

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 696 707**

51 Int. Cl.:

A61N 1/36 (2006.01)

A61N 1/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.06.2014** **PCT/US2014/044870**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.12.2014** **WO14210595**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2014** **E 14817306 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.09.2018** **EP 3013414**

54 Título: **Dispositivos de estimulación eléctrica transcutánea y métodos para modificar o inducir el estado cognitivo**

30 Prioridad:

29.06.2013 US 201361841308 P
12.07.2013 US 201361845845 P
09.09.2013 US 201361875424 P
09.10.2013 US 201361888910 P
22.11.2013 US 201361907394 P
04.04.2014 US 201461975118 P
25.05.2014 US 201462002909 P
25.05.2014 US 201462002910 P
25.05.2014 US 201462002860 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.01.2019

73 Titular/es:

CEREVAST MEDICAL INC. (100.0%)
11601 Willows Road NE, Suite 100
Redmond, WA 98052, US

72 Inventor/es:

PAL, SUMON, K.;
CHARLESWORTH, JONATHAN;
DEMERS, REMI;
WETMORE, DANIEL, Z.;
GOLDWASSER, ISY;
TYLER, WILLIAM, J.;
GRADWOHL, RAYMOND, L.;
LAMB, PHILIP y
VOSS, CHRISTOPHER

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 696 707 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

Dispositivos de estimulación eléctrica transcutánea y métodos para modificar o inducir el estado cognitivo

5 **Campo**

En el presente documento se describen métodos de estimulación eléctrica transcutánea (TES), aparatos y sistemas, incluyendo aplicadores, para inducir efectos cognitivos.

10 **Antecedentes**

El cerebro se compone de neuronas y otros tipos de células en redes conectadas que procesan la entrada sensorial, crean órdenes motoras y controlan otras funciones de comportamiento y cognitivas. Las neuronas se comunican principalmente a través de impulsos electroquímicos que transmiten señales entre las células conectadas dentro de y entre las áreas cerebrales. Las tecnologías no invasivas de neuromodulación, que afectan a la actividad neuronal, pueden modular el patrón de la actividad neurológica y pueden provocar un comportamiento, estados cognitivos, percepción y salida motora diferentes sin necesitar un procedimiento invasivo.

La neuromodulación no invasiva incluye la amplia categoría de "estimulación eléctrica transcutánea", que generalmente se refiere a la estimulación eléctrica del sistema nervioso (cerebro, nervios craneales, nervios periféricos, etc.) a través de la piel de un sujeto. Los ejemplos específicos de estimulación eléctrica transcutánea (de aquí en adelante "TES") puede incluir estimulación transcraneal, por ejemplo, mediante electrodos en el cuero cabelludo, y se han utilizado para afectar a la función cerebral humana en forma de estimulación por transcraneal por corriente alterna (de aquí en adelante, "TACS"), estimulación transcraneal por corriente continua (de aquí en adelante, "TDCS"), estimulación por electroterapia craneal (de aquí en adelante, "CES"), y estimulación transcraneal de ruido aleatorio (de aquí en adelante, "TRNS"), indicadas todas ellas con sus siglas en inglés. Se han divulgado los sistemas y métodos para la TES (véanse, por ejemplo, la patente estadounidense de Capel 4.646.744; la patente estadounidense de Haimovich *et al.* 5.540.736; la patente estadounidense de Besio *et al.* 8.190.248; la patente estadounidense de Hagedorn y Thompson 8.239.030; la patente estadounidense de Bikson *et al.* 2011/0144716; y la solicitud de patente estadounidense de Lebedev *et al.* 2009/0177243). Se han divulgado los sistemas de TDCS con varios electrodos y un gran nivel de configurabilidad (véanse, por ejemplo, las solicitudes de patente estadounidenses de Bikson *et al.* 2012/0209346, 2012/0265261 y 2012/0245653), así como también los sistemas de TES portátiles para la autoestimulación (patente estadounidense de Brocke 8.554.324).

En general, se ha demostrado que la TES mejora el control motor y el aprendizaje motor, mejora la consolidación de la memoria durante el sueño de onda lenta, regula la toma de decisiones y la evaluación de riesgos, afecta a la percepción sensorial y provoca los movimientos. La TES se ha utilizado de manera terapéutica en varias aplicaciones clínicas, incluyendo el tratamiento del dolor, la depresión, la epilepsia y acúfenos. En, al menos, algunos casos de uso terapéutico de TES (por ejemplo, TDCS), se necesitan más datos relativos a la eficacia de la TDCS en el tratamiento.

A pesar de las investigaciones realizadas en la neuromodulación de TES, los sistemas y métodos existentes para la TES, en al menos algunos casos, carecen de su capacidad para afectar a la función cognitiva de manera segura y consistente e inducir los estados cognitivos en los sujetos humanos. Será ventajoso el desarrollo de nuevos métodos de TES, protocolos de estimulación TES, sistemas de TES, y configuraciones de electrodos de TES que inducen los cambios sustanciales en la función cognitiva y/o en el estado cognitivo de manera cómoda. Los sistemas y métodos existentes pueden provocar la irritación o el dolor de la piel y carecen de fiabilidad y de la cantidad de cambio que puede conseguirse en el estado cognitivo.

La electroterapia para músculos y otras aplicaciones del sistema nervioso periférico (por ejemplo, TENS y suministro transcutáneo de fármacos) han utilizado estrategias para reducir el dolor, la irritación y el daño tisular, incluyendo (1) frecuencias más altas de estimulación por corriente alterna y (2) una frecuencia pulsátil, en general, de entre 1 Hz y 200 Hz creada a partir de una diferencia de frecuencia de dos canales (pares de ánodo-cátodo) de electrodos. Los efectos secundarios reducidos (por ejemplo, el dolor y la irritación) son aproximadamente lineales en un amplio intervalo de ~1 kHz a 100 kHz. La impedancia de la piel depende de la frecuencia, estando las impedancias más bajas a frecuencias de estimulación eléctrica mayores. Para la estimulación interferencial, una frecuencia pulsátil de entre 1 y 200 Hz es una frecuencia ventajosa para evitar la activación del dolor y de las fibras musculares que se perciben como irritantes o dolorosas. La densidad de potencia también afecta a la resistividad del dolor, produciéndose la resistividad menor a densidades de potencia mayores. Sin embargo, los sistemas y métodos de TES no mitigan el dolor, la irritación y el daño tisular.

Los protocolos de estimulación transcraneal por corriente alterna habituales también suelen estar por debajo de los 150 Hz (véase Paulus 2011), consecuentes con las frecuencias de los ritmos cerebrales o por debajo de los 640 Hz, tal y como se utiliza en los protocolos de TRNS. Recientemente, Chaieb *et al.* utilizaban TACS de 1 kHz, 2 kHz y 5 kHz para inducir la neuromodulación (Chaieb L, Antal A, Paulus W. "Transcranial alternating current stimulation in the low kHz range increases motor cortex excitability", *Restor Neurol Neurosci.* 2011; 29(3): 167-75, incorporada por referencia en su totalidad en el presente documento). El número de solicitud de patente WO 2012/089.588 por los inventores

Paulus y Warschewske describe sistemas y métodos de la TACS a frecuencias de entre 1 Hz y 50 kHz, incluyendo TACS interferenciales desde dos parejas de ánodo-cátodo y TACS pulsados. Sin embargo, los sistemas de TACS existentes para la neuromodulación son menos que lo ideal para inducir efectos cognitivos de manera cómoda y consistente.

Una ventaja de la estimulación transcraneal por corriente alterna con respecto a la estimulación transcraneal por corriente continua es el menor daño e irritación. Sin embargo, los sistemas de TACS para neuromodulación son menos que lo ideal en, al menos, algunos ejemplos, ya que las corrientes alternas afectan a la función del sistema nervioso (es decir, a la función cerebral) de manera diferente a lo que lo hacen las corrientes continuas. Una ventaja de la estimulación transcraneal pulsada por corriente continua con respecto a la estimulación transcraneal no pulsada por corriente continua es el menor daño e irritación. Antes, la estimulación transcraneal pulsada por corriente continua se describía para uso periférico en pacientes, pero no se ha utilizado para abordar el cerebro de manera transcraneal. La máquina Idrostar Iontophoresis (STD Pharmaceutical Products Ltd, Hereford, Inglaterra) proporciona estimulación pulsada por corriente continua (7 kHz, alrededor del 42 % de ciclo de trabajo) para abordar la hiperhidrosis (exceso de sudoración). Serán ventajosos los protocolos de estimulación eléctrica transcraneal alternativos que consigan los efectos deseados en el sistema nervioso con cantidades razonables de daño y/o irritación.

Sería ventajoso, en general, proporcionar dispositivos y métodos que permitieran la estimulación eléctrica transcutánea de una manera que supere los problemas con el dolor y la eficacia comentados anteriormente. En particular, sería beneficioso proporcionar dispositivos y métodos de TES para modular (por ejemplo, inducir, mejorar, invertir o de otra manera aumentar o cambiar) un efecto cognitivo y/o estado mental. Por ejemplo, los protocolos de estimulación TES y las configuraciones de electrodos que inducen en un sujeto un estado mental relajado, calmado, ansiolítico, disociado, con gran claridad mental o sin preocupaciones serán ventajosos para mejorar las experiencias y el estado mental del paciente, así como para abordar el insomnio y mitigar las respuestas negativas al estrés. De manera similar, los protocolos de estimulación TES y los aparatos que aumentan la motivación de un sujeto, el nivel de energía subjetivo (y/o fisiológico) o la concentración serán ventajosos para mejorar la productividad de un sujeto y propiciar estados mentales beneficiosos. En el presente documento se describen métodos y aparatos (incluyendo dispositivos y sistemas) que pueden abordar los problemas y oportunidades comentados anteriormente.

El documento US 2013/060304 A1 divulga un método y aparato para crear ondas de forma electroterapéuticas o electrodiagnósticas. Este describe un dispositivo electrónico portátil, conectado a internet, para suministrar la estimulación eléctrica transcutánea, incluyendo formas pulsadas de estimulación. Las aplicaciones de la invención divulgadas incluyen la estimulación de la piel para provocar sensaciones similares a los masajes, como diagnóstico para una afección médica, para inducir la regeneración celular y para dirigirla hacia los músculos para su estimulación.

Sumario de la divulgación

De acuerdo con la presente invención, se proporciona el aplicador portátil de estimulación eléctrica transcutánea (TES) de la reivindicación 1. Los aspectos adicionales de la invención se exponen en las reivindicaciones dependientes.

En el presente documento se describen aparatos (incluyendo dispositivos y sistemas) y métodos para la estimulación eléctrica transcutánea (de aquí en adelante, "TES"), que incluye la estimulación eléctrica transcraneal, para inducir la neuromodulación.

En general, los dispositivos descritos en el presente documento incluyen un par de electrodos que pueden conectarse a distintas regiones predefinidas de la cabeza y/o cuello de un sujeto, y un módulo de control de TES que está configurado específicamente para proporcionar la estimulación dentro de un intervalo de parámetros, incluyendo la densidad y la frecuencia, determinado para ser eficaz e inducir, mejorar o fomentar (de manera colectiva, "modificar") un estado cognitivo y/o un efecto deseado, al mismo tiempo que se minimiza el dolor y la incomodidad provocados por la estimulación proporcionada de magnitud relativamente grande.

Por ejemplo, un aparato (tal como un aplicador) puede incluir un módulo de control que tiene una circuitería (por ejemplo, *hardware*), *software* y/o *firmware* que permite al aparato aplicar señales dentro de un intervalo eficaz, incluyendo, por ejemplo, uno o más procesadores, temporizadores y generadores de onda de forma. En general, el módulo de control de TES puede estar adaptado específicamente para proporcionar una señal de estimulación eléctrica bifásica de 10 segundos o más, entre el primer y el segundo electrodo, donde la señal tenga una frecuencia de 100 Hz o más (por ejemplo, 200 Hz o más, 400 Hz o más, 450 Hz o más, 500 Hz o más, 600 Hz o más, 700 Hz o más, etc.) y una intensidad de 2 mA o más (por ejemplo, 3 mA o más, 4 mA o más, 5 mA o más, etc.). El módulo de control también puede configurarse para reducir el dolor cuando se aplica la estimulación mediante el control del ciclo de trabajo (por ejemplo, el porcentaje de tiempo que la corriente aplicada no es de cero y/o mayor que cero), de modo que, por ejemplo, el ciclo de trabajo de la energía aplicada sea mayor que un 10 por ciento (por ejemplo, de más del 15 por ciento, de más del 20 por ciento, de más del 30 por ciento). Además, el módulo de control puede estar configurado de manera que la corriente aplicada sea bifásica y/o no tenga una carga equilibrada (por ejemplo, tenga una compensación de CC, también llamada polarización de CC, de modo que la amplitud media de la forma de onda aplicada no es de cero). Alternativamente o además, el módulo de control (módulo de control de TES) puede estar configurado para descargar la capacitancia acumulada en los electrodos, por ejemplo, "cortocircuitando" de manera

ocasional o periódica los electrodos, y/o aplicando una/s corriente/s opuesta/s. En general, un módulo de control puede estar configurado para generar la estimulación que incluye estos parámetros, y puede configurarse para impedir la estimulación por fuera de estos parámetros, para así evitar que se provoque dolor.

- 5 Estos parámetros, que se describen con mayor detalle más adelante, están adaptados, en general, a provocar un efecto cognitivo. Los dispositivos y métodos descritos en el presente documento permiten la suscitación reproducible de efectos cognitivos, como se describe en el presente documento. La naturaleza del efecto cognitivo resultante de los métodos y dispositivos descritos puede depender, al menos en parte, de la colocación de los electrodos en el cuerpo del sujeto (por ejemplo, cabeza, cuello, etc.). Por ejemplo, una clase de efectos cognitivos generalmente produce que el sujeto experimente una concentración mental mayor, y puede incluir: concentración y atención mejoradas; nivel de alerta mejorado; concentración y/o atención mejoradas; más vitalidad; sensación subjetiva de energía mejorada; niveles objetivos de energía mejorados; mayores niveles de motivación (por ejemplo, para trabajar, hacer ejercicio, terminar tareas, etc.); mayor energía (por ejemplo, excitación fisiológica, sensación subjetiva de energía mejorada); y una sensación física de calidez en el pecho. Esta clase de efectos cognitivos puede denominarse, de manera colectiva, atención, nivel de alerta o concentración mental de mejora (o mejoradas).

Otro ejemplo de clase de efectos cognitivos incluye aquellos asociados a un estado mental de relajación y calma, por ejemplo: un estado de calma, que incluye estados de calma que pueden inducirse rápidamente (es decir, en aproximadamente 5 minutos desde el comienzo de una sesión de TES); un estado mental sin preocupaciones; un estado mental despreocupado; la inducción del sueño; una ralentización del paso del tiempo; relajación fisiológica, emocional y/o muscular mejorada; mejor concentración; inhibición de las distracciones; mayor claridad cognitiva y/o sensorial; un estado disociado; un estado similar a una intoxicación leve debido a un compuesto psicoactivo (es decir, el alcohol); un estado similar a la euforia leve inducida por un compuesto psicoactivo (es decir, morfina); la inducción de un estado mental descrito como relajado y placentero; mayor disfrute de las experiencias visuales y auditivas (es decir, multimedia); excitación fisiológica reducida; mayor capacidad de gestionar de los factores estresantes emocionales u otros; una reducción de la excitación psicofisiológica asociada a los cambios en la actividad del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (eje HPA), asociada generalmente a la reducción de los biomarcadores de estrés, ansiedad y disfunción mental; ansiólisis; estado de gran claridad mental; rendimiento físico mejorado; fomento de la resiliencia frente a las consecuencias perjudiciales del estrés; sensación física de relajación en la periferia (es decir, brazos y/o piernas); una sensación física de poder escuchar tu propio latido, y sensaciones similares. Esta clase de efectos cognitivos puede denominarse de manera colectiva "estado mental en calma o relajado".

Los métodos descritos en el presente documento incluyen métodos de colocación de los electrodos sobre el sujeto para suscitar un efecto cognitivo particular cuando se aplica la estimulación. Los dispositivos (por ejemplo, aplicadores) pueden adaptarse o configurarse precisamente para una configuración de colocación en particular. Por ejemplo, un aplicador puede incluir la superficie de un electrodo (o electrodos) que está adaptada para encajar en una ubicación en particular sobre el cuerpo del sujeto, para así suscitar un efecto cognitivo predeterminado. Además, aunque la mayoría de los ejemplos descritos en el presente documento se refieren a un único electrodo (ánodo/cátodo) colocado en una primera ubicación, y un único electrodo (contador, por ejemplo, cátodo/ánodo) colocado en una segunda ubicación, pueden colocarse varios electrodos en cada ubicación (incluyendo varios ánodos y/o varios cátodos). En general, la colocación del electrodo relativa a un sitio corporal en particular se refiere a la colocación del electrodo, de modo que la densidad máxima de la corriente aplicada desde el/los electrodo/s está en la ubicación objetivo; así, los electrodos pueden ser más pequeños o más grandes que la región objetivo. La colocación de electrodo adecuada, tal y como se describe con mayor detalle en el presente documento, también puede impedir el dolor y la incomodidad. En general, los electrodos comentados en el presente documento forman parejas que están separadas del cuerpo del sujeto; aunque un extremo de un par puede estar conformado por varios electrodos. Por ejemplo, un primer electrodo (o conjunto de electrodos) puede colocarse sobre una primera ubicación, en la cabeza o cuello del sujeto. Un segundo electrodo (o conjunto de electrodos) puede colocarse en una segunda ubicación sobre el sujeto, incluyendo la cabeza o el cuello. El primer electrodo puede ser un ánodo y el segundo electrodo puede ser un cátodo; o por el contrario, el primer electrodo puede ser un cátodo y el segundo electrodo un ánodo. La corriente de la TES suele aplicarse entre dos electrodos (o dos grupos de electrodos).

Por ejemplo, en una configuración (denominada por comodidad en el presente documento "configuración A" o "configuración 2") puede aplicarse un primer electrodo en el sujeto, cerca de la región temporal (por ejemplo, lateral al ojo, tal como ligeramente por encima y hacia la derecha del ojo derecho o del ojo izquierdo) y, al menos, un segundo electrodo puede colocarse por detrás de la oreja derecha, en la región mastoidea (por ejemplo, sobre o cerca de la apófisis mastoides). El electrodo puede tener cualquier tamaño adecuado (por ejemplo, área), por ejemplo, un electrodo puede tener un área de al menos aproximadamente 10 cm² (por ejemplo, al menos aproximadamente 20 cm²) cerca de la región temporal, y un electrodo del mastoideo más pequeño, de entre aproximadamente 3 cm² y aproximadamente 10 cm². La estimulación TES de esta región puede producir una mayor atención, nivel de alerta o concentración mental.

Otra configuración (denominada por comodidad en el presente documento como "configuración B" o "configuración 3") puede incluir un electrodo colocado sobre la piel del sujeto, cerca de la región temporal del sujeto (por ejemplo, por encima y hacia la derecha del ojo derecho), y un segundo electrodo sobre el cuello del sujeto (por ejemplo, sobre una parte superior del cuello, centrada hacia la derecha de la línea media y, opcionalmente, superponiéndose parcialmente a la médula espinal. Las realizaciones beneficiosas comprenden electrodos para el cuello que presentan un área de

al menos aproximadamente 20 cm² y un electrodo que presenta un área de al menos aproximadamente 10 cm² (de forma óptima, de al menos aproximadamente 20 cm²) cerca de la región temporal derecha. La estimulación TES de esta región puede dar como resultado en la mejora de un estado mental calmado o relajado.

5 Para ambas de estas configuraciones ejemplares, las formas de onda de estimulación eléctrica transcutánea, como las proporcionadas en este documento, pueden inducir un efecto cognitivo fuerte y fiable al mismo tiempo que mitigan la irritación de la piel, el dolor y el daño tisular. Las formas de onda pueden definirse según una o más de: la frecuencia, intensidad máxima, ciclo de trabajo, proporción de flujo de corriente distinta a cero que se dirige en el sentido positivo (es decir, "porcentaje de corriente continua"), si la forma de onda es bifásica o solo transmite corriente en una dirección, y si el sistema de estimulación eléctrica cortocircuita las trayectorias eléctricas entre el ánodo y el cátodo entre pulsos. 10 En algunas realizaciones, el aumento gradual de los parámetros (es decir, la frecuencia, intensidad máxima, ciclo de trabajo) entre dos valores se produce durante una forma de onda o parte de una forma de onda.

Cualquiera de las formas de onda descritas en el presente documento puede aplicarse de manera continua o 15 intermitente, incluyendo variaciones tales como estados de transición (por ejemplo, los aumentos graduales) desde el exterior de estos intervalos hasta llegar a estos intervalos o dentro de los intervalos de corriente y frecuencia (y, en algunas variaciones, la compensación de CC y/o el ciclo de trabajo). En general, pueden incorporarse el aumento gradual y otras características de onda de forma para cambiar una forma de onda entre diferentes intervalos efectivos de parámetros para inducir un efecto cognitivo en particular y, así, conseguir un efecto cognitivo más intenso y largo. 20 Este cambio entre formas de onda efectivas puede ser iterativo (es decir, cambia un parámetro, después cambia otro) y puede ser repetitivo (es decir, cambiar desde una onda de forma hasta una segunda onda de forma, y después, vuelve a la primera forma de onda, etc.; o cambiar entre tres o más formas de onda efectivas). En algunas realizaciones, el cambio rápido de uno o más parámetros de forma de onda dentro de un intervalo efectivo induce un efecto cognitivo más fuerte, en donde "rápido" se refiere, en general, a menos de 15 segundos y puede ser tan corto como un segundo o menos. 25

Como se ha mencionado, los dispositivos descritos en el presente documento pueden incluir un controlador que tenga componentes que operen a un gran voltaje, de modo que puedan conseguirse corrientes máximas suficientemente altas (es decir, mayores de 10 V, mayores de 15 V, mayores de 20 V, mayores de 25 V, mayores de 30 V, mayores de 35 V, mayores de 40 V, mayores de 45 V, mayores de 50 V, mayores de 55 V, mayores de 60 V, mayores de 65 V y mayores de 75 V). Las impedancias del tejido de un sujeto (la mayoría debidas a la impedancia de la piel) y los componentes hardware del sistema, que incluyen electrodos, son en general de entre 1 kOhm y 20 kOhm (aunque ocasionalmente son de hasta 30 kOhm o mayores), de modo que las fuentes de corriente de voltaje de más de 50 V son beneficiosas para proporcionar corrientes máximas mayores que se necesitan para inducir un efecto cognitivo. 30 35

En general, en el presente documento se describen los métodos para modificar un estado cognitivo de un sujeto. Por ejemplo, un método para modificar un estado cognitivo de un sujeto puede incluir normalmente: colocar un primer electrodo de un aplicador de estimulación eléctrica transcutánea (TES) sobre la piel del sujeto, en una región temporal, sobre un primer lado del cuerpo del sujeto; colocar un segundo electrodo sobre la piel del sujeto, bien sobre la región mastoidea del primer lado del cuerpo del sujeto o bien sobre el cuello del sujeto, por encima de la vértebra prominente; 40 activar el aplicador de TES para proporcionar una estimulación eléctrica transcutánea que tenga una frecuencia de 100 Hz o más y una intensidad de 2 mA o más; y modificar el estado cognitivo del sujeto mediante la aplicación de la estimulación eléctrica transcutánea entre el primer y el segundo electrodo durante 10 segundos o más.

Por ejemplo, en el presente documento se describen los métodos para modificar un estado cognitivo de un sujeto, comprendiendo el método: colocar un primer electrodo de un aplicador portátil de estimulación eléctrica transcutánea (TES) sobre la piel del sujeto, en una región temporal, sobre un primer lado del cuerpo del sujeto; colocar un segundo electrodo sobre la piel del sujeto, bien sobre la región mastoidea del primer lado del cuerpo del sujeto o bien sobre el cuello del sujeto; activar el aplicador de TES para proporcionar una estimulación eléctrica transcutánea bifásica que 50 tenga una frecuencia de 400 Hz o más y una intensidad de 3 mA o más, en donde la estimulación eléctrica transcutánea bifásica tiene una compensación de CC; y modificar el estado cognitivo del sujeto mediante la aplicación de la estimulación eléctrica transcutánea bifásica entre el primer y el segundo electrodo durante 10 segundos o más. La activación del aplicador portátil de TES puede incluir la activación del aplicador de TES para proporcionar la estimulación eléctrica transcutánea bifásica que tiene un ciclo de trabajo mayor del 10 por ciento. 55

Estos métodos pueden ser específicos de métodos para mejorar la atención, el nivel de alerta o concentración mental, o para mejorar un estado mental calmado o relajado. Por ejemplo, la modificación del estado cognitivo del sujeto puede comprender la mejora de la atención, el nivel de alerta o concentración mental, y colocar el segundo electrodo puede comprender la colocación del segundo electrodo sobre la región mastoidea del primer lado del cuerpo del sujeto. De 60 forma similar, la modificación del estado cognitivo del sujeto puede comprender la mejora de un estado mental calmado o relajado, y colocar el segundo electrodo puede comprender la colocación del segundo electrodo sobre la parte trasera del cuello del sujeto.

Cualquiera de los métodos descritos en el presente documento puede ser llevado a cabo por el sujeto que lleva el dispositivo. Esto es posible debido a que los dispositivos descritos en el presente documento están configurados para que sea fácil de trabajar con ellos y para ser relativamente ligeros, de modo que un usuario inexperto pueda operarlos. 65

Por ejemplo, el sujeto puede colocar el primer electrodo y el segundo electrodo sobre su cabeza y/o cuello, sin que el médico o tercera persona tenga que participar.

Una vez se hayan aplicado, la aplicación de TES puede desencadenarse automáticamente (por ejemplo, después de haberse detectado su aplicación), o manualmente y, o bien de manera local (por ejemplo, operando un interruptor del dispositivo) o de manera remota, por ejemplo, utilizando un dispositivo que se comuniquen inalámbricamente con el dispositivo una vez se haya aplicado en la cabeza del sujeto. El sujeto puede activar y/o modificar por sí mismo/a la operación de la TES. Por ejemplo, la activación del aplicador portátil de TES puede incluir el encendido inalámbrico del aplicador portátil de TES. La activación del aplicador portátil de TES comprende el encendido del aplicador portátil de TES desde un dispositivo de mano.

Como se ha mencionado, durante la aplicación TES, la TES aplicada no tiene que ser constante, sino que preferentemente puede ser variable y/o intermitente. Por ejemplo, la aplicación TES puede incluir la variación de la estimulación eléctrica transcutánea bifásica aplicada al mismo tiempo que se aplica la estimulación transcutánea bifásica. La estimulación eléctrica transcutánea bifásica aplicada puede variar al mismo tiempo que la estimulación eléctrica transcutánea bifásica se mantiene dentro de un ciclo de trabajo de más del 10 por ciento de una frecuencia de 400 Hz o más, y de una intensidad de 3 mA o más (y con una compensación de CC).

En general, para proporcionar una TES efectiva y cómoda, los parámetros de intensidad y frecuencia pueden mantenerse dentro de los intervalos determinados. Por ejemplo, la intensidad (corriente) puede ser alta, por ejemplo, mayor que aproximadamente 2 mA, mayor que 3 mA o, preferentemente, mayor que 4 mA o mayor que 5 mA (por ejemplo, entre 5 mA y 20 mA). La frecuencia de la estimulación puede ser, en general, relativamente alta, por ejemplo, mayor de 100 Hz, mayor de 200 Hz, mayor de 400 Hz o más en particular, mayor de 450 Hz o mayor de 500 Hz. La operación de estos parámetros puede realizarse normalmente con una estimulación bifásica (por ejemplo, con una subida y bajada periódicas, teniendo normalmente dos fases) y también puede incluir una compensación de CC, de modo que la señal no tenga una carga equilibrada. Como se ha mencionado, en general, una compensación de corriente continua (CC) (también denominada componente de CC, polarización de CC o coeficiente de CC) es el valor medio de la forma de onda. Si la amplitud media es de cero, no existe compensación de CC. Por tanto, la TES aplicada normalmente puede ser pulsada, bifásica y asimétrica. De forma similar, la estimulación TES también puede tener un ciclo de trabajo que esté entre el 10 % y el 100 % (por ejemplo, de menos del 100 % y de más del 10 %), incluyendo de más del 20 % o de más del 30 %.

En cualquiera de estos protocolos de TES, los electrodos pueden "cortocircuitarse" durante la estimulación (dentro de la aplicación de TES de manera periódica u ocasional) para descargar la acumulación capacitiva en los electrodos. De forma similar, cualquiera de los dispositivos (por ejemplo, los aplicadores de TES) descritos en el presente documento pueden incluir características de cortocircuito. Por ejemplo, un cortocircuito en los electrodos puede hacerse con una fuente de corriente fija, similar a la fuente de corriente principal, pero la fuente de la "acción de cortocircuito" puede saturarse a 0 V y, después, solo puede descargar las cargas acumuladas. En algunas variaciones, la corriente de cortocircuito nominal (o mayor) puede preconfigurarse (por ejemplo, a 40 mA) y/o puede cambiar mediante el cambio de un resistor. Como alternativa, la descarga puede realizarse con la fuente de corriente habitual con una corriente ajustable que esté dentro del intervalo. Por ejemplo, el intervalo puede ser de hasta 20 mA y encender los interruptores corregidos puede evitar la carga inversa.

En general, el aumento gradual de la estimulación eléctrica transcutánea bifásica durante la aplicación puede conseguirse haciendo disminuir uno o más de la intensidad, el ciclo de trabajo o la compensación de CC y, después, aumentar uno o más de la intensidad, el ciclo de trabajo o la compensación de CC (de forma similar, la frecuencia puede aumentar gradualmente elevando y después reduciendo la frecuencia).

Cuando el electrodo se coloca sobre la región temporal, su colocación puede realizarse para optimizar el efecto y reducir el dolor al mismo tiempo. Por ejemplo, su colocación sobre la región temporal puede comprender la colocación del electrodo lateral al ojo del sujeto y por encima del pómulo del sujeto; por ejemplo, ligeramente por encima y hacia la derecha del ojo, o a la izquierda del ojo izquierdo. Colocar el electrodo sobre la región temporal puede excluir la colocación del electrodo sobre o cerca de la región orbital del sujeto (para así evitar el dolor y/o desviar la atención de las contracciones musculares en torno al ojo) o por debajo del pómulo (para evitar la eficacia reducida y/o las contracciones musculares).

En algunas variaciones, puede colocarse un electrodo en la frente del paciente. En particular, el electrodo puede colocarse de manera que la región de la corriente máxima se aplique sobre la piel de la nariz del sujeto, entre las cejas e inmediatamente por encima de la nariz (por ejemplo, directamente entre los ojos, justo por encima del puente de la nariz). Por ejemplo, un primer electrodo puede colocarse en la región de la nariz y un segundo electrodo sobre la región temporal, o el segundo electrodo puede colocarse sobre el cuello, o el segundo electrodo puede colocarse por detrás de la oreja, tal y como se ha descrito, y aplicarse la TES según se ha descrito de manera general en el presente documento. La colocación del electrodo en la nariz, en particular, colocando el segundo electrodo en la región temporal, puede utilizarse para suscitar, reforzar o mejorar un estado cognitivo para mejorar la atención, el nivel de alerta o la concentración mental.

En general, los electrodos pueden colocarse en el mismo lado del cuerpo del sujeto (por ejemplo, ambos en el lado derecho o ambos en el lado izquierdo).

En cualquiera de los métodos descritos, el aplicador de TES puede ser autónomo y ligero. En particular, el aplicador puede llevarse puesto. Por ejemplo, el aplicador puede asegurarse de forma adhesiva al cuerpo del sujeto (por ejemplo, al rostro, la cabeza, el cuello, etc.). A continuación, se describen con más detalle los dispositivos que pueden llevarse puestos (incluyendo los aplicadores) y, en general, son de perfil bajo; por ejemplo, se proyectan desde la piel menos de aproximadamente 2 cm, menos de 1,5 cm, menos de 1 cm, menos de 0,5 cm, etc., y son ligeros, por ejemplo, de menos de 60 gramos, de menos de 50 gramos, de menos de 40 gramos, de menos de 30 gramos, etc.

La duración total de la TES aplicada suele ser de más de 10 segundos (aunque en algunas variaciones puede ser más corta), pero se puede aplicar de forma más consistente durante más tiempo, incluyendo durante más de 15 segundos, más de 20 segundos, más de 30 segundos, más de 1 minuto, más de 5 minutos, etc. Por ejemplo, la modificación del estado cognitivo del sujeto puede comprender la aplicación de la estimulación eléctrica transcutánea bifásica entre el primer y el segundo electrodo durante 5 minutos o más.

Cuando el segundo electrodo se coloca sobre el cuello, una región apta del cuello puede ser la región del cuello que está por encima de la vértebra prominente. La colocación puede estar desviada lateralmente de la línea media del cuello, por ejemplo, hacia el lateral del sujeto sobre el que está colocado el primer electrodo (el electrodo de la región temporal).

Como se ha mencionado, el sujeto puede llevar a cabo cualquiera de los métodos para modificar un estado cognitivo del sujeto. Por ejemplo, en el presente documento se describen los métodos para modificar un estado cognitivo de un sujeto (incluyendo un estado cognitivo en calma o relajado o un estado cognitivo de atención, nivel de alerta o concentración mental), y pueden incluir las etapas de: enseñar a un sujeto a colocar un primer electrodo de un aplicador portátil de estimulación eléctrica transcutánea (TES) sobre la piel del sujeto, en una región temporal, sobre un primer lado del cuerpo del sujeto; enseñar al sujeto a colocar un segundo electrodo sobre la piel del sujeto, en la cabeza o el cuello, sobre el primer lado del cuerpo del sujeto; enseñar al sujeto a modificar su estado cognitivo mediante la activación del aplicador portátil de TES, donde el aplicador portátil de TES está configurado para proporcionar una estimulación eléctrica transcutánea bifásica entre el primer y el segundo electrodo, teniendo la estimulación eléctrica transcutánea bifásica un ciclo de trabajo de más del 10 por ciento, una frecuencia de 400 Hz o más, una intensidad de 3 mA o más y una compensación de CC.

Por ejemplo, un método para mejorar la atención, el nivel de alerta o la concentración mental puede incluir: colocar un primer electrodo de un aplicador que puede llevarse puesto de estimulación eléctrica transcutánea (TES) sobre la piel del sujeto, en una región temporal, sobre un primer lado del cuerpo del sujeto; colocar un segundo electrodo sobre la piel del sujeto, sobre la región mastoidea del primer lado del cuerpo del sujeto; activar el aplicador portátil de TES para proporcionar la estimulación eléctrica transcutánea bifásica que tiene un ciclo de trabajo mayor del 10 por ciento, una frecuencia de 400 Hz o más y una intensidad de 3 mA o más, en donde la estimulación eléctrica transcutánea bifásica tiene una compensación de CC; y mejorar la atención, el nivel de alerta o la concentración mental mediante la aplicación de la estimulación eléctrica transcutánea bifásica entre el primer y el segundo electrodo durante 10 segundos o más. Como se ha mencionado, el sujeto puede colocar el primer electrodo y el segundo electrodo, y/o puede encender o activar el aplicador de TES que puede llevarse puesto, por ejemplo, mediante el encendido inalámbrico del aplicador de TES que puede llevarse puesto. Como se describirá con mayor detalle más adelante, el sujeto puede operar un controlador remoto (por ejemplo, un teléfono móvil/*smartphone*, un ordenador portátil, un teclado, una tableta, etc.).

De forma similar, un método para mejorar un estado mental calmado o relajado puede incluir: colocar un primer electrodo de un aplicador que puede llevarse puesto de estimulación eléctrica transcutánea (TES) sobre la piel del sujeto, en una región temporal, sobre un primer lado del cuerpo del sujeto; colocar el segundo electrodo en la parte de atrás del cuello del sujeto, por encima de la vértebra prominente; activar el aplicador portátil de TES para proporcionar la estimulación eléctrica transcutánea bifásica que tiene un ciclo de trabajo mayor del 10 por ciento, una frecuencia de 400 Hz o más y una intensidad de 3 mA o más, en donde la estimulación eléctrica transcutánea bifásica tiene una compensación de CC; y mejorar un estado en calma o relajado mediante la aplicación de la estimulación eléctrica transcutánea bifásica entre el primer y el segundo electrodo durante 10 segundos o más. Como se ha mencionado, el sujeto puede colocar el primer electrodo y el segundo electrodo, y/o puede encender o activar el aplicador de TES que puede llevarse puesto.

En el presente documento también se describen aplicadores portátiles de estimulación eléctrica transcutánea (TES) para modificar un estado cognitivo del sujeto. En general, estos aplicadores pueden ser ligeros (por ejemplo, de menos de 60 gramos, de menos de 50 gramos, de menos de 40 gramos, de menos de 30 gramos, de menos de 25 gramos, de menos de 20 gramos, etc.) y pueden llevarse puestos, incluyendo dispositivos autónomos que pueden llevarse puestos y que pueden asegurarse directamente sobre el sujeto (por ejemplo, gracias a un adhesivo).

Por ejemplo, un dispositivo de TES que puede llevarse puesto (aplicador) puede incluir: un cuerpo (que puede incluir una carcasa); un primer electrodo que está configurado para asegurarse a la piel del sujeto; un segundo electrodo que

está configurado para asegurarse en una segunda parte de la piel del sujeto y que está conectado al resto del dispositivo mediante un cable, cordón, etc.; y un módulo de control de TES colocado al menos parcialmente en el cuerpo y que comprende un procesador, un temporizador y un generador de onda de forma, en donde el módulo de control de TES está adaptado para proporcionar una señal de estimulación eléctrica bifásica de 10 segundos o más, entre el primer y el segundo electrodo, que tenga una frecuencia de 400 Hz o más, un ciclo de trabajo de más del 10 por ciento, una intensidad de 3 mA o más, con una compensación de CC. El dispositivo también puede incluir un receptor inalámbrico acoplado al módulo de control de TES, una batería y componentes electrónicos adicionales, incluyendo memoria y similares.

Un aplicador, que puede llevarse puesto, de estimulación eléctrica transcutánea (TES) para modificar un estado cognitivo de un sujeto puede incluir: un cuerpo adaptado para ser llevado por el sujeto; un primer electrodo; un segundo electrodo; un módulo de control de TES colocado al menos parcialmente en el cuerpo, incluyendo el módulo de control de TES una fuente de potencia, un procesador, un temporizador y un generador de onda de forma, en donde el módulo de control de TES está adaptado para proporcionar una señal de estimulación eléctrica bifásica de 10 segundos o más, entre el primer y el segundo electrodo, que tenga una frecuencia de 400 Hz o más, un ciclo de trabajo de más del 10 por ciento, una intensidad de 3 mA o más, con una compensación de CC; y un receptor inalámbrico conectado al módulo de control de TES; en donde el aplicador de TES que puede llevarse puesto pesa menos de 50 gramos.

Un aplicador, que puede llevarse puesto, de estimulación eléctrica transcutánea (TES) para modificar un estado cognitivo de un sujeto puede incluir: un cuerpo adaptado para colocarse contra la piel del sujeto; un primer electrodo sobre el cuerpo; un segundo electrodo acoplado al cuerpo por un cordón; y un módulo de control de TES colocado al menos parcialmente en el cuerpo y que comprende un procesador, un temporizador y un generador de onda de forma, en donde el módulo de control de TES está adaptado para proporcionar una señal de estimulación eléctrica bifásica de 10 segundos o más, entre el primer y el segundo electrodo, que tenga una frecuencia de 400 Hz o más, un ciclo de trabajo de más del 10 por ciento, una intensidad de 3 mA o más, con una compensación de CC; en donde además, el aplicador de TES que puede llevarse puesto pesa menos de 50 gramos.

Tal y como se ha mencionado anteriormente, cualquiera de los dispositivos descritos en el presente documento puede configurarse para descargar la capacitancia acumulada en los electrodos durante la operación del dispositivo. Por ejemplo, cualquiera de estos dispositivos puede incluir un circuito de descarga capacitiva. Un circuito de descarga capacitiva puede controlarse con el módulo de control de TES y puede eliminar la descarga de vez en cuando, de forma periódica o regular durante la aplicación de la estimulación por el dispositivo. Por tanto, un módulo de control de TES puede configurarse para encender de manera ocasional o periódica el circuito de descarga capacitiva y descargar la capacitancia sobre los electrodos durante la provisión de la estimulación eléctrica bifásica.

Otro ejemplo de los aplicadores portátiles de estimulación eléctrica transcutánea (TES) para modificar un estado cognitivo del sujeto, descritos en el presente documento, pueden incluir dispositivos de TES de los que se han descrito características de descarga capacitiva (aplicador de "cortocircuito"). Por ejemplo, un dispositivo de TES portátil para modificar un estado cognitivo de un sujeto puede incluir: un cuerpo; un primer electrodo; un segundo electrodo; un módulo de control de TES colocado al menos parcialmente en el cuerpo y que comprende un procesador, un temporizador y un generador de onda de forma, en donde el módulo de control de TES está adaptado para proporcionar una señal de estimulación eléctrica bifásica de 10 segundos o más, entre el primer y el segundo electrodo, que tenga una frecuencia de 400 Hz o más, un ciclo de trabajo de más del 10 por ciento, una intensidad de 3 mA o más, con una compensación de CC; y un circuito de descarga capacitiva, en donde el módulo de control de TES está configurado para encender de manera ocasional o periódica el circuito de descarga capacitiva y descargar la capacitancia sobre los electrodos durante la provisión de la estimulación eléctrica bifásica. El dispositivo puede incluir un interruptor sobre el circuito de descarga capacitiva, en el que el interruptor está acoplado al módulo de control de TES.

Cualquiera de los métodos descritos en el presente documento puede incluir la descarga breve de la capacitancia sobre los electrodos (por ejemplo, cortocircuitándolos) durante la aplicación de la TES. Por ejemplo, un método para modificar un estado cognitivo de un sujeto puede incluir: colocar un primer electrodo de un aplicador de estimulación eléctrica transcutánea (TES) sobre la piel del sujeto; colocar un segundo electrodo del aplicador de TES sobre la piel del sujeto; activar el aplicador de TES para proporcionar una estimulación eléctrica transcutánea bifásica que tenga una frecuencia de 400 Hz o más y una intensidad de 3 mA o más, en donde la estimulación eléctrica transcutánea bifásica tiene una compensación de CC; modificar el estado cognitivo del sujeto mediante la aplicación de la estimulación eléctrica transcutánea bifásica entre el primer y el segundo electrodo durante un período de tratamiento de 10 segundos o más; y encender un circuito de descarga capacitiva durante el tiempo suficiente para descargar, de vez en cuando, la capacitancia durante el período de tratamiento.

En general, la región corporal de cualquiera de los aplicadores descritos en el presente documento puede incluir una carcasa para albergar, al menos parcialmente, algunos de los aparatos electrónicos o todos. En general, la carcasa puede adaptarse para proteger los aparatos electrónicos y la circuitería (tal como el suministro de potencia, por ejemplo, baterías, condensadores, etc., y el módulo de control de TES, etc.). En variaciones que pueden llevarse puestas, la carcasa puede tener un perfil bajo (por ejemplo, ser más fina que 30 mm, más fina que 25 mm, más fina que 20 mm, más fina que 18 mm, más fina que 15 mm, etc.) y/o puede adaptarse para ajustarse a una región en

particular de la cabeza, tal como la región temporal. Por ejemplo, el cuerpo puede ser alargado y curvo, de modo que pueda ajustarse a la cabeza y no superponerse a la región orbital del ojo, lo que podría afectar a la visión. En algunas realizaciones de los dispositivos descritos en el presente documento, el primer electrodo puede colocarse sobre una superficie externa del cuerpo, y el segundo electrodo puede conectarse al cuerpo (por ejemplo, al módulo de control de TES) a través de un cordón (alambre, conductor, cable, etc.). El dispositivo también puede incluir un adhesivo (por ejemplo, un adhesivo biocompatible y/o adhesivo conductor). En algunas variaciones, tanto el primer electrodo como el segundo están acoplados al cuerpo mediante un cordón (ya sea mediante el mismo cordón o dos cordones diferentes). En algunas variaciones, el dispositivo no está sujeto al cuerpo, pero está colocado cerca de este (por ejemplo, si el sujeto lo lleva puesto en la ropa, etc., o colocado cerca del sujeto (por ejemplo, sobre una mesa, en un bolsillo, etc.)).

Cualquiera de los dispositivos descritos en el presente documento puede incluir una entrada y, en particular, una entrada manual para introducir los comandos de control que regulan la acción/actividad del dispositivo. Por ejemplo, el dispositivo puede incluir un control manual sobre el cuerpo del dispositivo que está acoplado al módulo de control. Un control manual puede ser un botón, interruptor, pantalla táctil, etc.

Un controlador de TES puede incluir, por lo general, uno o más circuitos adaptados específicamente para accionar la estimulación en el intervalo de los parámetros que es, relativamente, de gran intensidad (para inducir de manera efectiva un estado cognitivo), pero que está configurado para impedir la incomodidad y/o el dolor. Por ejemplo, el generador de forma de onda del módulo de TES puede incluir un oscilador (circuito oscilador) que puede accionarse entre los 100 Hz y 30 KHz, así como filtros y rectificadores, tal y como se ilustra en el presente documento. En particular, los dispositivos descritos en el presente documento pueden incluir, en general, características de seguridad, tales como limitadores de corriente, que pueden actuar como un fusible, para impedir hacerle daño al sujeto que lleva puesto el dispositivo. El controlador de TES puede incluir o puede conectarse a una memoria (por ejemplo, una memoria volátil, tal como uno o más registros, memoria flash, etc.) adaptada para almacenar información sobre la operación del aplicador de TES.

En el presente documento también se describen los métodos y dispositivos para la modulación de TES de un estado cognitivo del sujeto, que proporcionan o incluyen la TES con transiciones rápidas durante un plan de tratamiento con TES. Las transiciones rápidas pueden denominarse aumentos graduales o cambios, pues normalmente incluyen una transición o cambio desde un nivel de simulación de modificación del estado cognitivo hasta un nivel de estimulación que es subumbral para inducir el efecto cognitivo, y después, vuelve rápidamente al nivel supraumbral para inducir el efecto cognitivo. La estimulación del cambio ("aumento gradual") suele ocurrir dentro del protocolo de TES, y mejora el efecto cognitivo y/o la percepción del efecto cognitivo. Aunque puede ser útil una transición más gradual (o aumentos graduales) para reducir la habituación, las transiciones rápidas (tal y como se describe más abajo) pueden ser particularmente útiles para mejorar la experiencia del estado cognitivo inducido del sujeto.

En general, un método para mejorar la estimulación eléctrica transcutánea (TES) para modificar un estado cognitivo del sujeto puede incluir el cambio de, al menos, una de la intensidad, la frecuencia, el ciclo de trabajo y/o la compensación de CC para cambiar la estimulación que se está aplicando desde el nivel supraumbral para inducir el efecto cognitivo hasta un nivel subumbral para inducir el efecto cognitivo. La TES suele permanecer solo brevemente en el intervalo que es subumbral (por ejemplo, durante menos de 15 segundos, menos de 10 segundos, menos de 5 segundos, menos de 2 segundos, etc.), antes de que la estimulación vuelva a un nivel supraumbral para inducir el efecto cognitivo. El cambio en el nivel de parámetros puede producirse de manera relativamente lenta en comparación con el tiempo en el que se restablece el parámetro al nivel supraumbral para inducir el efecto cognitivo, que normalmente se produce en unos cuantos segundos.

Por ejemplo, un método para mejorar la estimulación eléctrica transcutánea (TES) para modificar un estado cognitivo de un sujeto puede incluir la provisión al sujeto de una estimulación TES que tenga una intensidad, frecuencia, ciclo de trabajo y compensación de CC para suscitar un estado cognitivo, la estimulación TES que comprende una estimulación eléctrica bifásica que tiene una frecuencia objetivo de 400 Hz o más, una intensidad objetivo de 3 mA o más, un ciclo de trabajo de más del 10 por ciento, y una compensación de CC objetivo de más del 10 por ciento; y mejorar el estado cognitivo del sujeto durante la aplicación de la estimulación TES mediante una o más de las siguientes acciones: reducir la intensidad en más de un 20 % de la intensidad objetivo y, después de un retardo de menos de 15 segundos, restablecer la intensidad hasta la intensidad objetivo a una velocidad de más del 5 % de cambio de intensidad por segundo, aumentar la frecuencia en más de un 10 % de la frecuencia de estimulación y, después de un retardo de menos de 15 segundos, restablecer la intensidad hasta la frecuencia objetivo a una velocidad de más del 5 % de cambio de frecuencia por segundo, reduciendo el ciclo de trabajo en un 2 % o más desde el ciclo de trabajo objetivo, y tras un retardo de menos de 15 segundos, restablecer el ciclo de trabajo hasta el ciclo de trabajo objetivo a una velocidad de más del 0,5 % por segundo, o modificar la compensación de CC a +/- 5 % desde la compensación de CC objetivo y, tras un retardo de menos de 15 segundos, restablecer la compensación de CC hasta la compensación de CC objetivo a una velocidad de más del 1 % por segundo.

Cualquiera de estos métodos puede incluir la colocación de un primer electrodo del aplicador de TES sobre la piel del sujeto y colocar un segundo electrodo del aplicador de TES sobre la piel del sujeto, en donde la provisión de la estimulación TES comprende la aplicación de la estimulación TES entre el primer y el segundo electrodo. En cualquiera

de los métodos descritos en el presente documento, la provisión de la estimulación TES puede incluir la provisión de la estimulación TES durante más de 10 segundos (por ejemplo, durante más de 30 segundos, durante más de 1 minuto, durante más de 2 minutos, durante más de 5 minutos, durante más de 10 minutos, durante más de 12 minutos, durante más de 15 minutos, durante más de 20 minutos, durante más de 25 minutos, durante más de 30 minutos, etc.). Además, cualquiera de los métodos descritos en el presente documento puede ser útil para modificar cualquier estado cognitivo apropiado, incluyendo, por ejemplo, un estado mental en calma o relajado o un estado mental en alerta o de concentración.

Como se ha mencionado, cualquiera de estos métodos también puede accionarlos el propio sujeto desencadenando el estado cognitivo mejorado. Por ejemplo, la mejora del estado cognitivo del sujeto puede comprender que el sujeto desencadene el inicio, desencadenando el aumento gradual (para mejorar la estimulación), modificando el sujeto la forma de onda, etc. Por ejemplo, el sujeto puede desencadenar el aumento gradual (cambio) descrito anteriormente para mejorar la experiencia del efecto cognitivo inducido, o el aumento gradual puede desencadenarse de manera automática. Puede hablarse del desencadenamiento del aumento gradual descrito anteriormente como el impulso del efecto cognitivo inducido.

Por ejemplo, en una variación, puede desencadenarse un impulso del efecto cognitivo inducido (por ejemplo, por un sujeto), en donde el aparato reduce la intensidad en más de un 50 % de la intensidad objetivo (parámetros de estimulación supraumbral) y restablecer la intensidad comprende restablecer la intensidad hasta la intensidad objetivo a una velocidad de más del 50 % de cambio de intensidad por 500 ms.

En general, aunque determinados parámetros de estimulación supraumbral pueden depender del sujeto y pueden determinarse de manera empírica, en el presente documento hay parámetros supraumbral genéricos que pueden aplicarse de forma general y se pueden denominar parámetros de estimulación objetivo, incluyendo una intensidad objetivo de aproximadamente 3 mA o más, una frecuencia de aproximadamente 400 Hz o más, un ciclo de trabajo objetivo de más del 10 %, y una compensación de CC objetivo de más de aproximadamente el 10 %.

Por ejemplo, el aumento de la frecuencia y el restablecimiento de la frecuencia pueden incluir el restablecimiento de la frecuencia hasta la frecuencia objetivo a una velocidad de más del 50 % de cambio en la frecuencia por 500 ms. La reducción del ciclo de trabajo y el restablecimiento del ciclo de trabajo pueden comprender el restablecimiento del ciclo de trabajo hasta el ciclo de trabajo objetivo a una velocidad de más del 15 % por 500 ms. La modificación de la compensación de CC y el restablecimiento de la compensación de CC pueden comprender el restablecimiento de la compensación de CC hasta la compensación de CC objetivo a una velocidad de más del 15 % por 500 ms.

Breve descripción de los dibujos

Las características novedosas de la invención se exponen en particular en las reivindicaciones de después. Se obtendrá un mejor entendimiento de las características y ventajas de la presente invención haciendo referencia a la siguiente descripción detallada que expone las realizaciones ilustrativas, en las que se utilizan los principios de la invención y en cuyos dibujos adjuntos:

Las figuras 1A y 1B ilustran la colocación del primer electrodo en la región temporal de la cabeza de un sujeto. La figura 1C muestra variaciones alternativas de la colocación del electrodo temporal. La figura 1D ilustra una representación esquemática de la colocación ejemplar de un electrodo temporal. La colocación del electrodo en la región temporal mostrada puede utilizarse con otro electrodo colocado en otra parte del cuerpo del sujeto para la modulación mediante TES del estado cognitivo.

La figura 2A ilustra la región mastoidea para la colocación de un electrodo detrás de la oreja, que puede utilizarse junto con un segundo electrodo, tal como el electrodo temporal mostrado en las figuras 1A-1D. Las figuras 2B-2D muestran otras variaciones de la colocación del electrodo en la región mastoidea para la modulación mediante TES del estado cognitivo.

La figura 2E ilustra las regiones de colocación de los electrodos para una configuración (configuración 2) que suscita un estado cognitivo de atención, alerta o concentración mental. Las figuras 2F-2H ilustran de forma esquemática los electrodos colocados para dicha configuración.

La figura 3A ilustra la parte de atrás de la región del cuello para colocar un electrodo, que puede utilizarse junto con un segundo electrodo, tal como el electrodo temporal mostrado en las figuras 1A-1D. Las figuras 3B y 3C ilustran los ejemplos de esta colocación de electrodo que muestra un electrodo colocado descentrado sobre la parte de atrás del cuello.

La figura 3D muestra las regiones de colocación de electrodos para una configuración (configuración 3) para mejorar un estado mental en calma o relajado, incluyendo la colocación de los electrodos de TES en la parte de atrás del cuello del sujeto y en la región temporal.

Las figuras 4A-4C ilustran posiciones de colocación de electrodos ejemplares sobre la cabeza de un sujeto (mostradas en el contexto de un sistema de posiciones 10/20) para otra configuración ("configuración 1" para una mayor atención, nivel de alerta o concentración mental).

La figura 4D ilustra un ejemplo de la configuración mostrada en las figuras 4A-4C.

Las figuras 4E y 4F muestran la región temporal y la frente, respectivamente, de un ejemplo de regiones de colocación de electrodos para la configuración 1. Las figuras 4G y 4H ilustran un sujeto con electrodos colocados

para dicha configuración.

La figura 5A ilustra de forma esquemática un ejemplo de un ciclo de onda de forma de estimulación eléctrica transcutánea e ilustra el porcentaje de ciclo de trabajo y el porcentaje de parámetros de corriente continua de la onda de forma de la TES.

5 Las figuras 5B y 5C muestran ondas de forma bifásicas ejemplares para la TES que utilizan un patrón de onda sinusoidal o un patrón de onda cuadrada, respectivamente.

Las figuras 5D y 5E muestran dos escalas temporales distintas de una forma de onda bifásica para llevar a cabo la estimulación por corriente alterna transcraneal interferencial.

10 Las figuras 5F y 5G muestran ondas de forma de la estimulación TES para una estimulación por corriente alterna bifásica de alta frecuencia (onda cuadrada, amplitud modulada).

La figura 5H muestra un esquema ejemplar de un aumento gradual para aumentar gradualmente la intensidad de corriente de la TES, tal y como se ha descrito en el presente documento.

15 La figura 5I muestra un esquema ejemplar de un protocolo de forma de onda de tratamiento que incluye varias estimulaciones de cambio (aumentos graduales) que pueden mejorar la estimulación TES para modificar un estado cognitivo.

Las figuras 5J y 5K ilustran ondas de forma bifásicas ejemplares para la TES (por ejemplo, la estimulación por corriente alterna transcraneal) para modificar un estado cognitivo.

Las figuras 5L y 5M ilustran ondas de forma bifásicas ejemplares para la TES, para modificar un estado cognitivo tal y como se ha descrito en el presente documento.

20 La figura 6 ilustra un ejemplo de un aparato de mano que tiene un procesador configurado (por ejemplo, que contiene un medio de almacenamiento no transitorio legible por ordenador que almacena un conjunto de instrucciones que pueden ser ejecutadas por el procesador remoto, tal como un *smartphone* o aparato similar) para presentar en pantalla los controles de interfaz de usuario de los parámetros de forma de onda de la TES.

25 La figura 7A es un ejemplo de un aplicador de TES en un kit que incluye un controlador de estimulación eléctrica transcutánea reutilizable y varios electrodos que pueden conectarse a este.

La figura 7B muestra un ejemplo de un electrodo y una carcasa (cuerpo) para un aplicador de TES. La figura 7C muestra un ejemplo de un electrodo de TES que puede utilizarse (por ejemplo, para pegarse al cuello, detrás de la oreja, etc.) tal y como se describe en el presente documento.

30 La figura 7D ilustra de manera esquemática una variación de un aplicador (que muestra las vistas superior, inferior lateral y delantera) de un dispositivo (que incluye dimensiones ejemplares en mm) que incluye un cuerpo de un aplicador de TES que puede llevar puesto el sujeto.

La figura 8 ilustra una variación de un flujo de trabajo para configurar, accionar y finalizar una sesión de TES.

La figura 9 ilustra de forma esquemática los componentes de un sistema de TES portátil alambrado.

35 La figura 10 ilustra de forma esquemática los componentes de un sistema de TES que se conecta de forma inalámbrica a una unidad de control que comprende un microprocesador.

La figura 11 ilustra los cambios con el paso del tiempo durante y después de una sesión de estimulación por TES utilizando la configuración 1 que se ha descrito en el presente documento.

La figura 12 muestra los datos de los sujetos que realizan la tarea "n-back" durante la TES (por ejemplo, TDCS) y la estimulación simulada.

40 La figura 13 ilustra la energía, concentración y humor autoexperimentados de los sujetos durante la TES (por ejemplo, TDCS) y la estimulación simulada.

La figura 14 ilustra la energía, concentración y humor autoexperimentados de los sujetos durante la TES (por ejemplo, TDCS) y la estimulación simulada.

45 Las figuras 15A y 15B son gráficos de la transformada de Fourier de los datos de variabilidad de la frecuencia cardíaca recogidos antes, durante y después de la estimulación TES (TDCS), tal y como se ha descrito en el presente documento para la configuración 1 y la configuración 2, respectivamente.

La figura 16 ilustra el nivel de relajación de los sujetos durante la TES utilizando un estado de placebo, una estimulación simulada y varias formas de TES de corriente alterna y continua, utilizando la configuración 3 descrita en el presente documento.

50 La figura 17 ilustra el nivel de relajación de los sujetos durante la TES utilizando un estado de placebo, una estimulación simulada y varias formas de TES de corriente alterna y continua utilizando la configuración 3 descrita en el presente documento.

55 Las figuras 18A y 18B ilustran la energía del sujeto durante la TES utilizando un estado de placebo, una estimulación simulada y varias formas de TES de corriente alterna y continua utilizando la configuración 2 descrita en el presente documento.

Las figuras 19A y 19B muestran posiciones de electrodo ejemplares para una configuración 4; la primera posición de electrodo se muestra en la figura 19A y la segunda posición de electrodo en la 19B.

La figura 20A muestra un ejemplo de una configuración 5.

La figura 20B muestra un ejemplo de una configuración 6.

60 La figura 21A muestra una variación de un aplicador de TES. La figura 21B muestra el aplicador de la figura 21A en una vista despiezada.

La figura 22 es una vista en perspectiva del aplicador de las figuras 21A-21B.

La figura 23 es un esquema que ilustra una variación de un módulo de comunicaciones inalámbricas (por ejemplo, módulo *Bluetooth*) que puede utilizarse como parte de un aplicador de TES.

65 La figura 24 es un esquema que ilustra una variación de un interruptor de potencia inteligente que puede utilizarse como parte de un aplicador de TES.

La figura 25 es un esquema de fuentes de potencia que pueden formar parte de un aplicador de TES como el que se describe en el presente documento.

La figura 26 es un esquema de un reductor para un aplicador de TES.

La figura 27 es un esquema de un elevador para un aplicador de TES como el que se describe en el presente documento.

Descripción detallada

En el presente documento se describen métodos y aparatos de estimulación eléctrica transcutánea (TES), que incluyen dispositivos y sistemas, tales como los aplicadores de TES para modificar un estado cognitivo de un sujeto. En general, estos aplicadores y métodos para la TES pueden inducir la neuromodulación con estimulación eléctrica proporcionada a un sujeto humano, para así inducir un cambio beneficioso o deseado en su función cognitiva y/o el estado cognitivo. Otros ejemplos de dispositivos y métodos para la estimulación eléctrica transcutánea (incluyendo la estimulación eléctrica transcraneal) se describen en la solicitud de patente estadounidense con número 14/091.121, de los inventores de la presente solicitud, titulada "*Wearable transdermal electrical stimulation devices and methods of using them*" ("Dispositivos portátiles de estimulación eléctrica transcutánea y métodos para utilizarlos") y que se incorpora en su totalidad en el presente documento.

En general, en el presente documento se describen los parámetros de las formas de onda de TES que se pueden utilizar para suscitar, mejorar o modificar una variedad de estados cognitivos. Aunque los aparatos y métodos descritos en el presente documento pueden utilizarse para proporcionar la TES e inducir y/o modificar una variedad de estados cognitivos, en el presente documento se describen con detalle dos ejemplos particulares, incluyendo la inducción de la mejora de la atención, el nivel de alerta o la concentración mental, y la inducción de un estado mental calmado o relajado. Con particular detalle se describen las configuraciones de los aparatos y métodos específicos para mejorar la atención, el nivel de alerta o la concentración mental y para inducir un estado mental calmado o relajado, que incluyen configuraciones específicas para provocar la neuromodulación, que consigue uno de estos efectos cognitivos particulares en un sujeto.

Un aplicador de TES genérico (dispositivo o sistema) para modificar un estado cognitivo puede incluir un par de electrodos (o dos conjuntos de electrodos), un ánodo y un cátodo, que puede aplicarse en regiones específicas del cuerpo del sujeto y utilizarse para proporcionar la estimulación TES dentro de los intervalos de intensidad relativamente alta y frecuencia relativamente alta descritos como efectivos en el presente documento. La corriente suele aplicarse entre los electrodos del ánodo y el cátodo (o grupos de electrodos de ánodos y cátodos); sin estar vinculado esto a ninguna teoría de operación en particular, la corriente puede pasar a través del cuerpo entre el ánodo y el cátodo, aplicando potencialmente energía en un plan de tratamiento apropiado en el tejido neurológica subyacente (nervios craneales, cerebro, etc.) en una trayectoria neurológica particular para producir el efecto objetivo deseado (por ejemplo, atención, nivel de alerta o concentración mental, e inducir un estado mental relajado o en calma). Por tanto, las ubicaciones donde se colocan los electrodos en el cuerpo del sujeto son importantes para proporcionar el efecto cognitivo deseado. Las posiciones donde se colocan los pares de electrodos específicos (electrodos ánodo y cátodo) para conseguir un efecto cognitivo deseado pueden denominarse plan o configuración de colocación. Por ejemplo, una primera configuración de colocación para inducir un estado cognitivo de atención, alerta o concentración mental, que puede denominarse "configuración A" o "configuración 2", incluye un primer electrodo colocado en el sujeto, cerca de la región temporal (por ejemplo, lateral al ojo, tal como ligeramente por encima y hacia la derecha del ojo derecho o por encima y hacia la izquierda del ojo izquierdo) y un segundo electrodo colocado por detrás de la oreja, en el mismo lado que el primer electrodo en la región mastoidea (por ejemplo, sobre o cerca de la apófisis mastoides). La estimulación TES de alta intensidad de esta región (tal y como se describe con mayor detalle más abajo) puede dar como resultado una atención, nivel de alerta o concentración mental mejores. Una segunda configuración (denominada por comodidad en el presente documento como "configuración C" o "configuración 1") para una atención, nivel de alerta o concentración mental mejores puede incluir la colocación de un primer electrodo sobre la región temporal (por ejemplo, lateral al ojo, tal como ligeramente por encima y hacia la derecha del ojo derecho o por encima y hacia la izquierda del ojo izquierdo) y un segundo electrodo colocado en la frente, por ejemplo, cerca o por encima de la nasión).

Por ejemplo, la TES que utiliza la configuración A para mejorar la atención, el nivel de alerta o la concentración mental puede producir: concentración y atención mejoradas; nivel de alerta mejorado; concentración y/o atención mejoradas; más vitalidad; sensación subjetiva de energía mejorada; niveles objetivos de energía mejorados; mayores niveles de motivación (por ejemplo, para trabajar, hacer ejercicio, terminar tareas, etc.); mayor energía (por ejemplo, excitación fisiológica, sensación subjetiva de energía mejorada); y una sensación física de calidez en el pecho.

Otra configuración (denominada por comodidad en el presente documento como "configuración B" o "configuración 3") puede incluir un electrodo colocado sobre la piel del sujeto, cerca de la región temporal del sujeto (por ejemplo, por encima y hacia la derecha del ojo derecho), y un segundo electrodo sobre el cuello del sujeto (por ejemplo, sobre una parte superior del cuello, centrada hacia la derecha (o izquierda) de la línea media y superponiéndose parcialmente a la médula espinal). La estimulación TES de esta región puede dar como resultado en la mejora de un estado mental calmado o relajado.

La TES que utiliza la configuración B puede producir efectos cognitivos que incluyen, pero que no se limitan a: un

estado de calma, que incluye estados de calma que pueden inducirse rápidamente (es decir, en aproximadamente 5 minutos desde el comienzo de una sesión de TES); un estado mental sin preocupaciones; un estado mental despreocupado; la inducción del sueño; una ralentización del paso del tiempo; relajación fisiológica, emocional y/o muscular mejorada; mejor concentración; inhibición de las distracciones; mayor claridad cognitiva y/o sensorial; un estado disociado; un estado similar a una intoxicación leve debido a un compuesto psicoactivo (es decir, el alcohol); un estado similar a la euforia leve inducida por un compuesto psicoactivo (es decir, morfina); la inducción de un estado mental descrito como relajado y placentero; mayor disfrute de las experiencias visuales y auditivas (es decir, multimedia); excitación fisiológica reducida; mayor capacidad de gestionar de los factores estresantes emocionales u otros; una reducción de la excitación psicofisiológica asociada a los cambios en la actividad del eje hipotálamo-pituitario-adrenal (eje HPA), asociada generalmente a la reducción de los biomarcadores de estrés, ansiedad y disfunción mental; ansiólisis; estado de gran claridad mental; rendimiento físico mejorado; fomento de la resiliencia frente a las consecuencias perjudiciales del estrés; sensación física de relajación en la periferia (es decir, brazos y/o piernas); y una sensación física de poder escuchar tu propio latido.

En general, los efectos cognitivos pueden ser estereotípicos en la mayoría de la población (aunque varían y son graduales individualmente) y pueden demostrarse mediante cualquier medio adecuado. Por ejemplo, el efecto de la neuromodulación según la configuración A o la configuración B (o cualquier otra configuración) puede detectarse mediante uno o más métodos seleccionados del grupo que incluye, pero que no se limita a: de forma subjetiva por el receptor, gracias a su percepción, movimiento, concepto, formación, otra comunicación simbólica mediante la modificación del estado cognitivo, emocional, fisiológico, de atención, motivacional u otro estado cognitivo del receptor; ii) a través de la medición fisiológica de la actividad cerebral mediante uno o una pluralidad de: electroencefalografía (EEG), magnetoencefalografía (MEG), resonancia magnética (RM), espectroscopia de infrarrojo cercano (fNIRS), tomografía de emisión de positrones (PET), tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT), tomografía computarizada (CT), obtención de imágenes por pulsatilidad del tejido (fTPI), obtención de imágenes por xenón 133, espectroscopia por resonancia magnética (MRS) u otras técnicas para medir la actividad del cerebro conocidas por los expertos en la materia; y iii) haciendo una medición fisiológica del cuerpo, tal como mediante electromiograma (EMG), respuesta galvánica de la piel (GSR), electrocardiograma (ECG), oximetría de pulso (por ejemplo, fotopletiografía), frecuencia cardíaca, presión sanguínea, frecuencia respiratoria, dilatación de las pupilas, movimiento de los ojos, dirección de la mirada, medición de la hormona circular (por ejemplo, cortisol o testosterona), proteína (por ejemplo, amilasa) o transcripción de genes (es decir, ARNm); y otras mediciones fisiológicas.

Tanto para la configuración A como para la B, el primer electrodo puede ser un ánodo o un cátodo. Por comodidad, el primer electrodo (temporal) puede denominarse ánodo. El ánodo (o conjunto de ánodos isoelectrónicos) en todas las configuraciones A, B y C pueden colocarse en la región temporal derecha, por encima y hacia la derecha del ojo derecho, entre la ceja y el comienzo del cabello. En las figuras 1A y 1B se muestran dos colocaciones de electrodos ejemplares para un ensamble de electrodos que dispone de un conector entre el aparato de TES y un par de ánodo-cátodo 104, un alambre hasta el segundo electrodo 103 (el segundo electrodo no se muestra), un refuerzo de plástico 101 (superior, opuesto a la piel), una región de electrodos activa 102 (es decir, para conducir la corriente de manera transcutánea) y una región hidrocoloide adhesiva 101 (inferior, adherente a la piel). En este ejemplo, el borde inferior de la región de electrodos activa 102 está alineado aproximadamente con una línea que discurre entre la nasión y la parte superior de la oreja 105. El borde más cercano de la región de electrodos activa puede ser de al menos aproximadamente 0,5 cm desde el ojo (y, de forma óptima, al menos de aproximadamente 1 cm desde el ojo) para impedir la distracción incómoda de las contracciones musculares provocadas por las formas de onda de TES proporcionadas (véase la figura 1D). El recorrido de la línea entre el ojo y el borde de la región de electrodos activa 107 indica una distancia beneficiosa entre el borde del electrodo y el ojo. La figura 1A muestra una primera orientación efectiva girada en sentido antihorario con respecto a una segunda orientación efectiva en la figura 1B. Los ángulos de los electrodos se representan esquemáticamente con las flechas 106. Para los sujetos con una línea capilar baja, puede preferirse la colocación de la figura 1B para evitar la colocación de adhesivo o del electrodo por encima del cabello. La colocación aproximada de la región de electrodos activa se muestra esquemáticamente en la figura 1C para la posición de la figura 1A (109) y la figura 1B (108).

Para las configuraciones A, B y C, el área de electrodos de ánodo puede ser, en general, mayor que aproximadamente 5 cm² y puede ser algo mayor aún (es decir, mayor que aproximadamente 7 cm², mayor que aproximadamente 10 cm², o mayor que aproximadamente 15 cm². Las áreas de electrodos mayores de 20 cm² (por ejemplo, compuestas de un único ánodo o de un conjunto de ánodos) pueden ser menos efectivas a la hora de inducir los efectos cognitivos asociados a las configuraciones A, B y C que electrodos más pequeños, pues la dirección de los campos eléctricos proporcionados de forma transcutánea es menos precisa. Las formas de electrodo efectivas para estas configuraciones pueden ser, en general, más largas que anchas, incluyendo, pero no limitándose a rectángulos, óvalos y formas oblongas irregulares.

La segunda posición de electrodo para la configuración A (por comodidad) puede denominarse cátodo (o conjunto de cátodos isoelectrónicos), que cubre la mayoría de la apófisis mastoides derecha, por detrás de la oreja derecha (figura 2A). Preferentemente, el segundo electrodo de la configuración A no debería tocar la parte trasera de la oreja. Una forma de electrodo efectiva para el cátodo (o conjunto de cátodos) de la configuración A puede ser redondeada u oval, con un diámetro entre aproximadamente 0,5" a 1"; o puede tener una forma irregular para ajustarse a la región mastoidea de forma más efectiva (es decir, forma de media luna). Se prefieren electrodos adaptables para hacer que

el contacto con la piel sobre la región mastoidea sea uniforme (o casi uniforme). En algunos casos, la parte de contacto transcutánea del cátodo puede ser mayor de alguna manera, en particular, en la dimensión vertical, pero en general tiene un tamaño limitado por la presencia de cabello por encima y por debajo de la apófisis mastoides. En la figura 2A, el electrodo puede extenderse desde la región superior de la región mastoidea 215 hasta una región inferior 217 (véase la región ovalada 219). El centro de este electrodo puede estar alineado con el canal auditivo, o puede estar desviado más hacia arriba o hacia abajo aproximadamente 5 mm, dependiendo de la línea capilar y de la ubicación del hueso mastoides del sujeto. Como con el primer electrodo, el pelo puede evitarse. Las figuras 2B-2D ilustran otras variaciones de colocación dentro de intervalos aceptables.

Las figuras 2E-2H ilustran otros ejemplos de electrodos y de colocación de electrodos para la configuración A. En la figura 2E, se muestra la cabeza 200 del sujeto presentando delineadas las regiones para la colocación de electrodos 213 en la región temporal y la colocación de electrodos 211 en la región mastoidea. La figura 2F ilustra un ejemplo de un electrodo rectangular 203 en la región temporal y un electrodo circular 201 en la región mastoidea. De forma similar, en la figura 2G, el electrodo de la región temporal 207 es circular. La figura 2H ilustra un ejemplo que tiene dos electrodos circulares 208, 209 que pueden configurarse como ánodos (o ambos como cátodos).

Además del primer electrodo colocado en la región temporal, la configuración B utiliza un segundo electrodo (o conjunto de electrodos isoelectrónicos, por ejemplo, denominados por comodidad "cátodos") 301 colocados sobre la parte superior del cuello de un sujeto (es decir, con el borde superior del electrodo en o cerca del borde de la línea capilar del usuario) en la línea media o, de manera óptima, desplazado hacia la derecha del sujeto hasta aproximadamente 2 cm, tal y como se muestra en las figuras 3A-3C. El tamaño del electrodo para el cátodo (o conjunto de cátodos) de la configuración B tiene preferentemente un área mayor que aproximadamente 10 cm²; o de manera óptima mayor que aproximadamente 15 cm²; o de manera óptima mayor que aproximadamente 20 cm². Los electrodos de la configuración B mayores de aproximadamente 40 cm² pueden ser menos efectivos para inducir el efecto cognitivo deseado a partir de la neuromodulación debido a la dirección menos precisa de los campos de electrodos en el cuerpo. El cátodo (o conjunto de cátodos) para la configuración B puede ser redondeado, oval, cuadrado, rectangular o con otra forma regular o irregular. La posición del segundo electrodo 301 de las figuras 3A-3C se muestra desplazada hacia la derecha; en general, el segundo electrodo puede estar descentrado de la línea media del cuello (línea vertical discontinua 315 en la misma dirección que el lateral del sujeto donde se coloca el electrodo de la región temporal (por ejemplo, derecha o izquierda). Por tanto, la posición del segundo electrodo es ligeramente hacia la derecha o hacia la izquierda del centro. En dirección vertical, sobre el cuello del sujeto, puede colocarse el electrodo entre la base de la línea capilar y el punto superior de la vértebra prominente 319 (por ejemplo, más cerca de la línea capilar, tal como por encima de la región donde empieza a curvarse el cuello hacia los hombros 317). Las figuras 3B y 3C muestran ejemplos alternativos de la posición del electrodo 301 sobre el cuello, cada uno para un sujeto que lleva puesto el electrodo en la región temporal, sobre su lado derecho. La figura 3D ilustra las regiones aproximadas para la colocación del electrodo de la configuración B. En la figura 3D, los electrodos pueden colocarse en la región temporal 322 del 300, así como en la parte trasera del cuello 311.

La colocación del electrodo para los ánodos y cátodos de ambas configuraciones puede seleccionarse beneficiosamente para que se coloque en áreas que tengan poco o nada de vello, para que así puedan crearse una baja impedancia y un contacto eléctrico uniforme con la piel sin tener que utilizar geles o soluciones salinas que ensucien. Por ejemplo, las configuraciones de electrodo beneficiosas pueden comprender electrodos dimensionados de manera que la densidad de corriente es menor que 2 mA/cm².

Las figuras 4A-4D ilustran posiciones de electrodos para la configuración 1 (configuración C). Los electrodos colocados en la cabeza según la configuración 1 pueden utilizarse como parte de un sistema de TES para proporcionar estimulación eléctrica que aumente la atención y/o el nivel de alerta. La red neuronal por defecto (una red funcional distribuida en la corteza cerebral) presenta una menor actividad durante una atención constante y una actividad mayor cuando estamos distraídos o soñando despiertos. La ínsula de Reil anterior y el opérculo frontal (a lo largo del giro frontal inferior) se han identificado mediante estudios de resonancia magnética (RM) como regiones cerebrales activadas durante la atención constante. La colocación de electrodos en esta configuración puede aumentar la actividad de las áreas cercanas al giro frontal inferior derecho (incluyendo la ínsula de Reil derecha) y reducir la actividad en la red neuronal por defecto, aunque pueden activarse, inhibirse o modularse otras regiones cerebrales en al menos algunos ejemplos. Un primer electrodo puede colocarse sobre el giro frontal inferior derecho, cerca de la posición F8 en el sistema 10-20, y un segundo electrodo cerca de la posición AFz. Las figuras 4A-4C muestran colocaciones ejemplares de electrodos de ánodo y cátodo según la configuración 1 en esquemas que muestran ubicaciones de electrodo 400, 401 en 10-20. El centro aproximado del ánodo 402 se muestra con un símbolo más en un círculo, y el centro aproximado del cátodo 403 se muestra con un símbolo menos en un círculo. En el sujeto 400 se muestra una ubicación de electrodo ejemplar. El electrodo ánodo rectangular 406 está indicado con un símbolo más y el electrodo cátodo 405 está indicado con un símbolo menos. Obsérvese el alambre de ánodo 407 que conecta el electrodo a una unidad de TDCS de mano portátil. En una realización preferida, los electrodos más grandes (de aproximadamente 1" por aproximadamente 2" o más) son efectivos en la configuración 1. En algunas realizaciones, un único ánodo más grande se sustituye por dos o más ánodos más pequeños colocados cerca de la posición F8 en 10-20. En al menos algunos ejemplos se utiliza un electrodo ánodo más grande que se extiende desde justo por debajo del nivel del ojo hacia arriba, en lateral al ojo derecho (oscilando de F10 a F6 en el sistema 10-20). La colocación del cátodo está aproximadamente por encima de la línea media, en el centro de la frente de un usuario.

Las figuras 4E-4H muestran diferentes variaciones de electrodos colocadas según la configuración C. Las figuras 4E y 4F ilustran regiones aproximadas sobre la cabeza 400 de un sujeto donde pueden colocarse los electrodos. En la figura 4E se ilustra la región temporal 412, mientras que en la figura 4F se muestra la región de la frente 413. La figura 4G muestra un electrodo aproximadamente rectangular 422, colocado en la región temporal, y la figura 4H muestra ambos, el electrodo temporal 422 y un electrodo de frente 424 cuadrado redondeado.

Cualquiera de las configuraciones de electrodo descritas en el presente documento puede conseguirse con electrodos adherentes colocados sobre la piel de un sujeto; electrodos no adherentes (por ejemplo, esponjas empapadas con solución salina) mantenidos en contacto de impedancia baja con la piel de un sujeto mediante un ensamble que pueda llevarse puesto (por ejemplo, una diadema, una pulsera u otro sistema de fijación portátil, que en sí pueda ser adherente, incluso si un electrodo del sistema no es adherente); o una combinación de electrodos adherentes y no adherentes mediante los que se fijan de forma adhesiva un primer conjunto de electrodos a un sujeto y un segundo conjunto de electrodos no se fijan de forma adherente al sujeto. Los electrodos adherentes son recomendables porque pueden estar configurados para retirarse sin dejar casi restos sobre la piel del sujeto y para proporcionar la TES al sujeto sin añadir solución salina o gel. Los electrodos no adherentes (por ejemplo, las esponjas empapadas con solución salina o los sistemas de electrodos basados en gel) son útiles sobre áreas de la cabeza, rostro y cuerpo que tienen vello, pues puede crearse un contacto de baja impedancia a través del vello con el líquido o gel conductor. Los electrodos de TES están acoplados de forma eléctrica a la circuitería de control de tes que suministra formas de onda de estimulación eléctrica apropiadas a, al menos, dos electrodos. En realizaciones que utilizan electrodos adherentes, la circuitería de control de TES puede ser un componente del ensamble adherente que contenga el al menos un electrodo. En realizaciones alternativas que utilizan electrodos adherentes, la circuitería de control de TES está albergada en un ensamble separado de los electrodos y que está conectado por alambres a la circuitería de potencia y control.

En algunas realizaciones, un único electrodo ánodo o cátodo puede sustituirse por un número mayor de electrodos eléctricamente continuos (es decir, sustituir un único electrodo ánodo grande con dos electrodos de ánodo más pequeños, colocados cerca el uno del otro). El tamaño y el diseño de cada electrodo utilizado es un parámetro que permite el control en todo el área de estimulación proporcionada y el nivel de dolor o irritación que siente un sujeto. En algunas realizaciones, cada posición de electrodo para una configuración determinada puede ser un electrodo o más de un electrodo colocados en un área objetivo y conectados de manera conductiva entre sí (opcionalmente, al menos 2 electrodos, opcionalmente, al menos 3 electrodos, opcionalmente, al menos 4 electrodos, opcionalmente, al menos 5 electrodos, opcionalmente, al menos 10 electrodos, opcionalmente, al menos 25 electrodos, opcionalmente, al menos 50 electrodos, opcionalmente, al menos 100 electrodos, u opcionalmente al menos 1000 electrodos).

En general, las intensidades máximas de estimulación por encima de al menos 3 mA pueden ser ventajosas para la estimulación eléctrica transcutánea que provoca la neuromodulación a través de la dirección hacia el cerebro, los nervios (por ejemplo, los nervios craneales, el nervio vago, los nervios periféricos) y/o la médula espinal. Para conseguir estas intensidades máximas sin provocar dolor, irritación o incomodidad en un sujeto se pueden requerir electrodos apropiados y formas de onda de TES. Los electrodos beneficiosos pueden presentar propiedades de amortiguación de pH y pueden contener componentes para proporcionar corriente de manera uniforme (o más uniformemente) a lo largo de la parte del electrodo orientada hacia la piel.

La lateralización funcional está presente en el cerebro humano. El grado y lado de lateralización funcional puede variar entre personas. Por ejemplo, los zurdos y las mujeres pueden tener un grado de lateralización menor que los hombres diestros. Para cada una de las configuraciones descritas anteriormente para el lado derecho de la cabeza y el cuello, los electrodos colocados en ubicaciones similares en el lado izquierdo de la cabeza y el cuello o en ambos lados de la cabeza pueden ser igual de efectivos o más efectivos para algunos sujetos.

En algunos usuarios, la mayor eficacia puede deberse a que los electrodos estén colocados en el lado izquierdo de la cabeza y cuello del usuario; para dos conjuntos de electrodos colocados de forma bilateral y conectados de modo que los pares de ánodo-cátodo sean unilaterales; o para dos pares de electrodos colocados bilateralmente y conectados de manera que los pares de ánodo-cátodo sean transhemisféricos. En realizaciones en las que hay dos conjuntos de electrodos colocados bilateralmente, la lateralidad de la estimulación puede configurarse para que: sea constante para una sesión en particular (por ejemplo, solo en el lado derecho, solo en el lado izquierdo o bilateral); pueda seleccionarse automáticamente según una medición de la fisiología o estado cognitivo del usuario; sea seleccionable por el usuario; conmute entre el emparejamiento unilateral de ánodo-cátodo y el emparejamiento transhemisférico de ánodo-cátodo; o varíe a lo largo del tiempo. En algunas realizaciones, en donde la lateralidad de la estimulación varía según el tiempo, la estimulación alterna entre una configuración de estimulación y otra (por ejemplo, estimulación en el lado derecho durante un período de tiempo, después estimulación en el lado izquierdo durante un período de tiempo, o estimulación unilateral a través de conjuntos bilaterales de electrodos durante un período de tiempo y, después, estimulación transhemisférica a través de conjuntos bilaterales de electrodos durante un período de tiempo).

Los diversos pares de electrodos de ánodo-cátodo colocados según una de las configuraciones descritas en el presente documento pueden utilizar protocolos de estimulación idéntica. Los diversos pares de electrodos de ánodo-cátodo colocados según una de las configuraciones descritas en el presente documento pueden utilizar un protocolo

de estimulación que se diferencie en, al menos, un parámetro seleccionado de la lista que incluye pero no se limita a: intensidad de corriente, forma de onda, duración y otro parámetro de estimulación. Un experto habitual en la materia entenderá que puede haber muchas posiciones en las que los electrodos puedan disponerse de manera funcional, y las realizaciones de la presente invención se consideran para su uso con cualquier disposición funcional de este tipo.

En general, las formas de onda de TES para su uso con cualquiera de las reivindicaciones descritas en el presente documento pueden ser un patrón de corrientes enviadas hacia el tejido de un sujeto (por ejemplo, de forma transcutánea). Aunque puede haber diversas variaciones (optimizaciones) de estas formas de onda y de los protocolos eléctricos de cada configuración (colocación del electrodo) y cada estado cognitivo objetivo, en general, los patrones pueden estar dentro del mismo intervalo de valores para proporcionar alta intensidad, alta frecuencia, un ciclo de trabajo elevado y señales sin carga equilibrada (por ejemplo, compensación de CC) que se apliquen para suscitar de manera consistente una respuesta en la mayoría de las personas, al mismo tiempo que provoque un nivel lo más bajo posible (por ejemplo, mínimo o nada) de incomodidad y/o dolor.

El patrón de variación del tiempo de la estimulación eléctrica proporcionada de manera transcraneal para inducir la neuromodulación puede denominarse forma de onda de estimulación eléctrica transcutánea ("forma de onda de TES"). Un protocolo de estimulación puede definir el patrón temporal de la corriente enviada a un conjunto de ánodo-cátodo y puede incorporar uno o más componentes de forma de onda que incluyen, pero no se limitan a: corriente continua, corriente alterna, corriente pulsada, aumento gradual de la corriente lineal, aumento gradual de la corriente no lineal, aumento gradual de la corriente exponencial, modulación de la corriente (por ejemplo, ampliar la modulación una o más frecuencias), y patrones más complejos (incluyendo patrones repetidos, aleatorios, pseudoaleatorios y caóticos). Durante el funcionamiento, el dispositivo puede proporcionar flujo de corriente en áreas objetivo (por ejemplo, en el cerebro, los nervios faciales, el nervio vago u otros objetivos neuronales) para inducir la neuromodulación cuando se proporcionan configuraciones de electrodos y protocolos de estimulación apropiados.

En general, una forma de onda de TES puede definirse por la duración, dirección, corriente máxima y frecuencia. En algunas realizaciones, una forma de onda de TES se define además por porcentaje de ciclo de trabajo (figura 5A), un porcentaje de corriente continua (figura 5A), el aumento gradual u otra modulación de la amplitud, uno o varios componentes de frecuencia, la relación de fase de la corriente bifásica, ruido plano o estructurado, diseños de onda (es decir, onda de sierra, triangular, onda sinusoidal, onda cuadrada, exponencial u otro tipo de diseño), componentes de compensación de la capacitancia u otros parámetros como los que se comentan en la solicitud de patente estadounidense con número de serie 14/091.121, titulada "*Wearable Transdermal Electrical Stimulation Devices and Methods of Using Them*" ("Dispositivos de estimulación eléctrica transcutánea portátiles y métodos de uso"), presentada el 26 de noviembre de 2013, que en el presente documento se incorpora por referencia en su totalidad. Tal y como se usa en el presente documento, un "porcentaje de ciclo de trabajo" puede referirse a la proporción de un ciclo de una forma de onda que provoca una corriente que no es cero (o nominalmente no es de cero) que va a proporcionarse de forma transcutánea (véase la ecuación de la figura 5A). Además, el "porcentaje de corriente continua" puede referirse a la parte que no es cero de un ciclo de una forma de onda que se dirige hacia el lado positivo (véase la ecuación de la figura 5A).

La inducción de efectos cognitivos significativos, consistentes y/o fiables suele requerir una forma de onda de TES apropiada definida por un conjunto de parámetros. Un protocolo de estimulación ("forma de onda de TES") puede definir el patrón temporal de la corriente enviada a un conjunto de ánodo-cátodo y puede incorporar uno o más componentes de forma de onda que incluyen, pero no se limitan a: corriente continua, corriente alterna, corriente pulsada, aumento gradual de la corriente lineal, aumento gradual de la corriente no lineal, aumento gradual de la corriente exponencial, modulación de la corriente y patrones más complejos (incluyendo patrones repetidos, aleatorios, pseudoaleatorios y caóticos). Durante el funcionamiento, el dispositivo puede proporcionar flujo de corriente en áreas objetivo (por ejemplo, en el cerebro) para inducir la neuromodulación cuando se proporcionan configuraciones de electrodos y protocolos de estimulación apropiados.

Un conjunto de parámetros de forma de onda puede seleccionarse en función del efecto cognitivo deseado (por ejemplo, configuración A, configuración B, etc.) y el número de electrodos, posiciones de los electrodos, tamaños de los electrodos, diseños de los electrodos, composición de los electrodos y emparejamiento de ánodo-cátodo de los electrodos (es decir, si un conjunto de electrodos está acoplado eléctricamente como un ánodo o un cátodo; así mismo, si hay presentes varios canales independientes de estimulación a través de fuentes de corriente que accionan conjuntos de ánodo-cátodo independientes). El cambio de cualquiera de las características en la lista anterior puede necesitar la adaptación de una forma de onda de TES mediante el cambio de uno o más parámetros para conseguir un efecto cognitivo deseado.

Las figuras 5B y 5C muestran un ejemplo de una onda sinusoidal (figura 5B) y una onda cuadrada (figura 5C) a 4 kHz que pueden utilizarse para formar las formas de onda descritas en el presente documento. Por ejemplo, Las figuras 5F y 5G muestran un ejemplo de una onda cuadrada de 4 kHz con modulación de amplitud (mostrada en la figura 5F). La figura 5G muestra un ejemplo de una onda cuadrada de 4 kHz con un desplazamiento de la corriente de 1 mA. Obsérvese que los programas de pulsación ventajosos pueden incluir modulación de la amplitud, modulación de la frecuencia y otras técnicas lineales y no lineales para modular una corriente continua. Por ejemplo, una onda sinusoidal y una onda cuadrada (por ejemplo, formas de onda de 4 kHz pueden ser útiles para la estimulación TES, tal y como se ha descrito en el presente documento. Un ejemplo de un programa de pulsación efectivo es de 4 ms encendido,

16 ms apagado. Además, los pulsos se pueden utilizar para estimular los circuitos neurológicos a frecuencias biológicamente relevantes menores de aproximadamente 200 Hz.

Las figuras 5J y 5K ilustran dos estrategias de pulso con corriente neta de cero. Una estrategia de pulso presenta fases hacia el lado negativo 2101 que van inmediatamente después de las fases hacia el lado positivo 2100 con intervalos variables entre pulsos 2102, 2103, 2104 coherentes con la modulación de frecuencia. En realizaciones alternativas, se utiliza un intervalo entre pulsos constante. Otra estrategia de pulsos separa por intervalos 2106, 2107, 2109 la fase de pulso hacia el lado positivo 2105 de la fase de pulso hacia el lado negativo 2108. Las figuras 5L y 5M muestran dos estrategias de pulso adicionales con corriente neta de cero. Una estrategia de pulsos tiene una fase breve hacia el lado positivo 2200 de alta corriente y, después, una fase más larga hacia el lado negativo 2201 de corriente más baja e intervalos entre pulsos 2202, 2203, 2204. Otra estrategia de pulsos proporciona formas de onda no cuadradas con una fase hacia el lado positivo 2206, una fase hacia el lado negativo 2207 y un intervalo entre el comienzo de los pulsos 2205.

Para la estimulación bifásica de alta frecuencia, puede aumentarse gradual y rápidamente la intensidad de corriente de manera muy rápida sin experimentar incomodidad con respecto a la estimulación por corriente continua. Este rasgo es ventajoso para poder inducir rápidamente efectos cognitivos beneficiosos sin efectos secundarios dolorosos, irritantes o que distraigan. En consecuencia, los cambios del estado cognitivo son más inmediatos para la estimulación por corriente alterna bifásica de alta frecuencia, tal y como se describe en el presente documento para los TDCS.

Una estrategia alternativa para el alivio del dolor puede incluir el uso de estimulación interferencial. La estimulación interferencial utiliza dos pares de ánodo-cátodo, por ejemplo, un par a 4 kHz constantes y un par a frecuencia variable entre aproximadamente 4001 kHz y 4200 Hz. Esto produce una "frecuencia pulsátil" de entre 1 y 200 Hz en el tejido de debajo de los electrodos, lo que está pensado para reducir la transmisión de dolor. La ventaja de este método frente a la estimulación a través de un par de ánodo-cátodo a 1-200 Hz es que pueden minimizarse los efectos secundarios sensoriales incómodos de la estimulación. Para la estimulación interferencial, la "frecuencia pulsátil" de entre 1 y 200 Hz es la frecuencia importante para modular el dolor y las fibras musculares. La "frecuencia de la portadora" de aproximadamente 4 kHz reduce la incomodidad asociada normalmente con la aplicación de una estimulación de alta intensidad entre 1 y 200 Hz. Para proporcionar una frecuencia pulsátil al cerebro de un sujeto, se requieren dos canales (es decir, conjuntos de ánodo-cátodo) (por ejemplo, un canal que proporcione estimulación a 4000 Hz y un segundo canal que proporcione estimulación a 4100 Hz). Las figuras 5D y 5E muestran dos vistas de una forma de onda de TACS interferencial comprendida por una onda sinusoidal de 4000 Hz y una onda sinusoidal de 4100 Hz.

El umbral de corriente para inducir cambios en el estado mental con un protocolo de estimulación bifásica de alta frecuencia es de entre 3 y 10 mA o más (más que para la TDCS en al menos algunos casos), pero, utilizando los protocolos de estimulación descritos en el presente documento, a estas corrientes más altas debe haber mucho menos hormigueo, picor y quemazón que lo esperado. En algunas variaciones, una forma de onda de corriente neta de cero de la estimulación bifásica puede reducir o eliminar la irritación de la piel. Sin embargo, tal y como se ha descrito en el presente documento, también puede ser beneficioso (sorprendentemente) disponer de una corriente bifásica con una compensación de CC que de otra manera resultaría en un desequilibrio de carga; tal y como se describe más abajo, se pueden utilizar una o más técnicas para reducir la irritación (incluyendo la eliminación de la carga capacitiva cortocircuitando los electrodos). Un efecto secundario posible son las contracciones musculares, que pueden percibirse a corrientes altas (>6 mA) y que pueden distraer a algunos de los usuarios, aunque no son dolorosa. Se han utilizado hasta 11 mA sin demasiada incomodidad debida a las contracciones musculares, pero estas suelen volverse perceptibles entre los 5 y los 10 mA. Se pueden utilizar frecuencias incluso más altas (por ejemplo, de hasta 50 kHz) para impedir las contracciones musculares. Los electrodos más pequeños (por ejemplo, de 6,45 cm² (1 pulgada cuadrada)) pueden dar como resultado un umbral más bajo de contracciones musculares y un umbral más bajo de cambios en el estado mental (probablemente ambos efectos están relacionados con la intensidad de corriente).

En algunas variaciones, la corriente neta baja o de cero puede ser un rasgo ventajoso de TES de frecuencia alta bifásica, pues la irritación de la piel está directamente relacionada con los cambios en el pH de bajo los electrodos, que es proporcional a la densidad de corriente de bajo los electrodos, y la corriente neta baja puede ser igual de efectiva para reducir el dolor e irritación de los cambios en el pH de la piel. Por ejemplo, se podría utilizar una compensación de CC similar a la densidad de corriente del umbral que produce irritación de la piel con CC (de aproximadamente 0,5 mA/cm² con electrodos Little PALS y de aproximadamente 0,2 mA/cm² con electrodos adherentes a la piel normales) junto con una estimulación por corriente alterna de alta frecuencia (figura 5G) para proporcionar TES con irritación, dolor y daño tisular mínimos. Sin embargo, como se ha descrito anteriormente, en algunas variaciones, disponer de un desequilibrio de la carga (por ejemplo, una compensación de CC) es particularmente efectivo, especialmente en combinación con la "cortocircuitación" durante la estimulación para eliminar la carga capacitiva.

Los datos preliminares sugieren una "regla" distinta con la estimulación pulsada que con la estimulación por CC. En al menos algunos ejemplos, con la estimulación por CC los efectos cognitivos duran a lo largo de toda la estimulación. En al menos algunos ejemplos, con la estimulación bifásica los efectos son mucho mayores cuando se eleva y reduce la corriente de amplitud máxima alrededor de un determinado valor del umbral. Con este protocolo no se produce la habituación, en al menos algunos casos. En al menos algunos casos, la corriente se puede aumentar y reducir

repetidamente para inducir los efectos cognitivos deseados con cada aumento, pero cuando la amplitud se deja en un determinado valor (incluso si dicho valor está en el umbral), los efectos pueden desaparecer. Este hallazgo inspiró una realización adicional en la que una frecuencia secundaria (más baja) modula la amplitud de la TACS bifásica de alta frecuencia (figura 5F). Esta modulación más lenta mantendría el efecto con subidas y bajadas frecuentes por encima y por debajo del umbral de sensaciones. En el ejemplo mostrado en la figura 5F, la amplitud de la señal de TES bifásica de alta frecuencia alterna entre los ± 5 mA (por encima del umbral de un efecto cognitivo) y los ± 3 mA (por debajo del umbral de un efecto cognitivo). Obsérvese que pueden utilizarse otros patrones de modulación de la amplitud entre las intensidades de corriente del supraumbral y el subumbral (por ejemplo, aumento gradual lineal o no lineal, patrón de onda de sierra, onda sinusoidal u otra forma de onda de modulación de la amplitud).

En otra realización alternativa, la TES bifásica de alta frecuencia (por ejemplo, la TACS) puede aplicarse en un sujeto para inducir un efecto cognitivo deseado, y después, el sistema conmuta a un modo de operación de CC para mantener el efecto cognitivo. La TES bifásica de alta frecuencia puede aplicarse al mismo tiempo con una compensación de CC o polarización de CC (de, por ejemplo, 0,5 mA o 1 mA) para inducir grandes efectos cognitivos mientras que al mismo tiempo se reducen las sensaciones dolorosas o de irritación (figura 5G).

Los sistemas de TES autónomos adherentes que aplican una o más de las estrategias anteriores de pulsos, TES y estimulación interferencial pueden ser ventajosos para conseguir una forma deseada de neuromodulación con muy poco dolor, irritación y daño tisular.

Los sistemas de TES que incorporan la "cortocircuitación" (por ejemplo, descargan la capacitancia sobre los electrodos) pueden ser útiles para programas de estimulación pulsada y pueden ayudar a reducir o prevenir el dolor y la incomodidad. En algunas variaciones, el aparato incluye cortocircuitar la circuitería (o descargar la capacitancia) que está conectada a los electrodos. Por ejemplo, la circuitería de descarga de la capacitancia puede incluir componentes electrónicos y elementos de firmware que acortan la trayectoria de ánodo-cátodo con un resistor de pocos Ohm (por ejemplo, de 50 Ohm) para permitir la descarga de la capacitancia que se acumula durante un pulso (por ejemplo, en la piel del sujeto). En algunos casos, el cortocircuito es beneficioso para reducir la incomodidad y aumentar en consecuencia los efectos cognitivos inducidos por la TES (debido a una o ambas de las siguientes acciones: reducir la distracción que produce la incomodidad, de modo que el sujeto pueda experimentar otros efectos cognitivos y permitir la provisión de intensidades de corriente máxima mayores que induzcan efectos cognitivos más significativos). Como alternativa a un modo de cortocircuito y al sistema descritos, pueden utilizarse otros sistemas y métodos para descargar rápidamente la corriente capacitiva y minimizar los efectos secundarios irritantes y que distraen al usuario de los efectos cognitivos o estados mentales deseados (o limitados con respecto a la intensidad máxima proporcionada). Por ejemplo, una circuitería de descarga capacitiva puede incluir una fuente de corriente fija similar a la fuente de corriente principal del dispositivo, pero que se satura a 0 V y que permite la descarga de las cargas acumuladas. El tiempo de descarga puede ser fijo o depender del voltaje y la capacitancia de los electrodos. En un ejemplo, la corriente de cortocircuito nominal puede ser ajustable (por ejemplo, a 40 mA), lo que podría cambiar si se cambia un resistor. La descarga podría realizarse por medio de la fuente de corriente regular con una corriente ajustable que esté dentro del intervalo, por ejemplo, de hasta 20 mA; en este caso, encender los dos interruptores inferiores rectificadores puede evitar la carga inversa. En general, una pequeña descarga de cortocircuito puede ser muy rápida (por ejemplo, en una escala de microsegundos) y podría utilizarse a una corriente muy alta, por ejemplo, desde decenas de mA hasta 100 mA.

Para las dos configuraciones descritas anteriormente, la A y la B, el cambio de uno o más parámetros puede hacer variar la modificación del estado cognitivo dentro de un intervalo aceptable de formas de onda de TES, por ejemplo, cambiar la experiencia subjetiva de un efecto cognitivo inducido. Algunos parámetros de estimulación pueden ser más efectivos en un sujeto que en otro.

En general, pueden incorporarse el aumento gradual y otras características de onda de forma para cambiar una forma de onda entre diferentes intervalos efectivos de parámetros para inducir un efecto cognitivo en particular y, así, conseguir un efecto cognitivo más intenso y largo. El cambio entre formas de onda efectivas puede ser iterativo (es decir, cambia un parámetro, después cambia otro) y puede ser repetitivo (es decir, cambiar desde una onda de forma hasta una segunda onda de forma, y después, vuelve a la primera forma de onda, etc.; o cambiar entre tres o más formas de onda efectivas). En algunas realizaciones, el cambio rápido de uno o más parámetros de forma de onda dentro de un intervalo efectivo induce un efecto cognitivo más fuerte, en donde "rápido" se refiere, en general, a menos de 15 segundos y puede ser tan corto como un segundo o menos.

Tanto para la configuración A como para la B, las formas de onda de TES bifásica (corriente continua < 100 %) para la neuromodulación pueden tener el centro de los pulsos en dirección positiva y en dirección negativa separado en 180 grados en fase, o pueden tener una compensación de fase menor siempre y cuando los pulsos en dirección positiva y en dirección negativa no se solapen. En general, se puede añadir, sustraer, alambicar o de otra manera modular la amplitud de una forma de onda de TES para cualquiera de las configuraciones descritas en el presente documento. Además, en ciertas realizaciones, para cualquiera de las configuraciones descritas en el presente documento una forma de onda de TES puede presentar su amplitud aumentada bruscamente al utilizar una forma de aumento gradual lineal, exponencial u otra forma de aumento gradual. Los pulsos de una forma de onda de TES pueden comprender ondas cuadradas, ondas sinusoidales, ondas de sierra, ondas triangulares, ondas rectificadas

(monofásicas), de ancho de pulso modulado, de amplitud modulada, de frecuencia modulada u otro patrón de forma de onda de corriente alterna.

5 La provisión de la forma de onda puede iniciarse, pausarse, detenerse o modularse (por ejemplo, cambiar un parámetro de una forma de onda de TES) cuando un sujeto activa una interfaz de usuario (un botón físico, interruptor o similar; o un medio de almacenamiento no transitorio legible por ordenador que almacena un conjunto de instrucciones que pueden ser ejecutadas por un procesador remoto, (y, en particular, por un *smartphone* o aparato similar), cuando la ejecuta el dispositivo informático que contiene el procesador remoto se hace que una interfaz de usuario comience a presentar una forma de onda de TES en la pantalla de un aparato de TES o de un dispositivo informático que está conectado para comunicarse con el aparato de TES). Véase, por ejemplo, La figura 6, que ilustra un ejemplo de procesador remoto que puede utilizarse para activar la estimulación de un dispositivo portátil que lleva puesto un sujeto. El procesador remoto puede ser un *smartphone* y puede comunicarse con el dispositivo (bidireccional o unidireccionalmente) para seleccionar los parámetros de estimulación, etc.

15 Puede ser difícil que un usuario reconozca subjetivamente los cambios en su estado cognitivo inducidos mediante TES y que los atribuya como causa de la estimulación eléctrica. Al incorporar períodos de transición intermitentes de intensidad de corriente reducida (mayor frecuencia, menor ciclo de trabajo, menor compensación de CC, etc.), el cambio cognitivo que se produjo momentos antes es evidente, pues mejora la experiencia del usuario y su reacción positiva en cuanto al sistema. En resumen, reducir y después aumentar de manera transitoria (y rápida) la intensidad de corriente para crear un claro contraste subjetivo para el sujeto puede proporcionar un efecto cognitivo inducido a un nivel de corriente mayor más evidente para el usuario. En consecuencia, son beneficiosos los métodos y sistemas que guían la percepción de un usuario en cuanto al cambio inducido en el estado cognitivo mediante una sesión de TES. Por ejemplo, después de mantener una intensidad de corriente por encima de un umbral para inducir la neuromodulación, nivel supraumbral para inducir el efecto cognitivo, la intensidad de corriente puede reducirse rápidamente (por ejemplo, en menos de 5 segundos; opcionalmente en menos de 10 segundos; opcionalmente en menos de 15 segundos) por debajo de un valor umbral para inducir un efecto cognitivo (subumbral para inducir el efecto cognitivo), haciendo así que un sujeto perciba más fácilmente un efecto cognitivo inducido a la mayor intensidad de corriente anterior.

30 Una secuencia ejemplar puede describirse mediante las siguientes cuatro etapas: (1) reducción gradual y rápida hasta una intensidad de corriente intermedia por debajo de lo requerido para un efecto cognitivo inducido, (2) mantener este nivel intermedio durante un período de tiempo suficiente para que el sujeto perciba la ausencia del cambio anteriormente inducido en el estado cognitivo, (3) aumento gradual de la intensidad de corriente a una velocidad lo suficientemente lenta, de modo que el aumento de la intensidad de corriente sea muy poco irritante y/o doloroso para el sujeto, y (4) mantener una intensidad de corriente de la TES que sea suficiente para inducir un efecto cognitivo de interés. La secuencia de cuatro etapas puede llevarse a cabo una sola vez en un sujeto o puede repetirse a una frecuencia fija o variable seleccionada de entre aproximadamente los 0,001 Hz y los 0,1 Hz.

40 Por ejemplo, las figuras 5H y 5i muestran patrones ejemplares que incluyen, tanto aumentos graduales lentos (aumento gradual), como aumentos graduales rápidos (cambios transitorios) para mejorar la eficacia de la TES. En el ejemplo de la figura 5i, la intensidad de corriente comienza a un nivel de 0 mA 2000, aumenta linealmente 2001 hasta una corriente subumbral intermedia 2002 (para que la neuromodulación induzca un efecto cognitivo pensado para un sujeto), después vuelve a aumentar gradualmente 2003 hasta una corriente 2004 que está por encima del umbral, para que la neuromodulación induzca un efecto cognitivo pensado para un sujeto. A continuación, se produce el rápido descenso de la corriente de TES 2005 proporcionada durante un breve período de tiempo hasta un nivel de intensidad de corriente por debajo del mínimo, para así inducir el cambio en el estado cognitivo 2006 que se mantenga durante un minuto o dos antes de aumentar de nuevo gradualmente la intensidad de corriente 2007 hasta un nivel de corriente más alto 2008, que esté por encima del umbral, para que la neuromodulación induzca un efecto cognitivo pensado para el sujeto. En este ejemplo, el descenso transitorio de la intensidad de corriente 2009, 2010, 2011, 2012 se repite una vez antes de que el nivel de corriente vuelva a reducirse hasta 0 mA. En algunas variaciones, se ha descubierto que es aún más efectivo si la intensidad se reduce gradualmente (subumbral) ya sea de manera rápida o lenta, pero que el tiempo de aumento gradual de vuelta hasta el supraumbral sea mucho más rápido (por ejemplo, de menos de unos pocos segundos, etc.).

55 Pueden utilizarse conjuntos de formas de onda pensadas para su uso con la misma configuración de electrodos para inducir efectos cognitivos que se mantengan, más intensamente, o que proporcionen una experiencia relacionada aunque subjetivamente diferente (por ejemplo, una primera forma de onda de estimulación TES puede provocar una mayor motivación, al mismo tiempo que una segunda forma de onda de estimulación TES relacionada induce un aumento de la lucidez mental y de la concentración). Un aparato (que incluye el aplicador y/o el procesador remoto emparejado con el aplicador) puede incluir estos diversos conjuntos de forma de onda y puede ser seleccionado (y, en algunos casos, modificado) por el sujeto.

65 Una forma de provocar un efecto cognitivo duradero y constante en un sujeto es proporcionar una primera forma de onda de TES que provoque la inducción de un efecto cognitivo deseado, y después, proporcionar una segunda forma de onda de TES que vaya después de una pausa tras la primera forma de onda de TES. Cuando termina la primera forma de onda de TES, el efecto cognitivo inducido puede durar durante algún período de tiempo pero gradualmente

su intensidad o calidad se degradarán. Por tanto, puede presentarse una segunda forma de onda de TES que provoque un impulso o reinducción del efecto cognitivo que se está degradando provocado por la primera forma de onda de TES. En general, un protocolo de inducción puede ser más largo (es decir, de un minuto o más; provechosamente, de 3 minutos o más; o de 5 minutos o más; o de 10 minutos o más) con respecto a la segunda forma de onda de TES que normalmente durará de segundos a minutos. Esta disposición puede ser beneficiosa en comparación con solo volver a desencadenar la primera forma de onda de TES más larga, pues es más cómodo, más eficiente energéticamente (de modo que las baterías de un sistema de TES duren más) y más seguro porque induce un efecto cognitivo similar al mismo tiempo que se introduce menos energía en el cuerpo.

Por ejemplo, una inducción de forma de onda de TES de 8 minutos, configurada para los electrodos colocados según la configuración A, puede proporcionarse de forma transcutánea en un sujeto, y después, de algunos minutos a decenas de minutos (u horas) después del final de la "inducción" de la forma de onda de TES, se selecciona una segunda forma de onda de TES para "recargar" o "volver a inducir" el efecto a través de una forma de onda de TES más breve (es decir, de menos de dos minutos o de menos de cinco minutos). La forma de onda de TES de reinducción está pensada para que el usuario la utilice según lo necesite. En una realización en la que el usuario utiliza una *app* de *smartphone* para seleccionar un efecto, puede presentarse automáticamente al sujeto un elemento de interfaz de usuario en un momento en particular después de finalizar la primera sesión, de modo que el usuario pueda desencadenar una forma de onda de TES de "reinducción" (o "recarga") relacionada con la primera forma de onda de TES de inducción.

Algunos métodos para inducir las formas de onda de TES de "reinducción" o "recarga" pueden permitir que un usuario retire los electrodos entre la sesión de inducción y la sesión de recarga (o entre varias sesiones de recarga) y que, opcionalmente, se les recuerde colocar los electrodos cuando sea el momento de la sesión de recarga. El tiempo de una sesión de recarga puede estar determinado simplemente en función del tiempo (es decir, el bucle abierto) o puede desencadenarse automáticamente en función de los datos fisiológicos, conductuales, cognitivos y/u otros datos y por un algoritmo apropiado que determine cuándo se termina el efecto cognitivo inducido, teniendo así que "recargar" la forma de onda de TES.

Los ejemplos de formas de onda de TES efectivos para inducir los efectos cognitivos asociados con la configuración A pueden utilizar formas de onda de estimulación bifásica pulsada (es decir, con estimulación en ambas direcciones durante un ciclo), aunque también pueden ser efectivas las formas de onda de estimulación monofásica pulsada y las formas de onda de estimulación de corriente alterna para inducir efectos cognitivos similares en al menos algunos ejemplos.

La estimulación bifásica pulsada puede ser efectiva para inducir los efectos cognitivos asociados con la configuración A con un ciclo de trabajo de entre el 30 % y el 50 %. Por ejemplo, un porcentaje de corriente continua de entre el 30 % y el 50 %; una frecuencia dominante de entre 750 Hz y 6 kHz; y una intensidad de corriente máxima mínima que dependa de la frecuencia y en el intervalo de 3 mA a 16 mA. La intensidad máxima para inducir los efectos cognitivos de la configuración A puede ser aproximadamente proporcional de forma lineal a la frecuencia dominante de la forma de onda de TES. Por ejemplo, para inducir los efectos cognitivos de la configuración A de manera fiable entre personas las corrientes máximas requeridas pueden ser: de al menos 3 mA a 750 Hz; de al menos 7 mA a 4 kHz; y de al menos 16 mA a 10 kHz. En general, una corriente máxima de al menos 3 mA es útil para inducir de manera consistente efectos cognitivos de la configuración A. En general, a medida que aumenta la frecuencia, la corriente para experimentar el efecto puede aumentar. Sin embargo, el intervalo efectivo para el ciclo de trabajo y el porcentaje de corriente continua pueden no cambiar en función de la frecuencia de estimulación.

Para dispositivos con alto voltaje (por ejemplo, de al menos 50 V) y gran potencia (por ejemplo, de al menos 700 mW), también hay formas de onda cómodas y efectivas con un componente de frecuencia dominante por encima de los 6 kHz. Sin embargo, ya que la frecuencia y la corriente necesarias para el efecto son aproximadamente proporcionales, solo un pequeño porcentaje de la población con una impedancia de la piel relativamente baja (por ejemplo, de 10 kOhm o menos), que se estima que es de menos del 20 %, puede conseguir estos efectos con dispositivos de baja potencia. Cuando sea factible, las formas de onda de TES comprendidas por una frecuencia dominante por encima de los 6 kHz (es decir, de entre 6 kHz y 25 kHz; o de entre 6 kHz y 15 kHz; o de entre 10 kHz y 15 kHz) también son efectivas para inducir los efectos de la configuración A. Ya que las intensidades de corriente mayores necesitan una frecuencia en aumento, se requieren corrientes máximas por encima de aproximadamente los 7 mA (y preferentemente por encima de aproximadamente los 10 mA) para inducir los efectos de la configuración A en este intervalo de frecuencia más alto.

Para los dispositivos configurados con cortocircuitos entre pulsos (lo que reduce la carga capacitiva acumulada y, así, aumenta la comodidad y reduce los efectos secundarios), las formas de onda de TES comprendidas por una frecuencia dominante en un intervalo de frecuencia menor en el intervalo tradicional de estimulación nerviosa (es decir, entre aproximadamente 80 Hz y aproximadamente 150 Hz) pueden producir efectos cognitivos efectivos asociados con la configuración A, posiblemente debido a la estimulación del nervio facial. Para las formas de onda de TES comprendidas por una frecuencia dominante en este intervalo menor, el ciclo de trabajo y el porcentaje de corriente continua están en un nivel óptimo por debajo del 30 por ciento.

Como se ha mencionado, en general, los aumentos graduales rápidos de frecuencia de estimulación (por ejemplo, los

- que se producen en menos de 10 segundos y, de forma óptima, en menos de 3 segundos) dentro de intervalos de frecuencia efectivos pueden inducir efectos cognitivos más fuertes asociados con la configuración A. Para mejorar la comodidad, se prefiere, por lo general, utilizar una intensidad de corriente máxima en o cerca del extremo inferior del intervalo de frecuencia que sea cómodo para un sujeto al mismo tiempo que cambia la frecuencia. Los cambios repetidos de frecuencia también pueden ser beneficiosos para inducir fuertes efectos cognitivos. Por ejemplo, un desplazamiento de 2 kHz a 6 kHz y luego de vuelta a los 6 kHz que se produzca en 3 segundos o menos puede ser un rasgo de forma de onda de TES efectivo para mejorar la resistencia de los efectos cognitivos asociados a la configuración A.
- 10 Una forma de onda de TES efectiva ejemplar para inducir efectos asociados a la configuración A dura entre 5 y 15 minutos, con un 40 % de ciclo de trabajo, un 38 % de corriente continua, una intensidad máxima de 10 mA (que opcionalmente aumenta de manera gradual con el transcurso de la forma de onda, por ejemplo, de 8 mA a 10 mA) y una frecuencia dominante que cambia entre los 4 kHz y los 6 kHz.
- 15 En general, un aumento a corto plazo del nivel de efectos cognitivos asociados con la configuración A puede conseguirse modulando de forma transitoria y rápida uno o más parámetros de estimulación, incluyendo el aumento de la corriente máxima; el aumento del ciclo de trabajo; y la reducción de la frecuencia de estimulación. Sin embargo, la modulación del porcentaje de corriente continua no es una forma fiable de aumentar la intensidad de los efectos cognitivos inducidos por la configuración A. Para conseguir el aumento a corto plazo deseado en el efecto cognitivo, se necesita la modulación de un parámetro de forma de onda de TES que se produzca idealmente en 1 segundo, aunque hasta 5 segundos puede ser efectiva de alguna manera. En general, se requiere una modulación anterior del parámetro de forma de onda (que se produzca opcionalmente de manera más gradual, es decir en 10 o más segundos hasta minutos o más) en la dirección contraria, para así proporcionar la modulación que cause el aumento a corto plazo del efecto cognitivo al mismo tiempo que permanezca dentro de un intervalo efectivo del parámetro modulado.
- 25 En general, los aumentos rápidos en la corriente o ciclo de trabajo requieren un circuito de control de corriente de TES reactivo que pueda conseguir la mayor potencia necesaria.
- Las formas de onda de TES efectivas para inducir los efectos cognitivos de "relajación" asociados a la configuración B pueden utilizar formas de onda de estimulación bifásica pulsada (por ejemplo, con estimulación en ambas direcciones durante un ciclo) o formas de onda de estimulación monofásica pulsada, aunque también pueden ser efectivas formas de onda de estimulación de corriente alterna para inducir efectos cognitivos similares en al menos algunos casos. La estimulación bifásica pulsada puede ser efectiva para inducir los efectos cognitivos asociados a la configuración B con un ciclo de trabajo de entre el 30 % y el 60 %; un porcentaje de corriente continua entre el 85 % y el 100 % (donde el 100 % de corriente continua se corresponde con una forma de onda de estimulación pulsada monofásica); que tiene una frecuencia dominante de entre 5 kHz y 50 kHz (por ejemplo, de 5 kHz y 25 kHz; hasta 50 kHz, etc.); y una intensidad de corriente máxima de entre 1 mA y 20 mA (aunque en algunos casos también pueden ser efectivas intensidades máximas mayores, por encima de los 20 mA, si es cómodo para el usuario).
- 30 Las formas de onda de TES que incluyen ciclos de reducción y aumento de la corriente máxima pueden ser beneficiosas para inducir efectos cognitivos asociados a la configuración B. Por ejemplo, un ciclo de este tipo puede comprender 3 o 4 minutos a una intensidad máxima alta (por ejemplo, 15 mA) y después haber una reducción transitoria hasta una intensidad máxima inferior (por ejemplo, 4 mA o menos) durante un período de entre 10 segundos y 1 minuto. Por ejemplo, las formas de onda de TES que tienen al menos 3 ciclos de reducción y después aumentan la intensidad de corriente durante un período de aproximadamente 10 minutos son efectivas para inducir efectos cognitivos asociados a la configuración B. En general, los cambios o aumentos graduales de una frecuencia de estimulación predominante de aproximadamente ± 1000 Hz al mismo tiempo que están a corriente máxima es otra estrategia para inducir efectos cognitivos fuertes asociados a la configuración B.
- 45 Las formas de onda de TES que incorporan aumentos graduales a intensidad efectiva pueden ser beneficiosos para mejorar los efectos cognitivos asociados a la configuración B. La intensidad efectiva puede aumentar al aumentar la corriente máxima, reducir la frecuencia de estimulación, aumentar el ciclo de trabajo, aumentar el porcentaje de corriente continua, o cualquier combinación de estas.
- 50 Tal y como se ha mencionado anteriormente, las formas de onda de TES proporcionadas por un sistema de TES, estando habilitada la cortocircuitación (incluyendo la descarga capacitiva de los electrodos) puede ser un rasgo beneficioso debido a los altos porcentajes de corriente continua necesarios para inducir los efectos asociados a la configuración B. La corriente continua alta normalmente significa que habrá más desequilibrio de estimulación de carga y, así, que habrá que descargar una carga capacitiva mayor mediante un modo de cortocircuito. Sin embargo, en algunos casos, los efectos cognitivos asociados a la configuración B pueden inducirse sin cortocircuito (por ejemplo, con una forma de onda de TES que tenga los parámetros de: 2-4 kHz, 7-8 mA, 80 % de ciclo de trabajo y 15 % de corriente continua).
- 60 Una forma de onda de TES ejemplar efectiva para inducir efectos asociados a la configuración B utiliza un 38 % de ciclo de trabajo, un 100 % de corriente continua (pulsos monofásicos), 16 mA de intensidad máxima (que opcionalmente aumenta de forma gradual con el paso de los minutos de una forma de onda, por ejemplo, de 14 mA a 16 mA), una frecuencia predominante de 7 kHz (que opcionalmente cambia hacia arriba y/o hacia abajo hasta
- 65

aproximadamente 1 kHz durante la forma de onda), y se reduce gradualmente y vuelve a aumentar desde los 11 mA de forma intermitente durante la forma de onda.

Otra forma de onda de TES ejemplar efectiva para inducir efectos asociados a la configuración B utiliza un 44 % de ciclo de trabajo, un 95 % de corriente continua, 13 mA de intensidad máxima (que opcionalmente aumenta de forma gradual con el paso de los minutos de una forma de onda, por ejemplo, de 10 mA a 13 mA), una frecuencia predominante que modula dentro de un intervalo de 7,5 kHz a 8,5 kHz, y la intensidad se reduce gradualmente y vuelve a aumentar desde los 4 mA de manera intermitente durante la forma de onda.

En general, las formas de onda de TES para inducir los efectos asociados a las configuraciones A y B son de, al menos, tres minutos de duración (aunque las formas de onda de "recarga" descritas en el presente documento pueden ser más cortas, por ejemplo, de decenas de segundos o más).

En general, la comodidad de las formas de onda de TES para inducir efectos asociados a las configuraciones A y B puede aumentar al aumentar gradualmente una corriente de cero (o cerca de cero) hasta una intensidad de corriente efectiva, de modo que el sujeto pueda habituarse a la corriente.

En general, las formas de onda de TES para inducir efectos asociados a la configuración A o B pueden incluir cambios o aumentos graduales entre los valores parámetro dentro de los intervalos efectivos. Los aumentos graduales de intensidad con el paso de los minutos de una forma de onda de TES desde la configuración A o configuración B (por ejemplo, de 8 mA a 10 mA en 10 minutos) son beneficiosos para inducir efectos consistentes y/o duraderos, pues los sujetos tienden en principio a ser muy sensibles a los efectos secundarios pero después se adaptan a los efectos secundarios.

Solicitantes

Los métodos para modificar un estado cognitivo de un sujeto descritos anteriormente pueden implementarse mediante una variedad de distintos dispositivos, tales como aplicadores de TES. En general, un aplicador de TES puede incluir sistema de *hardware* y *software* para la TES, tales como: una batería o suministro de potencia, aislado de forma segura de la red eléctrica; *hardware*, *firmware* y/o *software* de control para desencadenar un caso de TES y controlar la forma de onda, la duración, la intensidad y otros parámetros de estimulación de cada electrodo; y uno o más pares de electrodos con gel, solución salina u otro material para acoplarlos al cuero cabelludo. El *hardware*, *firmware* y *software* para la TES pueden incluir más o menos componentes adicionales. El *hardware*, *firmware* y *software* para la TES pueden incluir una variedad de componentes.

Las realizaciones de los aplicadores de TES descritos en el presente documento pueden ser sistemas adherentes y autónomos de estimulación eléctrica transcutánea (TES). En al menos algunas realizaciones, un sistema de TES adherente y autónomo está alimentado con batería, se comunica de forma inalámbrica con una unidad controladora y puede dividirse en dos ensambles independientes, un ensamble maestro y un ensamble esclavo, acoplados solo por un alambre eléctricamente conductor. El maestro incorpora un microcontrolador para gestionar la provisión de corriente, una batería, un microcontrolador, un módulo de comunicación inalámbrica, otra circuitería electrónica y un ensamble de electrodo adherente. El ensamble esclavo contiene un ensamble de electrodo adherente, está unido al ensamble maestro (solo) por un alambre multifilar y se guarda en la carcasa del ensamble maestro hasta que un sujeto está listo para una sesión de TES. Para comenzar una sesión de TES, un sujeto separa el ensamble esclavo de la carcasa del ensamble maestro y coloca ambos electrodos adherentes en su cabeza. Los ensambles de electrodo son sustituibles y/o desechables.

La figura 7A ilustra un ejemplo de un aplicador de TES, tal como se describe en el presente documento. En la figura 7A, el aplicador de TES incluye un par de electrodos, un primer electrodo 601 que está acoplado directamente en el cuerpo 603 del aplicador de TES, y un segundo electrodo 606 que está conectado por un cable o alambre 604 al cuerpo 603 del aplicador. Los electrodos pueden ser sustituibles/desechables. Los electrodos 607 con formas distintas pueden utilizarse con el mismo dispositivo aplicador de TES reutilizable. Este aparato es compacto (de perfil bajo) y extremadamente ligero y el sujeto lo puede llevar puesto, por ejemplo, sobre la cabeza o rostro).

La figura 7B es otro ejemplo de un aplicador que incluye un primer electrodo 701 unido al cuerpo 703 del dispositivo. El electrodo puede unirse de forma retirable 702 al cuerpo 703. Un segundo electrodo (mostrado en la figura 7C en vistas delantera y trasera) también puede conectarse al cuerpo 703 del dispositivo e incluye una parte de contacto de electrodo 706 y una parte adhesiva 705. El segundo electrodo incluye un cordón o alambre 708 que se conecta eléctricamente al cuerpo del dispositivo.

La figura 7D muestra diferentes vistas (superior, inferior, lateral y delantera) de una parte de cuerpo de otra variación de un aplicador ligero y portátil en el que un electrodo puede unirse al dispositivo. En este ejemplo, que es particularmente útil para conectarse a la región temporal del sujeto, la carcasa del aplicador es fina y alberga muchos de los componentes electrónicos del dispositivo.

Los métodos de TES y las diversas configuraciones descritas en el presente documento pueden utilizarse con

cualquier sistema de TES que pueda proporcionar una forma de onda de TES adecuada de forma transcutánea. En general, un sistema de TES puede utilizar electrodos adherentes y/o electrodos sujetos en su lugar gracias a un artículo que pueda llevarse puesto (es decir, un gorro, una diadema, un collar, una montura de gafas u otro factor de forma que permita que un electrodo esté en contacto físico con la piel del sujeto). En general, la composición de los electrodos transcutáneos de un sistema de TES puede disponer de uno o más rasgos seleccionados del grupo que incluye, pero no está limitado a: un hidrogel que hace contacto con la piel, un componente de Ag/AgCl_2 para transformar de forma eficaz una corriente eléctrica en una electroquímica (es decir, llevada por iones cargados); una capa u otra estructura para mejorar la uniformidad de la corriente en la cara del electrodo; un adhesivo (por ejemplo, hidrocoloide) para sujetar de manera más segura el electrodo en contacto constante con la piel; una esponja empapada con solución salina para proporcionar la corriente de manera transcutánea; u otra tecnología de electrodo transcutáneo conocida por los expertos en la materia de la estimulación eléctrica transcutánea. En general, el suministro de potencia, el controlador de corriente y otra circuitería electrónica (por ejemplo, circuitería de seguridad y, opcionalmente, circuitos integrados auxiliares de comunicación inalámbrica) de un controlador de TES pueden estar en un sistema controlador de mano, de sobremesa o en otro sistema portátil; los componentes que pueden llevarse puestos y que se conectan directamente a uno o ambos electrodos, o que se conectan a los electrodos por medio de un alambre y que el usuario puede llevarlos de otra manera (o estar colocados dentro de otra estructura que se lleva puesta (por ejemplo, una diadema o pulsera; un bolsillo; un collar, pendiente o montura de una gafa)); o completamente desechables e integrados en uno o más electrodos transcutáneos del sistema.

Por ejemplo, las realizaciones de la invención incluyen métodos para utilizar electrodos según la configuración A y/o configuración B para inducir un efecto cognitivo, tal y como se ha descrito anteriormente mediante el suministro de una forma de onda de TES apropiada desde un sistema de estimulación eléctrica transcutánea hasta un sujeto. En general, las realizaciones de la invención también incluyen sistemas mediante los que un aparato de TES incluye un suministro de potencia (por ejemplo, una batería), control de corriente y circuitería de seguridad, un procesador (es decir, un microprocesador, microcontrolador o similar), conectores eléctricamente conductores y/o cables que se conectan a el/los ánodo/s y cátodo/s y, opcionalmente, un módulo de comunicación inalámbrica, además de un medio de almacenamiento legible por ordenador no transitorio que almacena un conjunto de instrucciones que puede ejecutar el procesador que, cuando ejecuta el procesador, se proporciona una forma de onda de TES de manera transcutánea entre el ánodo (o conjunto de ánodos isoeléctricos) y el cátodo (o conjunto de cátodos isoeléctricos).

Las intensidades de estimulación por encima de los 10 mA se pueden utilizar para inducir un efecto cognitivo beneficioso. Sin embargo, los electrodos para la TES tienen que ser pequeños en al menos algunos ejemplos (por ejemplo, para conseguir una localización mejorada de un campo de electrodo en una parte objetivo del sistema nervioso; o porque la ubicación de un electrodo está cerca de un área que está cubierta por pelo y, de esta manera, es menos óptima para la colocación del electrodo; o porque hay cerca un área de piel sensible, tal como el área de la apófisis mastoides detrás de la oreja; o porque hay cerca un área sensible a las contracciones musculares, tal como el área en torno a los ojos). Con respecto a electrodos más grandes, las realizaciones del sistema TES que utilizan electrodos más pequeños tienen una mayor impedancia debido al área de contacto con el sujeto, que tiene superficie reducida. Además, los electrodos comprendidos por hidrogeles (incluyendo hidrogeles adhesivos) u otras composiciones, para acoplarse eléctricamente al cuerpo sin dejar restos considerables (o humedad, como ocurre con los electrodos de esponja empapada con solución salina) pueden estar limitados en términos de cómo puede ser de baja la impedancia de los electrodos al mismo tiempo que se mantienen otras propiedades requeridas (por ejemplo, capacidad de amortiguar los cambios del pH de la estimulación desequilibrada de carga).

Aunque la reducción conocida de la impedancia del tejido a frecuencias en aumento (por ejemplo, de 100 s de Hz a unos pocos 10 s de kHz) y el efecto sobre la impedancia de otros rasgos de forma de onda, la impedancia del sistema de un aparato de TES y configuración de electrodo, descritos en el presente documento para inducir un efecto cognitivo beneficioso, es en general de entre 1 kOhm y 25 kOhm.

Los valores de impedancia por encima de los 10 kOhm no son inusuales. En consecuencia, los voltajes de suministro altos se necesitan para proporcionar corrientes máximas por encima de los 3 mA (o hasta y por encima de los 15 mA en algunos casos) de acuerdo con la ley de Ohm.

Por tanto, los sistemas de TES descritos en el presente documento incorporan circuitería electrónica para conseguir una estimulación eléctrica de alto voltaje, donde el alto voltaje se corresponde con un voltaje de suministro del circuito que, en general, es mayor de 10 V y, opcionalmente, mayor de 15 V, mayor de 20 V, mayor de 30 V, mayor de 40 V, mayor de 50 V, mayor de 55 V, mayor de 60 V, mayor de 65 V o mayor de 75 V. Un aparato para proporcionar estimulación de alta corriente comprende una fuente de potencia (generalmente una batería) con propiedades de descarga rápida (generalmente de 1 C o más; preferentemente de 3 C o más; 5 C o más; o 10 C o más) de modo que pueden proporcionarse corrientes máximas; un transformador (reductor, elevador u otro) para coger la salida de voltaje más baja de una batería u otra fuente de potencia y proporcionar los altos niveles de voltaje necesarios para proporcionar un nivel de potencia específico; y otros componentes del circuito electrónico, diseñados para operar según lo esperable y de forma fiable a un alto voltaje.

Los sistemas anteriores para la estimulación eléctrica transcutánea que se enfocan en el sistema nervioso han utilizado generalmente la estimulación por corriente continua para la cual, las corrientes por encima de los 2 mA (y

especialmente para las corrientes por encima de los 3 mA) suelen provocar irritación, dolor o daño tisular. Por tanto, no se han considerado previamente los sistemas de estimulación eléctrica transcutánea de alto voltaje para inducir la neuromodulación.

- 5 Debe tenerse especial cuidado en garantizar que los sistemas de TES de alto voltaje descritos en el presente documento operen de forma segura y no den descargas, quemen, irriten o de otra forma provoquen incomodidad o daño tisular en el usuario. En general, pueden incorporarse elementos de seguridad en el circuito eléctrico y en los componentes de *firmware* de un sistema de TES, incluyendo, pero no limitándose a: máxima salida de potencia instantánea; máxima salida de corriente instantánea; máxima salida de potencia promedio temporal; máxima salida de corriente promedio temporal; máxima temperatura de operación del controlador; máxima temperatura de operación de la batería; mínimo voltaje y/o capacidad de suministro de la batería; y otros rasgos para garantizar que la estimulación proporcionada cumple con las normas de seguridad.

15 En realizaciones de la invención, un ensamble portátil acota la posición de los electrodos, de modo que cuando un usuario lleva puesto el ensamble, las posiciones de los electrodos son o están cerca de las ubicaciones requeridas para una configuración. Como alternativa, la forma u otras características (por ejemplo, características táctiles) pueden guiar al usuario para colocar un electrodo en una ubicación adecuada para una configuración en particular. El ensamble portátil puede adoptar varias formas, incluyendo, pero no limitándose a, un gorro, una diadema, un collar, un factor de forma alrededor de la oreja u otro sistema que pueda llevarse puesto y que acote la posición de los electrodos. Opcionalmente, un ensamble portátil que acota las posiciones de los electrodos según la configuración A o configuración B también contiene una batería u otra fuente de potencia y un controlador programable que proporciona una forma de onda de TES a los electrodos. Un experto habitual en la materia entenderá que se pueden utilizar muchas formas para un ensamble portátil, y las realizaciones de la presente invención se consideran para su uso con cualquier ensamble portátil de este tipo.

25 En general, los aparatos descritos en el presente documento pueden incluir dos electrodos (por ejemplo, cátodos o conjuntos de cátodos) colocados en ubicaciones apropiadas en un sujeto, tanto para la configuración A como para la B, y que comprenden además un interruptor (eléctrico, mecánico, óptico o similar) que alternativamente conecta el único ánodo (o conjunto de electrodos de ánodo isoelectrónicos) al cátodo para conseguir la configuración A o configuración B, y que están configurados además para proporcionar una forma de onda de TES apropiada para inducir el efecto cognitivo asociado a la configuración de cátodo.

35 La figura 8 ilustra una variación de un diagrama esquemático que muestra la composición y uso de los sistemas de TES. La figura 8 muestra un flujo de trabajo ejemplar para configurar, accionar y finalizar una sesión de TES. La entrada del usuario en el dispositivo de TES o la unidad de control 800 conectada de forma inalámbrica puede utilizarse para seleccionar el efecto cognitivo 801 deseado que determina la activación de la configuración del electrodo 802 para conseguir el efecto cognitivo deseado, incluyendo la selección de electrodos o un sistema de TES que contenga electrodos y la determinación de las posiciones correctas de los electrodos. En una realización, se proporcionan las instrucciones de configuración al usuario 803 mediante una o más maneras seleccionadas de la lista que incluye, pero no se limita a: las instrucciones proporcionadas a través de la interfaz del usuario; el kit proporcionado al usuario; el sistema portátil, configurado para que los electrodos de TES hagan contacto con las partes apropiadas del cuerpo de un usuario; que el usuario seleccione y coloque el electrodo de forma autónoma (por ejemplo, debido a que ya ha tenido experiencia con la TES); la asistencia proporcionada por un facultativo experto en TES; y las instrucciones proporcionadas mediante otros medios.

45 En función de estas instrucciones o conocimiento, un usuario u otra persona o sistema coloca los electrodos sobre el cuerpo 804. En algunas realizaciones, la sesión de TES comienza 807 automáticamente después de que los electrodos se coloquen sobre el cuerpo. En otras realizaciones, el sistema de TES comprueba la impedancia de los electrodos 805 antes de comenzar 807 con la sesión de TES. En algunas realizaciones, después de que el sistema de TES compruebe la impedancia de los electrodos 805, el usuario acciona el dispositivo de TES 806 antes de que comience 807 la sesión de TES. En otras realizaciones, después de colocar los electrodos sobre el cuerpo 804, el usuario acciona el dispositivo de TES 806 para comenzar con la sesión de TES 807. Una vez que empiece la sesión de TES, la siguiente etapa es proporcionar estimulación eléctrica con un protocolo de estimulación específico 808. En algunas realizaciones, el usuario acciona el fin de la sesión de TES 809. En otras realizaciones, la sesión de TES finaliza automáticamente cuando se completa el protocolo de estimulación 810.

55 La figura 9 muestra los componentes del sistema de TES 900 portátil y alambrado. Los electrodos adherentes 901 pueden conectarse al controlador de TES 904 a través de los conectores 902 y los alambres 903. El controlador de TES 904 presenta varios componentes, que incluyen la batería o el suministro de potencia de CA 905 protegido, el fusible y otra circuitería de seguridad 907, la memoria 908, el microprocesador 909, la interfaz de usuario 910, la circuitería de control de corriente 906 y el generador de onda de forma 911. El estimulador de CC neuroConn (neuroConn GmbH, Ilmenau, Alemania) y Activadose II (Activatek Inc. Salt Lake City, Utah) son sistemas portátiles disponibles en el mercado que se conectan a los electrodos mediante alambres que pueden utilizarse para la TDCS. La línea de productos inTEN-Sity™ (Current Solutions LLC, Austin, Texas) son sistemas portátiles disponibles en el mercado que se conectan a los electrodos mediante alambres que pueden configurarse para una TACS constante e interferencial. Otros sistemas comerciales o personalizados se pueden utilizar como un sistema de TES alambrado portátil para proporcionar TACS, TDCS, TRNS u otra forma de TES.

La figura 10 muestra un sistema de TES que comprende la unidad de provisión de TES 1000 portátil o adherente que se comunica de forma inalámbrica con una unidad de control controlada por microprocesador 1009 (por ejemplo, un *smartphone* que ejecuta un sistema operativo Android o iOS, tal como un iPhone o Samsung Galaxy, una tableta, tal como un iPad, un ordenador personal que incluye, aunque no de forma limitativa, ordenadores portátiles y de sobremesa, o cualquier otro dispositivo informático adecuado). En esta realización ejemplar, la unidad de provisión de TES 1000 adherente o portátil mantiene dos o más electrodos en contacto con la piel de un sujeto con uno o más de: un adhesivo, un factor de forma con un diseño que el usuario ajusta o lleva puesto en una parte de su cuerpo (por ejemplo, una diadema o un factor de forma del estilo "gafas" alrededor de la oreja). En una realización ejemplar, el dispositivo de TES 1000 adherente o portátil comprende componentes: la batería 1001, la memoria 1002, el microprocesador 1003, la interfaz de usuario 1004, la circuitería de control de corriente 1005, el fusible y otra circuitería de seguridad 1006, la antena inalámbrica y el circuito integrado auxiliar 1007 y el generador de forma de onda 1016. La unidad de control controlada por microprocesador 1009 incluye componentes: antena inalámbrica y circuito integrado auxiliar 1010, interfaz gráfica de usuario 1011, uno o más elementos de visualización para proporcionar retroalimentación sobre la sesión de TES 1012, uno o más elementos de control del usuario 1013, una memoria 1014 y un microprocesador 1010. En una realización alternativa, la unidad de provisión de TES 1000 puede incluir más o menos componentes adicionales. Un experto habitual en la materia apreciará que una unidad de provisión de TES podría estar comprendida por una variedad de componentes, y se contempla que las realizaciones de la presente invención utilicen cualquiera de tales componentes.

La provisión de TES 1000 adherente o portátil puede estar configurada para comunicar bidireccionalmente el protocolo de comunicación inalámbrica 1008 con el sistema controlado por microprocesador 1009. El sistema puede estar configurado para comunicar varias formas de datos de manera inalámbrica, incluyendo, aunque no de forma limitativa, señales de activación, señales de control, señales de alerta de seguridad, momento de la estimulación, duración de la estimulación, intensidad de la estimulación, otros aspectos del protocolo de estimulación, la calidad del electrodo, la impedancia del electrodo y los niveles de la batería. La comunicación puede realizarse con dispositivos y controladores que utilicen métodos conocidos en la técnica, incluyendo, pero no limitándose a RF, WiFi, WiMax, Bluetooth, BLE, UHF, NHF, GSM, CDMA, LAN, WAN u otro protocolo inalámbrico. La luz infrarroja pulsada transmitida, por ejemplo, mediante control remoto, es una forma inalámbrica adicional de comunicación. La comunicación de campo cercano (NFC) es otra técnica útil para comunicarse con un sistema de neuromodulación o disco de neuromodulación. Un experto habitual en la materia apreciará que existen numerosos protocolos de comunicación inalámbrica que podrían utilizarse con realizaciones de la presente invención, y las realizaciones de la presente invención se contemplan para su uso con cualquier protocolo de comunicación inalámbrica.

La unidad de provisión de TES 1009 adherente o portátil puede no incluir una interfaz de usuario 1004 y solo puede controlarse exclusivamente a través de un protocolo de comunicación inalámbrica 1008 que controle la unidad 1009. En una realización alternativa, la unidad de provisión de TES 1009 adherente o portátil no incluye antena y circuito integrado auxiliar 1007 inalámbricos, y se controla exclusivamente con una interfaz de usuario 1004. Un experto en la materia reconocerá que pueden diseñarse sistemas de TES alternativos con varias configuraciones, mientras que al mismo tiempo pueden proporcionar la estimulación eléctrica de forma transcraneal y transcutánea en un sujeto.

Las figuras 21A a 27 ilustran una variación de un aparato aplicador de TES, tal como el descrito en el presente documento. En este ejemplo, el aplicador de TES está configurado como un sistema de TES adherente y autónomo que está alimentado con batería, se comunica de forma inalámbrica con una unidad controladora remota e incluye un ensamble maestro (cuerpo con módulo de control en su interior y electrodo fijado) y un ensamble esclavo (segundo electrodo), acoplados solo por un alambre eléctricamente conductor. El maestro incorpora un microcontrolador (módulo de control) para gestionar la provisión de corriente, una batería, un módulo de comunicación inalámbrica, otra circuitería electrónica y un ensamble de electrodo adherente. El ensamble esclavo contiene un ensamble de electrodo adherente, está unido al ensamble maestro (solo) por un alambre multifilar y se guarda en la carcasa del ensamble maestro hasta que un sujeto está listo para una sesión de TES. Para comenzar una sesión de TES, un sujeto puede separar (en algunas variaciones) el ensamble esclavo de la carcasa del ensamble maestro y colocar ambos electrodos adherentes en su cuerpo, en las ubicaciones adecuadas, acorde con las instrucciones de una configuración en particular, tal y como se describe en el presente documento. Los ensambles de electrodo pueden sustituirse y/o desecharse. Por ejemplo, las figuras 21A y 21B muestran las representaciones de una variación de un sistema de TES 2301 (figura 21A) y una vista "despiezada" del sistema de TES (figura 21B). El sistema incluye componentes de un ensamble de electrodo de un ensamble esclavo: película adhesiva para desprender y pegar 2302; electrodo adhesivo eléctricamente conductor 2303; propagadores de corriente de Ag/AgCL (y unidades de amortiguación del pH) 2304, 2305, 2306; y base con electrodo unido (por ejemplo, hecha de estireno moldeado o PET conformado a presión) 2307. El ensamble esclavo está conectado al ensamble maestro mediante un alambre conductor flexible 2308. El ensamble maestro también tiene un ensamble electrodo que comprende: película adhesiva para desprender y pegar 2309; electrodo adhesivo eléctricamente conductor 2310; propagadores de corriente de Ag/AgCL (y unidades de amortiguación del pH) 2311, 2314, 2315; base con electrodo unido (por ejemplo, hecha de estireno moldeado o PET conformado a presión) 2312; y un conector para unirse y proporcionar corriente desde un módulo de control del ensamble maestro. La figura 22 muestra una vista de un aplicador de TES ("disco") con un ensamble esclavo de electrodo 2503 separado de un ensamble maestro 2501 y unidos por un alambre 2502 que los conecta a ambos.

El cuerpo del aplicador de TES puede estar hecho con cualquier material apropiado, por ejemplo, PET conformado a presión o estireno moldeado por inyección, y puede ser una caja del módulo de control reutilizable ("retenedor") del ensamble maestro, que contenga: potencia, comunicación inalámbrica, procesador programable y otros componentes eléctricos.

Los diagramas de circuito de determinados componentes para un sistema de TES se muestran en las figuras 23 a 27 e incluyen el módulo Bluetooth inalámbrico 3902 (figura 23), un interruptor de potencia inteligente 3901 (figura 24), fuentes de corriente 3904 (figura 25), un reductor 3903 (figura 26) y un elevador 3900 (figura 27). No se muestran la circuitería para LED, la monitorización del voltaje de la batería, la interfaz de programación, el acceso al suministro de potencia, el conector de fuentes de corriente y elementos similares.

Un rasgo ventajoso de un aplicador de TES que tiene un ensamble maestro y un ensamble esclavo puede ser que el sistema de TES puede separarse y conectarse solo mediante un alambre de unión eléctricamente conductor. En algunas realizaciones, el alambre de unión eléctricamente conductor puede ser un cable de cinta o un alambre multifilar. Así, los ensambles de electrodo, tanto en la unidad maestra como en la esclava, están acoplados al módulo de control reutilizable del ensamble maestro. El alambre de unión eléctricamente conductor puede formar parte del ensamble de electrodo desechable. Un sujeto (usuario) puede desplegar el alambre de unión eléctricamente conductor según sea necesario, de modo que los ensambles de electrodo maestro y esclavo puedan adherirse a las partes adecuadas de la cabeza para proporcionar neuromodulación de TES a una región cerebral de interés. Esta realización es ventajosa porque la posición relativa de los dos ensambles solo está acotada por la longitud de un alambre flexible eléctricamente conductor que conecta los dos ensambles. Esta realización proporciona flexibilidad para la colocación del electrodo, pues los ensambles de electrodo son adherentes, pequeños y no forman parte de un ensamble más grande que acote la posición relativa donde varios electrodos están en contacto con la cabeza o cuerpo.

Para suministrar la potencia de una sesión de TES es suficiente con una pequeña batería o supercondensador. El consumo de energía principal de un sistema de TES es la corriente proporcionada al cuerpo del sujeto. Incluso una corriente de TDCS relativamente alta de 6 mA, proporcionada solamente durante 30 minutos, requiere 3 mA-hora (mAh), que puede conseguirse fácilmente con una batería portátil (por ejemplo, una batería de polímero de iones de litio de 3,7 V y 150 mAh recargable disponible en el mercado pesa menos de 5 gramos). Los protocolos de estimulación pulsada son incluso más eficientes en términos de requisitos energéticos. Las realizaciones que incorporan uno o más condensadores y/o supercondensadores son útiles para sesiones de TES más cortas o con menos corriente (por ejemplo, un supercondensador de 3,6 F proporciona 1 mAh, suficiente para suministrar una corriente continua de 6 mA durante 5 minutos, e incluso sesiones de estimulación pulsada más largas). Puede requerirse potencia adicional para otros componentes eléctricos de un sistema de TES alimentado con batería, hecho que determina la elección de la batería y el condensador para una determinada duración de la TES y su protocolo.

Para proporcionar la potencia y/o las señales de control al sistema de TES, pueden utilizarse una entrada de audio o conector de carga para *smartphone* o tableta. En realizaciones ventajosas, la entrada de audio o conector de carga para *smartphone* o tableta se utiliza para cargar una batería o condensador de un sistema de TES, de modo que la estimulación eléctrica pueda suministrarse momentos después, cuando el *smartphone* o la tableta ya no estén conectados al sistema de TES. En algunas realizaciones, la potencia se suministra al sistema de TES por medio de un sistema de carga por manivela operado de forma manual o una o más células solares.

Los sistemas y métodos descritos en el presente documento pueden permitir que los usuarios "añadan a favoritos" una forma de onda de estimulación eléctrica transcutánea y añadan comentarios, la marquen, den su opinión y/o la compartan por redes sociales. La experiencia de recibir estimulación eléctrica transcutánea se prolonga en el tiempo y las formas de onda pueden estar diseñadas de forma que la experiencia cambie con el paso de los segundos a minutos. Por ejemplo, en un determinado momento puede proporcionarse un fosfeno; o puede cambiar un parámetro de estimulación (por ejemplo, una intensidad máxima, la frecuencia de estimulación, la anchura de pulso, u otro parámetro puede aumentar gradualmente durante un período de tiempo) que induce una variación en la neuromodulación proporcionada al sujeto y, de esta manera, puede modificar la calidad o densidad de un efecto cognitivo inducido en el sujeto. Una interfaz de usuario puede permitir que un sujeto asocie un punto temporal durante una forma de onda con un comentario, valoración, etiqueta, momento destacado u otra información que diga algo sobre la experiencia que ha tenido el usuario con dicha estimulación eléctrica transcutánea.

En el presente documento también se describen: un medio de almacenamiento no transitorio legible por ordenador que almacena un conjunto de instrucciones que pueden ser ejecutadas por un procesador remoto, (y, en particular, un *smartphone* o aparato similar), que cuando se ejecutan por el dispositivo informático que contiene el procesador remoto, se presenta una interfaz de usuario que permite que un usuario haga un comentario, valoración, añada una etiqueta, momento destacado u otra información que diga algo sobre la experiencia que ha tenido el usuario con dicha estimulación eléctrica transcutánea y se asocie automáticamente dicha información con una onda de forma de estimulación eléctrica transcutánea. En una realización, se realiza una entrada en la base de datos que es un comentario que incluye una puntuación y una etiqueta, así como identificación exclusiva del usuario, la forma de onda y el tiempo que dura la forma de onda de la que se ha hecho el comentario. Por ejemplo, una interfaz de usuario puede incluir un campo de entrada de datos (por ejemplo, campo de texto que incorpora la funcionalidad de "autocompletar" en función de las etiquetas anteriormente introducidas), un botón, un menú desplegable o un sistema de puntuación

(seleccionar 1 o más estrellas) en una pantalla táctil, de modo que un usuario puede hacer un comentario sobre la estimulación que se ha asociado automáticamente a la forma de onda y el tiempo que dura la forma de onda.

Un rasgo beneficioso de esta realización es que los comentarios, etiquetas, puntuaciones, etc. de los usuarios (todos los usuarios; conjuntos de usuarios definidos demográficamente, psicográficamente, socialmente (por ejemplo, de amigos en Facebook) o de otra forma) y de las sesiones pueden recopilarse de forma que un usuario en particular pueda comparar las experiencias entre sesiones utilizando la misma forma de onda de estimulación eléctrica transcutánea. En una realización, cuando un medio de almacenamiento no transitorio legible por ordenador que almacena un conjunto de instrucciones que pueden ser ejecutadas por un procesador remoto, (y, en particular, por un *smartphone* o aparato similar) es ejecutado por el dispositivo informático que contiene el procesador remoto, hace que una pantalla del dispositivo informático (o que está conectada para comunicarse con el dispositivo informático, por ejemplo, mediante el uso de pantalla compartida o Apple TV) muestre un comentario de usuario de entre los usuarios y/o sesiones de una forma de onda seleccionada, incluyendo los comentarios asociados a las partes de la forma de onda que el usuario aún no ha experimentado durante una sesión de TES. Por tanto, un usuario creará una expectativa de partes muy destacables o interesantes (o no interesantes) de una forma de onda (por ejemplo: "cuidado con los fosfenos" o "aumentar aquí la intensidad"). La visualización de los comentarios y la retroalimentación puede ser cuantitativa (por ejemplo, un mapa térmico que muestra la valoración promedio de todas las secciones de la forma de onda como una función del tiempo o la densidad de retroalimentación durante una parte particular de una forma de onda de TES). Los distintos metadatos pueden presentarse automáticamente dependiendo de la cantidad de retroalimentación disponible y/o de la escala temporal de la forma de onda que se está representando.

De forma similar, los metadatos de los sensores que lleva o que de otra forma interrogan al usuario de TES, tales como los sensores fisiológicos (por ejemplo, para medir la respuesta cutánea galvánica, temperatura, frecuencia cardíaca, variabilidad de la frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, dilatación de las pupilas, movimientos, niveles de cortisol, niveles de amilasa) pueden alinearse temporalmente con una forma de onda.

Cualquiera de los sistemas y métodos para adaptar una forma de onda de TES descritos en el presente documento pueden justificar la impedancia y/o capacitancia durante el uso.

En general, las formas de onda de TES pueden justificar los cambios esperados en la impedancia del electrodo y/o la piel durante una sesión (o a lo largo de sesiones). La degradación de los electrodos suele presentar una mayor impedancia y puede proporcionar corriente de manera no uniforme por la superficie electrodérmica (provocando así una mayor incomodidad a en límites de intensidad de corriente). Por el contrario, durante una sesión de TES que se alarga minutos, la impedancia del tejido (piel) suele disminuir. La impedancia del tejido (piel) se sabe que depende de la frecuencia. En general, las mayores frecuencias de estimulación alterna o pulsada presentan una menor impedancia con respecto a las frecuencias más bajas. Esta dependencia de la frecuencia que tiene la piel de un usuario puede estimarse o analizarse de forma empírica.

En general, las formas de onda de TES para las configuraciones descritas en el presente documento pueden compensar los cambios de las propiedades eléctricas del/los electrodo/s y del tejido alterando la frecuencia, la intensidad, el ciclo de trabajo, el diseño de la forma de onda y otros parámetros de forma de onda.

Las comprobaciones o estimaciones de la impedancia (por ejemplo, a partir de los datos históricos del usuario u otros usuarios) pueden utilizarse por adelantado para seleccionar una forma de onda o configuración de electrodo (por ejemplo, que incluya la composición, tamaño y/o colocación) de modo que pueda proporcionarse una estimulación eléctrica transdérmica efectiva y cómoda para la neuromodulación que induce un efecto cognitivo deseado.

En una realización, las propiedades eléctricas de un usuario (por ejemplo, la impedancia cutánea que depende de la frecuencia) pueden utilizarse para cambiar automáticamente las propiedades de una forma de onda de TES. Ambos cambios, los iniciales (pre-estimulación) y los inducidos por la estimulación, de las propiedades eléctricas del tejido de un usuario pueden ayudar a seleccionar la forma de onda y/o el ajusta para lograr comodidad y eficacia.

El sistema puede medir una vez o de forma repetida los datos de impedancia y/o capacitancia de un usuario. Las mediciones repetidas pueden producirse a intervalos regulares, como respuesta a una selección que realice el usuario o una tercera parte a través de una interfaz de usuario en un sistema de TES portátil o controlador conectado de manera que se comunica con un sistema de TES portátil (por ejemplo, un *smartphone* o tableta que se comunica de forma inalámbrica con un sistema de TES). Los datos de impedancia y/o capacitancia medidos se almacenan provechosamente para mejorar el futuro funcionamiento del dispositivo. Los datos de impedancia y/o capacitancia almacenados localmente en un componente de memoria informática legible por ordenador de una unidad de TES portátil pueden ser beneficiosos como información de diagnóstico para mejorar el funcionamiento de dicha unidad. Los datos de impedancia y/o capacitancia medidos también pueden transmitirse desde un sistema de TES portátil, a través de protocolos de comunicación alambrada o inalámbrica, para almacenarlos en un componente de memoria informática legible por ordenador de un ordenador, *smartphone*, tableta, unidad informática especializada u otro sistema informatizado. Los datos de impedancia y/o capacitancia transmitidos en tiempo real o de forma asincrónica a través de internet hasta un servidor remoto es ventajosa porque permite el almacenamiento e integración de datos automatizado de varios usuarios y sistemas de TES para una mayor comodidad y mejor funcionamiento del dispositivo.

Las realizaciones beneficiosas de los sistemas de TES comprenden circuitería eléctrica para medir la impedancia y/o la capacitancia que transmiten estos datos a un *hardware* legible por ordenador, externo al sistema de TES portátil (incluyendo servidores remotos conectados a través de internet) y para asociar los metadatos a las mediciones, incluyendo el usuario y las versiones de componente de *hardware* (por ejemplo, electrodos). Los metadatos también pueden incluir datos geográficos (es decir, recopilados de un sistema GPS albergado dentro del sistema de TES o de un controlador de *hardware* separado del sistema de TES, tal como un *smartphone* u ordenador de tableta). Los datos geográficos se pueden utilizar para asociar los valores de impedancia y/o capacitancia con la temperatura, humedad y otros factores ambientales que puedan afectar a las propiedades eléctricas de los electrodos y/o el tejido humano.

En las figuras 11-15B se proporcionan ejemplos de aplicadores y sistemas de TES, como los descritos en el presente documento, para modificar un estado cognitivo de un sujeto.

Por ejemplo, la figura 11 ilustra la razón del tiempo percibido, dividido por el tiempo real promediado entre todos los sujetos que reciben la estimulación TES descrita en el presente documento. Antes de la estimulación eléctrica (punto de datos izquierdo en la figura 11), la razón es de aproximadamente 1, acorde con los sujetos que estiman con precisión el paso del tiempo. Durante la estimulación, los sujetos recibieron estimulación transcraneal por corriente continua a una intensidad de corriente máxima de 1,0 mA, proporcionada a través de electrodos colocados según la configuración 1, con el electrodo lateral colocado sobre el lado derecho del sujeto. Un electrodo rectangular PALS® Platinum de 3,3 cm x 5,3 cm (1,3" x 2,1") (Axelgaard Manufacturing Co., LTD, número de pieza 891200) sirvió como el ánodo (106) y un electrodo cuadrado de 5 cm x 5 cm (2" x 2") (Axelgaard Manufacturing Co., LTD, número de pieza UF2020) sirvió como el cátodo (105). Como resultado, durante y después de la estimulación, los sujetos estimaron que el tiempo había pasado lentamente: la estimación del tiempo promedio de los sujetos fue del 75 % de la cantidad de tiempo real que había pasado (punto de datos central de la figura 11). De forma similar, los sujetos que recibieron estimulación utilizando la configuración 2 (TES a 1,5 mA proporcionada a través de electrodos colocados según la configuración 2, con ambos electrodos colocados sobre el lado derecho del sujeto; un electrodo rectangular PALS® Platinum de 3,3 cm x 5,3 cm (1,3" x 2,1") (Axelgaard Manufacturing Co., LTD, número de pieza 891200) sirvió como el ánodo y un electrodo redondo Little PALS® ECG (de aproximadamente 2,54 cm (1") de diámetro) (Axelgaard Manufacturing Co., LTD, número de pieza SEN5001) sirvió como el cátodo), proporcionaron una estimación promedio del tiempo pasado durante y después de la estimulación que fue del 85 % de la cantidad de tiempo real que había pasado (punto de datos derecho de la figura 11). Estos resultados muestran que la estimulación de TES para las configuraciones 1 y 2 induce una percepción subjetiva de que el tiempo pasa deprisa, una cualidad perceptiva correspondiente a los estados cognitivos de la concentración, la atención y el flujo.

Como se muestra en la figura 12, la TES de corriente continua que utiliza la configuración 2 a 1,5 mA también produjo una mejora significativa en el resultado de una tarea de memoria funcional. En sesiones diferentes en tres días distintos, los sujetos realizaron la tarea "n-back" (donde n=2) al mismo tiempo que recibían TES o estimulación simulada. La tarea n-back estudia la memoria funcional, un sistema de función ejecutiva vinculado estrechamente con la función intelectual, la atención, la alfabetización y el éxito educativo. La memoria funcional no mejora fácilmente con entrenamiento, lo que sugiere que los sistemas y métodos de TES para mejorar la memoria de trabajo podrían producir mejoras en las capacidades intelectuales de los sujetos. En pruebas repetidas, los efectos más consistentes se hallaron en sujetos en los que se utilizaba una intensidad mayor (por ejemplo, 3 mA).

La figura 13 muestra los índices de error promedio de los sujetos como una función del número de pruebas en una sesión de 100 pruebas de n-back. Los sujetos que recibieron la TES utilizando la configuración 1 dieron resultados en el mismo nivel de referencia de aproximadamente un 10 % de índice de error, como los sujetos que recibieron la estimulación simulada "S1". Por el contrario, los sujetos que recibieron estimulación utilizando la configuración 2 de la TES produjeron significativamente menos errores, en particular, en las primeras aproximadamente 50 pruebas de la sesión de n-back. Estos resultados muestran que la estimulación TES por corriente continua utilizando una intensidad de >1,5 (y más consistentemente, más de 3 mA) mejora significativamente el resultado de la tarea n-back, acorde con una mejora de la memoria funcional durante la estimulación. Por el contrario, una sesión de intensidad menor (1 mA) no tuvo ningún efecto en el resultado de n-back con respecto a la estimulación simulada "S1".

Esto también se observó, por ejemplo, cuando se utilizó la configuración 3 (a una intensidad de entre 3 y 3,5 mA). En este ejemplo, la TES aumentó la energía, la concentración y el humor. Estos mayores niveles de energía, mejor concentración y mejor humor son cambios muy deseables del estado cognitivo para mejorar la productividad, la actividad y la felicidad. En sesiones diferentes en tres días distintos, los sujetos completaron una encuesta que evaluaba las percepciones subjetivas de energía, concentración y humor después de recibir la estimulación TES (configuración 1), la estimulación TES (configuración 2), la estimulación TES (configuración 3), la estimulación simulada "S1" o la estimulación simulada "S2".

Las figuras 12 y 13 muestran los resultados promedio de la encuesta (+/-SEM) en cuanto a la energía, concentración y humor, normalizados a una encuesta de referencia previa a la estimulación donde las valoraciones más altas se corresponden con los niveles más altos de energía, mejor concentración y mejor humor. Obsérvese que los resultados de la encuesta de la estimulación simulada mayores de 0 se corresponden probablemente con un efecto placebo. Con respecto a la estimulación simulada "S1", la configuración 1 de TES indujo una pequeña mejora en la concentración,

pero no afectó significativamente a la energía o al humor (figura 12). Con respecto a la estimulación simulada "S1", la configuración 2 de TES indujo una mejora sustancial en la concentración y energía de los sujetos, pero no afectó significativamente al humor (figura 12). Con respecto a la estimulación simulada "S2", la configuración 3 de TES derivó en experiencias subjetivas de mejor concentración y humor, pero no afectó significativamente a las experiencias subjetivas sobre los niveles de energía (figura 14). Estos resultados muestran que: una sesión de configuración 1 mejora un poco la concentración del sujeto, pero no afecta a su concentración o humor; una sesión de configuración 2 de TES mejora la energía y la concentración del sujeto, pero no afecta a su humor; y una sesión de configuración 3 de TES mejora la concentración y el humor del sujeto, pero no afecta a su energía. El aumento de la intensidad y el control de la frecuencia (y la compensación de CC y el ciclo de trabajo descritos anteriormente) proporcionaron sustancialmente efectos más consistentes.

Las figuras 15A y 15B examinan el efecto de la TES en la variabilidad de la frecuencia cardíaca. La variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) mide la variabilidad de los intervalos entre latidos y se considera una prueba sensible de la función del sistema nervioso autónomo. En sesiones diferentes en dos días distintos, los sujetos llevaron puesto un sistema sensor de pulsos antes, durante y después de una sesión de configuración 1 o configuración 2 de TES. Las figuras 15A y 15B muestran una transformada de Fourier promedio de la VFC entre los sujetos que recibieron una sesión de configuración 1 (figura 15A) o configuración 2 (figura 15B) de TES. Cualquier forma de estimulación TES inducida aumento la VFC que no era específica de la frecuencia. Estos resultados muestran que una sesión de configuración 1 o configuración 2 de TES induce una mayor variabilidad de frecuencia cardíaca y sugieren que estas formas de estimulación eléctrica transcraneal son efectivas para controlar el sistema nervioso autónomo y, de este modo, un amplio abanico de funciones fisiológicas dentro y fuera del cerebro.

La figura 16 ilustra una estimulación TES de alta intensidad del nivel de relajación de los sujetos utilizando electrodos colocados según la configuración 3. En este ejemplo, los sujetos se sometieron a TES, recibieron placebo o estimulación simulada y se evaluaron sus sensaciones subjetivas de relajación con los electrodos colocados según la configuración 3. Las valoraciones se muestran en la figura 16 y se normalizaron de forma que el estado placebo era equivalente a una valoración de relajación de 1. La estimulación simulada provocó un ligero descenso en las valoraciones de relajación promedio entre los sujetos. La estimulación por corriente continua a 3 mA tampoco provocó un aumento de la relajación. Por el contrario, la estimulación por corriente alterna (onda cuadrada bifásica de 4 kHz; inTENSity unit, Current Solutions LLC, Austin, Texas; los sujetos controlaron la intensidad de corriente hasta un máximo de 10 mA) sola o en combinación con corriente continua produjo una mayor relajación. La estimulación por corriente continua pulsada indujo los mayores aumentos en la relajación (Idrostar system, STD Pharmaceuticals Inc., Hereford, Inglaterra; los sujetos controlaron la intensidad de corriente con pulsos de 7 kHz y ciclo de trabajo de aproximadamente el 42 % hasta un máximo de 10 mA). Un sistema de TES con electrodos colocados según la configuración 3 proporciona a los sujetos una sensación de más relajación cuando se configura con los protocolos de TES apropiados.

La figura 17 ilustra los efectos de un protocolo de TES en la configuración 2 frente a la sensación de energía de los sujetos. En este ejemplo, los sujetos se sometieron a TES, recibieron placebo o estimulación simulada y se evaluaron sus sensaciones subjetivas de energía con los electrodos colocados según la configuración 2. Las valoraciones se muestran en la figura 17. La estimulación simulada provocó un ligero descenso en las valoraciones de relajación promedio entre los sujetos con respecto al placebo. La estimulación de corriente continua a 1,5 mA provocó un aumento moderado de la sensación de energía. La estimulación por corriente alterna (onda cuadrada bifásica de 4 kHz; inTENSity unit, Current Solutions LLC, Austin, Texas; los sujetos controlaron la intensidad de corriente hasta un máximo de 10 mA) sola o en combinación con corriente continua (1,5 mA) produjo mejoras más significativas de la sensación de energía de los sujetos. Un sistema de TES con electrodos colocados según la configuración 2 proporciona a los sujetos una sensación de más energía cuando se configura con los protocolos de TES apropiados.

Las figuras 18A y 18B ilustran los efectos de la configuración 2 y la configuración 3 frente a las sensaciones de relajación y energía de un sujeto. En este ejemplo, los sujetos recibieron estimulación pulsada por corriente continua de un sistema Idrostar de STD Pharmaceuticals, Inc., de Hereford, Inglaterra; los sujetos controlaron la intensidad de corriente con pulsos de 7 kHz y ciclo de trabajo de aproximadamente el 42 % hasta un máximo de 10 mA). En una primera sesión, los sujetos tenían los electrodos colocados según la configuración 3 y experimentaron sensaciones subjetivas de relajación y energía tras 10 minutos de estimulación eléctrica. Los sujetos experimentaron altos niveles de relajación pero niveles bajos de energía en una escala personalizada del 0 al 10 (figura 18A). Después de un período "de espera" de 10 minutos, se cambiaron las posiciones de los electrodos de los sujetos a la configuración 2 y comenzó de nuevo la estimulación pulsada por corriente continua. Tras esta sesión de estimulación eléctrica de 10 minutos, los sujetos experimentaron más energía y menos valores de relajación. Estos resultados muestran los efectos neuromoduladores consistentes y reversibles de la configuración 2 para aumentar la energía y de la configuración 3 para aumentar la relajación.

En función de los experimentos, tales como este y otros, se ha descubierto que en varios otros experimentos (negativos) que utilizan otras posiciones de electrodo (configuraciones) la posición es extremadamente importante para suscitar un efecto cognitivo en particular.

Otras configuraciones (por ejemplo, las ubicaciones de colocación) de los electrodos pueden tener diferentes efectos que se han ejemplificado. Por ejemplo, las figuras 19A y 19B ilustran un ejemplo de una configuración ("configuración

4") en la que se coloca un electrodo sobre el puente de la nariz del sujeto y un segundo electrodo sobre la cabeza, que es unos pocos centímetros más grande que el primer electrodo (por ejemplo, sobre la frente o región temporal del sujeto). En la configuración 4 la colocación del electrodo es relativamente fácil para que un usuario la lleve a cabo por sí mismo. Los sistemas y métodos para la TES que utilizan la configuración 4 acoplan eléctricamente un primer electrodo al sujeto (por ejemplo, un ánodo) entre los ojos, en el puente de la nariz. La figura 19A muestra el sujeto modelo 4500 con un electrodo ánodo redondo colocado entre los ojos, sobre el puente de la nariz. En una realización preferida, el electrodo ánodo es de menos de 2,54 cm (1") de ancho y flexible, para así adaptarse a la curvatura del área cercana al puente de la nariz de un sujeto. El electrodo ánodo puede ser redondo, elíptico, cuadrado, rectangular o tener una forma irregular configurada para colocarlo fácilmente sobre las áreas curvadas de la nariz. En una realización preferida, un segundo electrodo (por ejemplo, un cátodo) está colocado en un sitio seleccionado de la lista que incluye, pero que no se limita a: la región temporal 4502 (como se muestra en la figura 19B), la frente 4504, el cuello 4503, la apófisis mastoides, el hombro, el brazo, o en cualquier lugar del rostro, la cabeza, el cuello o el cuerpo por debajo del cuello. Un segundo electrodo puede colocarse en cualquier parte del cuerpo. En algunas realizaciones, pueden utilizarse varios electrodos de cátodos.

El electrodo de frente puede fijarse fácilmente utilizando una superficie con espejo o cámara de *smartphone* (o tableta), y la colocación del cátodo de cuello no tiene que ser precisa. En al menos algunos casos, la configuración 4 requiere corrientes relativamente altas, por ejemplo, una TES (TDCS) de al menos aproximadamente 3 mA, para conseguir los efectos cognitivos deseados. Los electrodos colocados en la cabeza según la configuración 4 pueden utilizarse como parte de un sistema de TES para proporcionar estimulación eléctrica que induzca un cambio en el estado cognitivo para mejorar un estado de calma en un sujeto, aumentando así la somnolencia para que sea más fácil que el sujeto se duerma o inducir su sueño. La configuración 4 se puede utilizar como parte de un sistema de TES configurado para proporcionar una o más de: corrientes continuas con una intensidad máxima mayor que 3 mA; corrientes continuas pulsadas con una intensidad máxima mayor que 5 mA; o corrientes alternas con una intensidad máxima mayor que +/- 5 mA.

La figura 20A ilustra otra configuración, denominada en el presente documento (por comodidad) "configuración 5". En este ejemplo, el uso de la configuración 5 para la TES, tal y como se describe en el presente documento, puede dar como resultado un efecto cognitivo inducido que incluye, pero que no se limita a: mayor energía; mejor concentración; mejor humor; y sensación de agrado. La configuración 5 puede provocar la neuromodulación dirigiéndose hacia uno o más de: el cerebro; uno o más nervios craneales; uno o más nervios; y uno o más ganglios nerviosos. Como se muestra en la figura 20A, en la configuración 5 la colocación del electrodo es relativamente fácil para que un usuario la lleve a cabo por sí mismo, fijando ambos electrodos, el primero y el segundo, en la frente del sujeto. La figura 20A muestra el sujeto modelo **4600** con electrodos cuadrados redondeados colocados sobre la frente contiguos entre sí o a 2 cm de distancia. Un primer electrodo (por ejemplo, ánodo) 4602 está colocado por encima del ojo izquierdo del sujeto y un segundo electrodo (por ejemplo, cátodo) 4601 está colocado por encima del ojo derecho del sujeto. En algunas realizaciones, varios electrodos isoeléctricos pueden sustituir a un único ánodo o cátodo. De forma interesante, una colocación similar cerca de estas regiones no es efectiva; la colocación de un pequeño electrodo más superior y lateral, sobre la parte izquierda de la frente del sujeto, y un segundo electrodo (por ejemplo, un electrodo con forma ovalada) por encima de la ceja derecha del sujeto no dan como resultado este efecto cognitivo inducido, lo que muestra la importancia de la configuración (colocación) de los electrodos. El sujeto puede fijar por sí mismo los electrodos de frente de la configuración 5 utilizando una superficie con espejo o cámara (por ejemplo, una cámara de *smartphone* o tableta) como guía. La configuración 5 puede producir de forma consistente la modificación de un estado cognitivo utilizando altas corrientes (por ejemplo, estimulación TES de al menos aproximadamente 3 mA), tal y como se ha descrito en el presente documento para conseguir los efectos cognitivos deseados, lo que requiere seleccionar electrodos y/o protocolos de estimulación para reducir el dolor y la irritación de un usuario.

La figura 20B ilustra otro ejemplo de una configuración, denominada en el presente documento configuración 6. En la configuración 6, el primer electrodo (por ejemplo, ánodo) se coloca sobre el puente de la nariz (por ejemplo, la región de la nasión) y un segundo electrodo (por ejemplo, un pequeño cátodo redondo) se coloca justo por encima de este, por ejemplo, a unos centímetros. Los efectos cognitivos suscitados con esta configuración pueden ser bimodales en términos de energía y somnolencia, dependiendo de la forma de onda proporcionada.

Los sujetos tratados con la TES que utiliza la configuración 6 pueden experimentar diferentes formas de neuromodulación con diferentes efectos cognitivos, dependiendo de la forma de onda y de la intensidad proporcionadas. La configuración 6 acopla eléctricamente en un sujeto un electrodo entre los ojos, en el puente de la nariz (electrodo "nasal"), y un segundo electrodo cerca de la línea media, sobre la frente (electrodo de "frente"), superior al electrodo nasal. El electrodo nasal puede ser de aproximadamente 2,54 cm (1") o menos de ancho y flexible, para así adaptarse a la curvatura del área cercana al puente de la nariz de un sujeto (por ejemplo, un electrodo PALS Platinum de 2,54 cm (1") de diámetro de Axelgaard Manufacturing Co., Ltd.; Fallbrook, California). El electrodo de frente puede estar cerca de (es decir, aproximadamente a 1 cm) y directamente por encima (superior a) del electrodo nasal. El electrodo de frente también puede ser un electrodo flexible redondo de 2,54 cm (1") o puede seleccionarse para que tenga un tamaño, forma y/o composición diferentes. En general, los electrodos con un diámetro de menos de aproximadamente 5 cm (2") se utilizan preferentemente como electrodos de frente en la configuración 6 para evitar efectos secundarios. Un electrodo de frente puede colocarse ligeramente lateral, hacia la izquierda o la derecha de la línea media sobre la frente y/o más superior sobre la frente.

La figura 20B muestra un sujeto modelo **5300** que tiene electrodos colocados según la configuración 6. Cualquiera de los electrodos puede configurarse como el ánodo o el cátodo. Sin embargo, las realizaciones preferidas están configuradas con electrodos nasales redondos **5301** como ánodo y electrodos de frente redondos **5302** fijados al área media inferior de la frente, directamente por encima del electrodo nasal **5301**. En algunas realizaciones, varios electrodos isoelectrónicos pueden sustituir a un único ánodo o cátodo. En la figura 20B, el electrodo nasal es un ánodo y el electrodo de frente es un cátodo.

Los sistemas y métodos con esta configuración de electrodos proporcionan diferentes formas de onda de estimulación eléctrica para conseguir diferentes efectos cognitivos, tal como se describe a continuación. Por ejemplo, una primera forma de onda proporciona TES utilizando una corriente de estimulación eléctrica transcraneal alterna a una frecuencia de entre 3 kHz y 5 kHz (100 % de ciclo de trabajo, sin compensación de corriente continua) a una intensidad mayor que 2 mA (preferentemente mayor que 5 mA) e induce la neuromodulación en un sujeto, con efectos cognitivos que incluyen, pero que no se limitan a: mayor somnolencia; más deseo de dormir; inducción del sueño; inducción de un estado mental relajado; y la inducción de un estado mental en calma. En realizaciones alternativas, se utilizan ciclos de trabajo más cortos y una compensación de CC menor que aproximadamente 2 mA para mejorar los efectos cognitivos conseguidos a partir de esta forma de onda. Un efecto secundario descubierto cuando se usa este tipo de forma de onda en la TES es una presión sinusoidal leve.

Una segunda forma de onda proporciona TES utilizando una corriente de estimulación eléctrica transcraneal alterna a una frecuencia de menos de 3 kHz (100 % de ciclo de trabajo, sin compensación de corriente continua; preferentemente de entre 300 Hz y 1 kHz) a una intensidad mayor que 1 mA (preferentemente mayor que 2 mA) e induce la neuromodulación con efectos cognitivos que incluyen, pero que no se limitan a: más energía y vitalidad. Un efecto secundario descubierto cuando se usa este tipo de forma de onda en la TES es el hormigueo o picor de la piel de la cara y el cuero cabelludo, probablemente debidos a la estimulación del nervio trigémino. Las frecuencias menores de estimulación por corriente continua se asocian con una mayor impedancia de la piel y con efectos secundarios más sustanciales que pueden perturbar la experiencia del efecto cognitivo inducido en el usuario.

Al alternar, intercalar y/o combinar la primera y la segunda formas de estimulación eléctrica transcraneal de corriente alterna descritas anteriormente, un sujeto puede obtener niveles valorados de energía y relajación, así como experiencias beneficiosas y placenteras en donde los niveles de energía y relajación de un sujeto varían con el tiempo. La colocación de los electrodos en la configuración 6 es importante para obtener ambos efectos con mínimos efectos secundarios no deseados. Las realizaciones en donde los electrodos están muy cerca (es decir, que los bordes del electrodo más cercanos estén aproximadamente a 1 cm o menos entre sí) minimizan la resistencia en el circuito de estimulación, mejorando la eficiencia energética de un sistema de TES. La eficiencia energética es una cualidad beneficiosa de los sistemas de TES portátiles y alimentados con batería. Otro beneficio de colocar los electrodos sobre la región nasal y directamente por encima de la parte media inferior de la frente es que se reducen los efectos secundarios no deseados. Si uno de los electrodos es más lateral y está cerca del área del párpado (por ejemplo, las regiones temporales), se puede producir la contracción molesta de los ojos con el protocolo de estimulación por corriente alterna de 400 Hz y se puede atenuar un efecto de calma/somnolencia provocado por el hormigueo del rostro (posiblemente debido a la activación del nervio trigémino) con el protocolo de estimulación por corriente alterna de 4000 Hz.

Otro rasgo opcional beneficioso que utiliza la configuración 6 es el aumento y la reducción graduales y rápidos de la intensidad de corriente para que las formas de onda mejoren cualquier forma de neuromodulación debido al placer y la calidad sensorial interesante de los efectos neuromoduladores y de los efectos secundarios sensoriales, tal y como se describe con mayor detalle anteriormente.

Un sistema de TES que utiliza configuraciones como la configuración 6 puede incluir un conjunto de gafas u otra banda, ensamble o gorro que se lleven puestos y que mantengan los electrodos en su lugar. Por ejemplo, se pueden utilizar gafas o gafas de contraventana para sujetar firmemente un electrodo nasal y un electrodo de frente en su lugar.

Cuando en el presente documento se hace referencia a que un componente o elemento está "sobre" otro componente o elemento, puede estar directamente sobre el otro componente o elemento o también puede haber presentes componentes y/o elementos intermedios. Por el contrario, cuando se hace referencia a que un componente o elemento está "directamente sobre" otro componente o elemento, no hay componentes o elementos intermedios presentes. También se entenderá que, cuando se hace referencia a que un componente o elemento está "conectado", "fijado" o "acoplado" a otro componente o elemento, puede estar directamente conectado, fijado o acoplado al otro componente o elemento o puede haber presentes componentes o elementos intermedios. Por el contrario, cuando se hace referencia a que un componente o elemento está "directamente conectado", "directamente fijado" o "directamente acoplado" a otro componente o elemento, no hay componentes o elementos intermedios presentes. Aunque se describen o muestran con respecto a una realización, los componentes o elementos así descritos o mostrados pueden aplicarse a otras realizaciones. Los expertos en la materia también apreciarán que las referencias a una estructura o componente que se coloca "adyacente" a otro componente pueden tener partes que se solapan o subyacen al componente adyacente.

La terminología utilizada en el presente documento solo tiene el fin de describir realizaciones particulares y no está destinada a limitar la invención. Por ejemplo, tal y como se utiliza en el presente documento, las formas singulares "un", "una" y "el", "la" también están destinadas a incluir las formas plurales, a no ser que el contexto indique claramente lo contrario. También se entenderá que las expresiones "comprende" y/o "que comprende", cuando se utilizan en la

- 5 presente memoria descriptiva, especifican la presencia de rasgos, etapas, operaciones, elementos y/o componentes ya indicados, pero no excluyen la presencia o adición de uno o más de otros rasgos, etapas, operaciones, elementos, componentes y/o grupos de estos. Tal y como se usa en el presente documento, la expresión "y/o" incluye cualquiera y todas las combinaciones de uno o más de los artículos asociados enumerados y puede abreviarse como "/".
- 10 Los términos espacialmente relacionados, tales como "debajo", "por debajo", "inferior", "sobre", "superior" y similares se pueden utilizar en el presente documento para facilitar la descripción, y así, describir una relación elemental o característica con otro/s elemento/s o componente/s, tal y como se ilustra en las figuras. Se entenderá que los términos
- 15 espacialmente relacionados están pensados para abarcar las distintas orientaciones del dispositivo en uso u operación, además de la orientación ilustrada en las figuras. Por ejemplo, si un dispositivo de las figuras está invertido, los elementos descritos como "debajo" o "por debajo" de otros elementos o componentes se orientarán entonces "sobre" los otros elementos o componentes. Por tanto, el término ejemplar "debajo" puede abarcar ambas orientaciones, por encima y por debajo. El dispositivo puede estar orientado de otra manera (girado 90 grados o en otras orientaciones) y los descriptores espacialmente relacionados utilizados en el presente documento se interpretarán en consecuencia. De forma similar, las expresiones "hacia arriba", "hacia abajo", "vertical", "horizontal" y
- 20 similares se utilizan en el presente documento con un fin explicativo, a no ser que se especifique lo contrario.

Aunque los términos "primero" y "segundo" se pueden utilizar en el presente documento para describir varios componentes/elementos (incluyendo etapas), estos componentes/elementos no deberían estar limitados por estas expresiones, a no ser que el contexto indique lo contrario. Estas expresiones se pueden utilizar para distinguir un

- 25 componente/elemento de otro componente/elemento. Por tanto, un primer componente/elemento comentado más adelante podría denominarse segundo componente/elemento y, de forma similar, un segundo componente/elemento comentado más adelante podría denominarse primer componente/elemento sin alejarse de las enseñanzas de la presente invención.
- 30 En el presente documento, como se utiliza en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, al igual que como se utiliza en los ejemplos y a no ser que se especifique lo contrario, todos los números pueden leerse como si estuvieran precedidos de los adverbios "alrededor de" o "aproximadamente", incluso si estos no aparecen expresamente. Las expresiones "alrededor de" o "aproximadamente" se pueden utilizar cuando se describen la magnitud y/o la posición para indicar que el valor y/o la posición descritos se encuentran dentro del intervalo de valores y/o posiciones razonable
- 35 esperado. Por ejemplo, un valor numérico puede tener un valor que es de $\pm 0,1\%$ el valor indicado (o intervalo de valores), $\pm 1\%$ del valor indicado (o intervalo de valores), $\pm 2\%$ del valor indicado (o intervalo de valores), $\pm 5\%$ del valor indicado (o intervalo de valores), $\pm 10\%$ del valor indicado (o intervalo de valores), etc. Cualquier intervalo numérico enumerado en el presente documento está pensado para incluir todos los subintervalos incluidos en el mismo.

Aunque anteriormente se han descrito varias realizaciones ilustrativas, puede realizarse cualquier número de cambios a las diversas realizaciones sin alejarse del alcance de la invención como se describe en las reivindicaciones. Por ejemplo, en realizaciones alternativas, normalmente puede cambiar el orden en el que se realizan las diversas etapas del método descritas y, en otras realizaciones alternativas, pueden omitirse de manera conjunta una o más etapas del

- 45 método. En algunas realizaciones pueden incluirse componentes opcionales de varias realizaciones del dispositivo y el sistema, mientras que en otras no. Por lo tanto, la descripción anterior se proporciona principalmente con fines explicativos y no debería interpretarse como que limite el alcance de la invención según se expone en las reivindicaciones.

Los ejemplos e ilustraciones incluidos en el presente documento muestran, a modo de ilustración y no de limitación, las realizaciones específicas en las que puede llevarse a cabo la materia objeto. Como se ha mencionado, pueden utilizarse u obtenerse otras realizaciones a partir de las mismas, de modo que las sustituciones estructurales y lógicas y los cambios pueden realizarse sin alejarse del alcance de esta divulgación. En el presente documento se puede hacer referencia a tales realizaciones de la materia objeto inventiva de manera individual o colectiva con el término

- 55 "invención", simplemente por comodidad y sin pretender limitar voluntariamente el alcance de esta solicitud a una sola invención o concepto inventivo, si de hecho, se divulga más de uno. Por tanto, aunque en el presente documento se han ilustrado y descrito realizaciones específicas, cualquier disposición calculada para conseguir el mismo fin puede sustituirse por las realizaciones específicas mostradas. Esta divulgación está pensada para que cubra cualquiera y todas las adaptaciones o variaciones de las diversas realizaciones. Las combinaciones de las realizaciones anteriores y de otras realizaciones que no se han descrito específicamente en el presente documento serán evidentes para los expertos en la materia al revisar la descripción anterior.
- 60

REIVINDICACIONES

1. Un aplicador portátil de estimulación eléctrica transcutánea (TES) para modificar un estado cognitivo de un sujeto, comprendiendo el aplicador:
 - un cuerpo;
 - un primer electrodo (207, 208, 209) adaptado para colocarse sobre la región temporal (203) de un sujeto;
 - un segundo electrodo (201) adaptado para colocarse sobre la región mastoidea (215) o el cuello de un sujeto; y
 - un módulo de control de TES (904) al menos parcialmente en el cuerpo y que comprende:
 - un procesador (909),
 - un temporizador;
 - un generador de forma de onda (911); y
 - una entrada manual para introducir los comandos de control para regular la acción/actividad del aplicador;en donde el módulo de control de TES está adaptado para proporcionar una señal de estimulación eléctrica bifásica de 10 segundos o más, entre el primer y el segundo electrodo, que tiene una frecuencia dominante de entre 750 Hz y 6 kHz, un ciclo de trabajo en un intervalo de entre el 30 y el 60 por ciento, una intensidad de corriente máxima mínima que depende de la frecuencia y que está en el intervalo de 3 mA y 16 mA, con una compensación de CC de entre el 30 y el 50 por ciento;
 - en donde el módulo de control de TES también está adaptado para controlar el intervalo efectivo del ciclo de trabajo y de la compensación de CC, de modo que no cambie como función de la frecuencia.
2. El aplicador de la reivindicación 1, en donde el dispositivo es un aplicador, que puede llevarse puesto, de estimulación eléctrica transcutánea (TES) que pesa menos de 50 gramos, en donde el cuerpo está adaptado para que el sujeto lo lleve puesto, el módulo de control de TES incluye una fuente de potencia y el dispositivo comprende además un receptor inalámbrico conectado al módulo de control de TES.
3. El aplicador de la reivindicación 1, en donde el dispositivo es un aplicador, que puede llevarse puesto, de estimulación eléctrica transcutánea (TES) configurado para modificar un estado cognitivo del sujeto y que pesa menos de 50 gramos, el cuerpo está adaptado para colocarse contra la piel del sujeto, el primer electrodo está sobre el cuerpo y el segundo electrodo está acoplado al cuerpo mediante un cordón.
4. El aplicador de la reivindicación 1 o 3, que comprende además un receptor inalámbrico acoplado al módulo de control de TES.
5. El aplicador de la reivindicación 1 o 2, en donde el primer electrodo está sobre una superficie externa del cuerpo.
6. El aplicador de la reivindicación 1 o 2, en donde el primer electrodo está acoplado al cuerpo por un cordón.
7. El aplicador de la reivindicación 1 o 2, en donde el segundo electrodo está acoplado al cuerpo por un cordón.
8. El aplicador de la reivindicación 1, 2 o 3, que comprende además un adhesivo para asegurar el cuerpo al sujeto.
9. El aplicador de la reivindicación 1 o 3, que comprende además una fuente de potencia.
10. El aplicador de la reivindicación 2, en donde la fuente de potencia comprende al menos una batería.
11. El aplicador de la reivindicación 1, 2 o 3, que comprende además un control manual sobre el cuerpo acoplado al módulo de control.
12. El aplicador de la reivindicación 1, 2 o 3, que comprende además un control manual sobre el cuerpo, configurado como un botón que está acoplado al módulo de control.
13. El aplicador de la reivindicación 1, 2 o 3, que comprende además un circuito de descarga capacitiva, en donde el módulo de control de TES está configurado para encender de manera ocasional el circuito de descarga capacitiva y descargar la capacitancia sobre los electrodos durante la provisión de la estimulación eléctrica bifásica.
14. El aplicador de la reivindicación 1, 2 o 3, que comprende además un limitador de corriente.
15. El aplicador de la reivindicación 1, 2 o 3, que comprende además una memoria conectada al módulo de control de TES y adaptada para almacenar información sobre la operación del aplicador de TES.

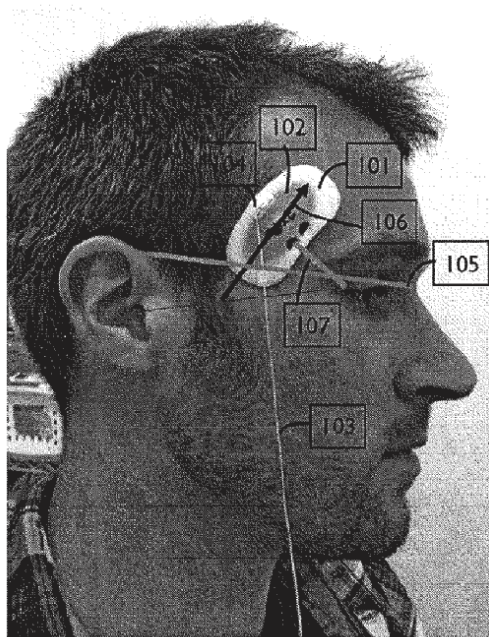


FIG. 1A

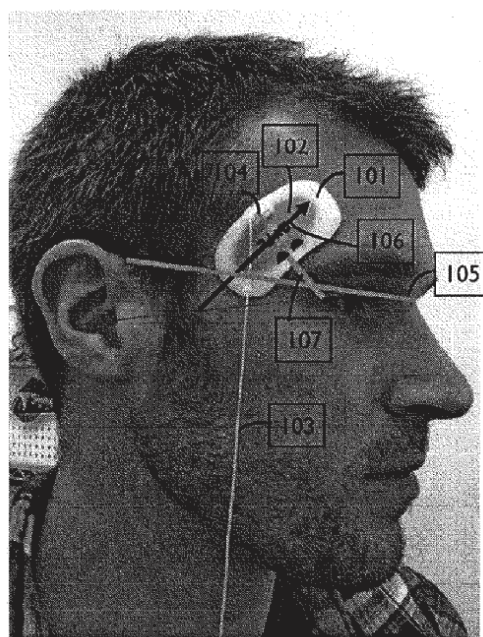


FIG. 1B

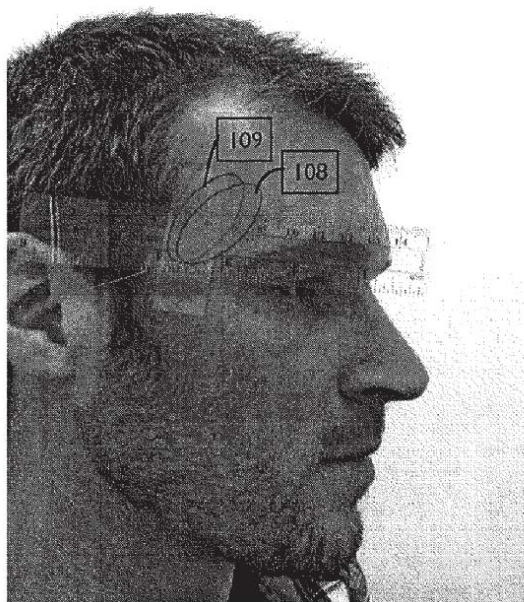


FIG. 1C

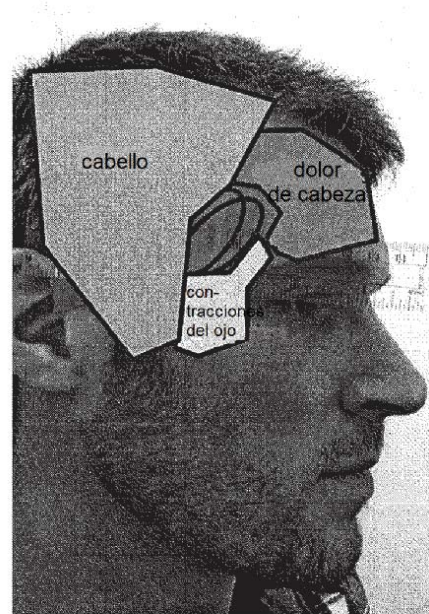


FIG. 1D

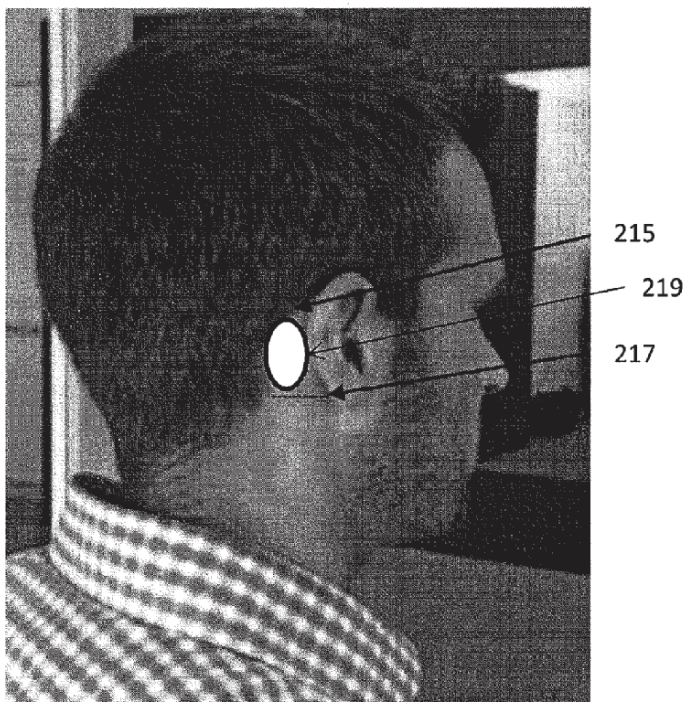


FIG. 2A

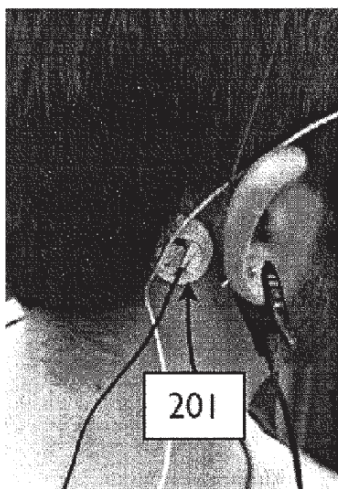


FIG. 2B

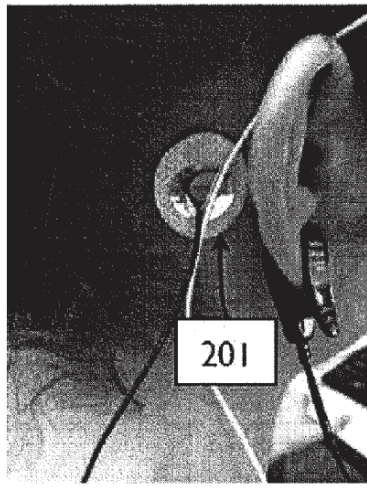


FIG. 2C

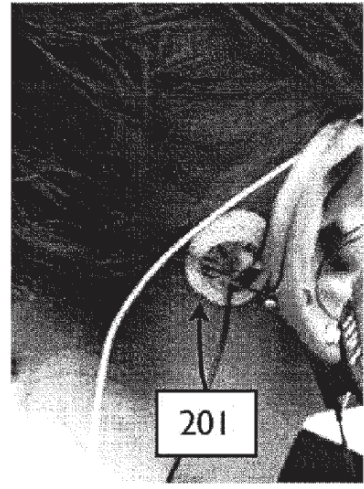


FIG. 2D

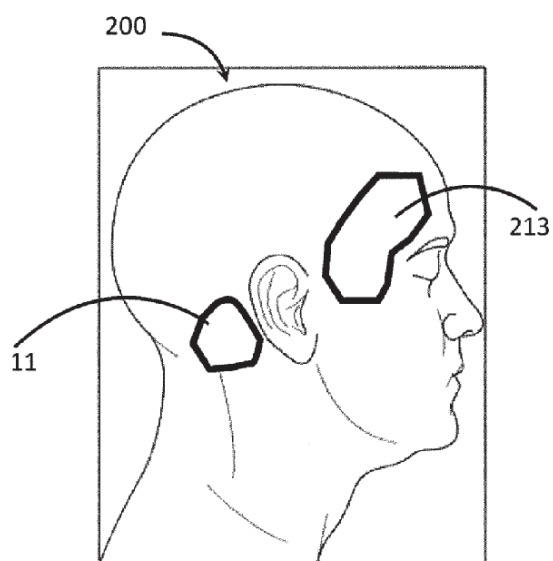


FIG. 2E

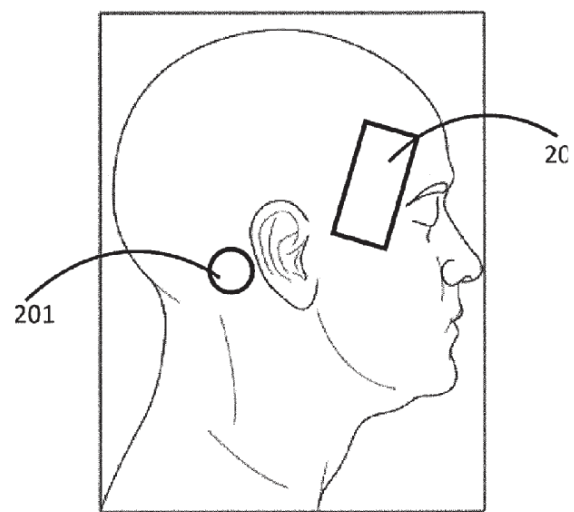


FIG. 2F

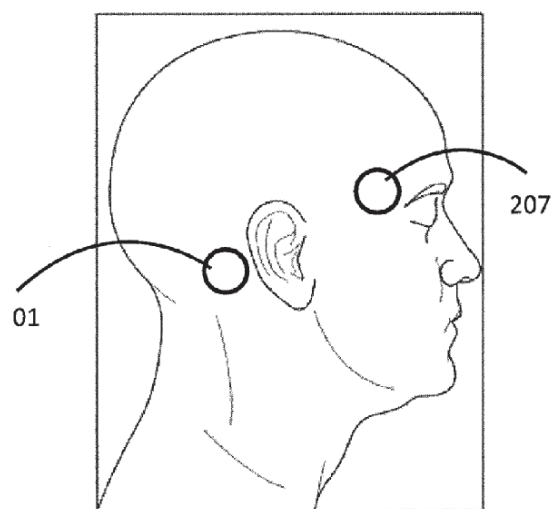


FIG. 2G

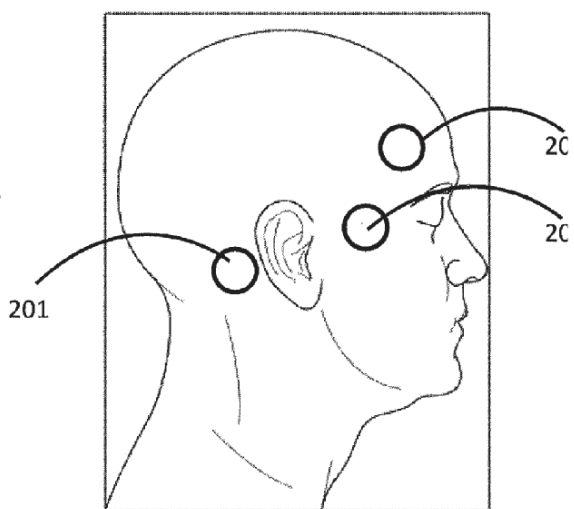


FIG. 2H

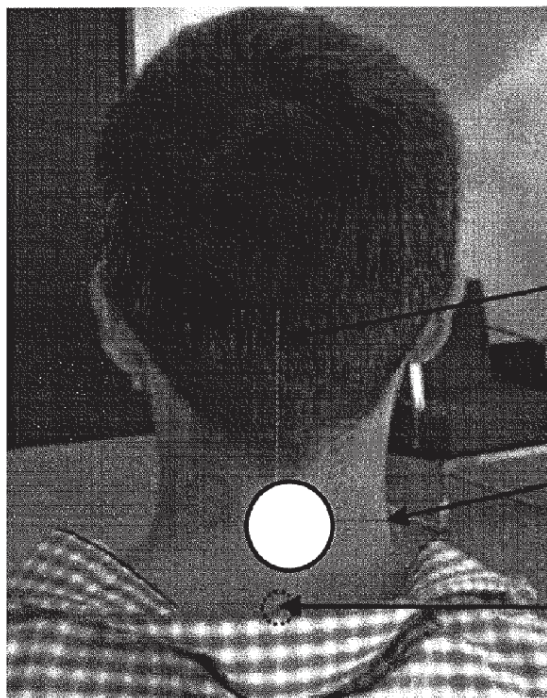


FIG. 3A

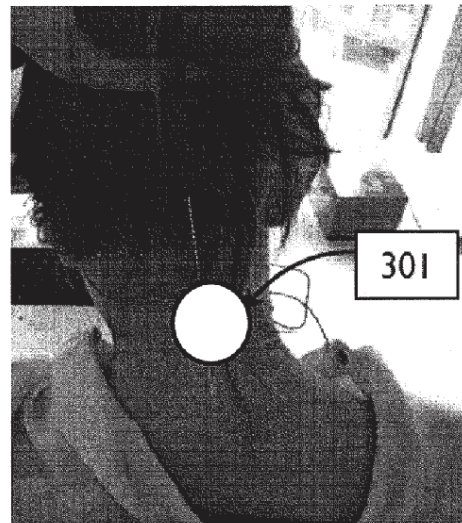


FIG. 3B

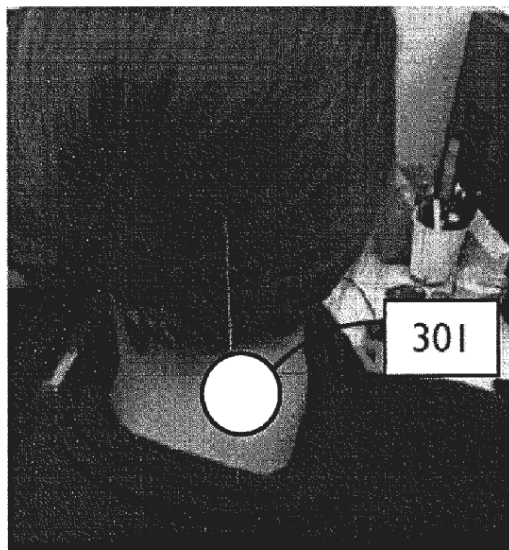


FIG. 3C

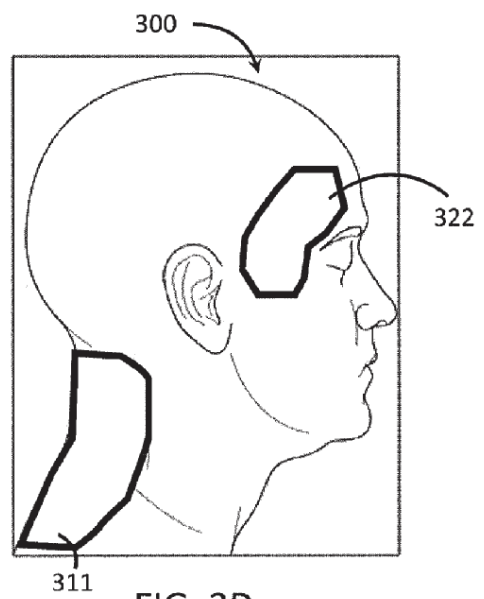
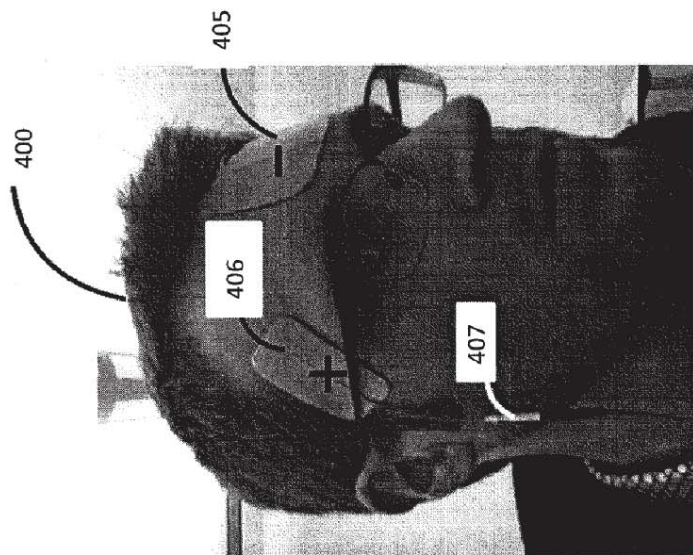
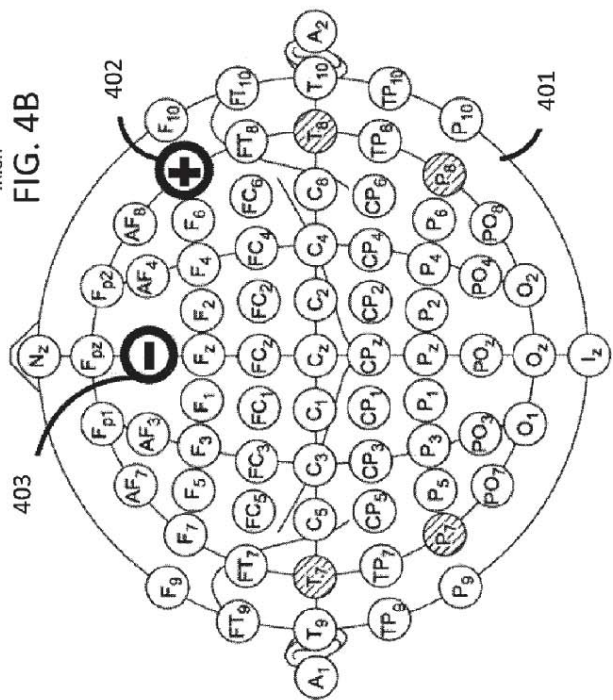
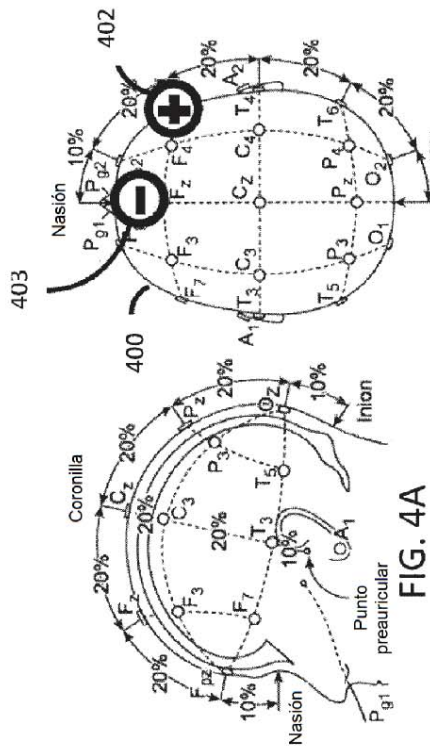


FIG. 3D



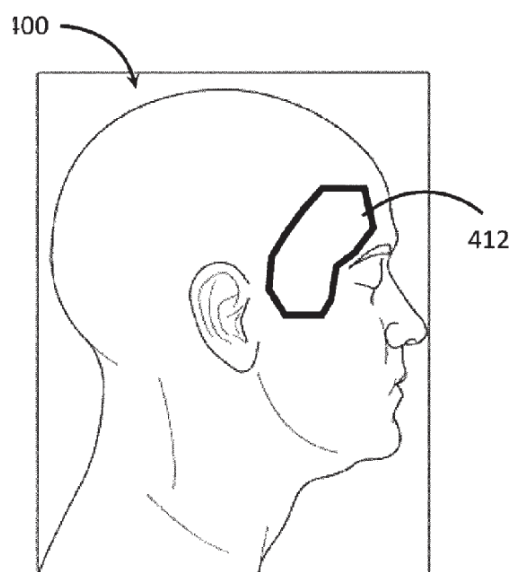


FIG. 4E

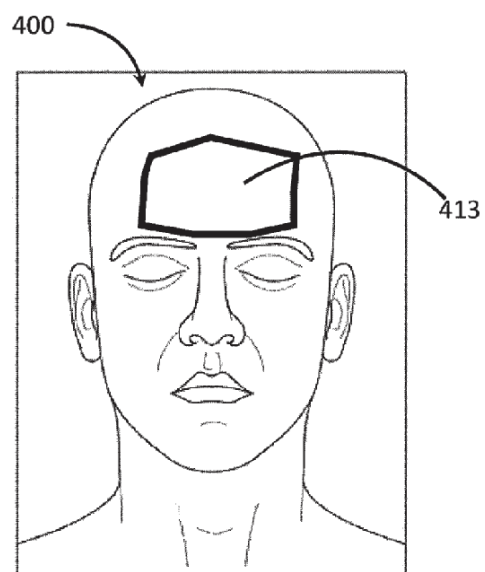


FIG. 4F

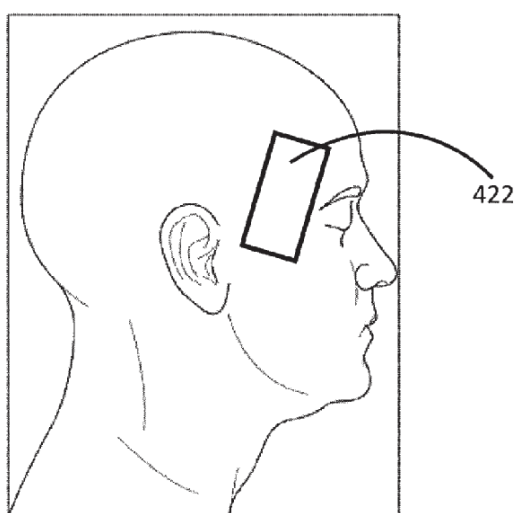


FIG. 4G

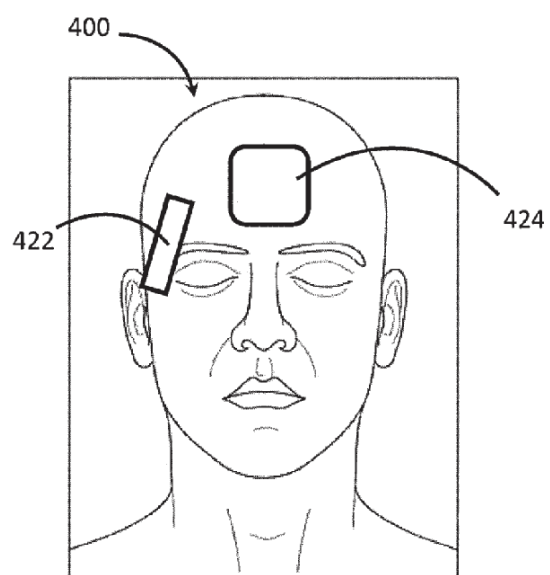


FIG. 4H

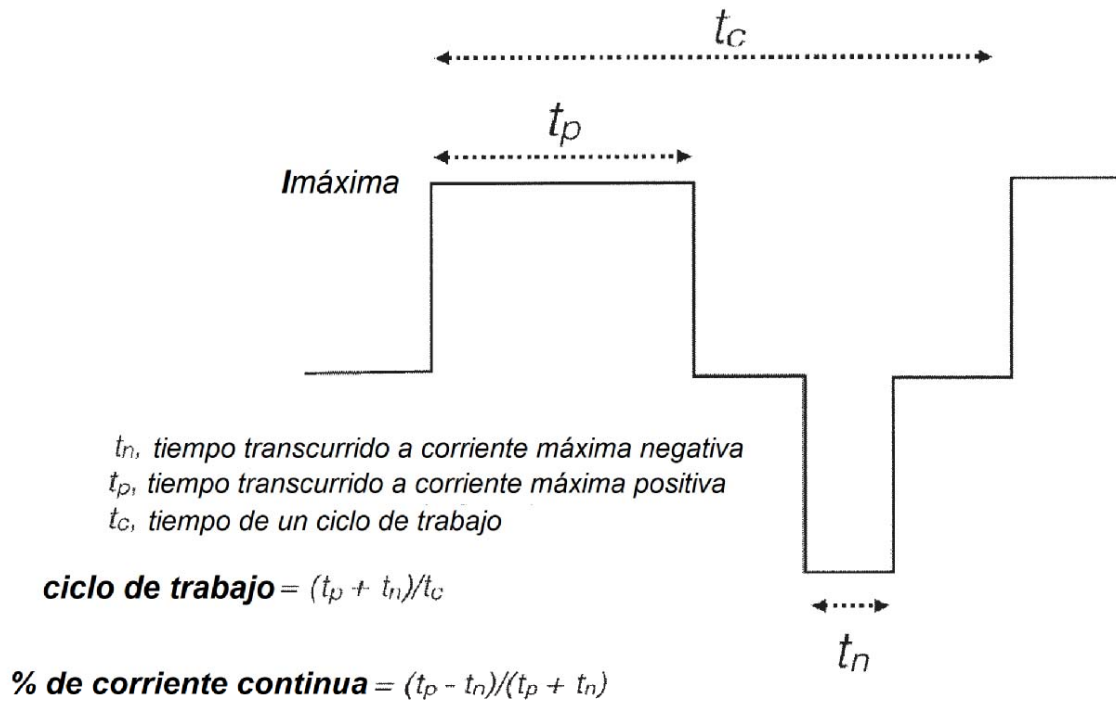


FIG. 5A

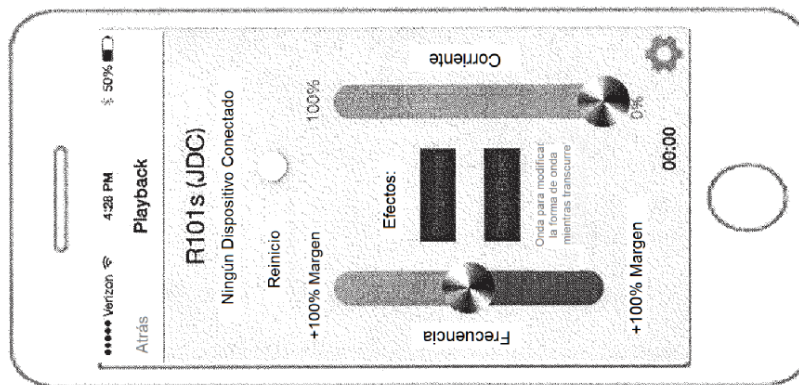


FIG. 6

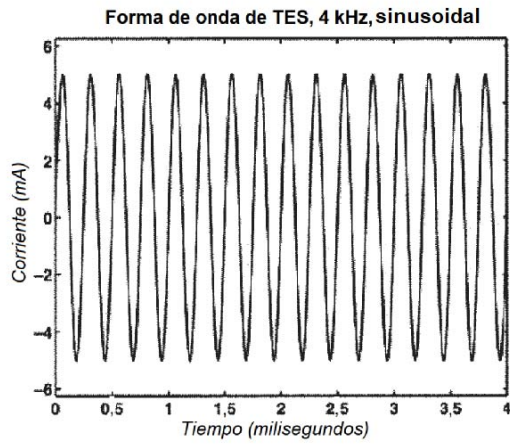


FIG. 5B

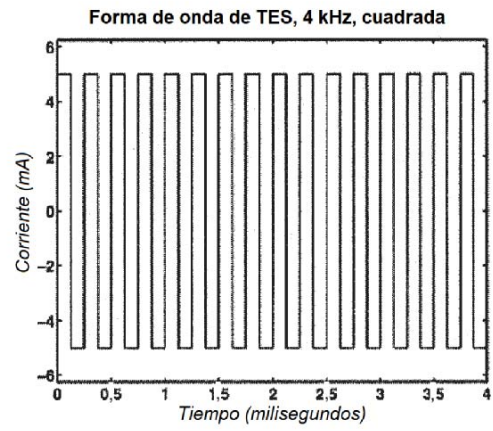


FIG. 5C

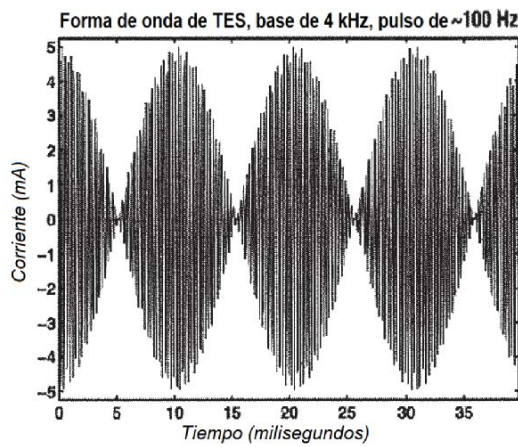


FIG. 5D

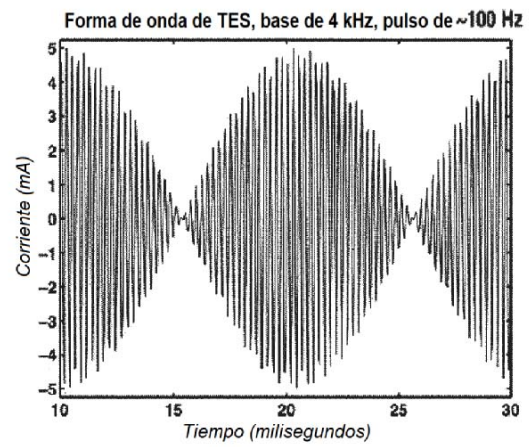


FIG. 5E

Forma de onda de TES, 4 kHz, cuadrada, amplitud modulada

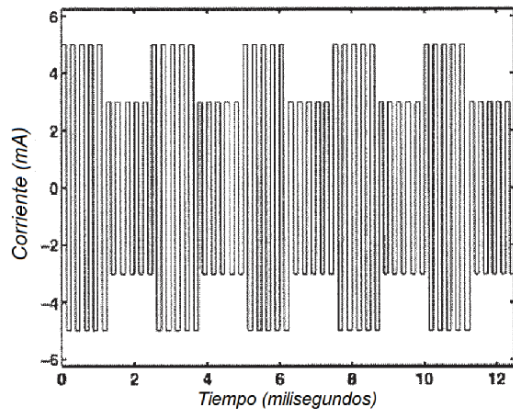


FIG. 5F

Forma de onda de TES, 4 kHz, cuadrada, amplitud modulada

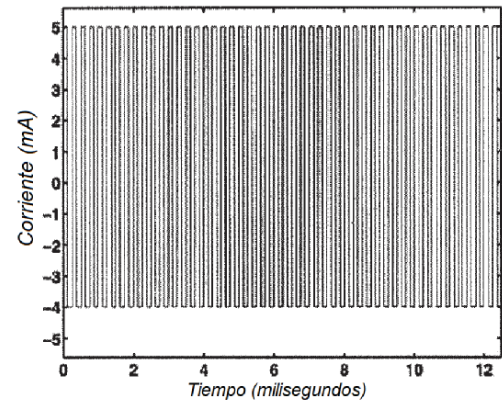


FIG. 5G

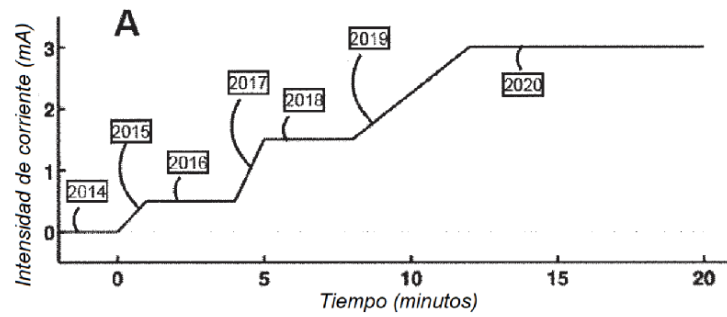


FIG. 5H

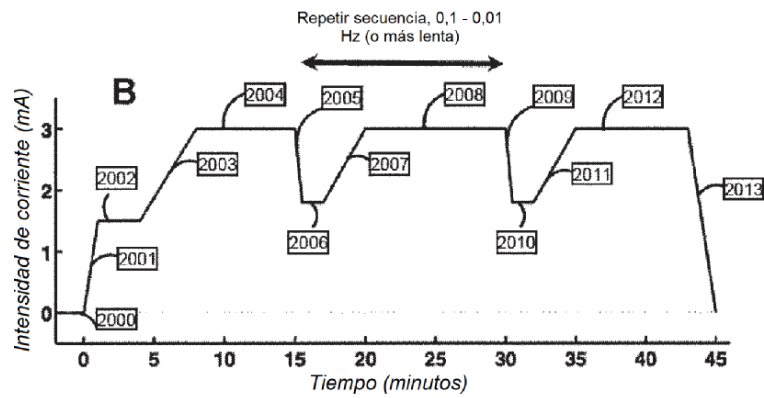
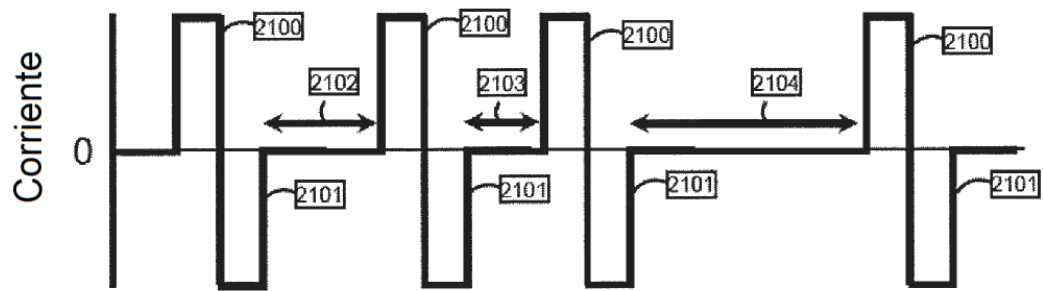
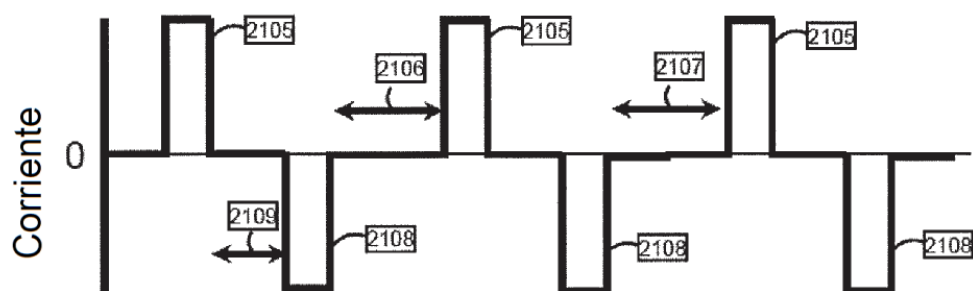


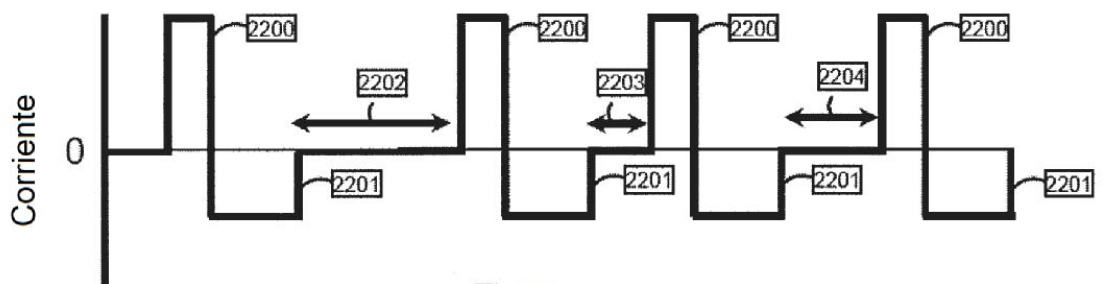
FIG. 5i



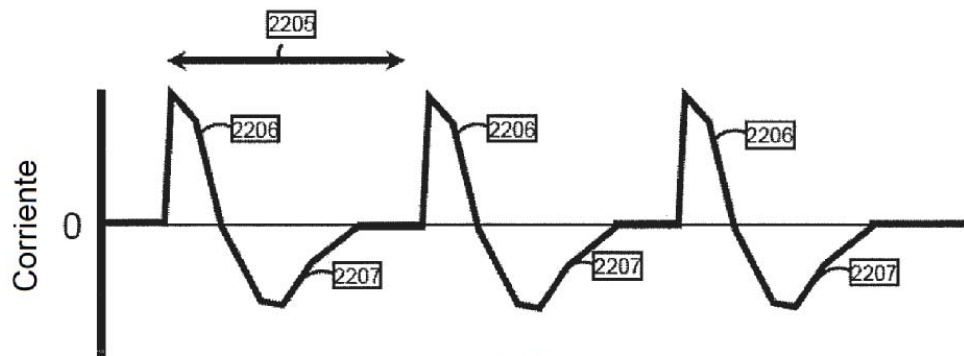
Tiempo
FIG. 5J



Tiempo
FIG. 5K



Tiempo
FIG. 5L



Tiempo
FIG. 5M

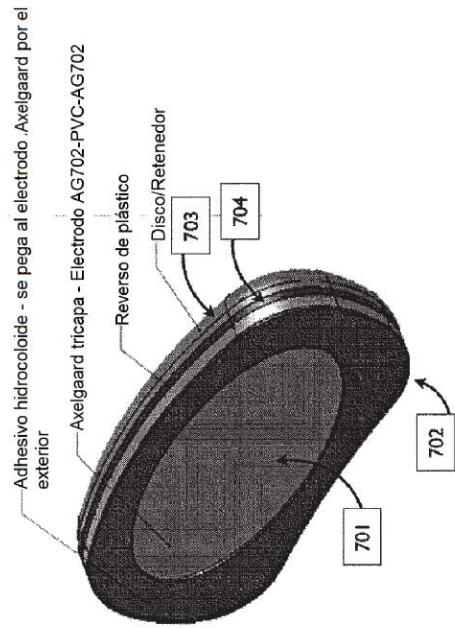


FIG. 7B

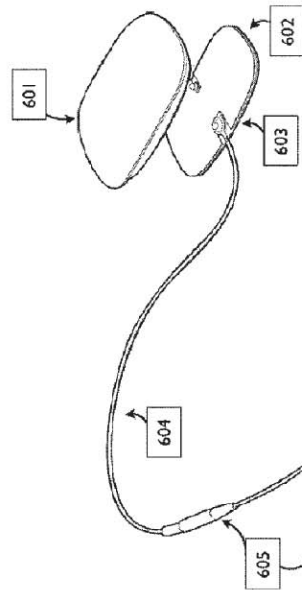


FIG. 7A

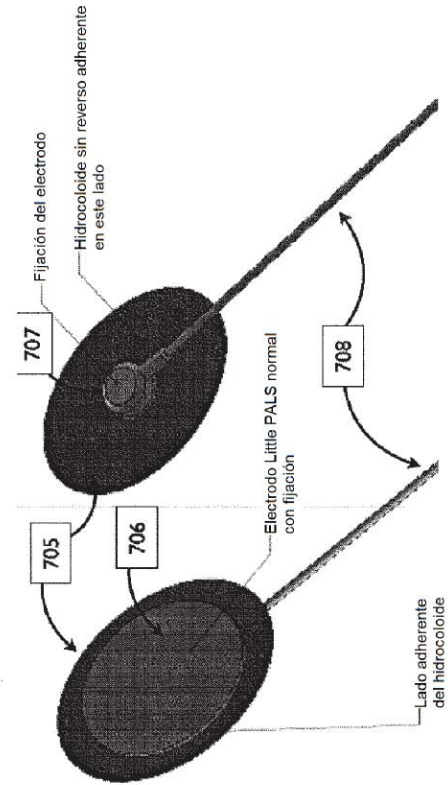


FIG. 7C

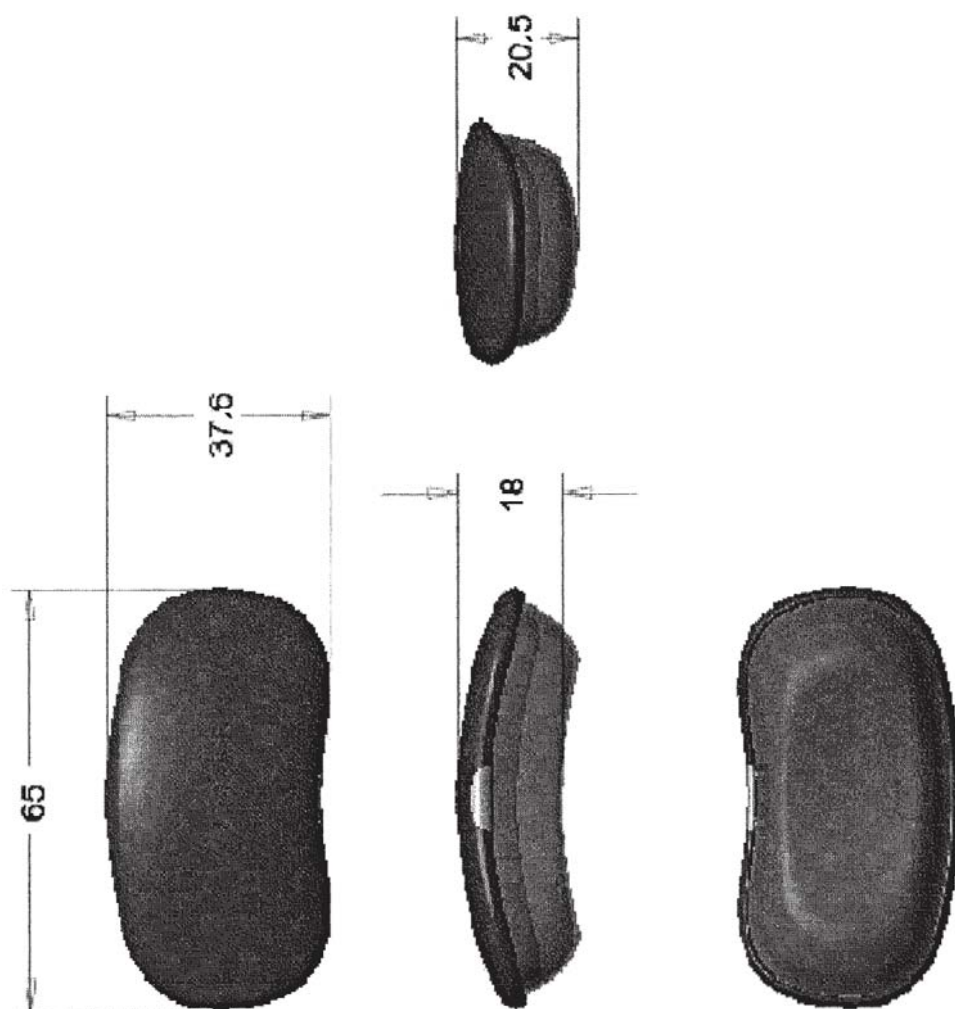


FIG. 7D

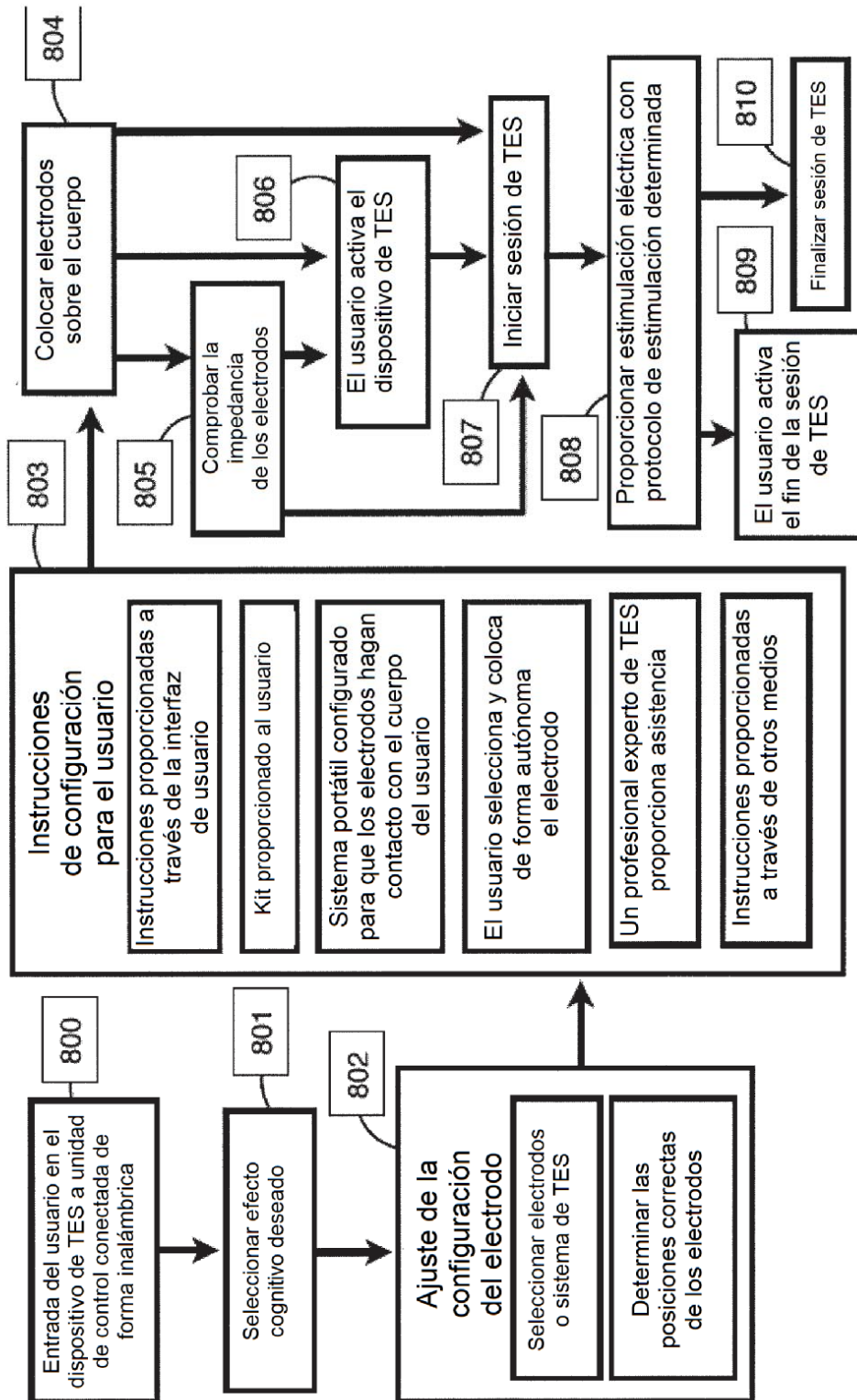


FIG. 8

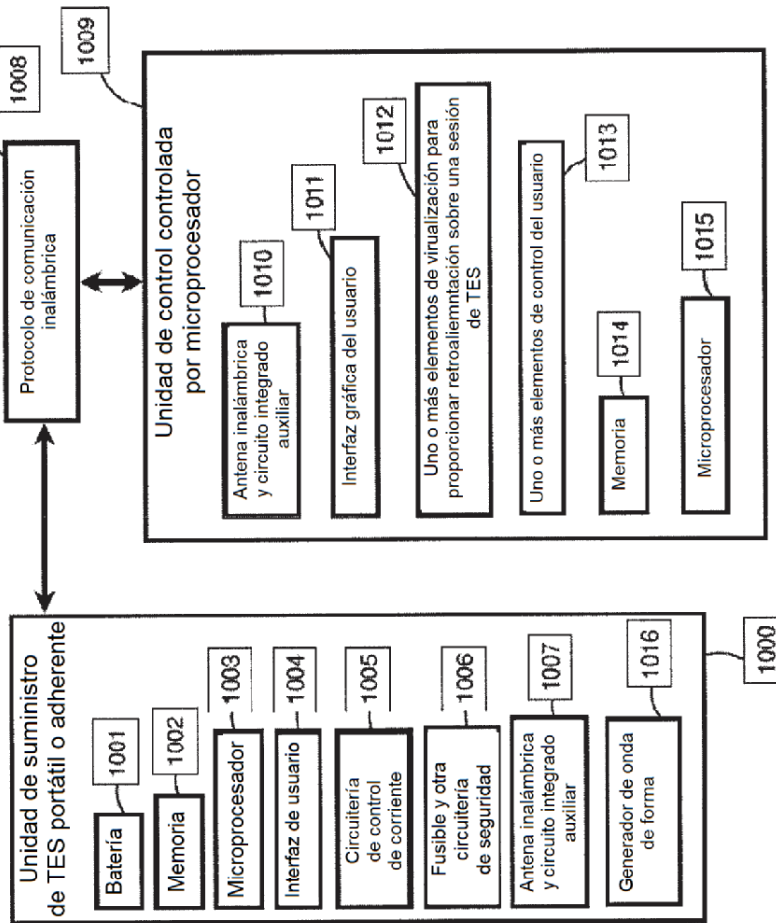


FIG. 9

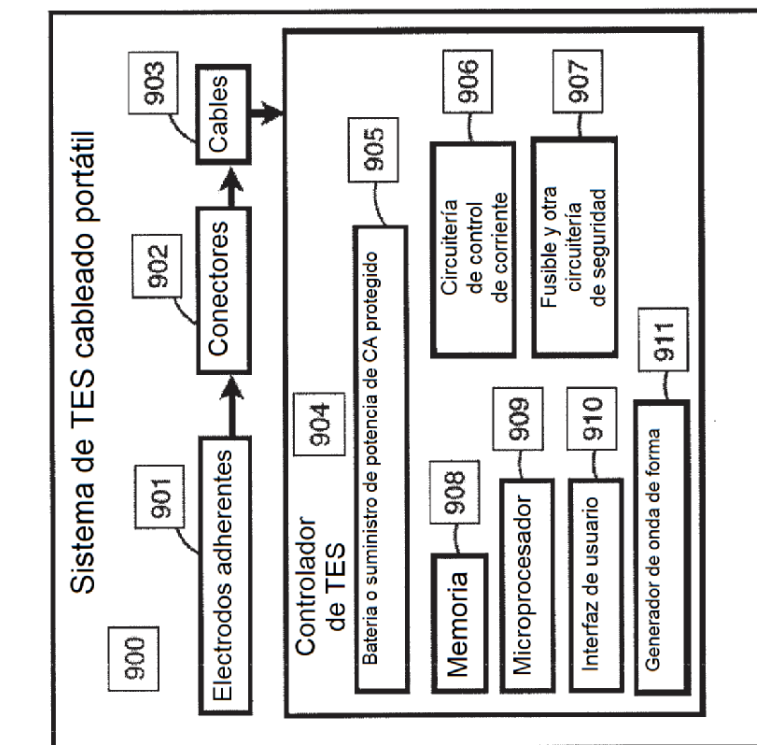


FIG. 10

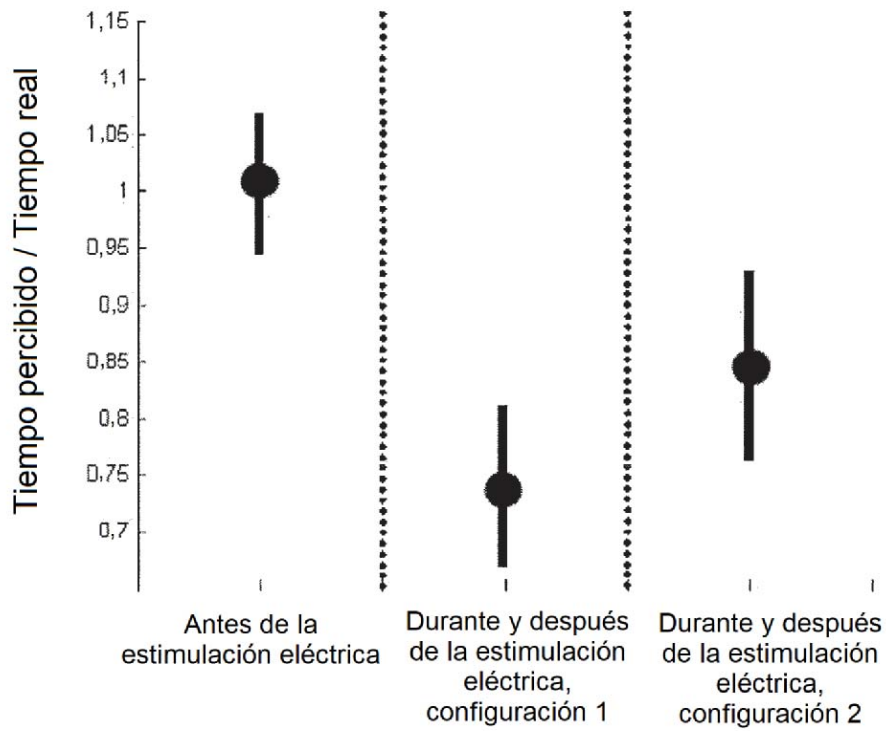


FIG. 11

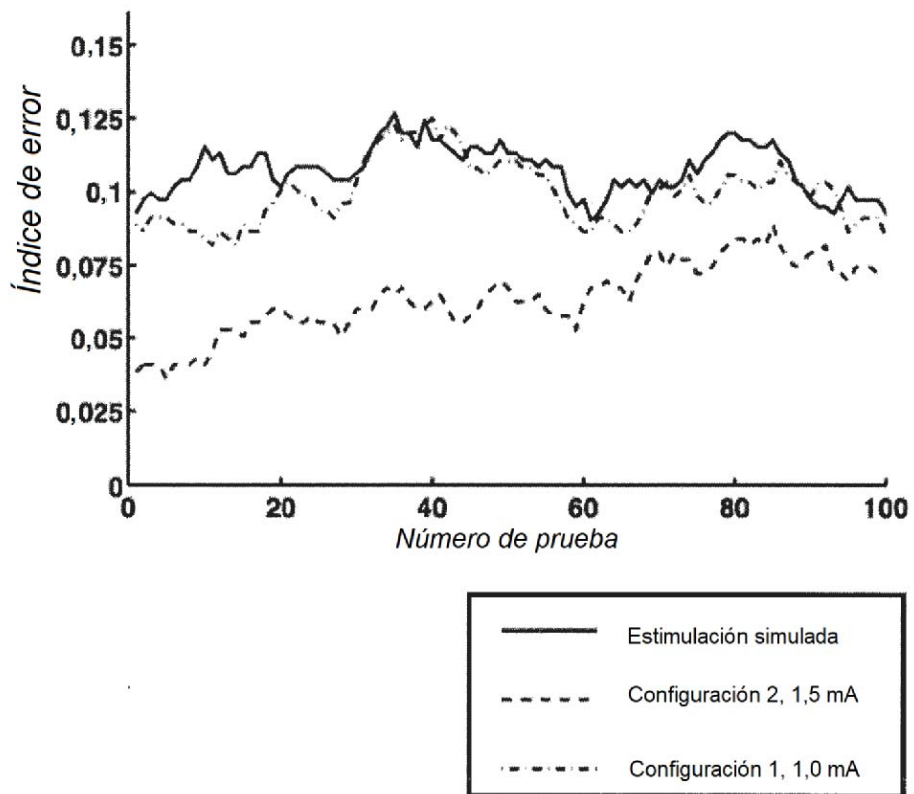


FIG. 12

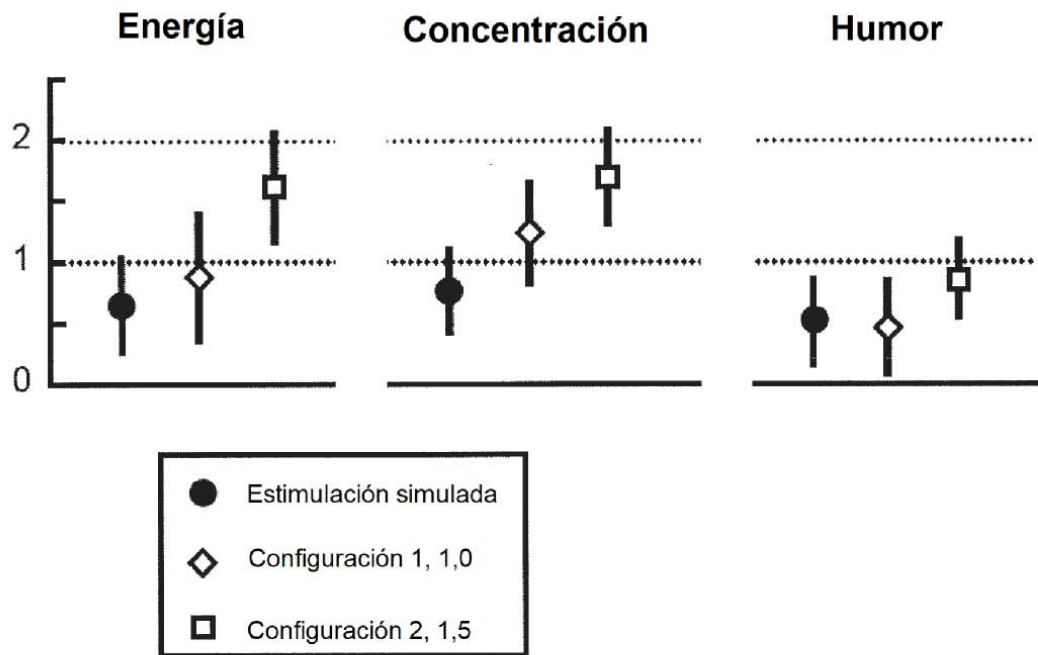


FIG. 13

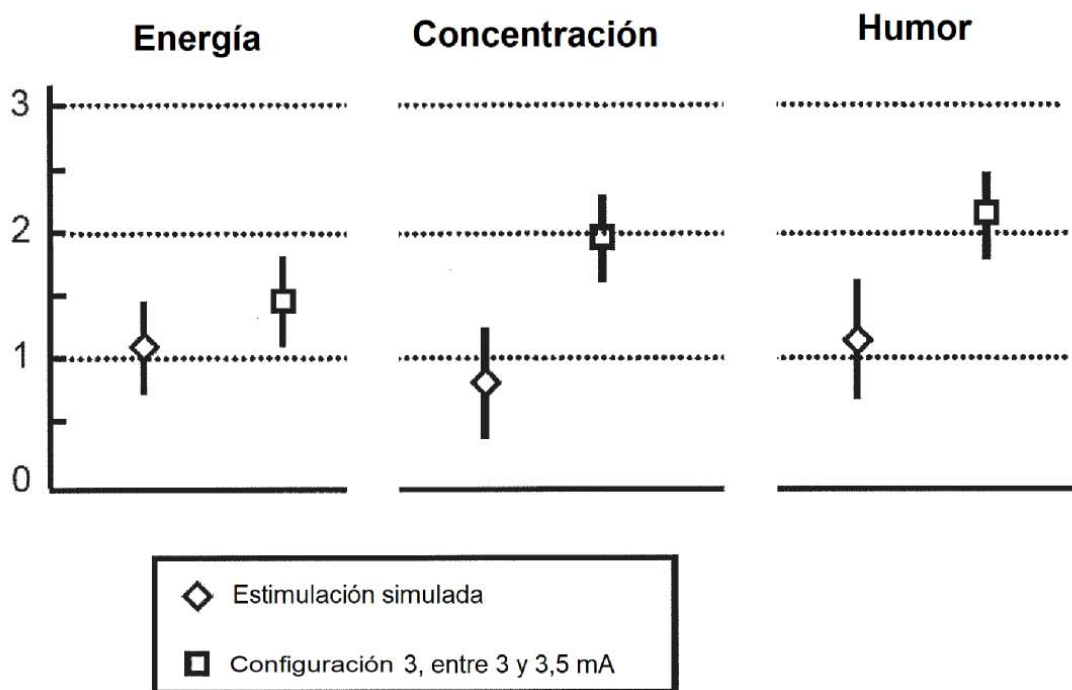


FIG. 14

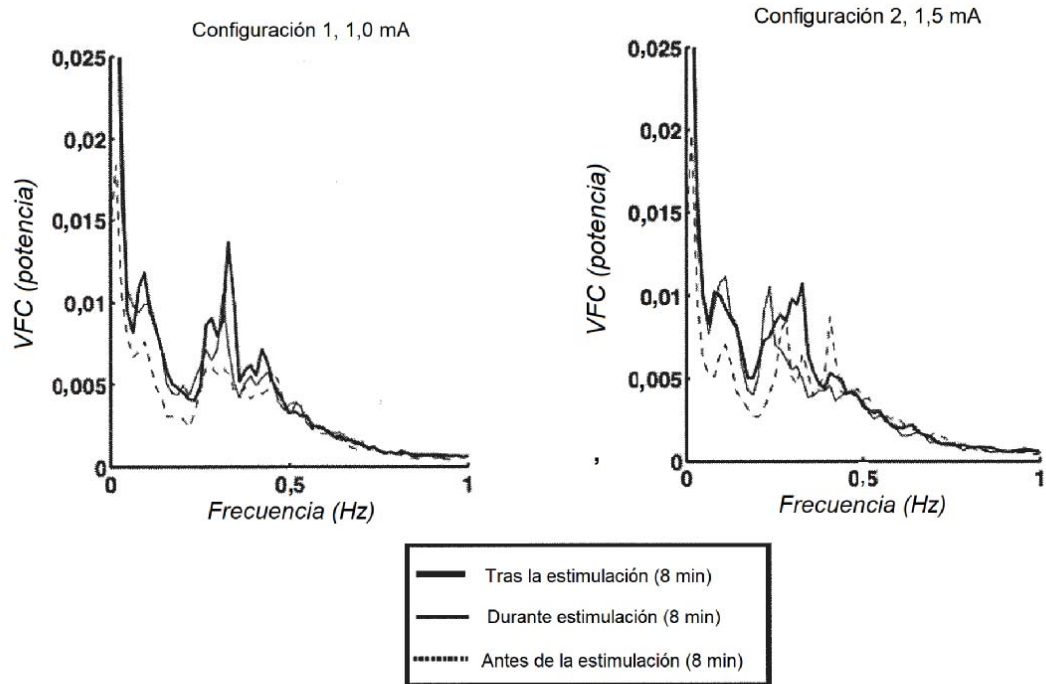


FIG. 15A

FIG. 15B

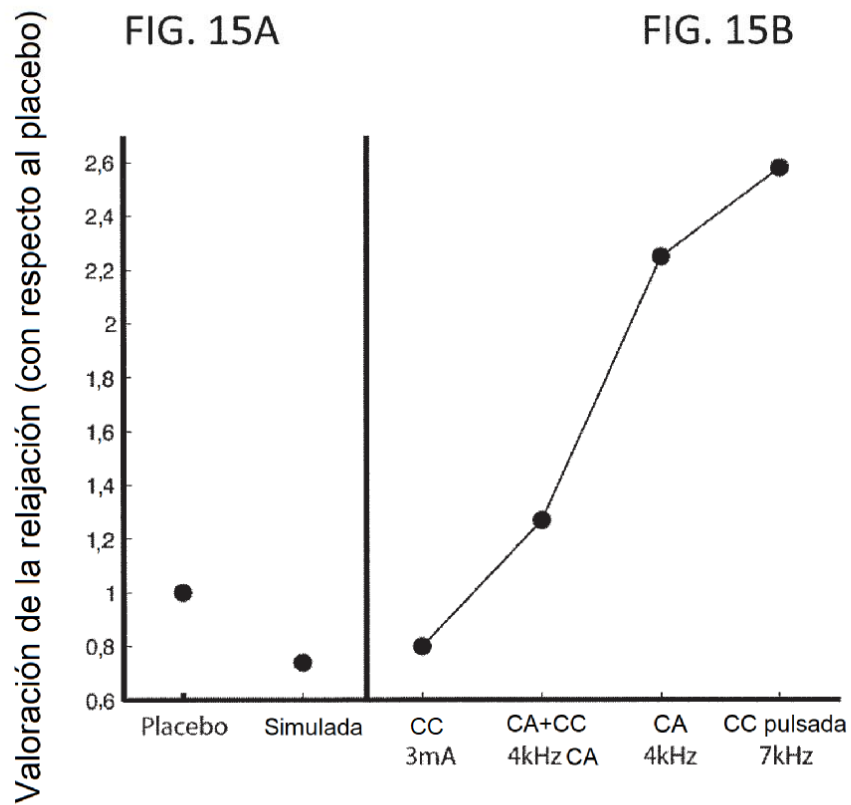


FIG. 16

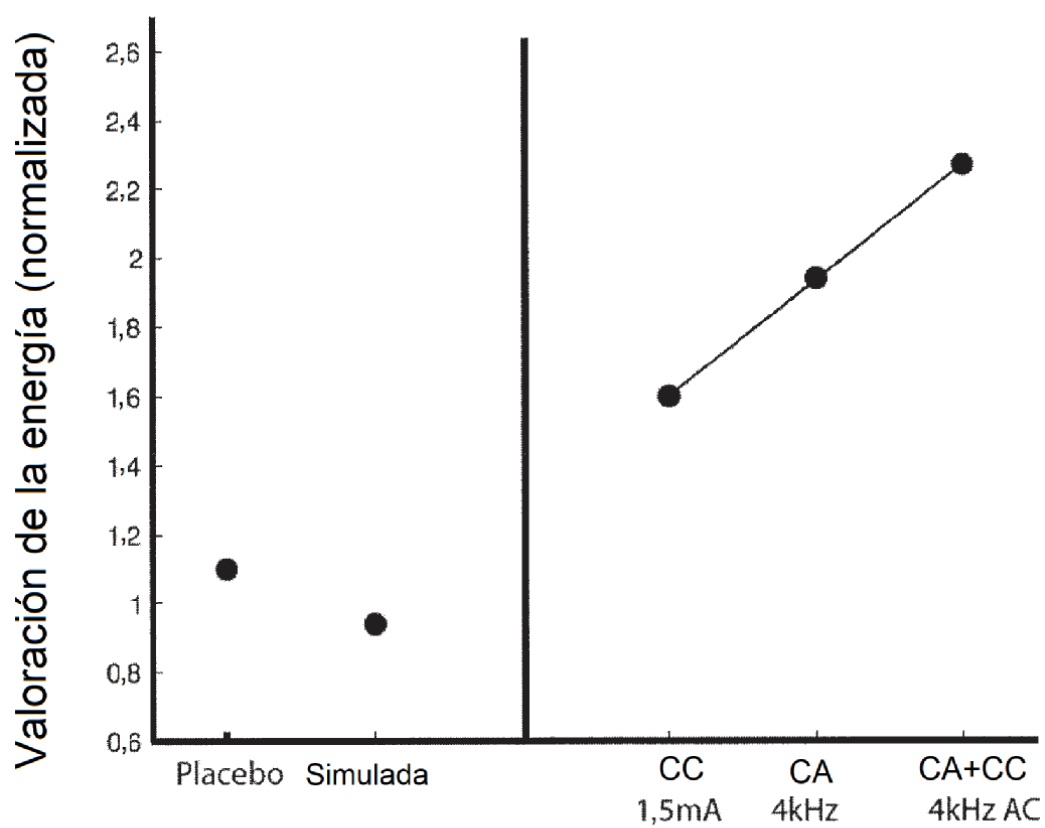


FIG. 17

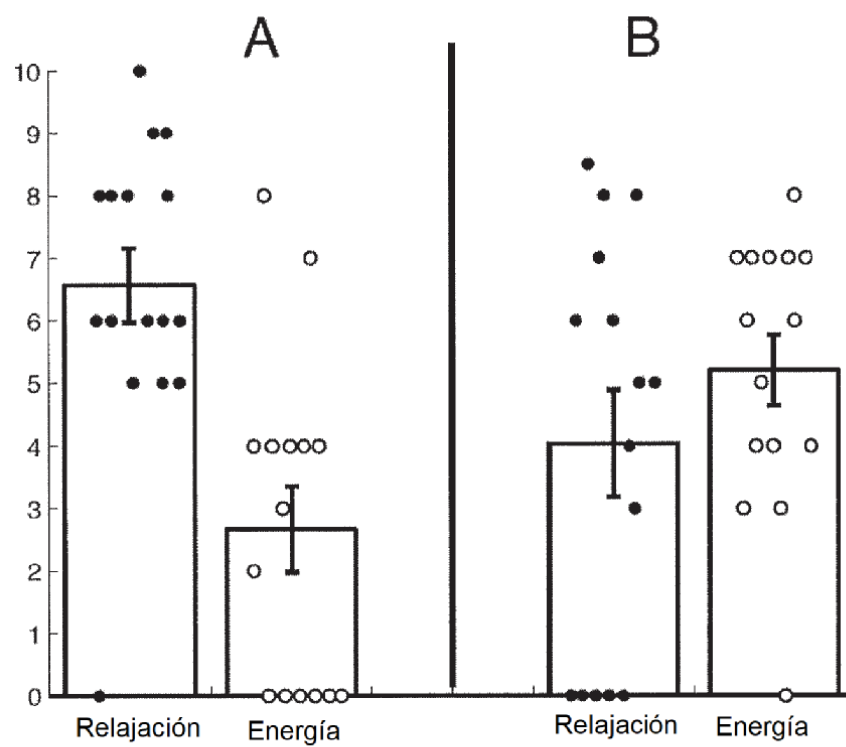


FIG. 18A

FIG. 18B

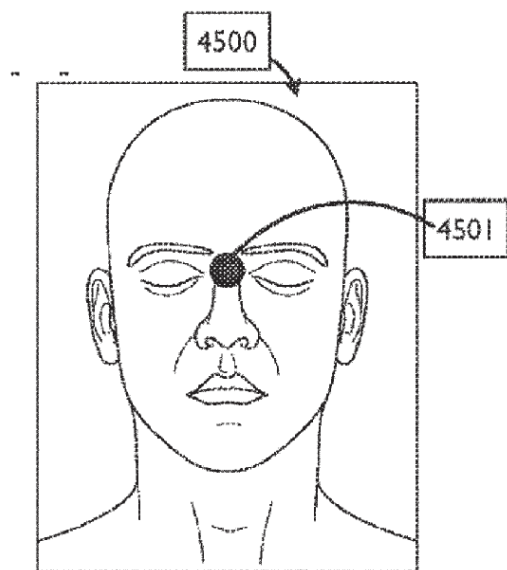


FIG. 19A

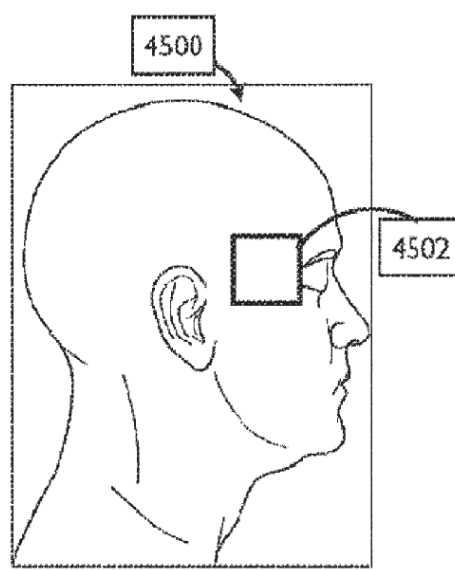


FIG. 19B

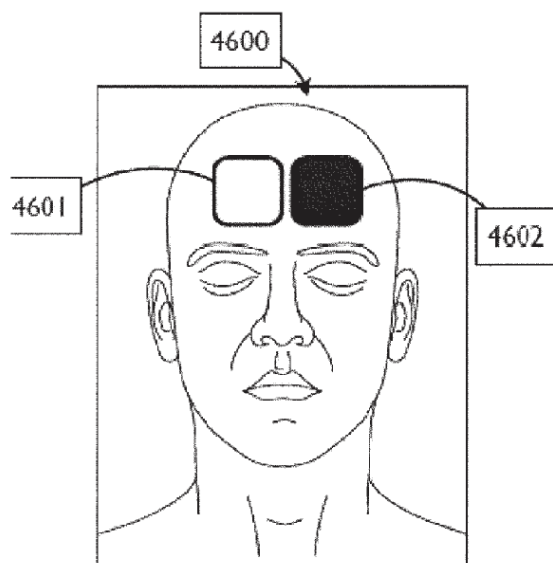


FIG. 20 A

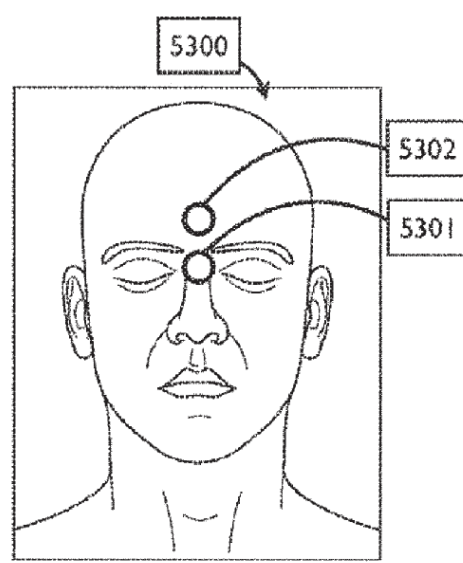


FIG. 20B

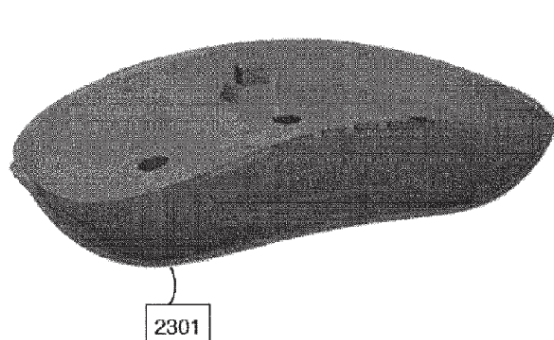


FIG. 21A

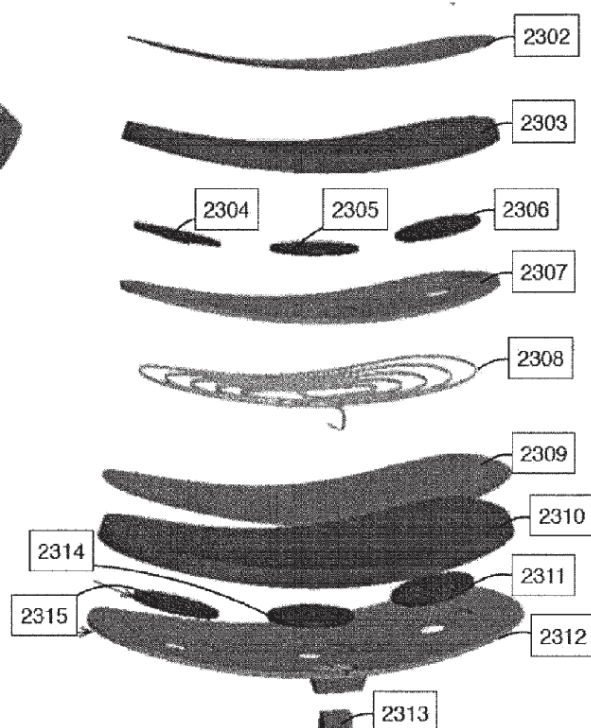


FIG. 21B

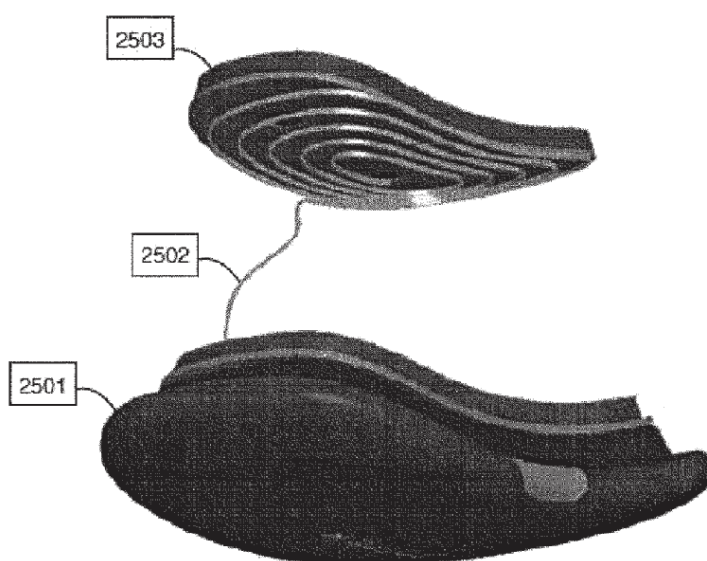


FIG. 22

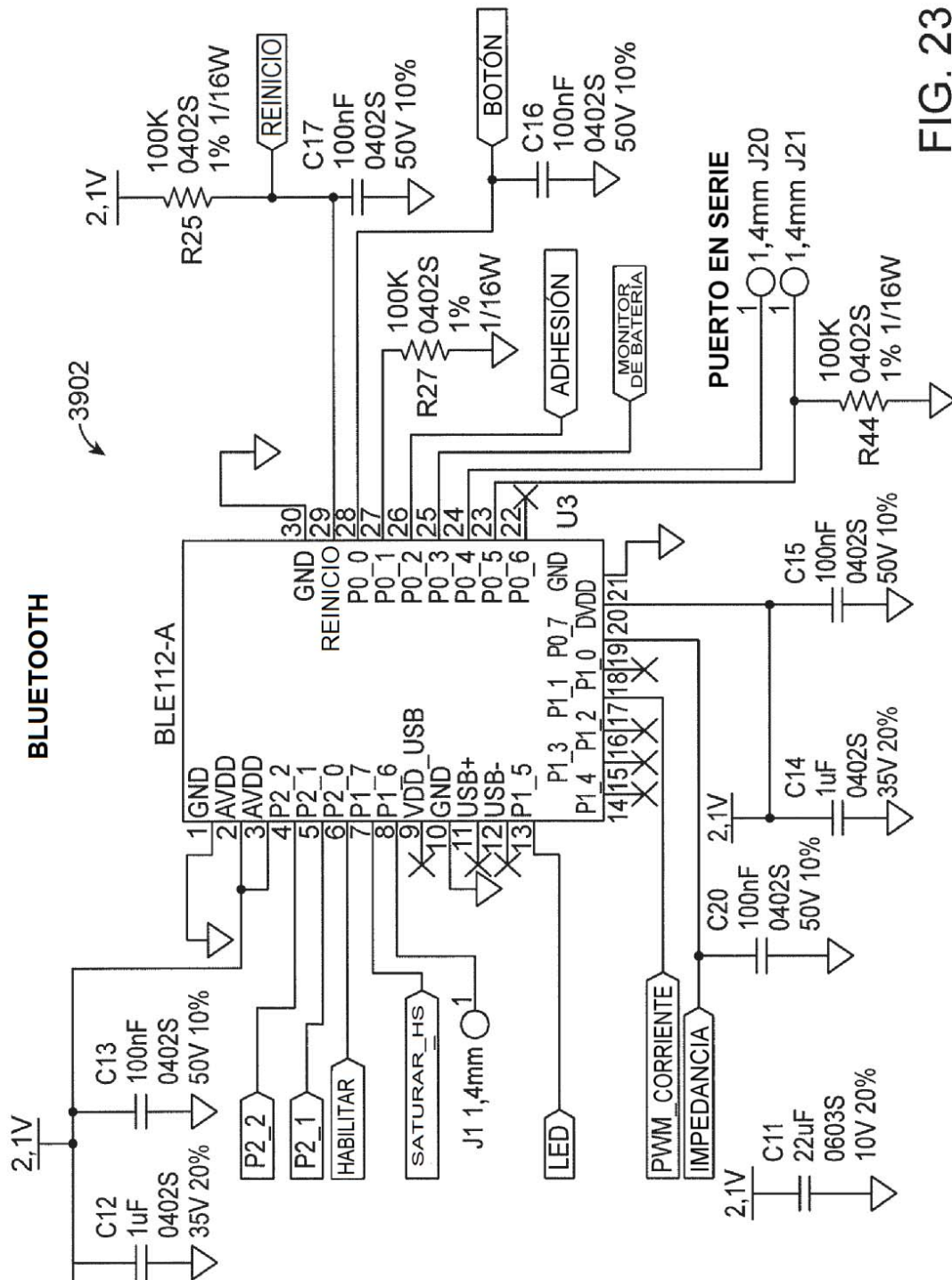


FIG. 23

INTERRUPTOR DE POTENCIA INTELIGENTE

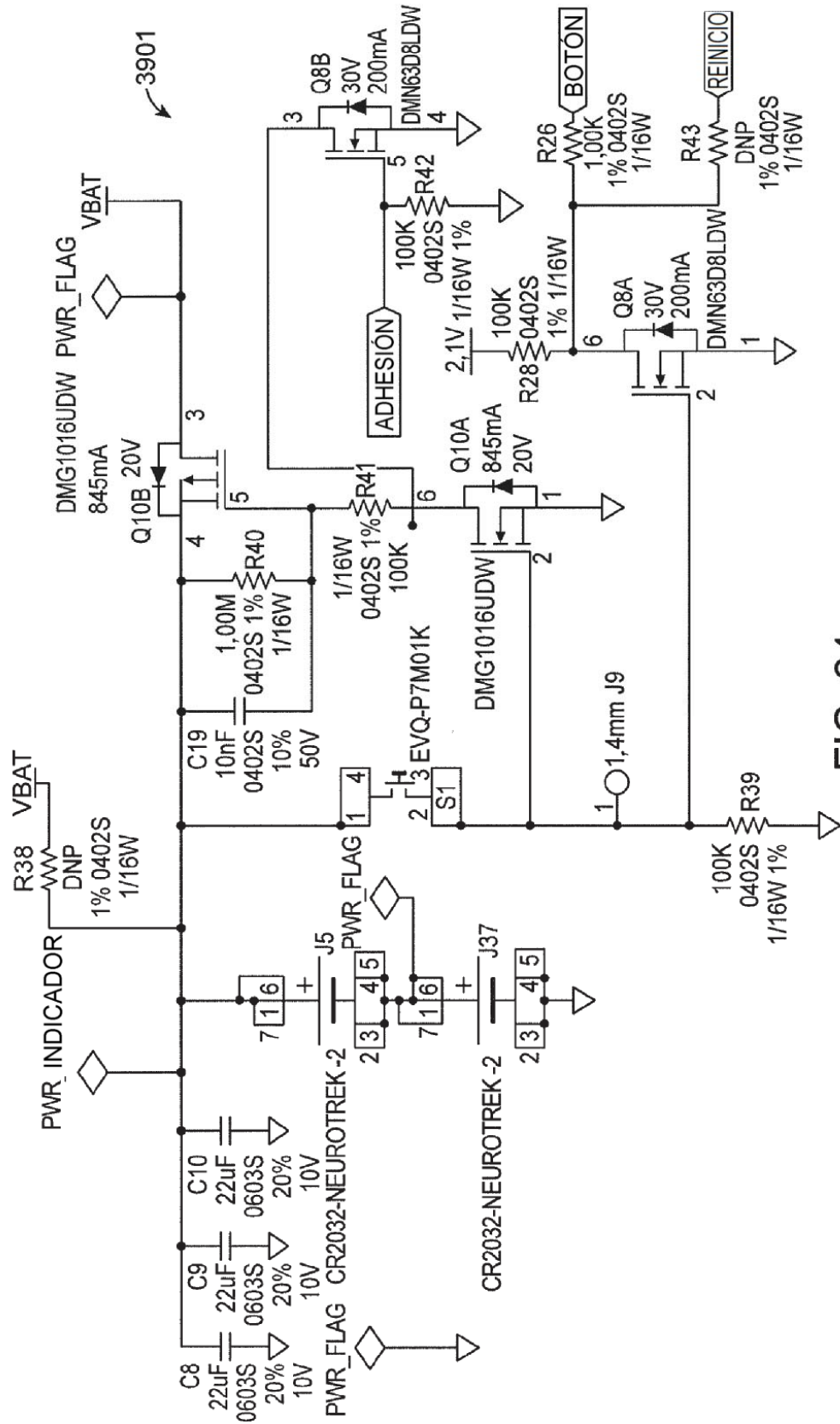


FIG. 24

FUENTES DE CORRIENTE

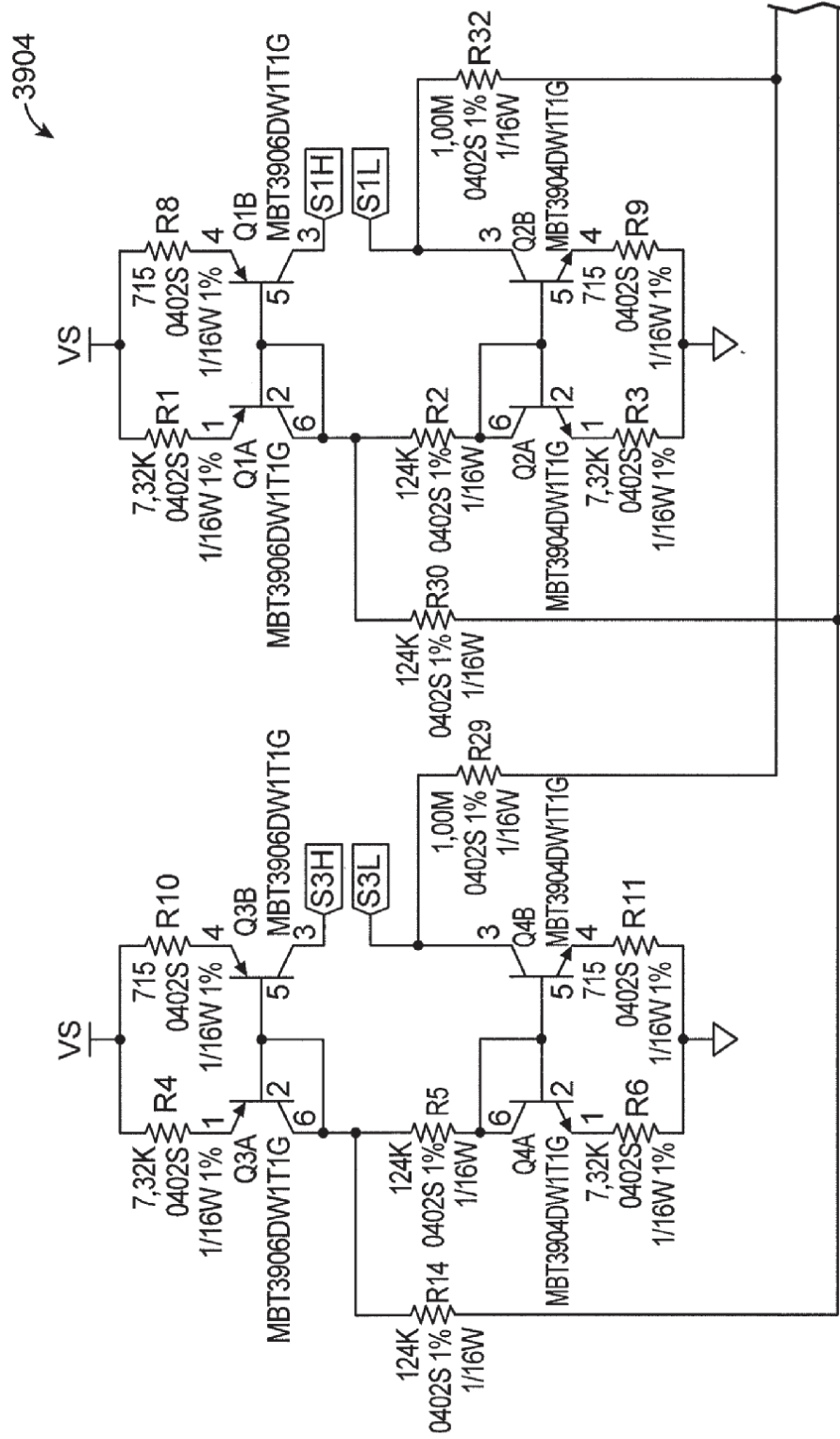


FIG. 25

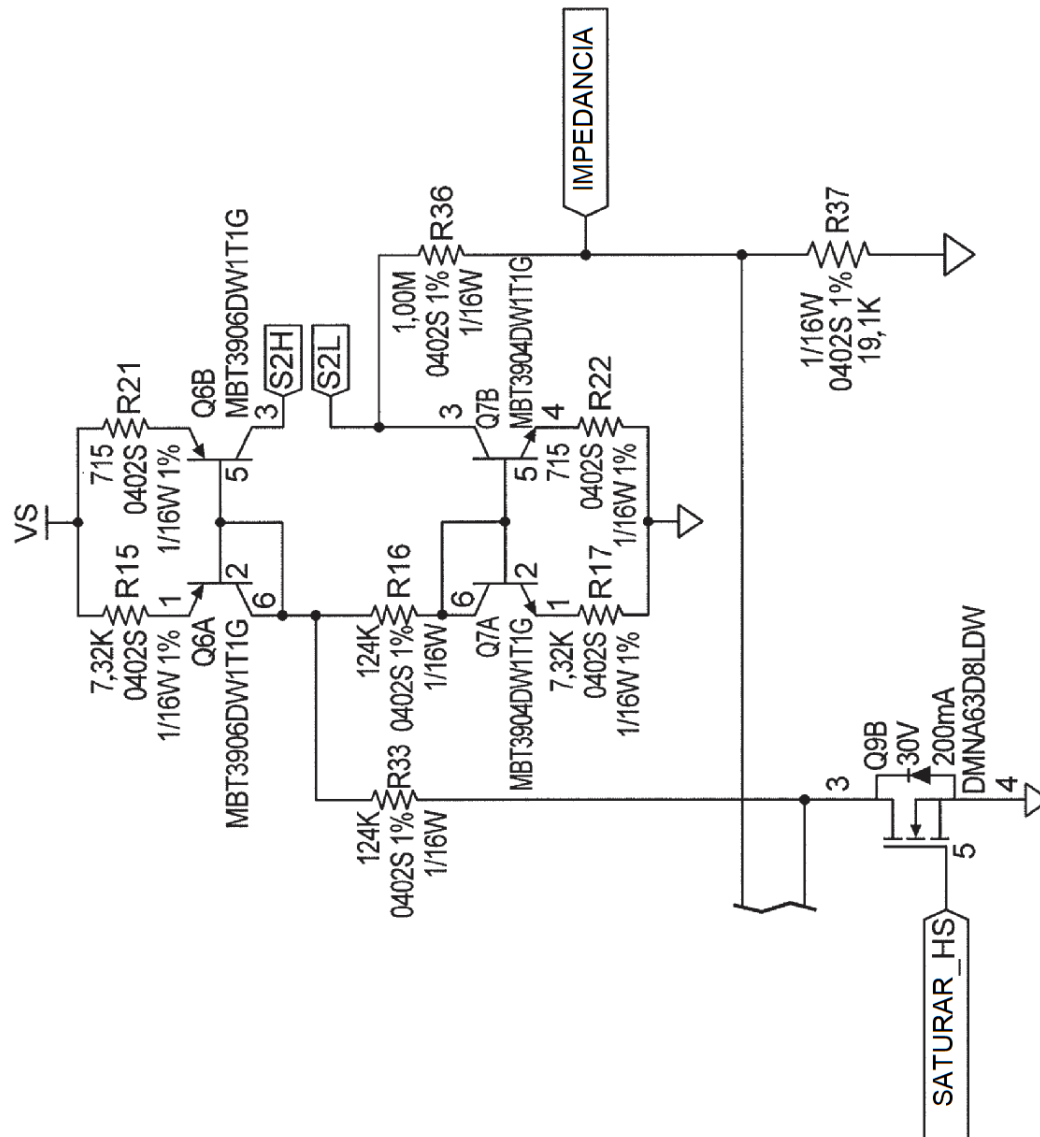


FIG. 25 (Continuación)

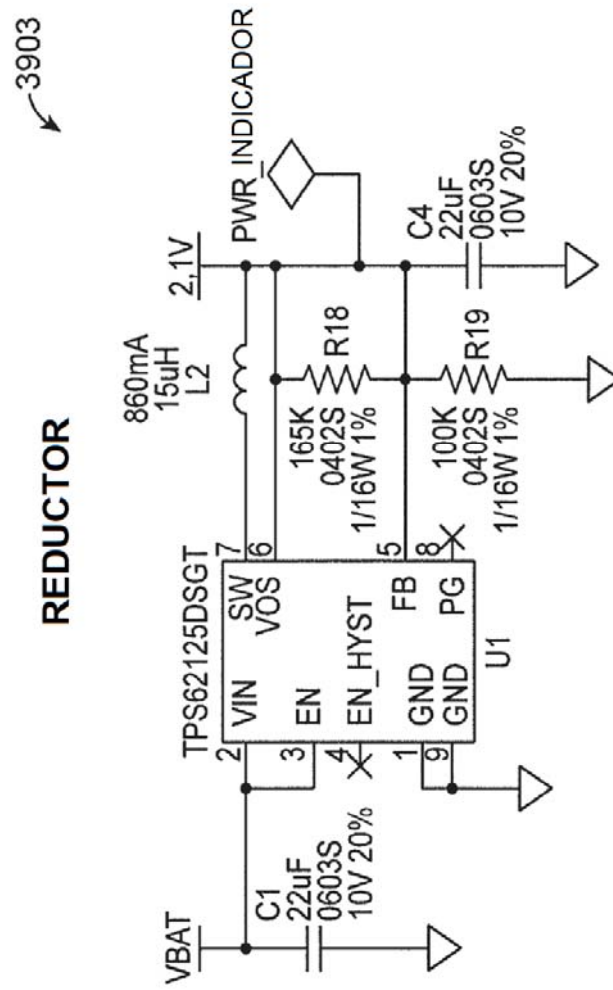


FIG. 26

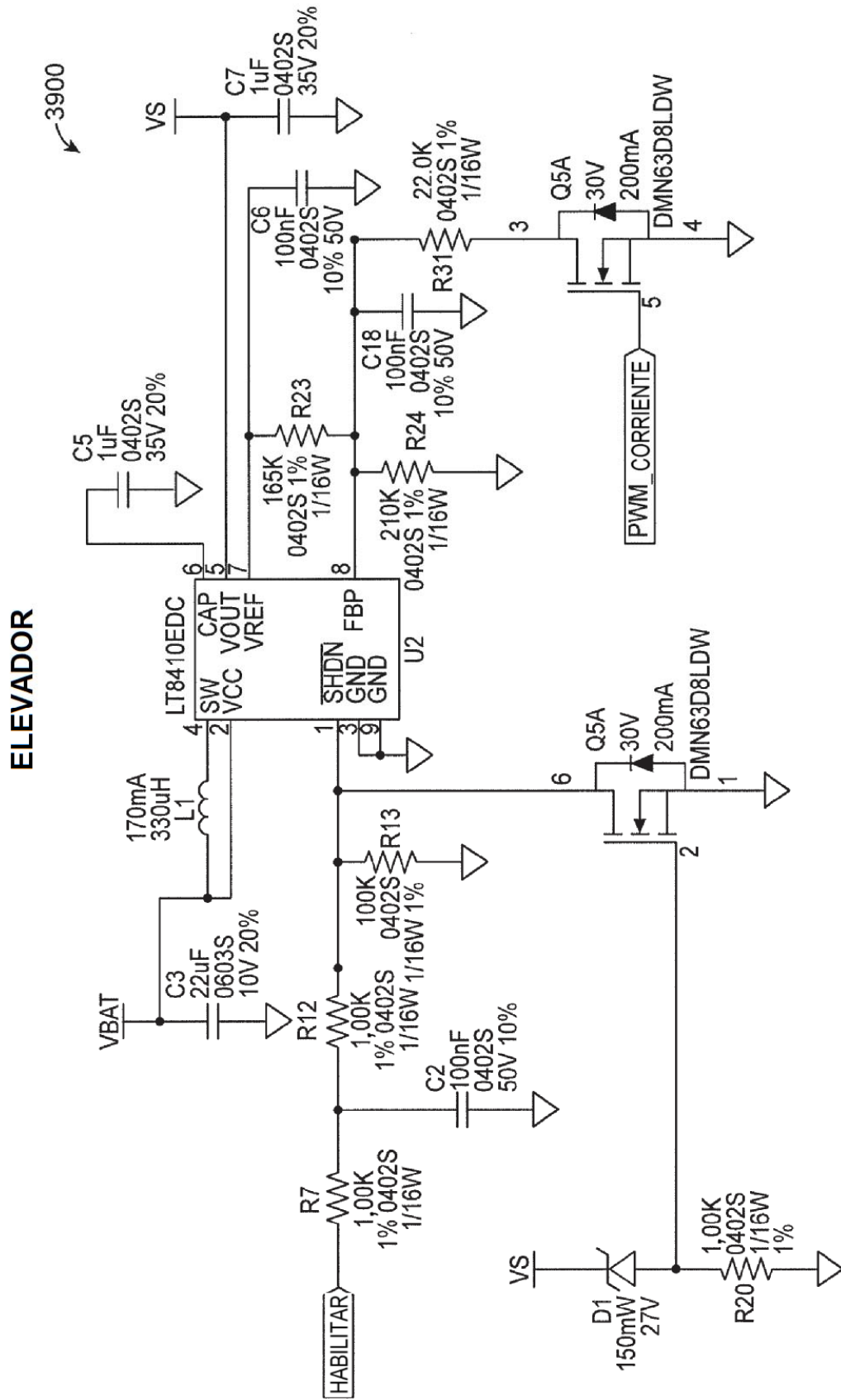


FIG. 27