

**APARATO Y PROCEDIMIENTO PARA LA COMPENSACIÓN AUTOMATIZADA
DE LA ESTIMULACIÓN NERVIOSA ELÉCTRICA TRANSCUTÁNEA PARA
FLUCTUACIONES TEMPORALES TALES COMO RITMOS CIRCADIANOS**

5 Referencia a solicitud de patente anterior pendiente

Esta solicitud de patente reivindica el beneficio sobre la solicitud de patente provisional de Estados Unidos anterior en trámite n.º de serie 62/361.698, presentada el 07/13/2016 por NeuroMetrix, Inc. y Shai N. Gozani para APARATO
10 Y PROCEDIMIENTO PARA COMPENSACIÓN AUTOMATIZADA DE ESTIMULACIÓN NERVIOSA ELÉCTRICA TRANSCUTÁNEA PARA RITMOS CIRCADIANOS (expediente del representante n.º NEURO-83 PROV), dicha solicitud de patente se incorpora en el presente documento por referencia.

15 Campo de la invención

La presente invención se refiere generalmente a dispositivos de estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (ENET) que suministran corrientes eléctricas a través de la piel intacta de un usuario para proporcionar un alivio sintomático del dolor crónico, y más particularmente, a dispositivos para ENET
20 configurados para la compensación automática para los ritmos circadianos y otras variaciones temporales en la fisiología del usuario.

Antecedentes de la invención

La estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (ENET) es el suministro de
25 electricidad (es decir, estimulación eléctrica) a través de la superficie intacta de la piel de un usuario para activar las fibras nerviosas sensoriales. La aplicación más común de la terapia por ENET es proporcionar analgesia, tal como para el dolor

crónico. Otras aplicaciones de la terapia ENET incluyen, pero sin limitación, reducir los síntomas de síndrome de las piernas inquietas, reduciendo las rampas musculares nocturnas, y proporcionando un alivio del prurito generalizado. Un modelo conceptual de cómo la estimulación nerviosa sensorial conduce a un alivio del dolor fue propuesto por Melzack y Wall en 1965. Su teoría estipula que la activación de los nervios sensoriales (fibras A β) cierra un “portal del dolor” en la médula espinal que inhibe la transmisión de señales de dolor llevadas por aferentes nociceptivos (fibras C y A δ) al cerebro. En los últimos 20 años, se han identificado las vías anatómicas y los mecanismos moleculares que pueden servir de base para el portal de dolor. La estimulación nerviosa sensorial (por ejemplo, por medio de ENET) activa el sistema de inhibición del dolor descendente, principalmente de la sustancia gris periacueductal (SGPA) y región rostro-ventro-medial (RVM) del bulbo raquídeo localizada en el mesencéfalo y las secciones de la médula del tronco encefálico, respectivamente. La SGPA tiene proyecciones neurales al RVM, que a su vez tiene proyecciones bilaterales difusas en el asta dorsal de la médula espinal que inhiben la transmisión de señales de dolor ascendentes.

La ENET se suministra normalmente en pequeños pulsos discretos (con cada pulso teniendo una duración de varios cientos de microsegundos) a frecuencias entre aproximadamente 10 y 150 Hz, a través de electrodos de hidrogel colocados en el cuerpo del usuario. La ENET se caracteriza por un número de parámetros eléctricos que incluyen la amplitud y la forma del pulso de estimulación (que se combinan para establecer la carga de pulsos), la frecuencia y el patrón de los pulsos, la duración de una sesión de terapia y el intervalo entre las sesiones de terapia. Todos estos parámetros están correlacionados con la dosis terapéutica. Por ejemplo, una mayor amplitud y unos pulsos más largos (es

decir, carga de pulsos más larga) aumentan la dosis, mientras que unas sesiones de terapia más cortas reducen la dosis. Los estudios clínicos sugieren que la carga de pulsos y la duración de las sesiones de terapia tienen un mayor impacto en la dosis terapéutica.

5

Para lograr un alivio del dolor máximo (es decir, hipoalgesia), la ENET necesita suministrarse a una intensidad de estimulación adecuada. Las intensidades por debajo del umbral de la sensación no son clínicamente eficaces. La intensidad terapéutica óptima se describe a menudo como una que es "fuerte pero confortable". La mayoría de los dispositivos para ENET dependen de que el usuario ajuste la intensidad de la estimulación, normalmente a través de un control de la intensidad manual que comprende un botón de intensidad analógica o pulsadores de control de la intensidad digital. En cada caso (es decir, el control analógico o el control digital), el usuario debe aumentar manualmente la intensidad de la estimulación a la que el usuario cree que es un nivel terapéutico.

Por lo tanto, una limitación importante de los dispositivos para ENET actuales es que puede ser difícil para muchos usuarios determinar una intensidad de estimulación terapéutica apropiada. Como resultado, el usuario requerirá ya sea la ayuda sustancial del personal médico o ya sea no podrán lograr el alivio del dolor debido a un nivel de estimulación inadecuado.

Un dispositivo para ENET portátil recién desarrollado (Quell®, Neurometrix, Inc., Waltham, MA, EE.UU.) usa un nuevo procedimiento para calibrar la intensidad de la estimulación para maximizar la probabilidad de que la intensidad de la estimulación por ENET caiga dentro del rango terapéutico. Con el dispositivo Quell®, el usuario identifica su umbral de sensación electrotáctil y por lo tanto la

intensidad terapéutica se estima automáticamente por el dispositivo para ENET basándose en el umbral de sensación electrotáctil.

El alivio del dolor a partir de la estimulación por ENET comienza normalmente dentro de 15 minutos de la aparición de la estimulación y puede durar hasta una hora después de la terminación del periodo de estimulación (conocido también como una "sesión de terapia"). Cada sesión de terapia normalmente transcurre durante 30-60 minutos. Para mantener el alivio del dolor (es decir, la hipoalgesia), las sesiones de terapia por ENET normalmente necesitan iniciarse a intervalos regulares. Los dispositivos para ENET portátiles recién desarrollados, tal como el dispositivo Quell® mencionado anteriormente, proporciona al usuario una opción para reiniciar automáticamente las sesiones de terapia a intervalos de tiempo predeterminados.

La naturaleza persistente del dolor crónico y la conveniencia de la tecnología de ENET "llevar y olvidarse de él" puede conducir a algunos usuarios a llevar el dispositivo para ENET a diario durante un periodo de tiempo prolongado. Para lograr un alivio del dolor máximo, la ENET necesita suministrarse a un nivel de intensidad de estimulación adecuada a lo largo del día y también de la noche (es decir, cuando el usuario está dormido). El nivel de intensidad de estimulación terapéutica óptima varía de persona a persona y depende del umbral electrotáctil de cada usuario individual. Una vez que se determina el ajuste óptimo para el nivel de intensidad de estimulación terapéutica para un usuario particular, permanece fijado para este usuario para todas las sesiones terapéuticas de ENET posteriores a lo largo del día.

Sin embargo, todos los organismos tienen "relojes" internos que regulan los

procesos biológicos normales y la función fisiológica normal. El "reloj" interno más importante y bien comprendido es el ritmo circadiano. En la ausencia de factores de arrastre externos, el ritmo circadiano humano tiene un ciclo de 20 a 28 horas.

- 5 El oscilador circadiano se sincroniza con el ciclo físico de 24 horas día y noche mediante las señales ambientales tales como la luz. Por lo tanto, una única dosis de ENET invariable con el tiempo puede no proporcionar un alivio del dolor uniforme a lo largo del día para un usuario de ENET.
- 10 Un reconocimiento en aumento de la importancia del ritmo circadiano y otras fluctuaciones temporales, en varias enfermedades y la eficacia de sus tratamientos ha conducido al concepto de "cronoterapia" que es un intento de diseñar enfoques terapéuticos que explican las propiedades temporales de la función fisiológica humana. A modo de ejemplo y sin limitación, los ritmos
- 15 circadianos influyen en el dolor crónico y pueden tener un impacto en el tratamiento del dolor usando la terapia ENET. Las variaciones en la intensidad del dolor durante el transcurso del día son comunes. Algunas afecciones del dolor, tal como la neuropatía diabética dolorosa, presentan intensidad máxima (es decir, el mayor nivel de dolor) por la tarde, mientras que otras afecciones del dolor, tal
- 20 como la fibromialgia, presentan intensidad máxima (es decir, el mayor nivel de dolor) por la mañana. Una implicación significativa de estas fluctuaciones en el grado del dolor experimentado por el usuario durante el transcurso del día es que un usuario puede requerir una dosis terapéuticamente mayor (es decir, un nivel más alto de estimulación por ENET) en ciertos momentos del día para lograr un
- 25 control del dolor óptimo y estable.

Un umbral sensorial del usuario puede variar durante el transcurso del día,

que puede también tener un impacto en la eficacia de la terapia ENET en un nivel de intensidad de estimulación dado. En otras palabras, el umbral al que un estímulo sensorial (por ejemplo, estimulación eléctrica, luz, calor, etc.) se detecta por el usuario no es constante, pero varía durante el transcurso del ciclo de 24 horas. Aunque, una variación circadiana en el umbral de percepción para la estimulación eléctrica, denominada normalmente el "umbral electrotáctil", no se ha estudiado extensamente, varios estudios publicados sugieren que los seres humanos experimentan umbrales de percepción variables en el tiempo hacia la estimulación eléctrica (por ejemplo, la terapia ENET). La mayoría de usuarios experimentan su umbral de percepción más bajo (es decir, la mayor sensibilidad) a la estimulación eléctrica (por ejemplo, la terapia ENET) al final y al principio de la tarde (véase, por ejemplo, Sheriden y col., "Some Factors Influencing the Threshold of the Electrocutaneous Stimulus". *Percept. Mot. Skills*, 1966). Sin embargo, existe una variación interindividual sustancial y varios usuarios experimentan un umbral de percepción mínimo en otros momentos del día. La implicación de un umbral de percepción electrotáctil variable es que el efecto terapéutico de la terapia de estimulación ENET puede variar en un modo circadiano si la intensidad de la estimulación se mantiene constante a lo largo del día. Más particularmente, si el umbral de percepción electrotáctil del usuario es bajo, entonces muchos nervios sensoriales se estimularán en comparación con el momento en el que el umbral de percepción electrotáctil del usuario es alto.

La localización anatómica en la que se produce la modulación circadiana puede ser en la periferia del cuerpo del usuario, en el sistema nervioso central (SNC) del usuario, o ambos. En la periferia del cuerpo del usuario, la modulación de la estimulación nerviosa puede deberse a cambios en la temperatura superficial del cuerpo, a los cambios biofísicos en las membranas nerviosas

periféricas y otros efectos. Los ritmos circadianos pueden modular también la percepción sensorial en el SNC en el que la integración de las señales sensoriales periféricas puede ampliarse o atenuarse en un modo variable en el tiempo. A pesar del(los) lugar(es) del control/modulación circadiano del umbral de percepción electrotáctil, el efecto neto es que la entrada sensorial que desencadena el sistema de inhibición del dolor descendiente fluctúa en un modo rítmico, conduciendo a una oscilación en la intensidad de la estimulación eficaz.

Para mantener la efectividad terapéutica estable y uniforme de la terapia ENET para un usuario particular, los ritmos circadianos de este usuario particular pueden emplearse para regular óptimamente los parámetros de estimulación ENET, con el objetivo de aumentar la eficacia terapéutica de ENET contrarrestando la naturaleza dependiente del tiempo del umbral de percepción sensorial y del nivel del dolor.

15

Sumario de la invención

La presente invención comprende la provisión y uso de un nuevo dispositivo ENET que comprende un estimulador diseñado para ser colocado en la parte superior de la pantorrilla de un usuario (u otra localización anatómica) y un haz de electrodos preconfigurado diseñado para proporcionar estimulación eléctrica a al menos un nervio dispuesto en la parte superior de la pantorrilla de un usuario (u otra localización anatómica). Un rasgo clave de la presente invención es que el nuevo dispositivo ENET ajusta automáticamente los parámetros de estimulación de acuerdo con el momento del día para compensar los ritmos circadianos y otras variaciones temporales en la fisiología del usuario.

25

En una forma preferente de la presente invención, se proporciona un

aparato para la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea en un usuario, comprendiendo el aparato:

un medio de estimulación para estimular eléctricamente al menos un nervio
5 con al menos un pulso de estimulación;

un medio de control conectado a dicho medio de estimulación para
controlar al menos una característica de dicho al menos un pulso de estimulación;
y

10

un medio de modulación conectado al medio de control para modular dicha
al menos una característica de dicho al menos un pulso de estimulación de
acuerdo con el momento del día.

15

En otra forma preferente de la presente invención, se proporciona un
procedimiento para controlar la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea
basándose en el momento del día, comprendiendo el procedimiento las etapas de:

proporcionar un aparato para la estimulación nerviosa eléctrica
20 transcutánea en un usuario, comprendiendo el aparato:

un medio de estimulación para estimular eléctricamente al menos un nervio
con al menos un pulso de estimulación;

un medio de control conectado a dicho medio de estimulación para
25 controlar al menos una característica de dicho al menos un pulso de estimulación;
y

un medio de modulación conectado al medio de control para modular dicha al menos una característica de dicho al menos un pulso de estimulación;

5 determinar una función variable del tiempo dentro de un período de 24 horas;

usar dicho medio de estimulación para estimular eléctricamente al menos un nervio; y

10 modular al menos una característica de dicha estimulación eléctrica de acuerdo con el momento del día y dicha función variable en el tiempo.

Breve descripción de los dibujos

15 Estos y otros objetos y rasgos de la presente invención se desvelarán o se volverán más evidentes a partir de la descripción detallada de las realizaciones preferentes de la invención, que se debe considerar junto con los dibujos anexos en los que los números similares se refieren a partes similares, y además en los que:

20 la figura 1 es una vista esquemática que muestra un nuevo dispositivo ENET formado de acuerdo con la presente invención, en la que el nuevo dispositivo ENET está montado en la parte superior de la pantorrilla de un usuario;

25 la figura 2 es una vista esquemática que muestra el nuevo dispositivo ENET de la figura 1 con más detalle;

la figura 3 es una vista esquemática que muestra el haz de electrodos del

nuevo dispositivo ENET de las figuras 1 y 2 con más detalle;

la figura 4 es una vista esquemática del nuevo dispositivo ENET de las figuras 1-3, que incluye su procesador de compensación circadiana para crear
5 perfiles de compensación y determinar los valores de compensación;

la figura 5 es una vista esquemática que muestra el tren de pulsos de estimulación generado por el estimulador del nuevo dispositivo ENET de las figuras 1-4;

10

la figura 6 es una vista esquemática que muestra la fluctuación circadiana a modo de ejemplo en el umbral de precepción electrotáctil y una función de compensación circadiana coincidente para regular la intensidad de los pulsos de estimulación suministrada a un usuario mediante el nuevo dispositivo ENET de las
15 figuras 1-4;

la figura 7 es una vista esquemática que muestra un ejemplo del uso de una función de compensación circadiana para compensar el impacto del ritmo circadiano en el umbral de percepción electrotáctil;

20

la figura 8 es una vista esquemática que muestra los ajustes a modo de ejemplo para más de un parámetro de estimulación para compensar el efecto del ritmo circadiano en el umbral de precepción electrotáctil y la intensidad del dolor; y

la figura 9 es una vista esquemática que muestra un ejemplo de los patrones de estimulación de la sesión de terapia ENET después de que se hayan aplicado las compensaciones circadianas a la intensidad de estimulación y el
25

retardo temporal entre las sesiones de terapia ENET.

Descripción detallada de las realizaciones preferentes

La presente invención comprende la provisión y uso de un nuevo
5 dispositivo ENET que comprende un estimulador diseñado para ser colocado en
la parte superior de la pantorrilla de un usuario (u otra localización anatómica) y
un haz de electrodos preconfigurado diseñado para proporcionar estimulación
eléctrica a al menos un nervio dispuesto en la parte superior de la pantorrilla de
un usuario (u otra localización anatómica). Un rasgo clave de la presente
10 invención es que el nuevo dispositivo ENET ajusta automáticamente los
parámetros de estimulación de acuerdo con el momento del día.

Más particularmente, y observando ahora la figura 1, se muestra un nuevo
dispositivo ENET 100 formado de acuerdo con la presente invención, estando
15 mostrado el nuevo dispositivo ENET 100 llevado sobre la parte superior de la
pantorrilla 140 de un usuario. Un usuario puede llevar un dispositivo ENET 100
sobre una pierna o ambas piernas (cada una en un momento o simultáneamente)
o un usuario puede llevar un dispositivo ENET 100 en otra área del cuerpo,
separado de, o además de, un dispositivo ENET llevado sobre una pierna (o
20 ambas piernas) del usuario.

A continuación, observando la figura 2, el dispositivo ENET 100 se muestra
con más detalle. El dispositivo ENET 100 comprende preferentemente tres
componentes principales: un estimulador 105, una banda 110, y un haz de
25 electrodos 120 (que comprende un electrodo cátodo y un electrodo ánodo
conectados de manera apropiada a un estimulador 105 como se conoce bien en
la técnica). Tal como se muestra en la Figura 2, el estimulador 105 comprende

generalmente tres compartimentos 101, 102 y 103 interconectados mecánica y eléctricamente. Los compartimentos 101, 102, 103 están preferentemente interconectados mediante mecanismos de bisagra 104 (solo uno está visible en la figura 2), que permiten que el dispositivo ENET 100 conforme la anatomía curvada de la pierna de un usuario. En una realización preferente de la presente invención, el compartimento 102 alberga los circuitos de estimulación ENET (excepto una batería) y los elementos de interfaz 106 y 108 del usuario. El compartimento 102 también alberga un acelerómetro 172 (véase la figura 4), preferentemente en la forma de un microchip de acelerómetro digital MEMS (por ejemplo, Freescale MMA8451Q), para detectar los gestos del usuario tales como golpes en el compartimento central 102, la orientación de la pierna y cuerpo del usuario y el movimiento de la pierna y cuerpo del usuario. El compartimento 102 también alberga un reloj en tiempo real 505 (figura 4) y un sensor de temperatura 107 (figura 4) para medir la temperatura de la superficie de la piel del usuario. En una forma preferente de la presente invención, los compartimentos 101 y 103 son más pequeños, los compartimentos auxiliares que albergan una batería para activar los circuitos de estimulación ENET y otros circuitos, y otros elementos accesorios, tales como un sensor o detector 510 de la luz ambiental (figura 4) para determinar las condiciones de la luz ambiental, y una unidad de interfaz inalámbrica (no mostrada) del tipo bien conocido en la técnica para permitir que el dispositivo ENET 100 se comunique inalámbricamente con otros elementos (por ejemplo, un dispositivo electrónico de mano tal como un teléfono inteligente 860).

En otra forma de la presente invención, solo uno o dos compartimentos pueden usarse para albergar todos los circuitos de estimulación ENET, batería y otros elementos accesorios de la presente invención. En otra forma de la presente invención, se usa un mayor número de compartimentos, por ejemplo, para

conformar mejor el cuerpo y mejorar la comodidad del usuario. Y en todavía otra forma de la presente invención, se usa una placa de circuito impreso flexible para distribuir los circuitos de estimulación ENET y otros circuitos de manera más uniforme alrededor de la pierna y reducir de este modo el espesor.

5

Como se ha analizado anteriormente, se dispone preferentemente un sensor de temperatura 107 dentro del compartimento 102 del estimulador 105. Sin embargo, se debería apreciar que, si se desea, el sensor de temperatura 107 puede estar incluido en la banda 110 (por ejemplo, en la manera mostrada en la
10 figura 2) para medir la temperatura de la piel del usuario, comunicando eléctricamente la medición de la temperatura al estimulador 105 (por ejemplo, inalámbricamente o por medio de un cable incluido en la banda 110, no mostrado).

Todavía observando la figura 2, el elemento de interfaz 106
15 preferentemente comprende un pulsador para el control del usuario de una estimulación eléctrica mediante el dispositivo ENET 100, y el elemento de interfaz 108 preferentemente comprende un LED para indicar el estado de la estimulación y proporcionar otra respuesta al usuario. Aunque se muestra un único LED, el elemento de interfaz 108 puede comprender LED múltiples con distintos colores.

20

Los elementos de interfaz de usuario adicionales (por ejemplo, una pantalla LCD, una respuesta audible a través de un biper o emisión de voz, dispositivos hápticos tales como un elemento vibrador, un teléfono inteligente que ejecuta una aplicación apropiada, etc.) se contemplan también y están dentro del ámbito de la
25 presente invención.

En una forma preferente de la invención, el dispositivo ENET 100 se

configura para ser llevado en la parte superior de la pantorrilla 140 del usuario como se muestra en la figura 1 (aunque se debería apreciar que el dispositivo ENET 100 puede ser llevado en otras localizaciones anatómicas o múltiples dispositivos ENET 100 pueden llevarse en varias localizaciones anatómicas, etc.).

5 El dispositivo ENET 100 (que comprende el estimulador 105, el haz de electrodos 120, y la banda 110) se sujetan en la parte superior de la pantorrilla 140 (u otra localización anatómica) del usuario colocando el aparato en posición y después apretando la banda 110. Más particularmente, en una forma preferente de la invención, el haz de electrodos 120 se dimensiona deliberadamente y se
10 configura de modo que aplicará la estimulación eléctrica apropiada a la anatomía apropiada del usuario sin tener en cuenta la posición rotacional específica del dispositivo ENET 100 en la pierna (u otra localización anatómica) del usuario.

Aunque la realización preferente de la presente invención comprende la
15 colocación del dispositivo ENET en la parte superior de la pantorrilla del usuario, se contemplan también localizaciones adicionales (tales como encima de la rodilla, en una extremidad superior, etc.) y se consideran dentro del ámbito de la presente invención. Además, se contempla también que el dispositivo ENET puede colocarse en otras localizaciones anatómicas del usuario, por ejemplo, la región
20 lumbar del usuario (sin embargo, se apreciará que en algunas de estas localizaciones anatómicas alternativas, el haz de electrodos 120 puede no ser capaz de suministrar la estimulación eléctrica apropiada a la anatomía apropiada del usuario sin tener en cuenta la posición rotacional específica del dispositivo ENET 100 en la anatomía del usuario).

25

La figura 3 muestra una vista esquemática de una realización preferente de un haz de electrodos 120. El haz de electrodos 120 comprende preferentemente

cuatro electrodos específicos 152, 154, 156, 158, teniendo cada uno un tamaño igual o similar (es decir, un área superficial de tamaño igual o similar). Los electrodos 152, 154, 156, 158 se conectan preferentemente por pares de modo que los electrodos 154 y 156 (que representan el cátodo del dispositivo ENET 100) se conectan eléctricamente entre sí (por ejemplo, por medio de un conector 155), y de modo que los electrodos 152 y 158 (que representan el ánodo del dispositivo ENET 100) se conectan eléctricamente entre sí (por ejemplo, por medio de un conector 157). Se debería apreciar que los electrodos 152, 154, 156, 158 se dimensionan preferentemente de manera apropiada y se conectan por pares, para garantizar así un cubrimiento de la piel adecuado sin tener en cuenta la posición rotacional del dispositivo ENET 100 (y por lo tanto, sin tener en cuenta la posición rotacional del haz de electrodos 120) en la pierna (u otra localización anatómica) de un usuario. Además, se debería apreciar que los electrodos 152, 154, 156, 158 no se conectan de un modo intercalado, sino que se conectan mejor de manera que los dos electrodos internos 154, 156 se conectan entre sí, y de modo que los dos electrodos externos 152, 158 se conectan entre sí. Este patrón de conexión de electrodos garantiza que si los dos electrodos externos 152, 158 entraran en contacto entre sí de manera inadvertida, no ocurriría un cortocircuito de la corriente de estimulación que fluye directamente desde el cátodo hasta el ánodo (es decir, el patrón de conexión de electrodos garantiza que la corriente de ENET terapéutica se dirige siempre a través del tejido del usuario).

La corriente eléctrica (es decir, para la estimulación eléctrica terapéutica al tejido) se proporciona a los pares de electrodos 154, 156 y 152, 158 mediante los conectores 160, 162 que se acoplan con los conectores complementarios 210, 212, respectivamente, en el estimulador 105 (véase la figura 4). El estimulador 105 genera corrientes eléctricas que pasan a través de los electrodos 154, 156 y

los electrodos 152, 158 por medio de los conectores 160, 162, respectivamente.

En una realización preferente de la presente invención, el material conductor de contacto con la piel de los electrodos 152, 154, 156, 158 es un material de hidrogel que se “incorpora en” los electrodos 152, 154, 156, 158. La función del material de hidrogel en los electrodos es servir como interfaz entre los electrodos 152, 154, 156, 158 y la piel del usuario (es decir, dentro, o adyacente a, o proximal a, la porción del cuerpo del usuario en la que residen los nervios sensoriales que deben ser estimulados). Se han contemplado también otros tipos de electrodos tales como electrodos secos y electrodos de estimulación sin contacto.

La figura 4 es una representación esquemática del flujo de corriente entre el dispositivo ENET 100 y el usuario. Como se ve esquemáticamente en la figura 4, la corriente de estimulación 415 desde una fuente de corriente constante 410 fluye en el tejido del usuario 430 (por ejemplo, la parte superior de la pantorrilla del usuario) a través de un electrodo ánodo 420 (dicho electrodo ánodo 420 comprende los electrodos anteriormente mencionados 152, 158). El electrodo ánodo 420 comprende un soporte conductor (por ejemplo, una escotilla plateada) 442 y un hidrogel 444. La corriente pasa a través del tejido 430 del usuario y vuelve a la fuente de corriente constante 410 a través del electrodo cátodo 432 (dicho electrodo cátodo 432 comprende los electrodos anteriormente mencionados 154, 156). El electrodo cátodo 432 también comprende un soporte conductor 442 e hidrogel 444. La fuente de corriente 410 constante proporciona preferentemente una forma de onda bifásica apropiada (es decir, pulsos de estimulación bifásicos) del tipo bien conocido en la técnica de la terapia ENET. A este respecto, se debería apreciar que la denominación de los electrodos de

“ánodo” y “cátodo” es meramente como notación en el contexto de una forma de onda bifásica (es decir, cuando el pulso estimulación bifásica invierte su polaridad en su segunda fase de la estimulación de ENET bifásica, la corriente fluirá en el cuerpo del usuario por medio de un electrodo del "cátodo" 432 y fuera del cuerpo del usuario por medio de un electrodo de "ánodo" 420).

La figura 5 es una vista esquemática que muestra un tren de pulsos 480 proporcionado por el estimulador 105 durante una sesión de terapia ENET, y la forma de onda de dos pulsos individuales 490. En una forma de la invención, cada forma de onda de los pulsos se equilibra en su carga para dos fases 491 y 492 del pulso que previene la construcción iontoforética debajo de los electrodos del haz de electrodos 120 que puede conducir a una irritación de la piel y a un daño potencial de la piel. En otra forma de la invención, los pulsos individuales están sin equilibrar, sin embargo, el equilibrio de la carga se logra a través de múltiples pulsos consecutivos. Los pulsos de frecuencias fijas o que varían aleatoriamente persisten a través de la duración de la sesión de terapia 482. La intensidad de la estimulación (es decir, la amplitud 493 de la corriente suministrada por el estimulador 105) se ajusta en respuesta a la entrada del usuario y para la compensación de la habituación, como se describirá en lo sucesivo con más detalle.

En la publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos con n.º de serie 13/678.221, presentada el 15/11/2012 por Neurometrix, Inc. y Shai N. Gozani y col. para APARATO Y PROCEDIMIENTO PARA ALIVIAR EL DOLOR USANDO ESTIMULACIÓN NERVIOSA ELÉCTRICA TRANSCUTÁNEA (Expediente del representante n.º NEURO-5960), publicada como patente de los EE.UU. n.º 8.948.876 el 3 de febrero de 2015, dicha patente se incorpora en el

presente documento por referencia, se desvelan el aparato y los procedimientos para permitir a un usuario personalizar la intensidad de la estimulación con terapia ENET de acuerdo con el umbral de precepción electrotáctil del usuario en el momento de la configuración del dispositivo ENET. La patente de los EE.UU. n.º 8.948.876 también desvela el aparato y los procedimientos para reiniciar automáticamente las sesiones de terapia adicionales después de un inicio manual inicial por el usuario. En la publicación de Solicitud de Patente de Estados Unidos con n.º de serie 14/230.648, presentada el 31/03/2014 por NeuroMetrix, Inc. y Shai Gozani y col. para DETECCIÓN DE PELADO CUTÁNEO DE ELECTRODOS USANDO IMPEDANCIA DE LA PIEL CON ELECTRODOS (expediente del representante n.º NEURO-64), publicada como patente de los EE.UU. n.º 9.474.898 el 25 de Octubre de 2016, dicha patente se incorpora en el presente documento por referencia, se desvelan el aparato y los procedimientos que permiten un suministro seguro de las terapias desvelar ENET durante la noche cuando es usuario está dormido. Estos procedimientos y aparato permiten que el dispositivo ENET sea llevado por un usuario durante un período de tiempo prolongado, incluso 24 horas al día.

Un nivel de estimulación de ENET fijo puede no ser apropiado para suministrar un alivio del dolor uniformemente confortable y eficaz a un usuario a lo largo del día y de la noche, puesto que el impacto de los ritmos circadianos u otros ritmos que varían con el tiempo mitiga la eficacia de la estimulación de ENET. Los parámetros que impactan en la eficacia de la estimulación ENET incluyen, pero sin limitación, la amplitud de los pulsos de estimulación 493 y la anchura de los pulsos 494, la frecuencia de los pulsos 495, y la duración de la sesión de terapia 482. A modo de ejemplo y sin limitación, una amplitud más alta y pulsos más largos (es decir, carga de pulsos más largos) aumentan la

estimulación suministrada al usuario (es decir, la "dosis" de estimulación), mientras que las sesiones de terapia más cortas disminuyen la estimulación suministrada al usuario (es decir, la "dosis" de estimulación). Los estudios clínicos sugieren que la carga de los pulsos (es decir, la amplitud de los pulsos y la anchura de los pulsos) y la duración de la sesión de terapia tienen el impacto más grande en la estimulación terapéutica suministrada al usuario (es decir, la "dosis" de estimulación terapéutica).

Un objeto de la presente invención es permitir que el dispositivo ENET 100 compense automáticamente el impacto de los ritmos circadianos u otros ritmos variables en el tiempo en el confort y eficacia de la terapia de estimulación ENET, en la que la eficacia se considera normalmente una analgesia (es decir, un alivio del dolor) pero puede también verse de manera más general en términos de otros efectos clínicos de ENET tales como, pero sin limitación a, la terapia para trastornos del sueño, terapia para rampas musculares y terapia para tratar el prurito. Más particularmente, la presente invención modula automáticamente al menos un parámetro de estimulación ENET para compensar el efecto de al menos un ritmo circadiano. A modo de ejemplo y sin limitación, tal como se ha discutido previamente, se conoce que un umbral de precepción electrotáctil de un individuo varía durante el transcurso de un día en un modo circadiano. La figura 6 muestra un ejemplo de la fluctuación circadiana en el umbral de precepción electrotáctil 610 para un usuario a modo de ejemplo durante el transcurso de un día. Si los parámetros eléctricos constantes se usan a lo largo del día, entonces en los momentos en los que el umbral de precepción electrotáctil es baja (617), por ejemplo, al principio de la tarde, el usuario puede percibir una estimulación eléctrica fuerte y potencialmente incómoda cuando se estimula por el dispositivo ENET 100. Por el contrario, cuando el umbral de precepción electrotáctil es alto

(613), por ejemplo, durante la mañana, el usuario puede percibir una estimulación eléctrica débil y potencial y terapéuticamente subóptima. Para evitar las diferencias en la percepción del usuario con respecto a la intensidad de estimulación que puede resultar de la fluctuación circadiana en el umbral de percepción electrotáctil del usuario, en una forma preferente de la presente invención, el dispositivo ENET 100 se configura para ajustar automáticamente los parámetros de estimulación ENET (por ejemplo, amplitud de los pulsos, longitud de los pulsos, etc.) de modo que el usuario experimente la estimulación uniformemente confortable y terapéuticamente eficaz a lo largo de todo el día. En otra forma de la invención, el dispositivo ENET 100 se configura para ajustar automáticamente los parámetros de estimulación ENET (por ejemplo, amplitud de los pulsos, longitud de los pulsos, etc.) para tener en cuenta las fluctuaciones circadianas en el nivel de dolor del usuario. En otra forma de la invención, se configura el dispositivo ENET 100 para proporcionar la estimulación ENET ajustada (es decir, ajustando uno o más parámetros de estimulación ENET) que es apropiada para un momento específico del día, tal como ajustando distintos parámetros de estimulación en los períodos diurnos y los períodos nocturnos.

En una forma preferente de la presente invención, los parámetros de estimulación modulada son la amplitud de los pulsos 493 y la anchura de los pulsos 494, o una combinación de amplitud de los pulsos 493 y anchura de los pulsos 494 (carga de los pulsos), puesto que estos parámetros de estimulación se conocen por tener un impacto directo tanto en la comodidad como en la eficacia analgésica. En otra forma de la invención, el parámetro de estimulación modulada es la frecuencia de los pulsos 495. En todavía otra forma de la invención, el parámetro de estimulación modulada es la duración de la sesión de terapia 482. En otra forma de la invención, el parámetro de estimulación modulada es el

tiempo transcurrido entre las sesiones de terapia consecutivas. La modulación de otros parámetros de estimulación, o combinaciones de parámetros de estimulación, cae dentro del ámbito de la presente invención. A modo de ejemplo y sin limitación, en una forma de la invención, la carga de los pulsos y la frecuencia de los pulsos se regulan simultáneamente para compensar uno o más ritmos circadianos.

En una forma preferente de la invención, la compensación automática de las fluctuaciones temporales (es decir, la modulación automática de uno o más parámetros de estimulación) se cumple a través de una función dependiente del tiempo que compensa la intensidad de la estimulación real suministrada al usuario por el dispositivo ENET 100. En el caso de un ritmo circadiano, esta compensación se denomina a veces en lo sucesivo función de compensación circadiana (CCF por sus siglas en inglés). La CCF modula un parámetro de estimulación eléctrica durante la terapia ENET para compensar el efecto de un ritmo circadiano en la terapia ENET. En una forma preferente de la invención, el parámetro de estimulación $p(t)$ se modula por un factor variable en el tiempo $\Delta(t)$, según se describe por la ecuación 1,

$$\Delta(t) = A \sin(\omega t - \delta) \quad \text{Ec. 1}$$

en la que ω es la frecuencia angular del ritmo circadiano. En la realización preferente, los presentes inventores asumen que el usuario tiene un ritmo circadiano normal que está incorporado al ciclo de 24 horas de día y noche (86.400 segundos). Por lo tanto, la frecuencia angular es $2\pi/86400$ o $72,7 \times 10^{-6}$ radianes (es decir, s^{-1}). t es el momento del día medido en segundos. δ es el retardo de fase en radianes. A es la magnitud del factor de compensación

circadiano, normalmente representado en decibelios. En una forma preferente de la invención, el factor de compensación circadiano tiene un valor de 0,5 dB, aunque son comunes valores de 0,5 a 2 dB. Si tanto $p(t)$ como $\Delta(t)$ se expresan en decibelios, entonces el parámetro eléctrico variable en el tiempo modificado

5 $p_m(t)$ se da por la ecuación 2,

$$p_m(t) = p(t) + \Delta(t) \quad \text{Ec. 2.}$$

Con $A = 0,5$ dB, la CCF modula la intensidad de la estimulación por un
 10 factor multiplicador que varía de 0,94 a 1,06 (es decir, aproximadamente $\pm 6\%$). Por ejemplo, si el fin de la CCF es regular la carga de pulsos con un valor basal de $10\ \mu\text{C}$, entonces la CCF modulará la carga de pulsos de $9,4\ \mu\text{C}$ a $10,6\ \mu\text{C}$ dependiendo del momento del día. δ es el retardo de fase del ritmo circadiano, medido en radianes. La figura 6 muestra un ejemplo de una CCF 640 que
 15 compensa un ritmo circadiano del umbral de precepción electrotáctil 610. En este ejemplo, el umbral de percepción electrotáctil del ritmo circadiano tiene un umbral mínimo 617 en el momento 642 (8 PM o 20:00 horas) y por lo tanto, la CCF 640 también tiene su mínimo 641 en el momento 642 (8 PM o 20:00 horas). El retardo de fase δ 643 es $2\pi(2/24)$. No hay ningún efecto neto en la carga de pulsos
 20 durante el transcurso de un día.

Una hipótesis importante en la CCF de la ecuación 1 es que el ritmo circadiano sigue un patrón sinusoidal. Los ritmos circadianos presentan normalmente rasgos de ritmos sinusoidales, que ascienden repetidamente a un
 25 valor máximo, disminuyendo constantemente hasta un valor mínimo y después aumentando de nuevo. Por lo tanto, los modelos matemáticos de los ritmos circadianos usan a menudo funciones de seno y coseno. Este enfoque parece

proporcionar un buen ajuste a muchos tipos de datos circadianos tales como la temperatura corporal básica. En algunos ejemplos, las formas no sinusoidales tales como las aproximaciones de ondas cuadradas coinciden mejor con los datos. Aunque la realización preferente usa una función sinusoidal, los modelos de ritmos circadianos alternativos pueden usarse y caer en el ámbito de la invención.

La CCF debe ser personalizada para cada usuario. El enfoque más directo para personalizar la CCF para cada usuario es preguntar al usuario en qué momento del día la estimulación ENET no compensada se siente más fuerte en el caso de construir un ritmo circadiano del umbral de percepción electrotáctil. De manera similar, se construye un ritmo circadiano para la intensidad del dolor mediante la identificación del momento en el que el nivel de dolor es el mayor. En una realización preferente, la CCF después “cambia” con el tiempo para coincidir con la información de temporización especificada proporcionada por el usuario. Otro enfoque para personalizar la CCF para los individuos es medir los parámetros fisiológicos relevantes tales como la temperatura de la piel, la impedancia de la piel y la respuesta de la piel galvánica durante el transcurso del día. Las mediciones de varios días pueden usarse también para calcular una CCF promedio (es decir, mediante el uso de un procesador incluido en el dispositivo ENET 100 para crear un perfil de compensación circadiano y determinar los valores de compensación, como se describirá en lo sucesivo con más detalle). En otra forma de la invención, los valores fisiológicos medidos como un a función del tiempo de medición se usan por el procesador 515 para calcular la CCF. En todavía otra forma de la invención, una función adecuada con parámetros de modelo paramétricos se ajusta en los valores medidos para calcular la CCF. Y en otra forma de la invención, un perfil inicial de CCF puede crearse basándose en características demográficas y fisiológicas del usuario, que puede usarse para

calcular la CCF para un usuario particular. Posteriormente, los ajustes manuales de los parámetros de estimulación ENET por el usuario pueden usarse para refinar la CCF inicial (es decir, calculada).

5 La figura 7 muestra cómo la CCF corrige el impacto de un ritmo circadiano en el umbral de precepción electrotáctil para un usuario a modo de ejemplo. El gráfico superior 710 muestra un ritmo circadiano de 24 horas del umbral de precepción electrotáctil. En este ejemplo, el umbral de precepción electrotáctil está en el máximo a las 6:00 AM (702) y al mínimo a las 6:00 PM (704). El

10 segundo gráfico 720 muestra el impacto de la variación circadiana en el umbral de precepción electrotáctil en la intensidad de estimulación eficaz para una intensidad de estimulación constante. La línea horizontal 716 representa el nivel de estimulación objetivo, que en ausencia de variación temporal en el umbral de precepción electrotáctil sería el resultado de la intensidad de estimulación

15 constante. Los valores por encima de la horizontal 716 indican una intensidad de estimulación eficaz por encima del nivel de estimulación objetivo y los valores por debajo de la horizontal 716 indican una intensidad de estimulación eficaz por debajo del nivel de estimulación objetivo. Cuando el umbral de precepción electrotáctil 710 está en su máximo 703 (es decir, a las 6:00 AM, indicado por 702

20 en la figura 7), la intensidad de estimulación eficaz está en el mínimo 712 porque se estimulan menos fibras nerviosas o se atenúa su señal integrada en el SNC (es decir, debido a la modulación de la intensidad de estimulación para tener en cuenta los efectos del ritmo circadiano). A la inversa, cuando el umbral electrotáctil está en su mínimo 705 (es decir, a las 6:00 PM, indicado por 704 en

25 la figura 7), la intensidad de estimulación eficaz está en su máximo 714. Esto es porque se estimulan más fibras nerviosas o se amplifica su señal integrada en el SNC (es decir, debido a la modulación de la intensidad de estimulación para tener

en cuenta los efectos del ritmo circadiano). El tercer gráfico 730 muestra la CCF derivada de la ecuación 1 para este ritmo circadiano 710 particular. La función CCF tiene momentos máximos 722 y mínimos 724 (es decir, 6:00 AM y 6:00 PM, respectivamente) que coinciden con el ritmo circadiano 710 subyacente. En este ejemplo, los presentes inventores asumen que $A = 0,5$ dB y por lo tanto las escalas de CCF desde un máximo 722 de 0,5 dB hasta un mínimo 724 de -0,5 dB. El gráfico inferior 740 muestra la intensidad de estimulación eficaz después de la modulación por la CCF 730 (es decir, después de que se hayan corregido las fluctuaciones en la modulación de la estimulación que resultan del ritmo circadiano mediante la aplicación de CCF 730 a una intensidad de estimulación constante por defecto). La intensidad de estimulación eficaz 740 se aproxima ahora al nivel de estimulación objetivo 716 a lo largo de todo el período de 24 horas.

La función de compensación circadiana (CCF) representada en la ecuación 1 puede prolongarse para tener en cuenta más de un ritmo circadiano sinusoidal simultáneo, con cada uno de los ritmos circadianos sinusoidales simultáneos múltiples siendo aproximados por una senoide como se representa en la ecuación 3,

$$\Delta(t) = \sum_{i=1}^N A_i \sin(\omega t + \delta_i) \quad \text{Ec. 3}$$

En la que A_i es la amplitud y δ_i es la fase del ritmo circadiano i^o . Este modelo generalizado produce un número de hipótesis. De la manera más notable, este modelo generalizado asume que el impacto de múltiples ritmos circadianos en ENET son independientes. Como resultado, las funciones de compensación circadiana individuales pueden sumarse para crear una función de composición

circadiana compuesta que compensará el efecto integrado de los ritmos circadianos individuales. Esta es una aproximación de primer orden razonable. El modelo más generalizado puede escribirse como se muestra en la ecuación 4,

$$\Delta(t) = A \sin(\omega t + \phi) \quad \text{Ec 4.}$$

en la que A y ϕ son funciones de $\{A_1 \dots A_N\}$ y $\{\delta_1 \dots \delta_N\}$. En una forma de la invención, los ritmos circadianos individuales pueden no tener un efecto independiente en ENET. En otras palabras, puede haber interacciones cruzadas entre los ritmos circadianos individuales.

En una forma preferente de la invención, la compensación circadiana de múltiples ritmos circadianos se realiza a través de la modulación de un parámetro de estimulación, tal como la intensidad de los pulsos de estimulación. En otra forma preferente de la invención, la compensación circadiana se logra a través de la modulación de múltiples parámetros de estimulación (por ejemplo, la intensidad de los pulsos de estimulación y el retardo temporal entre las sesiones de estimulación). Un ejemplo se ilustra por medio de la figura 8. Tal como se muestra en la Figura 8, un ritmo circadiano 810 del umbral de percepción electrotáctil del usuario a modo de ejemplo se determina a través de la medición fisiológica objetiva (por ejemplo, la respuesta de la piel galvánica o la impedancia de la piel desde un detector de respuesta galvánica, como se describirá en lo sucesivo con más detalle). En consecuencia, la intensidad de la estimulación 820 se modula hasta alcanzar su máximo alrededor 805 (es decir, a las 6:00 horas o 6:00 AM) y para un mínimo alrededor 807 (es decir, a las 18:00 horas o 6:00 PM) manteniendo así la sensación de estimulación ENET "fuerte pero confortable". El patrón 830 de intensidad del dolor, determinado a partir de la respuesta subjetiva

del usuario, es más intenso 837 en el periodo de tiempo de la tarde 809 y menos intenso 835 en el periodo de tiempo de la mañana 803. Para proporcionar una terapia ENET apropiada, las dosis que coinciden con el patrón 830 de intensidad del dolor con la condición de que el umbral de precepción electrotáctil 810 esté fuera de la fase con el patrón 830 de intensidad del dolor, se modula un segundo parámetro de estimulación. A modo de ejemplo y sin limitación, el segundo parámetro de estimulación es el periodo de tiempo entre dos sesiones de terapia consecutivas (es decir, el intervalo de sesiones de estimulación) 840; se usa un periodo más breve en el tiempo de la tarde 809 y se usa un periodo más largo por la mañana 803.

Operación a modo de ejemplo

En una forma preferente de la invención, el dispositivo ENET 100 comprende un procesador 515 de ritmo circadiano y un controlador 520. el dispositivo ENET 100 se configura/programa para funcionar en la manera mostrada en la figura 4.

Más particularmente, cuando el dispositivo ENET 100 se fija a la parte superior de la pantorrilla 140 del usuario y se enciende, el procesador 515 recoge los datos del acelerómetro 172, reloj en tiempo real 505, sensor de temperatura 107, detector de la luz ambiental 510, y la impedancia de la piel y el detector 109 de respuesta galvánica. El tiempo del reloj en tiempo real 505 se usa para determinar los valores de compensación. El estado de usuario (por ejemplo, activo, dormido, reposo) basándose en el acelerómetro 172 y/u otros sensores (por ejemplo, detector de luz 510, sensor de temperatura 107, etc.) puede usarse también para determinar los valores de compensación en un momento dado.

Un perfil de compensación se crea por el procesador 515 usando un perfil de compensación precargado que es universal para todos los usuarios de ENET (es decir, un perfil de compensación precargado que se almacena en el dispositivo ENET 100, es decir, en un hardware y software apropiado del tipo bien conocido en la técnica). El perfil de compensación precargado puede estar basado también en el estado de la enfermedad transmitido desde un módulo de entrada 512 del usuario o un perfil de intensidad del dolor transmitido desde el módulo de entrada 512 del usuario. Se debería apreciar que el módulo de entrada 512 del usuario puede comprender una conexión de datos (por ejemplo, un cable USB) unida a un ordenador externo, una conexión inalámbrica a un teléfono inteligente 860 configurada con el software apropiado para permitir la entrada del usuario y la comunicación inalámbrica con el dispositivo ENET 100, etc.). El perfil de compensación puede estar basado en (o actualizado en respuesta a) las mediciones fisiológicas desde el sensor de temperatura 107 de la piel, o la impedancia de la piel y un detector 109 de respuesta galvánica (figura 4). El perfil de compensación puede actualizarse por el procesador 515 basándose en la entrada del módulo de entrada 512 del usuario que indica la intensidad de estimulación percibida (demasiado fuerte, no bastante fuerte) o que indica la intensidad del dolor en varios casos temporales. El perfil de compensación se usa por el procesador 515 para calcular un valor de compensación (por ejemplo, una función de compensación circadiana).

El valor de compensación calculado por el procesador 515 se transmite al controlador 520. El controlador 520 a su vez modifica uno o más parámetros de estimulación tales como la intensidad de pulsos de estimulación, anchura de los pulsos, frecuencia de los pulsos, duración de la sesión de terapia, o el retardo temporal entre sesiones para suministrar un control del dolor óptimo y estable.

Los datos de la impedancia de la piel y el detector 109 de respuesta galvánica, sensor de temperatura 107, o acelerómetro 172 puede usarse para determinar el efecto de alivio del dolor de la estimulación ENET. A modo de ejemplo y sin limitación, se puede cuantificar un sueño más tranquilo en la noche mediante los datos del acelerómetro (es decir, puesto que un sueño más tranquilo da como resultado un menor movimiento del cuerpo del usuario). Si las mediciones de sueño mejoran con la introducción de una modificación al perfil de compensación circadiana, entonces el procesador 515 puede incorporar esa información para fortalecer la modificación. Si la calidad del sueño se degenera con un cambio en el perfil de compensación, el procesador 515 puede descontar el cambio del perfil de compensación.

La figura 9 ilustra el impacto de los perfiles de compensación en el comportamiento de las sesiones de terapia ENET en una escala de 24 horas. Los recuadros 910 representan 12 sesiones de terapia cada una de una duración de una hora con una intensidad de estimulación fijada y un retardo de una hora entre las sesiones consecutivas. La altura de cada recuadro corresponde a la intensidad de estimulación (sin embargo, se debería apreciar que los recuadros 910 no están representados necesariamente a escala). El perfil de compensación de la intensidad de estimulación 920, que es el mismo que el perfil de intensidad de estimulación 820 mencionado anteriormente mostrado en la figura 8, tiene el valor máximo (es decir, alcanza su valor máximo) en la mañana debido a un umbral de precepción electrotáctil 810 más alto. El perfil de compensación de la intensidad de estimulación 920 alcanza su valor mínimo por la tarde. El perfil de compensación del retardo de la sesión de terapia 940, que es el mismo que el intervalo de sesiones de estimulación 840 mencionado anteriormente mostrado en la figura 8, es más corto por la tarde y más largo por la mañana para coincidir con

el requisito de dosis de alivio del dolor que corresponde con un perfil de intensidad del dolor 830. Los recuadros 930 representan sesiones de terapia moduladas por los dos perfiles de compensación 920 y 940. El perfil de compensación 920 provoca que la intensidad de la estimulación aumente desde su valor por defecto (indicado por la línea discontinua 950), como se demuestra por las sesiones 962 y 964, para coincidir con el umbral de precepción electrotáctil más alto en el periodo por la mañana temprano. De manera similar, la intensidad de la estimulación es más pequeña que el nivel por defecto por la tarde. El perfil de compensación 940, por otra parte, provoca que el periodo entre las sesiones de terapia cambie desde el valor de una hora por defecto. Los periodos 966 y 968 son más cortos que una hora, conduciendo a sesiones de terapia más frecuentes para coincidir con los requisitos de una intensidad del dolor más alta experimentada por el usuario por la tarde.

15 Modificaciones de las realizaciones preferentes

Se debería entender que muchos cambios adicionales en los detalles, materiales, etapas y disposiciones de partes, que se han descrito e ilustrado en el presente documento para explicar la naturaleza de la presente invención, pueden hacerse por los expertos en la materia sin apartarse de los principios y ámbito de la invención.