

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 968 210**

51 Int. Cl.:

A61N 1/36 (2006.01)

A61N 1/04 (2006.01)

A61N 1/05 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.12.2018 PCT/US2018/063567**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.06.2019 WO19112935**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2018 E 18885503 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2023 EP 3720548**

54 Título: **Provocación de deglución usando estimulación eléctrica aplicada mediante electrodos de superficie**

30 Prioridad:

04.12.2017 US 201762594109 P

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

08.05.2024

73 Titular/es:

**MED-EL ELEKTROMEDIZINISCHE GERAETE
GMBH (100.0%)
Fuerstenweg 77
6020 Innsbruck, AT**

72 Inventor/es:

**LINDENTHALER, WERNER;
LADURNER, MATTHIAS;
MAYR, WINFRIED y
KRENN, MATTHIAS**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 968 210 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

Provocación de deglución usando estimulación eléctrica aplicada mediante electrodos de superficie

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a un sistema para provocar la deglución; y, más particularmente, para provocar la deglución usando estimulación eléctrica aplicada mediante electrodos de superficie.

Técnica antecedente

10 La deglución es un proceso vital y complicado que implica numerosos músculos. Un accidente cerebrovascular, las enfermedades neurodegenerativas, los tumores cerebrales, los trastornos respiratorios y similares pueden causar disfagia, lo que resulta en un control insuficiente de aquellos músculos necesarios para la deglución. En casos graves, puede resultar en neumonía por aspiración. Frecuentemente, la disfagia es el resultado de un mal control de algunos músculos en el sistema respiratorio superior. Muchos músculos de este sistema están implicados también con el habla y la voz.

15 La Fig. 1A muestra varias estructuras del cuello y de la boca que están implicadas en la deglución. En general, los trastornos de la deglución son predominantemente un problema humano, ya que la capacidad de tener un habla altamente desarrollada está relacionada directamente con la ubicación mucho más baja de la laringe (más baja en comparación con la laringe de muchos animales), lo que, a su vez, aumenta los peligros asociados con la deglución. La laringe está situada en el cuello y está implicada con la respiración, la operación de la voz y la protección de la tráquea contra la aspiración de alimentos y agua a través del esófago. El cierre completo de la laringe y su sincronización son críticos para garantizar una deglución segura, ya que controlan si entran o no alimentos a la tráquea o al esófago. En el caso en el que la laringe no se cierra, los alimentos o líquidos pueden entrar perjudicialmente a las vías respiratorias. La posición más alta de la laringe en algunos animales, en los que la laringe no es un aparato de habla natural altamente desarrollado, permite incluso que estos animales beban y respiren simultáneamente, algo que es imposible para los seres humanos.

25 En los seres humanos, hay al menos doce músculos implicados en el proceso de deglución. La Fig. 1B es una vista anterior del cuello de un ser humano que muestra varios músculos y estructuras asociadas en sus posiciones naturales. El control apropiado de su movimiento es particularmente importante, ya que un fallo del movimiento puede tener consecuencias críticas. Sin embargo, no hay una comprensión clara de qué músculos pueden ser predominantes o incluso de si la deglución apropiada requiere una contracción coordinada de los doce o más músculos, ya que el proceso de deglución varía de persona a persona. Por ejemplo, diferentes individuos usan de manera selectiva los músculos geniohioideo, milohioideo y digástrico, por ejemplo, algunos usan los tres músculos al inicio de la deglución, mientras que otros usan diferentes pares. Además, la asociación temporal entre las contracciones de los músculos submentonianos difiere entre los individuos.

35 La estimulación eléctrica se ha usado con éxito para controlar músculos/nervios debilitados, tales como nervios/músculos envejecidos o degenerados, para controlar los nervios reinervantes, incluyendo los nervios sincinéticamente reinervantes, y/o para proporcionar señales eléctricas a los nervios con el fin de compensar deficiencias auditivas (por ejemplo, la estimulación con implante coclear para proporcionar sensaciones auditivas a las personas sordas) o para anular las señales nerviosas provocadas incorrectamente.

40 Aunque se han propuesto varios sistemas y métodos de estimulación para controlar los músculos respiratorios superiores usados para la deglución, ninguno de los mismos aborda la elevación de la laringe con el fin de permitir una deglución apropiada. Por ejemplo, Freed et al. describen un método y un aparato no invasivos que estimulan de manera continua la superficie de la piel para ayudar a los pacientes a iniciar una deglución (véase, por ejemplo, las patentes US Nº 5.725.564, 6.104.958 y 5.891.185). Además, existen sistemas que causan el cierre de la glotis mediante una estimulación eléctrica apropiada (véase, por ejemplo, Bidus et al., Laryngoscope, 110:1943-1949, 2000; Ludlow et al., Journal of Artificial Organs, 23:463-465, 1999; y Ludlow et al., Muscle and Nerve, 23:44-57, 2000). En la solicitud de patente US Nº 2007/0123950, Ludlow et al. (en adelante Ludlow '950) divulgan un método y un sistema para la producción sinérgica de movimientos musculares durante el habla, la deglución o la producción de voz mediante el movimiento del hueso hioides y/o partes de la vía respiratoria superior y/o el tracto vocal mediante una estimulación eléctrica de al menos dos músculos diferentes usando electrodos implantados. Ludlow '950 descubrió que la estimulación neuromuscular de solo dos de los músculos produce una gran proporción del movimiento normal deseado para el hueso hioides. Además, Ludlow divulga que los músculos implicados en la deglución permanecen en

sus ubicaciones normales, determinadas en el interior del cuerpo de un ser humano. Se remite al lector a los documentos citados anteriormente para una comprensión más completa.

5 Usando técnicas convencionales, la provocación de la deglución usando electrodos de superficie sigue siendo problemática ya que frecuentemente se exceden los umbrales de dolor o se activan respuestas no deseadas. Algunos enfoques incluyen la inserción de un catéter en la faringe/el esófago a través de la nariz aplicando impulsos de estimulación eléctrica a los electrodos situados en el catéter. Esto es doloroso y desagradable para el paciente y no es una solución a largo plazo.

10 Otro enfoque que usa electrodos de superficie para provocar la deglución es mediante la aplicación de pulsos rectangulares regulares, cortos (por ejemplo, de 0,2 ms). Aunque la estimulación eléctrica superficial ha recibido una mayor atención como un complemento de la terapia de deglución en la disfagia en los últimos años (véase, por ejemplo: Freed ML, et al. Electrical stimulation for swallowing disorders caused by stroke. *Respir Care*. 2001;46(5):466-74. [PubMed]; Leelamanit V, Limsakul C, Geater A. Synchronized electrical stimulation in treating pharyngeal dysphagia. *Laryngoscope*. 2002;112(12):2204-10. [PubMed]; Park CL, O'Neill PA, Martin DF. A pilot exploratory study of oral electrical stimulation on swallow function following stroke: an innovative technique. *Dysphagia*. 1997;12(3):161-6. [PubMed]; y Power M, et al. Changes in pharyngeal corticobulbar excitability and swallowing behavior after oral stimulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004;286(1):G45-50. [PubMed], a los que se remite al lector para una comprensión más completa), se conoce poco acerca de los efectos de la estimulación transcutánea sobre la fisiología de la deglución antes del estudio de Christy L. Ludlow, lanessa Humbert, Keith Saxon, Christopher Poletto, Barbara Sonies y Lisa Crujido. Effects of Surface Electrical Stimulation Both at Rest and During Swallowing in Chronic Pharyngeal Dysphagia. *Dysphagia*. Enero de 2007;22(1) 1-10, al que se remite al lector para una comprensión más completa. Se había planteado la hipótesis de que la estimulación eléctrica puede ayudar a la deglución al aumentar la elevación hiolaríngea (véase, por ejemplo, Freed et al. Electrical stimulation for swallowing disorders caused by stroke, y Leelamanit et al.) o mediante el aumento de la entrada sensorial al sistema nervioso central para mejorar la provocación de la deglución (véase, por ejemplo, Park et al., y Power et al.).

25 Tal como se describe en Ludlow et al. Effects of Surface Electrical Stimulation Both at Rest and During Swallowing in Chronic Pharyngeal Dysphagia, la estimulación eléctrica aplicada a la piel a bajos niveles de corriente activa las terminaciones nerviosas sensoriales en las capas superficiales proporcionando retroalimentación sensorial al sistema nervioso central. Cuando se aumenta la amplitud, el campo eléctrico puede despolarizar las terminaciones nerviosas en los músculos que se encuentran debajo de la superficie de la piel (véase Loeb GE, Gans C. *Electromyography for Experimentalists*. The University of Chicago; Chicago: 1986, documento al que se remite al lector para una comprensión más completa) y puede propagarse con una densidad decreciente para producir una contracción muscular. Por consiguiente, cuando los electrodos se colocan en la región submentoniana del cuello, la densidad de corriente es mayor en la superficie de la piel y disminuye con la profundidad a través del platismo subyacente a la piel y la grasa subcutánea (véase Sobotta J. *Sobotta Atlas of Human Anatomy*. En: Staubesand J, editor. *Head, Neck, Upper limbs, skin*. 11ª Edición Inglesa Volumen 1. Urban & Schwarzenberg; Baltimore --Múnich: 1990, documento al que se remite al lector para una comprensión más completa). Si se aumenta la amplitud de la corriente, pueden reclutarse músculos cada vez más profundos, aunque con menos eficiencia. Dichos músculos pueden incluir el vientre anterior del digástrico, que puede bajar la mandíbula o tirar del hioides hacia arriba dependiendo de si la boca se mantiene cerrada. Todavía más profundos se encuentran los músculos milohioideo y geniohiideo, que tiran del hueso hioides hacia arriba y hacia la mandíbula, respectivamente. Sin embargo, es mucho menos probable que estos músculos sean activados mediante la estimulación superficial debido a su mayor profundidad.

45 De manera similar, cuando se colocan electrodos sobre la piel que recubre el cartílago tiroideo en el cuello, la corriente será mayor en la piel con menos intensidad para el músculo platismo subyacente, y con menos intensidad incluso para los músculos esternohioideo y omohioideo subyacentes (véase Sobatta), que tiran del hioides hacia abajo y hacia atrás hacia el esternón. La intensidad del campo eléctrico disminuye incluso adicionalmente tras alcanzar: el músculo tirohioideo más profundo, que une entre sí la laringe y el hioides; y el músculo esternotiroideo, que baja la laringe hacia el esternón. Debido a que el músculo esternohioideo es más grande y se superpone al tirohioideo y al esternotiroideo, los altos niveles de estimulación eléctrica superficial en el cuello probablemente tirarían del hioides hacia abajo debido a la estimulación del esternohioideo o del esternotiroideo subyacente, pero sería mucho menos probable que elevaran la laringe hacia el hueso hioides, tal como ocurre en la deglución normal.

55 En Ludlow et al. Effects of Surface Electrical Stimulation Both at Rest and During Swallowing in Chronic Pharyngeal Dysphagia, se usaron simultáneamente pares de electrodos submentonianos y laríngeos, tal como se recomienda para la terapia VitalStim® (véase Wijting Y, Freed ML. *VitalStim Therapy Training Manual*. Chattanooga Group; Hixson, TN: 2003, documento al que se remite al lector para una comprensión más completa), con el objetivo de producir una contracción simultánea del milohioideo en la región submentoniana (para elevar el hueso hioides) y el tirohioideo en el

cuello (para elevar la laringe al hueso hioides). Se usaron dos conjuntos de electrodos, el conjunto superior se colocó horizontalmente en la región submentoniana sobre la región del músculo milohioideo por encima del hueso hioides, tal como se muestra en la Fig. 2. Sin embargo, debido a que estos músculos se encuentran profundamente debajo del vientre anterior de los músculos digástrico, esternohioideo y omohioideo, Ludlow et al. Effects of Surface Electrical Stimulation Both at Rest and During Swallowing in Chronic Pharyngeal Dysphagia plantearon la hipótesis de que la estimulación transcutánea simultánea con dos pares de electrodos en reposo causaría: 1) que el hueso hioides descienda en el cuello (debido a la acción del músculo esternohioideo); 2) que el hueso hioides se mueva posteriormente (debido a la actividad del músculo omohioideo); y, 3) que la laringe descienda (si la corriente activa los músculos esternohioideo o estenotiroideo). Además, en la disfagia crónica grave: 4) cuando la misma matriz se usa a bajos niveles de estimulación justo por encima del umbral sensorial, suficiente para la sensación, pero sin activación muscular, la deglución de los pacientes podría mejorar debido a la facilitación sensorial; mientras que 5) a niveles más altos requeridos para la estimulación motora, el descenso del hioides podría interferir con la deglución, causando un aumento de la penetración y la aspiración.

Los resultados en Ludlow et al. Effects of Surface Electrical Stimulation Both at Rest and During Swallowing in Chronic Pharyngeal Dysphagia indicaron que, cuando la estimulación superficial se aplicaba al cuello en reposo, la estimulación era o demasiado débil o no lo suficientemente profunda como para estimular los axones que inervan los músculos que producen la elevación hioidea y laríngea, tales como los músculos milohioideo y tirohioideo, respectivamente. No se observó ningún cambio en la posición laríngea con la estimulación superficial en reposo. Aquellos pacientes que tuvieron una reducción de la aspiración y la penetración durante la deglución con estimulación tuvieron una mayor depresión del hioides durante la estimulación en reposo. Cuando el hioides se deprimió con la estimulación, Ludlow et al. Effects of Surface Electrical Stimulation Both at Rest and During Swallowing in Chronic Pharyngeal Dysphagia conjeturaron que un paciente probablemente experimentó una mayor resistencia a la elevación hiolaríngea durante la deglución. Tal vez aquellos pacientes que sintieron un mayor tirón hacia abajo en el hioides, cuando la estimulación se activó a niveles máximos, hicieron un mayor esfuerzo para elevar el complejo hiolaríngea durante la deglución en un intento de superar los efectos de la estimulación. También podría ser el caso de que aquellos pacientes que tenían mayor potencia residual en sus músculos hiolaríngeos no solo hubieran experimentado un mayor descenso del hioides con la estimulación, sino que podrían tener también una mayor potencia residual que podrían reclutar para la elevación hiolaríngea para contrarrestar el descenso inducido por la estimulación durante la deglución.

Tal como teorizó Ludlow et al. Effects of Surface Electrical Stimulation Both at Rest and During Swallowing in Chronic Pharyngeal Dysphagia, es probable que la estimulación simultánea diera como resultado una bajada del hioides porque la estimulación más fuerte de los músculos esternohioideo y esternotiroideo más superficiales y más grandes superó cualquier acción que pudiera haber sido inducida por la estimulación del músculo milohioideo en la región submentoniana o el músculo tirohioideo debajo del esternohioideo en la región de la garganta. Algunos investigadores han propuesto usar solo la estimulación submentoniana para activar el vientre anterior de los músculos digástrico y milohioideo para tirar del hueso hioides hacia arriba. Sin embargo, la elevación del hueso hioides sin una estimulación simultánea de la tirohioides para elevar la laringe dejaría la laringe abajo, lo que resultaría en una mayor apertura del vestíbulo y un mayor riesgo de aspiración. Solo si los músculos milohioideo y tirohioideo se activan juntos, sin contracción del esternohioideo, tanto el hioides como la laringe se elevarían juntos, tal como se ha mostrado previamente con la estimulación intramuscular (véase Burnett TA, et al. Laryngeal elevation achieved by neuromuscular stimulation at rest. J Appl Physiol. 2003;94(1):128-34, documento al que se remite al lector para una comprensión más completa). Esto es problemático cuando se usa la estimulación superficial, ya que el músculo esternohioideo más grande se superpone al tirohioideo y tira del hioides hacia abajo.

Otros documentos de interés potencial incluyen US7039468, US2010241191, WO2014036425, US2015165201, WO2017025720, US2002133194, US6484053, US2007123950, US8583240, US8965535, US2015164737, US9440075, WO2017002901, CUMMINGS JP, "Conservative management of peripheral nerve injuries using selective electrical stimulation of denervated muscle with exponentially progressive - - current forms", J Orthop Sports Phys Ther., (19850000), vol. 7, N° 1, páginas 11 - 15, XP055616977 [Y] 3-4, 15-16, y SCHUHFRIED O et al., "Reliability of chronaxie and accommodation index in the diagnosis of muscle denervation", Physikalische Medizin, Rehabilitationsmedizin, Kurortmedizin (Phys Med Rehab Kuror), vol. 15, N° 3, doi:10.1055/s-2004-834713, (20050000), páginas 174 - 178 que divulgan formas de controlar, o ayudar a, la deglución y temas relacionados.

Sumario de las realizaciones

Según una realización de la invención, se proporciona un sistema para provocar un reflejo de deglución completo en un sujeto humano, tal como se establece en la reivindicación 1. El sistema incluye múltiples electrodos de superficie configurados para recubrir al menos una región del cartílago tiroideos en el cuello. Un controlador está configurado para generar una señal de estimulación para provocar el reflejo de deglución completo en el sujeto humano, el controlador

está configurado para proporcionar la señal de estimulación a los múltiples electrodos de superficie tras la recepción de una señal de activación.

5 El controlador está configurado para generar un pulso de estimulación bipolar que tiene una duración de la primera fase de pulso de al menos 100 ms. La primera fase del pulso de estimulación bipolar puede tener una magnitud creciente con el tiempo. La primera fase de pulso de la señal de estimulación bipolar puede ser una de aumento progresivo, aumento exponencial, aumento lineal, aumento curvilíneo, aumento continuo o aumento discontinuo, y combinaciones de los mismos. Los electrodos de superficie pueden incluir un primer electrodo de superficie y un segundo electrodo de superficie en una configuración bipolar, el primer electrodo de superficie y el segundo electrodo de superficie para ser posicionados sobre la piel a la izquierda y a la derecha de la prominencia laríngea, respectivamente, para superponerse a la región del cartílago tiroideos en el cuello.

10 Según realizaciones relacionadas adicionales de la invención, el controlador puede estar configurado para generar un pulso de estimulación unipolar. El pulso de estimulación unipolar puede ser un pulso triangular que incluye un flanco ascendente con una duración de al menos 100 ms. Los electrodos de superficie pueden incluir un primer electrodo de superficie y un segundo electrodo de superficie para ser posicionados sobre la piel a la izquierda y a la derecha de la prominencia laríngea, respectivamente, para superponerse a la región del cartílago tiroideos en el cuello, y un tercer electrodo de superficie y un cuarto electrodo de superficie para ser colocados en los omóplatos izquierdo y derecho del sujeto humano.

15 El sistema puede incluir un mecanismo de activación configurado para proporcionar la señal de activación. El mecanismo de activación puede incluir uno de entre un interruptor manual para su activación por el sujeto humano, un sensor de movimiento, un sensor de masa inercial, un sensor para electromiografía de los músculos submentonianos o un sensor para medir las bioimpedancias del cuello, y combinaciones de los mismos. El reflejo de deglución puede provocarse en sujetos humanos que sufren de músculos laríngeos denervados y en sujetos que no sufren de músculos laríngeos denervados.

20 Según todavía realizaciones adicionales de la invención, se proporciona un sistema para provocar un reflejo de deglución completo en un sujeto humano, tal como se establece en la reivindicación 10. El sistema incluye múltiples electrodos configurados para ser implantados adyacentes al menos al cartílago tiroideos en el cuello. Un controlador está configurado para generar una señal de estimulación para provocar el reflejo de deglución completo en el sujeto humano, estando el controlador configurado para proporcionar la señal de estimulación a los múltiples electrodos tras la recepción de una señal de activación.

25 Según realizaciones relacionadas de la invención, el controlador puede estar configurado para generar un pulso de estimulación bipolar que tiene una duración de la primera fase de pulso de al menos 100 ms. La primera fase del pulso de estimulación bipolar puede tener una magnitud creciente con el tiempo. La primera fase de pulso de la señal de estimulación bipolar puede ser una de aumento progresivo, aumento exponencial, aumento lineal, aumento curvilíneo, aumento continuo o aumento discontinuo, y combinaciones de los mismos. Los electrodos pueden incluir un primer electrodo y un segundo electrodo en una configuración bipolar.

30 Según realizaciones relacionadas adicionales de la invención, el controlador puede estar configurado para generar un pulso de estimulación unipolar. El pulso de estimulación unipolar puede ser un pulso triangular que incluye un flanco ascendente con una duración de al menos 100 ms.

35 El sistema puede incluir un mecanismo de activación configurado para proporcionar la señal de activación. El mecanismo de activación puede incluir uno de entre un interruptor manual para ser activado por el sujeto humano, un sensor de movimiento, un sensor de masa inercial, un sensor para electromiografía de los músculos submentonianos o un sensor para medir las bioimpedancias del cuello, y combinaciones de los mismos. El reflejo de deglución puede provocarse en sujetos humanos que sufren de músculos laríngeos denervados y en sujetos que no sufren de músculos laríngeos denervados.

40 Breve descripción de los dibujos

Las características anteriores de las realizaciones se entenderán más fácilmente con referencia a la siguiente descripción detallada, considerada con referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

La Fig. 1A muestra varias estructuras del cuello y la boca que están implicadas en la deglución;

La Fig. 1B es una vista anterior del cuello de un ser humano que muestra varios músculos y estructuras asociados en sus posiciones naturales;

La Fig. 2 muestra una configuración de electrodos de la técnica anterior que se usa para tratar la disfagia;

La Fig. 3 muestra un sistema para provocar un reflejo de deglución completo, según una realización de la invención;

5 La Fig. 4 muestra una configuración de electrodos bipolar, según una realización de la invención;

La Fig. 5 muestra una configuración de electrodos unipolar, según una realización de la invención;

La Fig. 6 muestra los puntos de reobase y cronaxia definidos en una curva de intensidad-duración para el estímulo de un tejido excitable;

La Fig. 7 muestra una curva de intensidad-duración de un músculo inervado normalmente y de un músculo denervado;

10 La Fig. 8 muestra diferentes índices de acomodación en grupos musculares humanos;

La Fig. 9 muestra la clasificación de la denervación muscular según los ensayos eléctricos musculares y la EMG; y

La Fig. 10 muestra el principio de estimulación selectiva del músculo denervado utilizando una forma de corriente larga exponencialmente progresiva.

Descripción detallada de realizaciones específicas

15 En realizaciones ilustrativas, se proporcionan un sistema y un método para provocar un reflejo de deglución completo en un sujeto humano. Más particularmente, las realizaciones ilustrativas de la invención se basan en el hallazgo sorprendente y completamente inesperado de que los pulsos de estimulación largos y de aumento lento provocan un reflejo de deglución completo en sujetos humanos. Dichos pulsos de estimulación normalmente se usan solo para personas con músculos denervados. A continuación, se describen detalles de lo indicado anteriormente. Este reflejo de
20 deglución puede provocarse en sujetos humanos que sufren de músculos laríngeos denervados y en sujetos que no sufren de músculos laríngeos denervados.

La Fig. 3 muestra un sistema 300 para provocar un reflejo de deglución completo, según una realización de la invención. El reflejo de deglución completo no solo activa los músculos individuales en la región profunda del cuello, sino que incluye la activación de ciclos de deglución completa que incluyen la contracción coordinada, por ejemplo, de
25 doce o más pares de músculos con una sincronización apropiada y de manera peristáltica y/o la activación de uno o más actores de la pata aferente del circuito de deglución. El reflejo de deglución completo incluye de manera ventajosa la elevación de la laringe.

La fase faríngea compleja de la deglución empieza con el desencadenamiento del reflejo de deglución y termina con la apertura del esfínter esofágico superior y dura de 0,7 a 1 segundo. No es controlable voluntariamente. Durante esta
30 fase, el espacio faríngeo se expande para el paso del bolo, se acumula presión para promover el transporte del bolo y las vías respiratorias se cierran para proteger contra la aspiración. Los movimientos rápidos de tipo pistón de la lengua apoyan el paso del bolo al interior de la hipofaringe. Los movimientos peristálticos de la pared faríngea apoyan la función de pistón de la lengua. Dependiendo del volumen del bolo, el hueso hioides y la laringe se mueven hacia arriba debido a la contracción de los músculos suprahioides. Este movimiento resulta en una expansión del espacio en la
35 hipofaringe, en el posicionamiento de la laringe debajo de la raíz de la lengua para prevenir la aspiración, en una mejor inclinación epiglótica y en la apertura del segmento faringoesofágico. Para proteger contra la aspiración, el cierre de la laringe se realiza en 3 etapas: cierre de los pliegues vocales, acercamiento vertical de los aritenoides aducidos a la base de la epiglotis e inclinación epiglótica para superponerse al vestíbulo laríngeo. El cierre de la epiglotis es posible gracias a la presión del bolo desde arriba, la acción muscular hacia abajo de los músculos ariepiglóticos y la presión
40 combinada como resultado del movimiento hacia atrás de la lengua y la elevación laríngea. La apertura del esfínter esofágico superior es posible gracias al movimiento anterior-superior del hueso hioides y la laringe. La fase faríngea termina en cuanto el bolo alcanza el esfínter esofágico superior. A partir de entonces, el elemento faringoesofágico, la lengua, el hioides y la laringe vuelven a sus posiciones originales. Los cierres velofaríngeos y laríngeos se abren y el elemento faringoesofágico se cierra.

45 La fase esofágica empieza con el cierre del segmento faringoesofágico y dura de 8 a 20 s. El transporte del bolo se

realiza mediante ondas peristálticas primarias inducidas por el reflejo de deglución y, secundariamente, por estímulos de estiramiento local.

La implicación sensorial en la deglución se describe en: Pommerenke WT. A study of the sensory áreas eliciting the swallowing reflex. *American Journal of Physiology*. 1927;84(1):36-41; Jean A. Control of the central swallowing program by inputs from the peripheral receptors. A review. *J Auton.Nerv Syst*. 1984;10:225-233. [PubMed]; Jafari S, et al. Sensory regulation of swallowing and airway protection: a role for the internal superior laryngeal nerve in humans. *J Physiol*. 2003;550(Pt 1):287-304; y Hamdy S, et al. Modulation of human swallowing behaviour by thermal and chemical stimulation in health and after brain injury. *Neurogastroenterol Motil*. 2003;15(1):69-77. [PubMed]. Se remite al lector a cada una de las referencias descritas anteriormente para una comprensión más completa.

5
10
15
Con referencia de nuevo a la Fig. 3, el sistema 300 puede incluir, sin limitación, múltiples electrodos 305 de superficie configurados para superponerse al menos al cartílago tiroides en el cuello. Un controlador 301 está configurado para generar una señal de estimulación para provocar el reflejo de deglución completo en el sujeto humano. El controlador 301 está configurado además para proporcionar la señal de estimulación a los múltiples electrodos 305 de superficie tras la recepción de una señal de activación. El controlador 301 puede incluir, sin limitación, un circuito y/o un procesador que puede estar preprogramado o configurado para cargarse con un programa de software apropiado para generar y proporcionar la señal de estimulación.

20
En diversas realizaciones, la configuración de estimulación de electrodo puede ser una configuración de electrodos bipolar. De manera ilustrativa, tal como se muestra en la Fig. 4, los electrodos 401 pueden colocarse a la izquierda y a la derecha de la prominencia laríngea, es decir, se colocan sobre la piel que recubre el cartílago tiroides en el cuello. En realizaciones alternativas, la configuración de estimulación de electrodo puede ser una configuración de electrodos unipolar. De manera ilustrativa, tal como se muestra en la Fig. 5, pueden colocarse dos electrodos 501 (similares a la configuración bipolar) por encima de la laringe, es decir, sobre la piel que recubre el cartílago tiroides en el cuello, y dos electrodos 503 indiferentes en los omóplatos (por ejemplo, electrodos autoadhesivos grandes de 13 x 8 cm), según una realización de la invención.

25
30
Con los sistemas y las metodologías de estimulación convencionales, la estimulación del tejido muscular y/o nervioso con pulsos bipolares de típicamente 0,05 a 50 ms de duración usando electrodos colocados sobre la piel que recubre el cartílago tiroides en el cuello causó la estimulación del músculo platisma subyacente y de los músculos esternohioideo y omohioideo subyacentes (véase Sobotta). A su vez, este tiró del hioides hacia abajo y hacia atrás hacia el esternón y el músculo esternotiroideo, lo que hace descender la laringe hacia el esternón, que podría tirar del hioides hacia abajo debido a la estimulación del esternohioides o del esternotiroides subyacente, pero sería mucho menos probable que elevara la laringe hacia el hueso hioides, como ocurre en la deglución normal. En algunas circunstancias, dicha estimulación puede causar también dolor.

35
Con el fin de evitar las desventajas de estos sistemas y metodologías convencionales, las realizaciones de la invención pueden aprovechar el principio de acomodación mediante el uso de una duración de fase muy larga (mayor de 100 ms) combinada con formas de fase de elevación lenta (pulsos similares a los usados en diversos tratamientos de tejido muscular denervado). La acomodación es la capacidad del músculo para no responder a los pulsos eléctricos que aumentan lentamente. La acomodación describe la respuesta de las membranas excitables a las corrientes despolarizantes lentas sin la generación de potencial de acción.

40
45
Con el fin de describir la acomodación, primero se explican los términos reobase y cronaxia con la ayuda de curvas de intensidad-duración. Las curvas de intensidad-duración son representaciones gráficas de la relación entre la intensidad de un estímulo eléctrico y el tiempo durante el que debe fluir para provocar una contracción mínima (véase, por ejemplo, Rodríguez-Fernández, Á. L., Rebollo-Roldán, J., Jiménez-Rejano, J. J., & Gúeita-Rodríguez, J. (2016). Strength-duration curves of the common fibular nerve show hypoexcitability in people with functional ankle instability. *PM y R*, págs. 536-544, documento al que se remite al lector para una comprensión más completa). En la estimulación eléctrica funcional, la curva de intensidad-duración es frecuentemente útil para determinar las características de un electrodo de estimulación y para determinar la selección más eficiente de los parámetros de estimulación para un margen de seguridad apropiado.

50
La Fig. 6 muestra los puntos de reobase y cronaxia definidos en una curva de intensidad-duración para el estímulo de un tejido excitable. Normalmente, cerca de la marca de 1 ms en la curva de intensidad-duración, la curva se aplana en la reobase, este es el punto en el que un aumento progresivo en la duración del pulso ya no está asociado con una disminución progresiva del voltaje. En otras palabras, para duraciones de estímulo más largas, el voltaje mínimo requerido para llevar el nervio al umbral será la reobase. Suponiendo que dos nervios tienen la misma reobase, la cronaxia (la duración del estímulo correspondiente al doble de la reobase) puede proporcionar una indicación de sus

excitabilidades relativas. Cuanto menor es la cronaxia, más excitable es el nervio.

La Fig. 7 muestra una curva de intensidad-duración de un músculo inervado normalmente y de un músculo denervado, tal como se representa en Schuhfried, O., Kollmann, C. y Paternostro-Sluga, T. (2005). Excitability of chronic hemiparetic muscles: determination of chronaxie values and strength-duration curves and its implication in functional electrical stimulation. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering: A Publication of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 13(1), 105-9), documento al que se remite al lector para una comprensión más completa. El valor medio normal de cronaxia de un músculo inervado es de 0,4 ms (véase Schuhfried et al.). Los valores de cronaxia superiores a 1 ms se consideran como una evidencia de denervación muscular. El desplazamiento hacia la derecha y la aparición de acodamientos en las curvas de intensidad-duración se asocian con la denervación muscular. La curva intensidad-duración se determinó disminuyendo sucesivamente las anchuras de los impulsos rectangulares monofásicos (500, 300, 200, 100, 70, 50, 30, 20, 10, 5, 2, 1, 0,5, 0,2, 0,1, 0,05 ms).

Los valores de cronaxia para los nervios sensoriales del brazo humano varían de 0,35 a 1,17 ms. Los valores de cronaxia para los músculos esqueléticos denervados humanos varían de 9,5 a 30 ms- > este valor cae nuevamente durante la reinervación (véase Geddes, L. A. (2004). Accuracy Limitations of Chronaxie Values. *IEEE T Bio-Med Eng*, 51(1), 176, documento al que se remite al lector para una comprensión más completa).

El índice de acomodación es la relación entre el amperaje umbral de un impulso de aumento lento y el amperaje umbral de un impulso rectangular de aumento repentino. La acomodación describe la respuesta de las membranas excitables a las corrientes despolarizantes lentas sin la generación de un potencial de acción. En las fibras nerviosas, una corriente de aumento lento hasta el doble de la intensidad de la reobase inactiva la conductancia del sodio antes de que la despolarización alcance el umbral y, por lo tanto, no se genera ningún potencial de acción. Esto se denomina una tasa de acomodación alta. En las fibras musculares, la conductancia del sodio es inactivada mucho menos por las corrientes de aumento lento y, por lo tanto, se genera también un potencial de acción con corrientes de aumento lento de menos del doble de la intensidad de la reobase. Esto se denomina una tasa de acomodación baja. La diferencia entre la tasa de acomodación alta de las fibras nerviosas normales y la tasa de acomodación baja de las fibras musculares normales es la base fisiológica del índice de acomodación. Las fibras musculares denervadas tienen la misma o incluso una menor tasa de acomodación que las fibras musculares normales (véase Schuhfried O, Vacariu G, Paternostro-Sluga T: Reliability of chronaxie and accommodation index in the diagnosis of muscle denervation. *Phys. Medizin Rehabil. Kurortmedizin* 2005, 15:174-178, documento al que se remite al lector para una comprensión más completa).

Índice de acomodación para personas sanas:

Tal como se describe en Schuhfried et al., la Fig. 8 muestra diferentes índices de acomodación en grupos musculares humanos que consisten en el músculo deltoides, músculo extensor digitorum communis, músculo hipotenar, músculo tibial anterior, músculo peroneo largo y el músculo gastroquímico. Mediante la aplicación de impulsos rectangulares y triangulares de 500 ms de duración el índice de acomodación debería ser ≥ 2 en un músculo sano.

Índice de acomodación para personas con lesión neurogénica:

Paternostro-Sluga, T., Schuhfried, O., Vacariu, G., Lang, T. y Fialka-Moser, V. (2002). Chronaxie and accommodation index in the diagnosis of muscle denervation. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation / Association of Academic Physiatrists*, 81(4), 253-60. <http://doi.org/10.1055/s-2004-834713> examinó la acomodación en un grupo muscular humano de 17 músculos diferentes divididos en tres tipos: músculos de la extremidad superior sin los músculos intrínsecos de la mano, músculos intrínsecos de la mano y músculos de la extremidad inferior y determinó el índice de acomodación dividiendo el amperaje umbral de 500 ms de duración por los valores de reobase. Tal como se describe en Paternostro-Sluga et al., la Fig. 9 muestra la clasificación de la denervación muscular según los ensayos eléctricos musculares y la EMG. Los índices de acomodación (mostrados a continuación) < 2 indicaron una lesión neurogénica.

Índice de acomodación para personas con músculos denervados:

Cummings, J. P. (1985: *The Journal of Orthopaedic and Sports Physical Therapy*, 7(1), 11-5. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18802291>), documento al que se remite al lector para una comprensión más completa, utilizó una estimulación eléctrica selectiva del músculo denervado con formas de corriente exponencialmente progresivas. La Fig. 10 muestra el principio de estimulación selectiva del músculo denervado utilizando una forma de corriente larga exponencialmente progresiva, tal como se describe en Cummings. Se ilustran las curvas de duración de

la intensidad para el músculo inervado normalmente, el músculo denervado y nervios sensoriales intactos. La estimulación selectiva del músculo denervado sin reclutamiento de músculo inervado normalmente o de los axones sensoriales es posible (área sombreada). Siguiendo las pautas según Thom H. Electrotherapy of paralysis; basic principles and application. [Internet]. Zeitschrift für Orthopädie und ihre Grenzgebiete 1953, 84: 104-23, documento al que se remite al lector para una comprensión más completa, Cummins et al. mostraron que un músculo completamente paralizado con atrofia de denervación avanzada responderá mejor a los impulsos de aumento lento de 150 a 600 ms de duración, tal como se muestra en el área sombreada en la Fig. 10.

De esta manera, con el uso de una duración de fase muy larga (>100 ms) y formas de fase de pulso de aumento lento, se espera: 1. evitar la estimulación de los músculos inervados subyacentes al aumentar los umbrales para la despolarización de las motoneuronas; y 2. evitar la estimulación de los nervios subyacentes al aumentar los umbrales para la despolarización de las membranas nerviosas excitables a las corrientes de despolarización lentas a través de electrodos de superficie, activando selectivamente de esta manera los músculos profundos que muestran signos de atrofia o denervación y, por consiguiente, mostrando membranas excitables a dichas corrientes despolarizantes lentas.

Sin embargo, tal como se ha descrito anteriormente, en realizaciones ilustrativas de la invención, estas fases de pulso de aumento muy lento y muy largas provocaron, de manera sorprendente, fiable y selectiva, reflejos de deglución completa en sujetos humanos. No solo se activaron músculos individuales en la región profunda del cuello, sino que se provocaron ciclos de deglución completos que requirieron la contracción coordinada de los doce o más pares de músculos con una sincronización apropiada y de manera peristáltica.

Más específicamente, según diversas realizaciones de la invención, con el uso de pulsos bipolares que tienen una duración de la primera fase del pulso muy larga, es decir, >100 ms, y que tienen una forma de aumento lento de esta fase de pulso, se provoca un reflejo de deglución completo. Además, el uso de estos pulsos bipolares aumentó los umbrales para la despolarización de las membranas excitables y redujo las corrientes de despolarización, suprimiendo/evitando así de manera ventajosa la generación de potenciales de acción en las motoneuronas y sus músculos inervados. Al mismo tiempo, se suprime/evita también la generación de potenciales de acción en las fibras de dolor de la mucosa, evitando de esta manera alcanzar el umbral de dolor.

En diversas realizaciones de la invención, la magnitud de la primera fase de pulso del pulso de estimulación bipolar aumenta con el tiempo. Por ejemplo, la primera fase de pulso de la señal de estimulación bipolar puede aumentar progresivamente, de manera que no disminuya en magnitud con el tiempo. En realizaciones adicionales, la primera fase de pulso de la señal de estimulación bipolar puede aumentar exponencialmente, aumentar linealmente, aumentar de manera curvilínea, aumentar continuamente y/o aumentar de manera discontinua.

En la invención, puede usarse una configuración de electrodos unipolar, tal como se ha descrito anteriormente, y pueden generarse/administrarse pulsos de estimulación unipolar para provocar el reflejo de deglución completo. El pulso de estimulación unipolar puede ser, sin limitación, un pulso triangular. El pulso de estimulación unipolar, tal como el pulso triangular, tiene un flanco ascendente con una duración de más de 100 ms. En una configuración de electrodos unipolar, el pulso anódico y catódico puede despolarizar diferentes estructuras nerviosas (musculares). El campo eléctrico generado (por ejemplo, usando un pulso triangular) puede despolarizar ventajosamente el músculo vocal de manera más selectiva. En varios ensayos en sujetos sanos, la comparación entre polaridad de estimulación catódica y anódica (con referencia a los electrodos laríngeos) mostró un umbral de activación más bajo para la estimulación catódica. El umbral de activación fue aproximadamente dos veces mayor para la polaridad de estimulación anódica. El reflejo de deglución se provocó con ambas polaridades de pulso.

Según realizaciones ilustrativas de la invención, el sistema descrito en el presente documento puede incluir electrodos implantables en lugar de electrodos de superficie, tal como se ha descrito hasta ahora en el presente documento. Los electrodos implantables pueden colocarse de manera subcutánea y pueden fijarse, por ejemplo, al cartílago tiroideos. Un controlador implantable puede estar configurado para generar una señal de estimulación para provocar el reflejo de deglución completo en el sujeto humano y configurado para proporcionar la señal de estimulación a los múltiples electrodos implantables tras la recepción de una señal de activación.

Según realizaciones ilustrativas de la invención, el sistema descrito en el presente documento puede usarse como un sistema de rehabilitación o de tratamiento. El objetivo principal de la rehabilitación es la recuperación de funciones perturbadas, por ejemplo, mediante la estimulación sensorial del reflejo de deglución o la enseñanza de técnicas de deglución especiales. Las condiciones necesarias para el éxito son un potencial cortical suficiente después de la lesión y una conexión existente desde la corteza hasta los músculos. Si se pierde esta conexión o si los músculos no pueden controlarse de manera suficiente, no es posible una rehabilitación del proceso de deglución. Entonces, el paciente depende de una dieta a través de un tubo de alimentación y una cánula traqueal.

5 En estos casos, puede usarse una estimulación eléctrica de los músculos laríngeos externos mediante la activación del reflejo de deglución como un enfoque terapéutico para mejorar el proceso de deglución. Es posible que la estimulación deba aplicarse de manera oportuna. La estimulación puede ser activada por el propio paciente mediante un interruptor, tal como un interruptor manual, o mediante el uso de sensores como un desencadenante, por ejemplo, pero sin limitarse a, la electromiografía (EMG) de los músculos submentonianos o la medición de las bioimpedancias (BI) en el
10 cuello (véase, por ejemplo, www.mpi-magdeburg.mpg.de/bioimpedance, documento al que se remite al lector para una comprensión más completa). La detección de aspiración puede adquirirse a través de electrodos en el cartílago tiroides a nivel de las cuerdas vocales. La señal de activación generada por el interruptor o por los diversos sensores puede proporcionarse al controlador para iniciar la generación y el suministro de las señales de estimulación que provocan la respuesta de deglución completa.

Según realizaciones adicionales de la invención, el sistema puede usarse como ayuda para el entrenamiento del paciente mediante la mejora de los ejercicios mediante la deglución estimulada, activada, tal como se ha descrito anteriormente, bien por el propio paciente mediante un interruptor manual o bien mediante el uso de sensores como desencadenantes.

15 Aunque se han divulgado diversas realizaciones ejemplares de la invención, debería ser evidente para las personas expertas en la técnica que pueden realizarse diversos cambios y modificaciones que conseguirán algunas de las ventajas de la invención sin apartarse del verdadero alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Sistema para provocar un reflejo de deglución completo en un sujeto humano, comprendiendo el sistema:
múltiples electrodos de superficie configurados para superponerse al menos al cartílago tiroides en el cuello del sujeto humano; y
- 5 un controlador configurado para:
generar una señal de estimulación para provocar el reflejo de deglución completo en el sujeto humano, caracterizado porque el reflejo de deglución completo incluye elevar la laringe y las señales de estimulación incluyen uno de entre:
un pulso de estimulación bipolar que tiene una duración de la primera fase de pulso de al menos 100 ms, y
- 10 un pulso de estimulación unipolar que incluye un flanco ascendente con una duración de al menos 100 ms; y
proporcionar la señal de estimulación a los múltiples electrodos de superficie tras la recepción de una señal de activación.
2. Sistema según la reivindicación 1, en el que la primera fase del pulso de estimulación bipolar tiene una magnitud creciente con el tiempo.
- 15 3. Sistema según la reivindicación 2, en el que la primera fase de pulso de la señal de estimulación bipolar es una de entre un aumento progresivo, aumento exponencial, aumento lineal, aumento curvilíneo, aumento continuo o aumento discontinuo, y combinaciones de los mismos.
4. Sistema según la reivindicación 1, en el que las señales de estimulación incluyen un pulso de estimulación bipolar, y en el que los electrodos de superficie incluyen un primer electrodo de superficie y un segundo electrodo de superficie en una configuración bipolar, en el que el primer electrodo de superficie y el segundo electrodo de superficie se posicionan sobre la piel a la izquierda y a la derecha de la prominencia laríngea, respectivamente, para superponerse a la región del cartílago tiroides en el cuello.
- 20 5. Sistema según la reivindicación 1, en el que el pulso de estimulación unipolar es un pulso triangular que incluye un flanco ascendente con una duración de al menos 100 ms.
- 25 6. Sistema según la reivindicación 1, en el que los electrodos de superficie incluyen:
un primer electrodo de superficie y un segundo electrodo de superficie para ser posicionados sobre la piel a la izquierda y a la derecha de la prominencia laríngea, respectivamente, para superponerse a la región del cartílago tiroides en el cuello, y
un tercer electrodo de superficie y un cuarto electrodo de superficie para su colocación en los omóplatos izquierdo y derecho del sujeto humano.
- 30 7. Sistema según la reivindicación 1, en el que el reflejo de deglución completo incluye, al menos en parte, elevar la laringe.
8. Sistema según la reivindicación 1, que comprende además un mecanismo de activación configurado para proporcionar la señal de activación.
- 35 9. Sistema según la reivindicación 8, en el que el mecanismo de activación incluye uno de entre un interruptor manual para su activación por el sujeto humano, un sensor de movimiento, un sensor de masa inercial, un sensor para electromiografía de los músculos submentonianos o un sensor para medir las bioimpedancias del cuello, y combinaciones de los mismos.
10. Sistema para provocar un reflejo de deglución completo en un sujeto humano, comprendiendo el sistema:

ES 2 968 210 T3

múltiples electrodos configurados para ser implantados adyacentes a al menos el cartílago tiroides en el cuello del sujeto humano; y

un controlador configurado para:

- 5 generar una señal de estimulación para provocar el reflejo de deglución completo en el sujeto humano, caracterizado porque el reflejo de deglución completo incluye elevar la laringe, y las señales de estimulación incluyen uno de entre:

un pulso de estimulación bipolar que tiene una duración de la primera fase del pulso de al menos 100 ms, y

un pulso de estimulación unipolar que incluye un flanco ascendente con una duración de al menos 100 ms; y

proporcionar la señal de estimulación a los múltiples electrodos tras la recepción de una señal de activación.

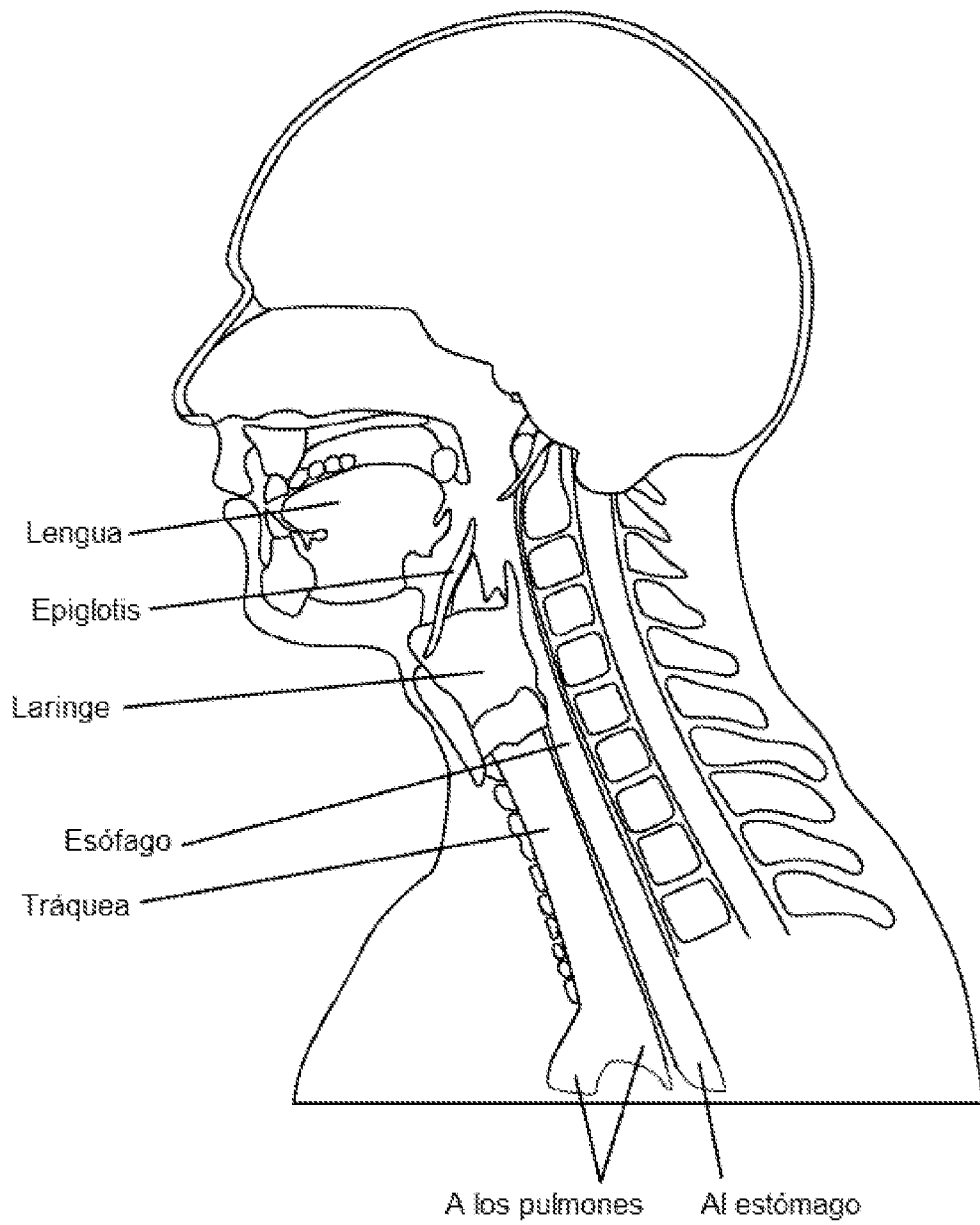


FIG. 1A

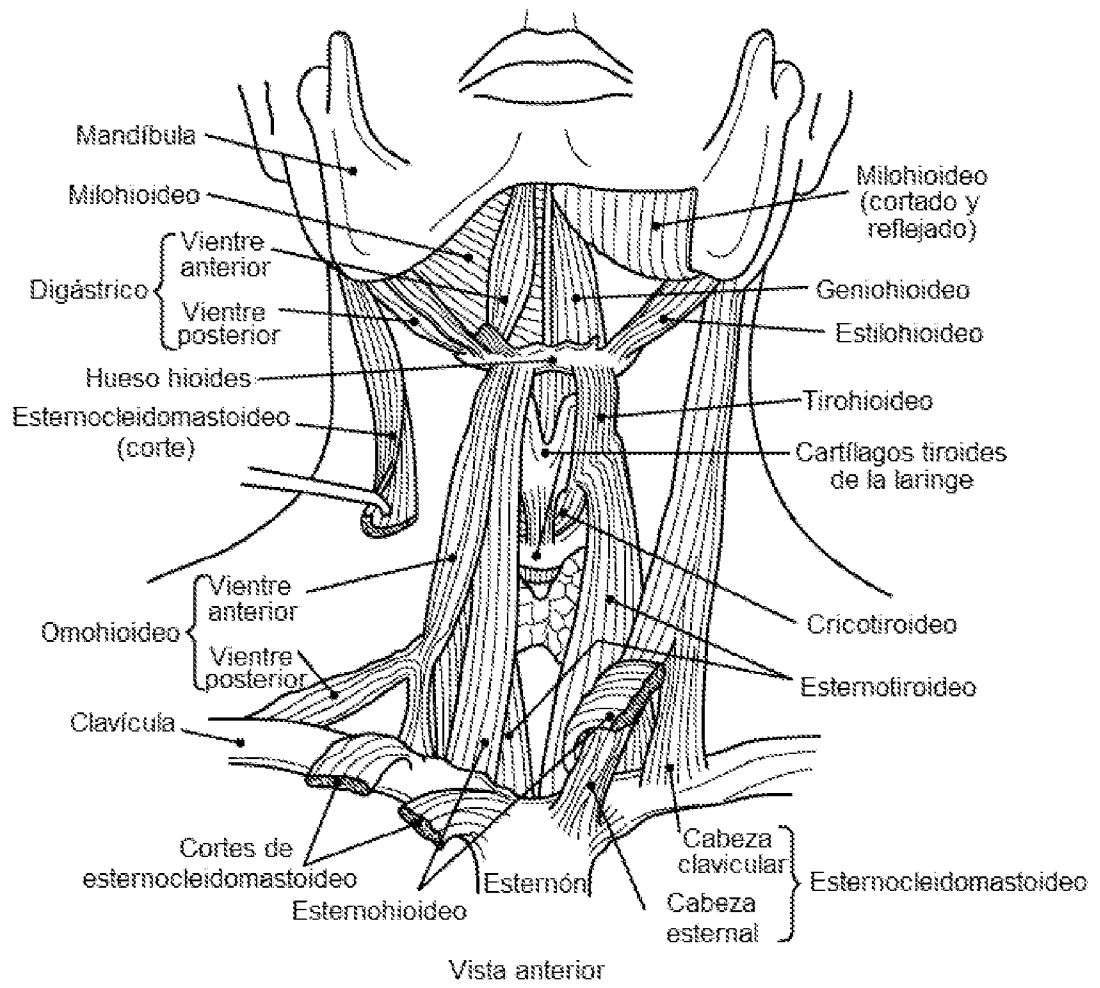


FIG. 1B

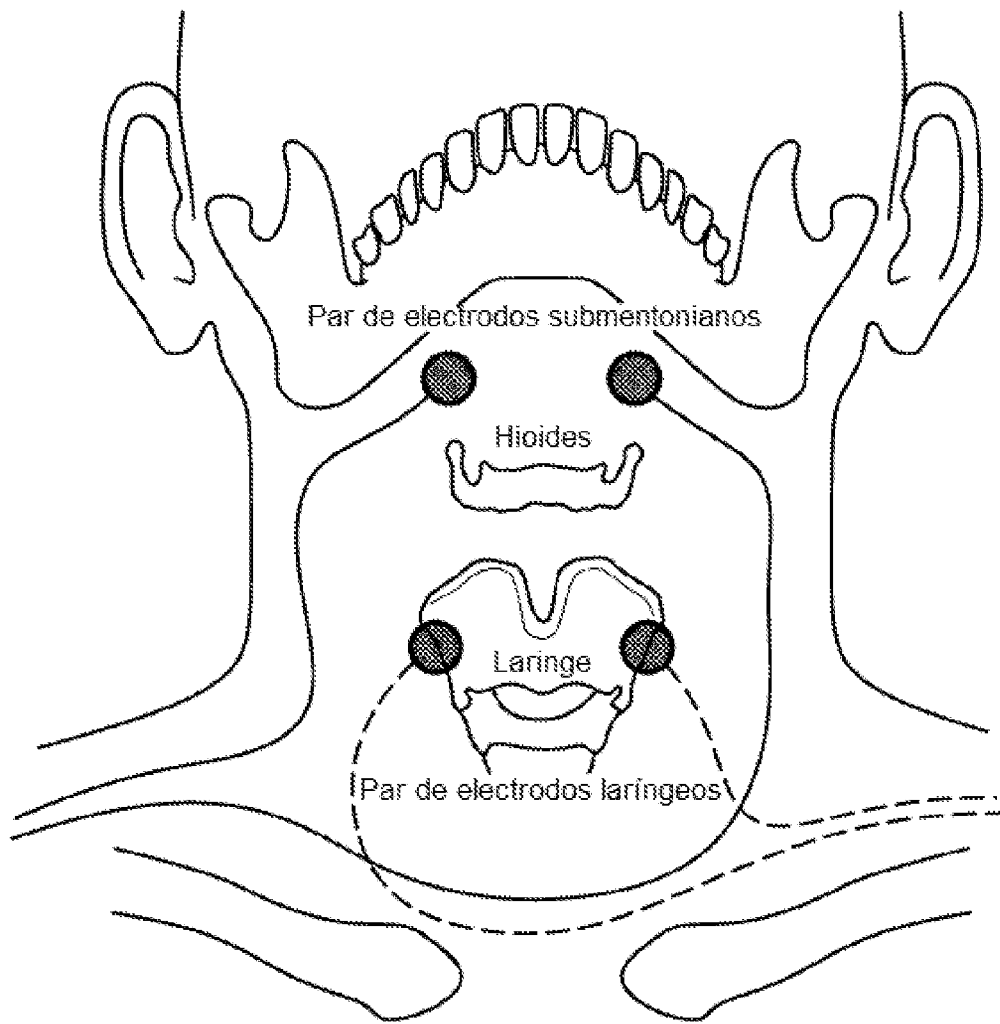


FIG. 2

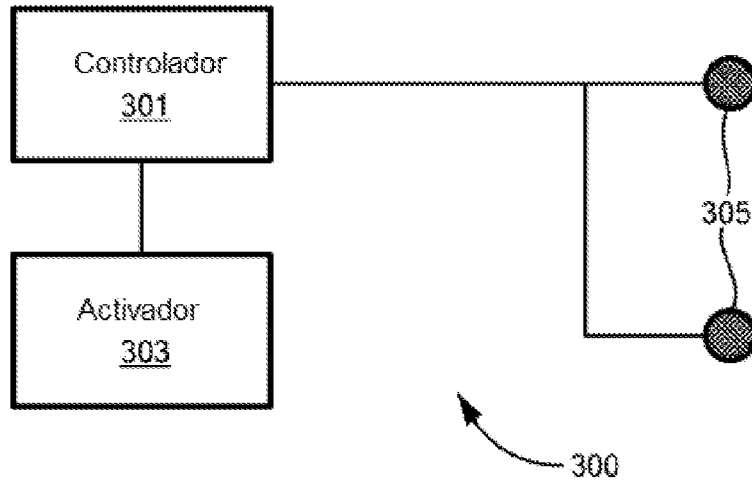


FIG. 3

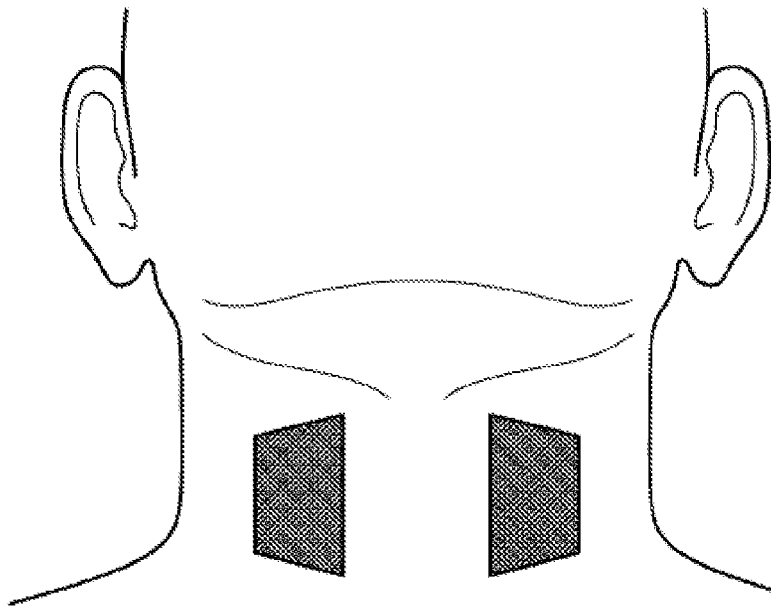


FIG. 4

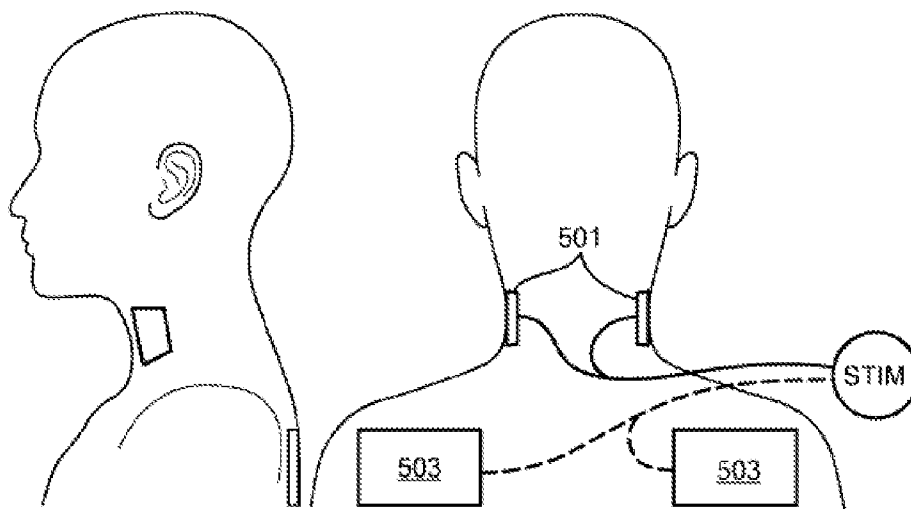


FIG. 5

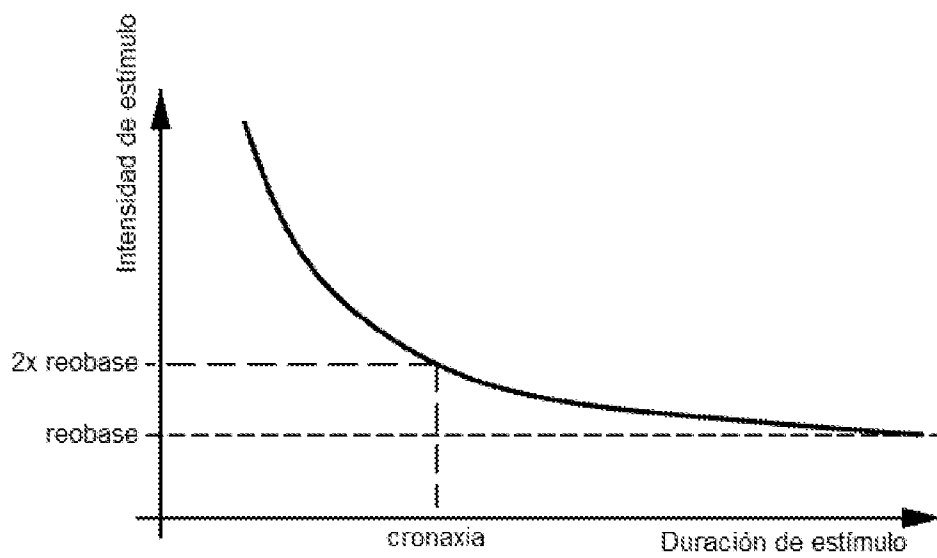


FIG. 6

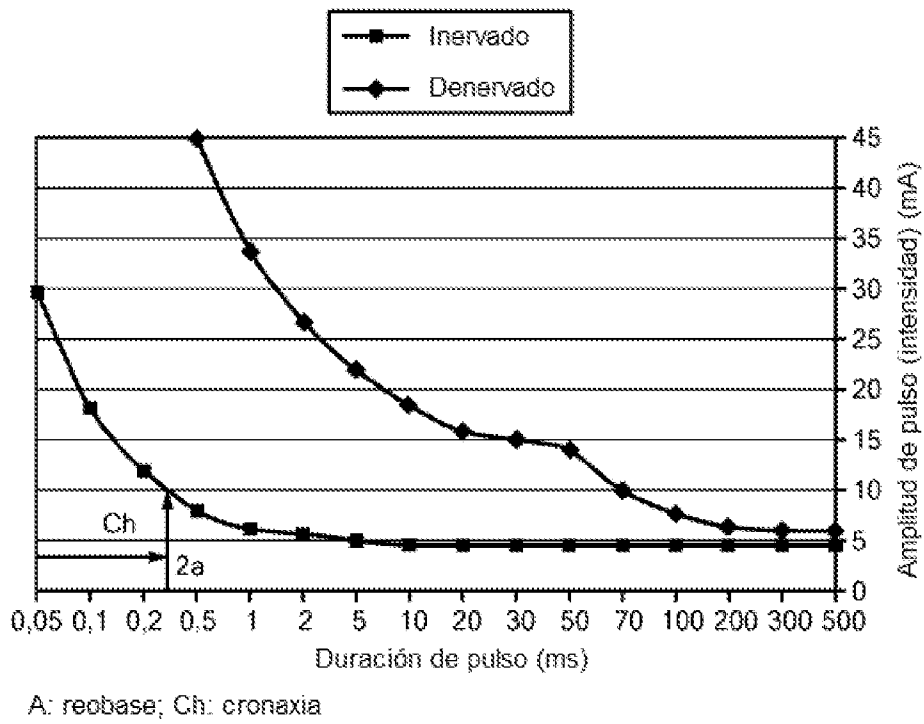


FIG. 7

No-neuogénico (n = 13)		Neuogénico (n = 11)	
Ensayo 1	Ensayo 2	Ensayo 1	Ensayo 2
Reobase (mA)	6,9 ± 2,0	6,4 ± 1,6	4,2 ± 1,4
Cronaxia (ms)	0,43 ± 0,09	0,5 ± 0,17	17,6 ± 13,7

Tabla: Valores reobase y cronaxia (media ± SD) de los ensayos primero y segundo para músculo normal (cronaxia <1 ms) y denervado (cronaxia ≤1 ms)

FIG. 8

Clasificación de denervación	Valores de cronaxia (Índice de acomodación)	EMG	CMAP-aff
Alta	$x \geq 20$ mseg	PSPA a/o NMUAP e IP discreto o menor	>80%
Moderada	$7 \text{ mseg} \leq x \leq 15$ mseg	PSPA a/o NMUAP e IP discreto, deficiente	35-80%
Leve	$1 \text{ mseg} \leq x \leq 5$ mseg (<2)	PSPA a/o NMUAP e IP rico, reducido	<35%

EMG, electromiograma; PSPA, actividad espontánea patológica; NMUAP, potenciales de acción de la unidad motora neurológica; IP, patrón de interferencia; CMAP-aff... potencial de acción de músculo compuesto del lado afectado, el déficit comparado con el lado afectado se proporciona como una porcentaje; a/o, y/o.

FIG. 9

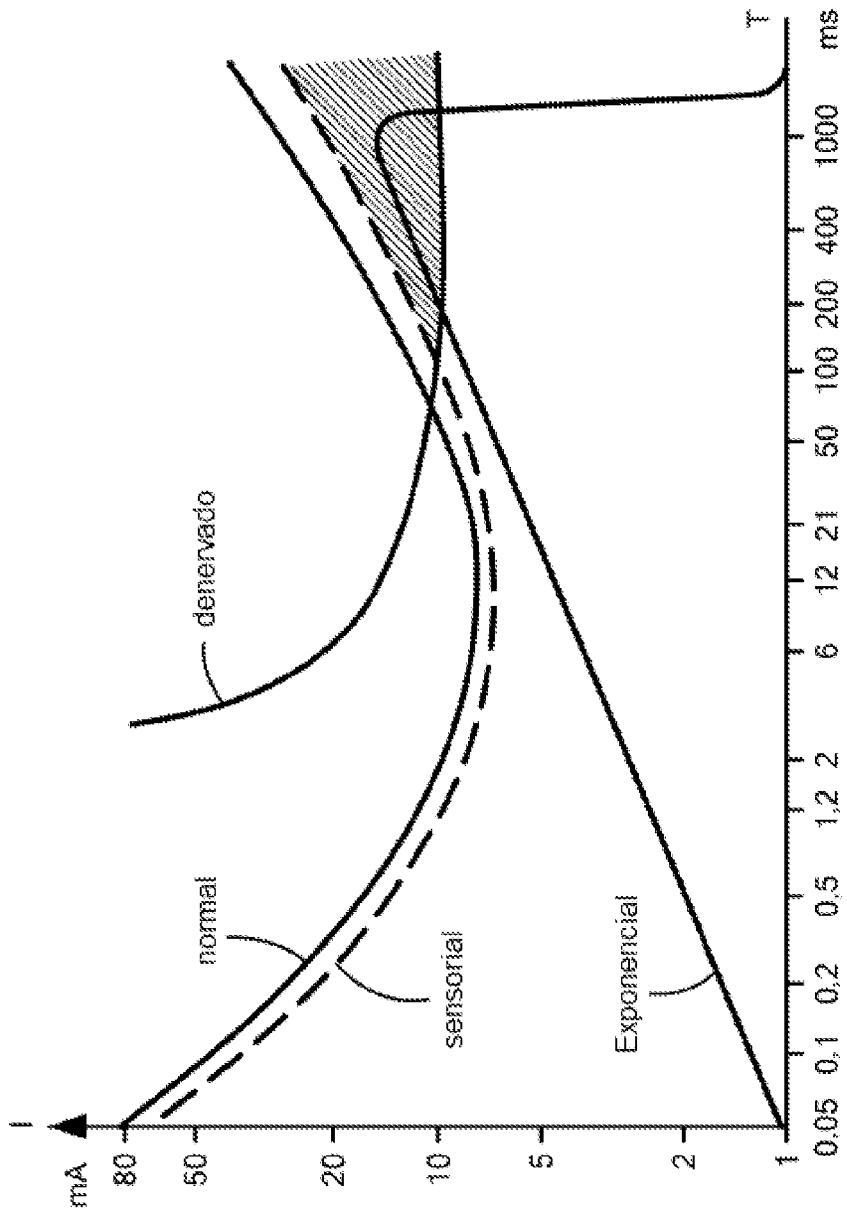


FIG. 10