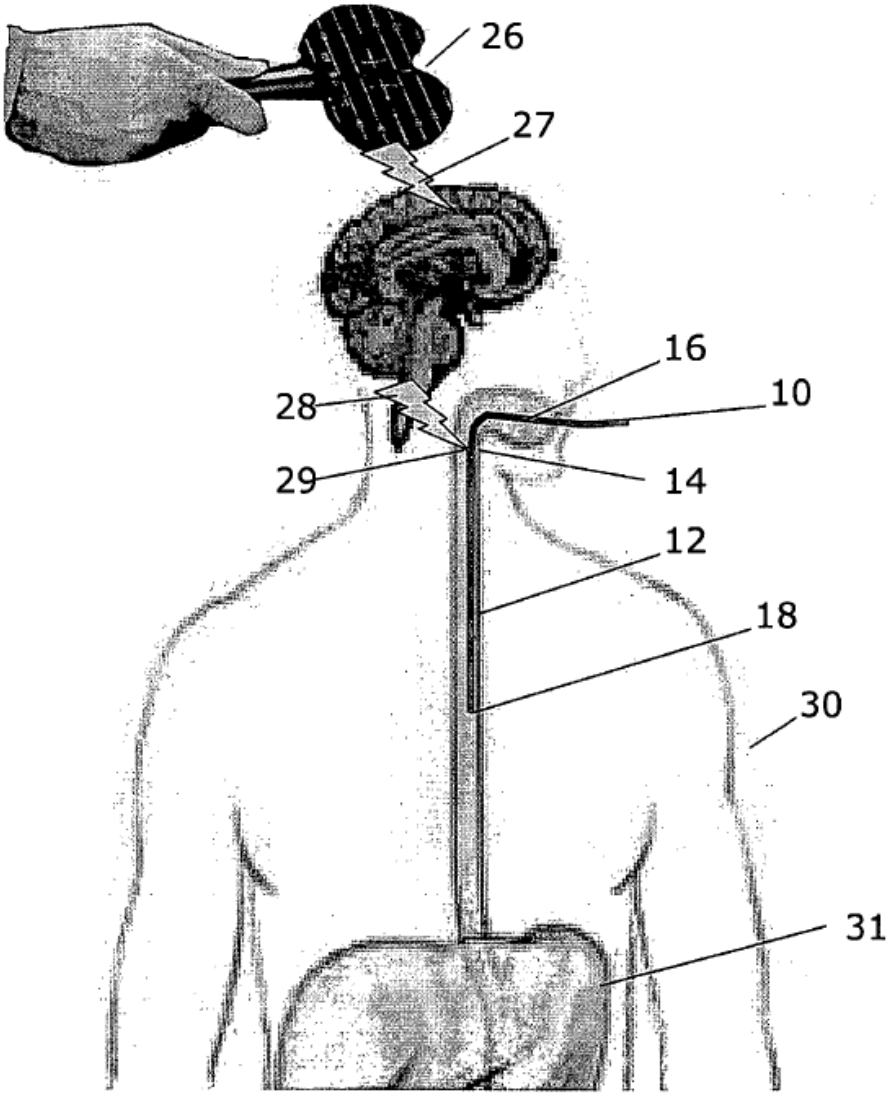


Fig. 2

Fig.3

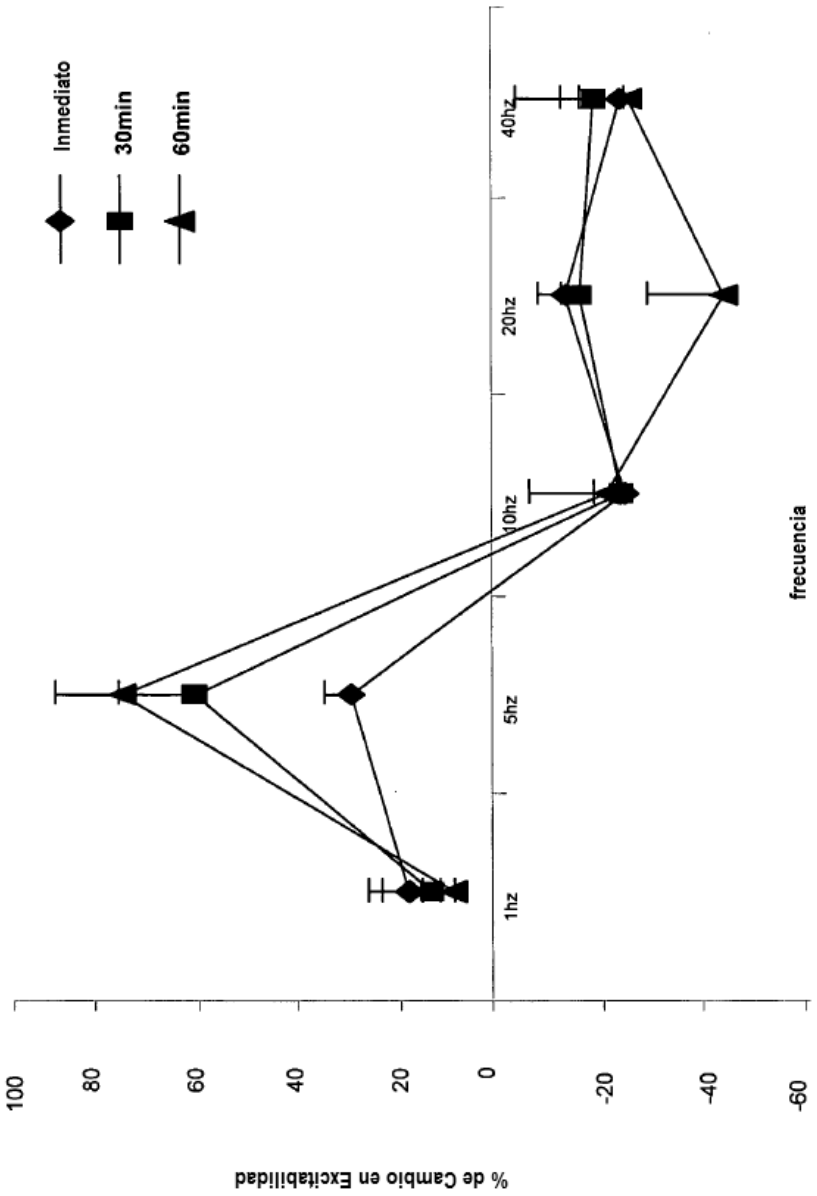

Inmediato
30min
60min
% de Cambio en Excitabilidad
100
80
60
40
20
0
-20
-40
-60
1hz
5hz
10hz
20hz
40hz
frecuencia

Fig. 4

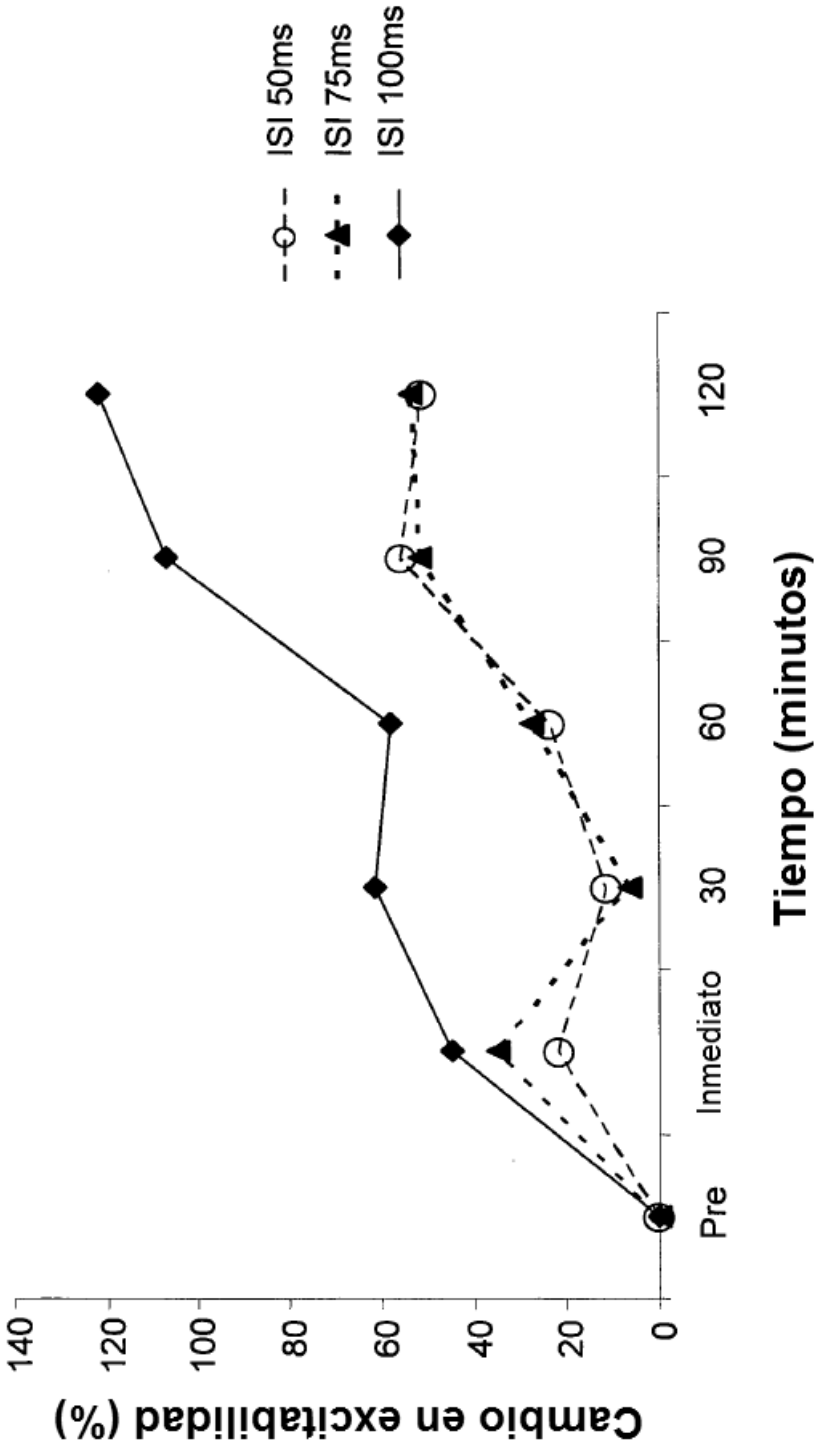
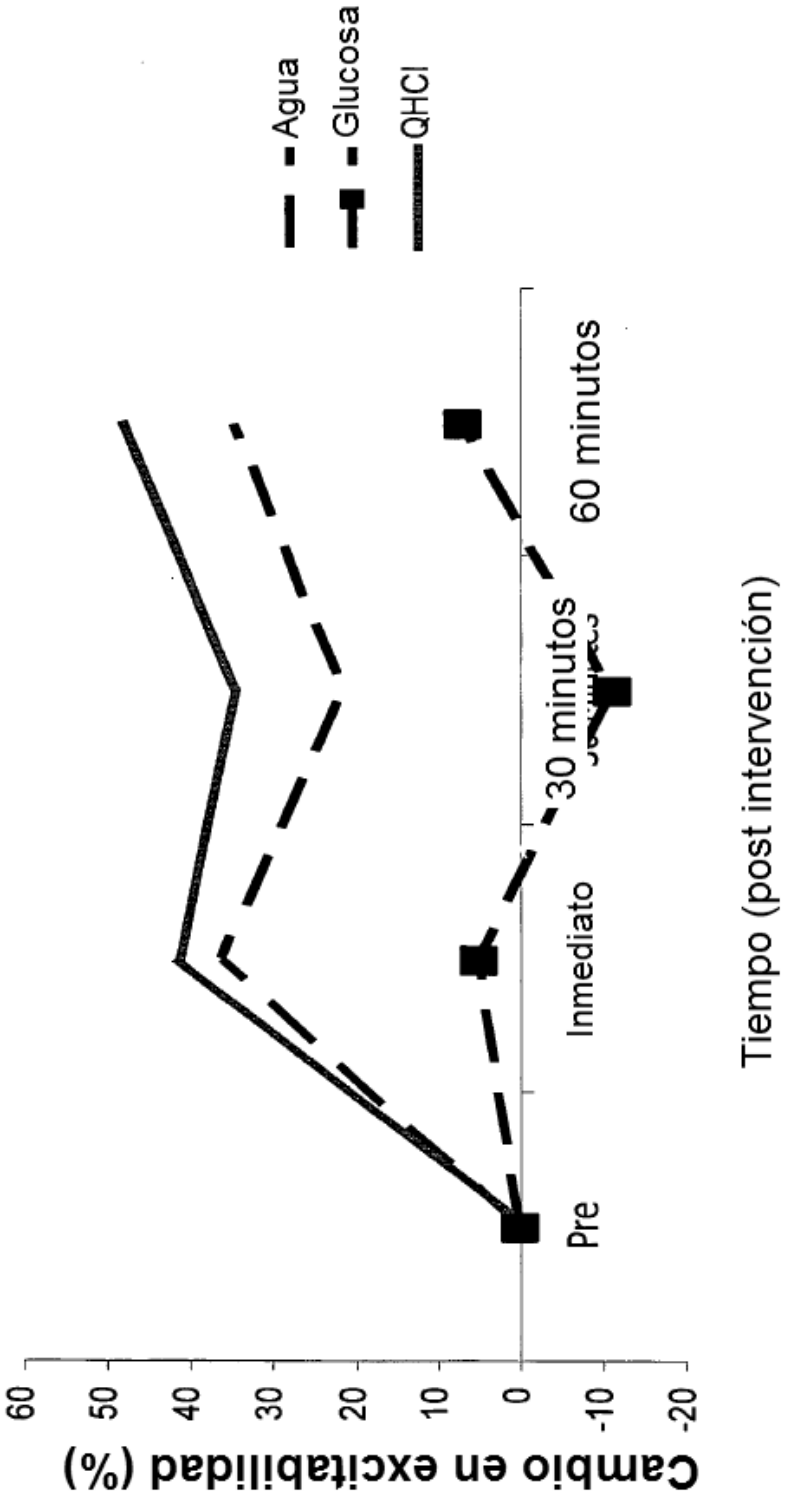

ISI 50ms
ISI 75ms
ISI 100ms
Cambio en excitabilidad (%)
140
120
100
80
60
40
20
0
Pre
Inmediato
30
60
90
120
Tiempo (minutos)

Fig. 5


Agua
Glucosa
QHCl
Cambio en excitabilidad (%)
60
50
40
30
20
10
0
-10
-20
Pre
Inmediato
30 minutos
60 minutos
Tiempo (post intervención)