

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 761 813**

51 Int. Cl.:

A61N 7/00 (2006.01)

A61H 15/00 (2006.01)

A61N 1/18 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.12.2011 PCT/IL2011/050072**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2012 WO12085920**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2011 E 11815729 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2019 EP 2654896**

54 Título: **Tratamiento de úlceras cutáneas**

30 Prioridad:

22.12.2010 US 201061425807 P

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

21.05.2020

73 Titular/es:

**BRH MEDICAL LTD. (100.0%)
Technological Gardens Malcha Building A, 1st
Floor
96951 Jerusalem, IL**

72 Inventor/es:

FEFERBERG, ILAN

74 Agente/Representante:

GARCÍA GONZÁLEZ, Sergio

ES 2 761 813 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

Tratamiento de úlceras cutáneas

5 **Campo de la técnica divulgada**

La técnica divulgada se refiere a sistemas para tratar úlceras cutáneas, particularmente úlceras diabéticas severas.

10 **Antecedentes de la técnica divulgada**

10 La Diabetes Mellitus, normalmente denominada simplemente "diabetes", es una enfermedad común que afecta a numerosas personas en todo el mundo. Una complicación asociada con la diabetes es la aparición de úlceras cutáneas o llagas, que normalmente ocurren en los pies o las piernas. Las úlceras diabéticas a menudo se inician como ampollas o lesiones, que se convierten en inflamación, decoloración y fisuras del tejido exterior de la piel. Una úlcera diabética puede progresar hacia la necrosis de las capas más profundas de la piel, que en casos severos puede extenderse al músculo e incluso a la pérdida del hueso y eventualmente puede necesitar amputación. Las úlceras diabéticas generalmente ocurren como resultado de bloqueos arteriales y daño a los nervios periféricos (neuropatía). Otro tipo de úlceras cutáneas son las "úlceras de decúbito", también conocidas como "escaras" o "llagas por presión", que se desarrollan como resultado de la presión prolongada que se aplica contra una región del cuerpo que provoca que se corte la circulación e impide el suministro sanguíneo adecuado al tejido de la piel, debido frecuentemente a estar sentado o acostado durante demasiado tiempo en la misma posición. Las úlceras de decúbito son un problema común para los residentes de hogares de ancianos y otros pacientes postrados en cama, ya que necesitan cambiar de posición a intervalos regulares para garantizar la circulación sanguínea adecuada en las regiones del cuerpo presionadas.

25 Las heridas y las úlceras cutáneas, tales como las llagas diabéticas y las úlceras de decúbito, pueden ser extremadamente dolorosas y, usualmente, degradan severamente la calidad de vida del individuo afectado. Además, tales úlceras cutáneas tienden a ser difíciles de tratar. En muchos casos, el cuerpo aparentemente no puede recuperarse de estas heridas por sí solo. Se conocen varios procedimientos de tratamiento en la técnica, sin embargo, estos tratamientos tienden a ser difíciles, largos, costosos y no siempre efectivos.

30 La solicitud de patente de los Estados Unidos Número 2010/0049262, de Puchek, titulado "procedimiento para tratar una úlcera diabética grave", divulga un procedimiento diseñado específicamente para tratar una úlcera diabética grave que penetra la capa de grasa subcutánea de un paciente diabético. El procedimiento comprende los pasos de: administrar una sesión de tratamiento que comprende al menos tres aplicaciones de campos electromagnéticos pulsados (PEMF), las aplicaciones PEMF 1, 2 y 3, y al menos dos aplicaciones de terapia de compresión intermitente (ICT). La aplicación PEMF y la configuración de la terapia de ICT abordan factores específicos que son necesarios para inducir la cicatrización de la úlcera diabética e impedir la amputación. Puede aplicarse un apósito que tenga una composición antiinfecciosa de plata y/o miel en el área de la úlcera para inhibir el crecimiento microbiano. Puede aplicarse ultrasonido al área de la úlcera durante un tiempo suficiente para inhibir el crecimiento microbiano.

40 La solicitud de patente PCT Número WO2008/002773 de Babaev, titulado "Dispositivo y procedimiento de cuidado de heridas por ultrasonido", divulga un procedimiento de dispositivo de ultrasonido para tratar heridas. El dispositivo de cuidado de heridas por ultrasonido comprende un generador, un transductor de ultrasonido, una bocina de ultrasonido y una cámara de cavitación. El dispositivo puede comprender además un medio de acoplamiento, fluido, no atomizado. El ultrasonido que ingresa a la cámara de cavitación induce cavitaciones dentro del medio de acoplamiento, proporcionando beneficios terapéuticos para la herida que está tratándose. El ultrasonido que ingresa a la cámara de cavitación también se transmite a través del medio de acoplamiento a la herida, proporcionando beneficios terapéuticos directos a la herida.

50 La publicación WO 2004/080147 divulga un sistema para el tratamiento de la piel que combina la terapia de ultrasonido con estimulación eléctrica y masaje. Se utiliza una cámara para filmar el proceso de tratamiento.

Sumario de la técnica divulgada

55 De acuerdo con un aspecto de la técnica divulgada, se proporciona de ese modo un sistema para facilitar la cicatrización de una úlcera cutánea en una región de tratamiento de un cuerpo. El sistema incluye un aparato de medición, un aparato de ultrasonido, un aparato de estimulación eléctrica, un dispositivo de masaje y un procesador. El aparato de medición mide el tamaño de la úlcera cutánea. El aparato de medición incluye una cámara, una regla de medición de referencia y un procesador. La cámara toma imágenes de la úlcera cutánea. La regla de medición de referencia se posiciona adyacente a la úlcera cutánea mientras la cámara toma imágenes de la úlcera cutánea. El procesador del aparato de medición calcula al menos una medición del área de superficie de una región asociada con la úlcera cutánea, en base a una escala de referencia comparativa que se establece utilizando la regla de medición de referencia. El aparato de ultrasonido transmite ondas de ultrasonido a la región de tratamiento a una frecuencia de operación entre 1 y 3 MHz y a una intensidad de operación entre 1.5 y 2.1 W/cm². El aparato de estimulación eléctrica aplica estimulación eléctrica interferencial a la región de tratamiento a través de electrodos unidos al cuerpo cerca de la úlcera cutánea, la estimulación eléctrica interferencial de forma simultánea con la transmisión de ondas de ultrasonido.

El dispositivo de masaje masajea la región de tratamiento de forma simultánea con la transmisión de ondas de ultrasonido y la aplicación de estimulación eléctrica interferencial. El procesador del sistema controla y gestiona las operaciones del aparato de estimulación eléctrica, el dispositivo de masaje y el aparato de ultrasonido. La intensidad de operación de las ondas de ultrasonido puede variarse durante una sesión de tratamiento. La frecuencia de operación de la estimulación eléctrica interferencial está entre 5 Hz y 150 Hz. La intensidad de operación de la estimulación eléctrica interferencial puede variarse durante una sesión de tratamiento. La frecuencia de operación de la estimulación eléctrica interferencial puede variarse de acuerdo con un patrón predeterminado, tal como: aplicar una primera frecuencia durante un período de tiempo fijo antes de cambiar a una segunda frecuencia; cambiando gradualmente las frecuencias de una primera frecuencia a una segunda frecuencia durante varias duraciones de tiempo; y aplicando intermitentemente frecuencias extremas dentro del rango de frecuencia.

Breve descripción de los dibujos

La técnica divulgada se entenderá y apreciará más completamente a partir de la siguiente descripción detallada, tomada junto con los dibujos en los que:

- la Figura 1 es un diagrama de bloques de un sistema para facilitar la cicatrización de una úlcera cutánea, que se construye y opera de acuerdo con una realización de la técnica divulgada;
- la Figura 2 es una ilustración esquemática del sistema de la Figura 1 que trata una región del cuerpo de un paciente, de acuerdo con una realización de la técnica divulgada;
- la Figura 3 es una ilustración esquemática de procesos físicos y biológicos que ocurren durante la aplicación de la técnica divulgada;
- la Figura 4A es un gráfico que representa una primera variación ejemplar de la frecuencia de ultrasonido en función del tiempo, de acuerdo con una realización de la técnica divulgada;
- la Figura 4B es un gráfico que representa una segunda variación ejemplar de la frecuencia de ultrasonido en función del tiempo, de acuerdo con una realización de la técnica divulgada;
- las Figuras 5A y 5B son ilustraciones gráficas tridimensionales que representan la transformación de los tejidos en forma de montaña resultante de la sinergia entre la estimulación eléctrica interferencial y las ondas de ultrasonido aplicadas a la región de tratamiento, de acuerdo con una realización de la técnica divulgada;
- la Figura 6 es una ilustración esquemática de un sistema de medición para medir con precisión el tamaño de la úlcera cutánea a tratarse, que se construye y opera de acuerdo con una realización de la técnica divulgada; y
- la Figura 7 es un diagrama de flujo de un procedimiento para facilitar la cicatrización de una úlcera cutánea, que opera de acuerdo con una realización de la técnica divulgada.

Descripción detallada de las realizaciones

La técnica divulgada supera las desventajas de la técnica anterior al proporcionar un nuevo sistema para facilitar la cicatrización de las úlceras cutáneas, particularmente las úlceras diabéticas y las úlceras de decúbito. El sistema incluye un aparato de ultrasonido que se configura para transmitir ondas de ultrasonido, en un rango de frecuencia y rango de intensidad particulares, hacia la región de tratamiento. La transmisión de ultrasonido induce la liberación de fluidos y productos de desecho en los tejidos subyacentes, y su posterior eliminación del sistema circulatorio, y mejora la microcirculación en la región de tratamiento. El sistema incluye además un aparato de estimulación eléctrica para proporcionar estimulación eléctrica interferencial a la región de tratamiento, de forma simultánea con la transmisión de ultrasonido. La estimulación eléctrica interferencial induce contracciones intermitentes del tejido muscular en la región de tratamiento, el cual aplica presión repetitiva contra los tejidos subyacentes y la vasculatura asociada desde debajo de la úlcera cutánea, promoviendo el flujo sanguíneo y una mejor circulación. También puede aplicarse un masaje externo en la región de tratamiento, tal como mediante el uso de un dispositivo de masaje o manipulación manual, para promover aún más el flujo sanguíneo y mejorar la operación circulatoria y linfática en la región. Puede ejercerse presión adicional masajeando o presionando el transductor de ultrasonido contra la región de tratamiento.

El término "úlcera cutánea", y cualquier variación del mismo, como se usa en la presente memoria, se refiere a cualquier tipo de llaga, herida, lesión y similares, en, al menos, una región de tejido de la piel de un cuerpo, y que puede extenderse además en el tejido subcutáneo. En consecuencia, la técnica divulgada puede aplicarse para tratar cualquier tipo o forma de úlceras cutáneas, de cualquier tamaño, forma o grado de gravedad.

El término "simultáneo", y cualquier variación del mismo, como se usa en la presente memoria, también abarca un período de tiempo anterior y un período de tiempo posterior a la duración considerada. En consecuencia, puede realizarse un primer procedimiento que se describe como realizado "de forma simultánea" a un segundo procedimiento, por ejemplo, inmediatamente antes, inmediatamente después y/o durante el segundo procedimiento.

Ahora se hace referencia a las Figuras 1 y 2. La Figura 1 es un diagrama de bloques de un sistema, generalmente referenciado 100, para facilitar la cicatrización de una úlcera cutánea, que se construye y opera de acuerdo con una realización de la técnica divulgada. La Figura 2 es una ilustración esquemática del sistema de la Figura 1 que trata una región del cuerpo de un paciente, de acuerdo con una realización de la técnica divulgada. El sistema 100 incluye un procesador 102, un aparato de ultrasonido 112, un aparato de estimulación eléctrica 108 y un dispositivo de masaje 110.

El procesador 102 se acopla con el aparato de estimulación eléctrica 108, con el dispositivo de masaje 110 y con el aparato de ultrasonido 112. El aparato de estimulación eléctrica 108 incluye electrodos 208. El aparato de ultrasonido 112 normalmente incluye una unidad generadora de señal (no se muestra) y un transductor de ultrasonido 212. El procesador 102 se opera para controlar y gestionar las operaciones del aparato de estimulación eléctrica 108, el dispositivo de masaje 110 y el aparato de ultrasonido 112. El procesador 102 puede incorporarse, parcial o totalmente, por cualquier forma de hardware, software o una combinación de los mismos, y puede incorporarse al menos parcialmente por un componente de hardware o software que se integre con cualquiera de estos: aparato de estimulación eléctrica 108, dispositivo de masaje 110 y aparato de ultrasonido 112.

Con referencia a la Figura 2, el sistema 100 se aplica a una región de tratamiento 230 en el cuerpo de un paciente, donde la región de tratamiento 230 incluye una úlcera cutánea 240 que requiere tratamiento. La úlcera cutánea 240 es, por ejemplo, una úlcera del pie diabético. La región de tratamiento 230 incluye una capa de tejido de piel 213 (es decir, epidermis, dermis e hipodermis), una capa de tejido graso 220 (es decir, grasa subcutánea) y una capa de tejido muscular 216. La úlcera cutánea 240 puede penetrar profundamente en la capa de tejido de piel 213 y la capa de tejido graso 220, e incluso puede extenderse a la capa de tejido muscular 216 en circunstancias severas.

Los electrodos 208 se posicionan sobre el paciente en la región de tratamiento 230 cerca de la úlcera cutánea 240. El aparato de estimulación 108 aplica estimulación eléctrica interferencial a la región de tratamiento 230 a través de los electrodos 208. La estimulación eléctrica alcanza el tejido muscular 216 y produce una presión o acción de exprimir desde debajo de la úlcera cutánea 240 mientras estimula la circulación sanguínea en el área, lo que sirve para promover el proceso de cicatrización de la úlcera cutánea 240. Los electrodos 208 pueden adherirse o, de otro modo, posicionarse directamente sobre la capa de piel 213, de manera tal que los electrodos 208 permanezcan estacionarios durante el tratamiento. Alternativamente, los electrodos 208 pueden integrarse con el transductor de ultrasonido 212 de manera tal que los electrodos 208 se muevan y se operen junto con el transductor 212.

El transductor de ultrasonido 212 transmite ondas de ultrasonido hacia la región de tratamiento 230. Opcionalmente, se aplica un gel 209 a la región de tratamiento para mejorar la penetración de las ondas de ultrasonido, tal como se explica mejor a continuación en la presente memoria. Las ondas de ultrasonido transmitidas penetran al menos la capa de tejido de piel 213 y la capa de tejido graso 220. La intensidad y/o frecuencia de las ondas de ultrasonido transmitidas pueden seleccionarse de modo que las ondas de ultrasonido se atenúen suficientemente mientras se propagan a través de la región de tratamiento 230, para impedir efectos adversos que podrían resultar si las ondas de ultrasonido alcanzan la capa de tejido muscular 216 (por ejemplo, causando una sensación dolorosa y/o dañando el tejido sano). Alternativamente, puede permitirse, sin embargo, que las ondas de ultrasonido penetren en la capa de tejido muscular 216. Una sección transversal típica de penetración efectiva de ultrasonido de acuerdo con la técnica divulgada se representa por líneas perforadas 222. En general, las ondas de ultrasonido transmitidas funcionan para estimular suficientemente la circulación sanguínea en las capas de tejido de la región de tratamiento 130, promoviendo así la cicatrización de la úlcera cutánea 240. El transductor de ultrasonido 212 se opera preferiblemente para masajear o presionar contra la piel en la región de tratamiento 230 durante el funcionamiento del aparato de ultrasonido 112. El dispositivo de masaje 110 masajea la región de tratamiento 230, preferiblemente, de forma simultánea con la estimulación eléctrica y la transmisión de ultrasonidos.

Ahora se hace referencia a la Figura 3, que es una ilustración esquemática de los procesos físicos y biológicos que ocurren durante la aplicación de la técnica divulgada. El transductor de ultrasonido 212 transmite ondas de ultrasonido 302 hacia la región de tratamiento 230. Las ondas de ultrasonido son ondas de sonido de muy alta frecuencia (es decir, por encima de 20 KHz aproximadamente) que crean cambios en la densidad y la presión del medio a través del cual se propagan las ondas. Las ondas de ultrasonido son ondas longitudinales formadas por regiones de alta presión ("compresión") y regiones de baja presión ("rarefacción"). Cuando una onda de ultrasonido golpea un material, las partículas de ese material comienzan a oscilar y generan calor gradualmente. Por lo tanto, la energía cinética de la onda de ultrasonido se transfiere a energía térmica en el material que se impacta.

Un efecto de la transmisión de ultrasonido es mejorar la microcirculación (es decir, la circulación sanguínea a través de la red microvascular responsable de la distribución de sangre dentro de los tejidos) en la región de tratamiento. A medida que las ondas de ultrasonido 302 se propagan a través de la capa de tejido de piel 213 y la capa de tejido graso 220, la oscilación resultante y el ablandamiento de los tejidos generan calor y presión, lo que induce la liberación y posterior eliminación de fluidos y productos de desecho almacenados en el tejido, al tiempo que mejora el flujo sanguíneo y circulación en la región.

De acuerdo con la técnica divulgada, el transductor de ultrasonido 212 emite ondas de ultrasonido 302 a una frecuencia entre 1 y 4 MHz aproximadamente, y a intensidades que varían entre 0.5 y 3 W/cm² aproximadamente, preferiblemente entre 1.5 y 2.5 W/cm², más preferiblemente entre 1.8 y 2.25 W/cm², y aún más preferiblemente a 2 W/cm² aproximadamente. En estos rangos de operación, se conjetura que la mejora de la microcirculación tiene lugar en el tejido de piel y el tejido graso cerca de la región de tratamiento, mientras que los tejidos sanos más profundos, tales como los músculos, permanecen ilesos. La frecuencia o intensidad de operación del ultrasonido puede variarse en el transcurso de una sesión de tratamiento. La variación de la frecuencia de operación permite enfocar diferentes profundidades en la región de tratamiento 230. En particular, pueden usarse frecuencias más altas para alcanzar capas de tejido menos profundas (por ejemplo, tejido de piel), mientras que pueden usarse frecuencias más bajas para

alcanzar capas de tejido más profundas (por ejemplo, tejido graso). Cuando se varía la frecuencia con respecto a la profundidad de la región a la que se enfoca, se trata primero, preferiblemente, una primera profundidad por completo, seguido por el tratamiento de una segunda profundidad. La intensidad del ultrasonido puede variarse independientemente de la frecuencia del ultrasonido. Preferiblemente, la frecuencia de operación del transductor de ultrasonido 212 permanece entre 1 y 3 MHz, y la intensidad de operación del transductor de ultrasonido 212 permanece entre 1.5 y 2.1 W/cm². Pueden aplicarse diferentes combinaciones de frecuencia/intensidad (por ejemplo, alta frecuencia y alta intensidad, baja frecuencia y baja intensidad, alta frecuencia y baja intensidad, baja frecuencia y alta intensidad) para producir un efecto deseado y/o penetrar una profundidad deseada de la región de tratamiento.

El proveedor de tratamiento utiliza preferiblemente la retroalimentación del paciente mientras se lleva a cabo el tratamiento, y procede a ajustar el tratamiento si es necesario. Por ejemplo, las ondas de ultrasonido transmitidas se aplican a una intensidad específica hasta que el paciente experimente dolor o ya no pueda soportarlo. Si el/la paciente indica que está experimentando dolor o molestias, el proveedor del tratamiento puede reducir la intensidad del ultrasonido, repositionar el transductor de ultrasonido en una porción diferente de la región de tratamiento y/o cambiar la frecuencia del ultrasonido para alcanzar una profundidad diferente de la región de tratamiento.

Ahora se hace referencia a las Figuras 4A y 4B. La Figura 4A es un gráfico que representa una primera variación ejemplar de la frecuencia de ultrasonido en función del tiempo, de acuerdo con una realización de la técnica divulgada. La Figura 4B es un gráfico que representa una segunda variación ejemplar de la frecuencia de ultrasonido en función del tiempo, de acuerdo con una realización de la técnica divulgada. Con referencia a la Figura 4A, la frecuencia puede modificarse en el transcurso del tratamiento de 1 MHz a 3 MHz y nuevamente a 1 MHz, cíclicamente, a incrementos de 200 KHz que duran 5 segundos. Los incrementos pueden ser alternativamente períodos de tiempo más cortos o más largos, por ejemplo 3 segundos o 10 segundos, y alternativamente pueden ser frecuencias más grandes o más pequeñas, por ejemplo 100 KHz o 500 KHz. Con referencia a la Figura 4B, la frecuencia también puede alterarse rápidamente, de forma escalonada, entre 1 MHz y 3 MHz y nuevamente a 1 MHz, cíclicamente, donde se aplica una frecuencia particular durante 5 minutos. La duración de la frecuencia aplicada puede ser alternativamente un período de tiempo más corto o más largo, por ejemplo 3 minutos, 10 minutos o 20 minutos.

Con referencia de nuevo a las Figuras 1 y 2, el aparato de estimulación 108 aplica estimulación eléctrica interferencial a la región de tratamiento 230, induciendo contracciones intermitentes de la capa de tejido muscular 216. Los electrodos 208 se unen a la capa de tejido de piel 213 con la ayuda de medios de fijación, tales como parches adhesivos, al principio y al final de las fibras musculares que cruzan la región de tratamiento 230. Normalmente, se emplean al menos dos pares de electrodos 208 para generar frecuencias de latido interferenciales, como se discutirá más adelante en la presente memoria. La corriente interferencial se aplica a la región de tratamiento 230 a través de electrodos 208 a frecuencias que van desde 5 a 150 Hz de frecuencia de latido resultante, que estimula las contracciones intermitentes del tejido muscular. Estas contracciones crean una tensión del tejido muscular contra la capa de tejido graso 220 y la capa de tejido de piel 213 alrededor de la úlcera cutánea 240, proporcionando una fuerza opuesta contra el tejido superficial tratado. El movimiento rápido de contracción-relajación de los músculos (representado por las flechas de presión 309 en la Figura 3) aplica presión repetitiva contra el tejido de piel 213 y el tejido graso 220 y la vasculatura asociada, promoviendo el flujo sanguíneo y una mejor circulación desde debajo de la úlcera cutánea 240. La estimulación eléctrica interferencial se aplica, preferiblemente, de forma simultánea con la transmisión de ondas de ultrasonido por el aparato de ultrasonido 112, aumentando de este modo la mejora a la circulación que induce el ultrasonido. Se cree que se prefiere una aplicación periódica de pulsos de presión con intervalos de alivio alternos a una aplicación de presión constante con respecto a la durabilidad de los tejidos orgánicos vivos, especialmente en circunstancias de fuerza que acompañan a un tratamiento agresivo. Por consiguiente, se ha encontrado que la estimulación eléctrica interferencial es efectiva durante al menos media hora después de un tratamiento de ultrasonido intensivo, de acuerdo con la técnica divulgada.

Los parámetros de operación de la estimulación eléctrica interferencial (por ejemplo, intensidad, frecuencia, duración del pulso) pueden variarse a lo largo de una sesión de tratamiento, tales como en respuesta a la retroalimentación clínica (por ejemplo, una indicación de dolor o molestia) del paciente. La intensidad de operación de la estimulación eléctrica está preferiblemente entre 5 y 90 mA. La estimulación eléctrica interferencial puede realizarse utilizando: técnicas de estimulación de frecuencia media, vectorial interferencial (4 polos), premodulada, bifásica, isoplanar interferencial (4 polos), o combinaciones de las mismas, como se conoce en la técnica. La técnica interferencial utiliza dos corrientes alternas que se originan en canales diferentes, cada una con frecuencias portadoras ligeramente diferentes. Las corrientes coinciden en la región de tratamiento 230 y crean interferencia (constructiva o destructiva), produciendo una frecuencia de latido resultante igual a la diferencia entre las frecuencias reales proporcionadas por cada par de electrodos. Por ejemplo, una frecuencia de 100 Hz se produce por 3.900 Hz en un par de electrodos y 4.000 Hz en el otro par de electrodos. Por consiguiente, la onda resultante es una onda portadora de 3.900 a 4.000 Hz modulada a una frecuencia de amplitud envolvente de 100 Hz. La frecuencia portadora dominante depende de las ubicaciones geométricas de los electrodos. La estimulación interferencial se administra casi exclusivamente utilizando una técnica cuadripolar, en la que cuatro almohadillas independientes se disponen de tal manera que se logre el efecto deseado. Normalmente, dos pares de electrodos se posicionan alrededor de la región de tratamiento, con cada par perpendicular al otro. Alternativamente, puede utilizarse la colocación de electrodos bipolares, en los que la interferencia se produce dentro del generador eléctrico en lugar de dentro de los tejidos, por lo que requiere solo un par de electrodos. La técnica premodulada implica superponer una señal con la frecuencia efectiva en una onda portadora transmitida continuamente,

por ejemplo, una onda portadora de 4.000 Hz modulada a una frecuencia de amplitud envolvente de 100 Hz. Se hace notar que pueden usarse múltiples técnicas de estimulación eléctrica, en diversas combinaciones, en varios órdenes, y con diversas duraciones de intermedio (entre diferentes técnicas de estimulación eléctrica), de acuerdo con la técnica divulgada. Por ejemplo, la estimulación eléctrica puede incluir la aplicación de una técnica vectorial IF inicialmente durante 10 minutos, luego cambiar a una técnica interferencial durante 5 minutos, luego cambiar a una técnica premodulada durante 5 minutos adicionales, luego cambiar a una técnica bifásica durante otros 10 minutos, luego volver a realizar este proceso nuevamente. Según otro ejemplo, la estimulación eléctrica puede incluir aplicar una técnica interferencial primero durante 8 minutos, luego aplicar una técnica vectorial IF durante 2 o 3 minutos, luego cambiar a la técnica premodulada durante 6 minutos, luego a la técnica bifásica durante 7 minutos, luego cambiar a la estimulación MF durante 5 o 10 minutos y luego volver a realizar este proceso nuevamente. Se descubrió que son preferibles las técnicas interferenciales, isoplanar IF, vectorial IF y premoduladas, siendo la técnica vectorial IF la más efectiva en términos de estimular las contracciones musculares para aplicar presión contra los tejidos y promover el flujo sanguíneo en la región de tratamiento 230. Mientras se aplica cada técnica de estimulación eléctrica interferencial, la frecuencia de la onda portadora se cambia (salta), preferiblemente, al menos una vez, evitando así que el cuerpo se adapte a la estimulación eléctrica que se aplica (y consecuentemente deje de reaccionar con contracciones musculares intermitentes), y evita la necesidad de aumentar la intensidad de operación. Por ejemplo, mientras se aplica cada técnica de estimulación eléctrica interferencial, la onda portadora puede saltar de una onda portadora de 4.000 Hz a una onda portadora de 2.400 a 2.500 Hz. Del mismo modo, la frecuencia de la envolvente o latido (cuando corresponde) se cambia gradualmente o se salta entre las frecuencias seleccionadas.

Durante la sesión de tratamiento inicial, es preferible utilizar intensidades de corriente bajas en el rango de 3 a 5 mA aproximadamente, ya que una intensidad de corriente mayor puede agitar o alarmar a un paciente inexperto. En tratamientos más avanzados, es posible aplicar las intensidades de corriente mayores más efectivas en el rango de 5 a 90 mA aproximadamente. El proveedor de tratamiento puede utilizar la retroalimentación del paciente para adaptar la intensidad de operación según sea necesario. Las frecuencias efectivas están entre 5 y 150 Hz aproximadamente. Se hace notar que las contracciones musculares intermitentes pueden no ocurrir cuando se aplica estimulación eléctrica interferencial a frecuencias de operación por encima de cierto nivel (por ejemplo, aproximadamente 250 Hz). A frecuencias más altas, las vibraciones son tan frecuentes que los músculos pueden permanecer constantemente tensos, mientras que a frecuencias más bajas las vibraciones son más lentas pero mucho más fuertes. Dado que el músculo se adapta a una frecuencia específica, es aconsejable alterar la frecuencia de operación de la estimulación eléctrica durante toda la sesión de tratamiento e incluso durante la aplicación de una técnica de estimulación particular. La frecuencia de operación puede modificarse de forma arbitraria, o de acuerdo con un patrón predeterminado, tales como: (1) aplicar una primera frecuencia durante un período de tiempo fijo antes de cambiar a una segunda frecuencia; (2) cambiar gradualmente las frecuencias de una primera frecuencia a una segunda frecuencia, tales como cambiar de 5 Hz a 150 Hz y viceversa (por ejemplo, en un ciclo sinusoidal); (3) similar al patrón (2), pero que permanece por más tiempo (como 1 segundo) en los niveles extremos; (4) aplicando solo las frecuencias extremas de forma intermitente. También pueden emplearse otros patrones para alterar la frecuencia de operación.

Varios parámetros de operación de la estimulación eléctrica interferencial son ajustables, tales como: los parámetros de frecuencia, frecuencia de amplitud modulada, espectro, rotación, emisión y pausa. El parámetro "frecuencia" permite establecer la frecuencia de operación entre dos valores disponibles (por ejemplo, 2.500 Hz o 4.800 Hz) para cada corriente alterna. La selección del valor de frecuencia es crucial, ya que la corriente interferencial penetra más fácilmente a una frecuencia de corriente más alta. La "frecuencia de amplitud modulada (AMF)" puede elegirse de manera tal que el valor básico de la modulación de baja frecuencia pueda establecerse según sea necesario. Por ejemplo, el parámetro AMF puede establecerse a 100 Hz, pero puede ajustarse de 1 Hz a 100 Hz, con intervalos de escalón de 1 Hz. El parámetro "espectro" puede utilizarse para ajustar el valor de AMF y es ajustable de 0 a 100 Hz, con intervalos de escalón de 1 Hz. Por ejemplo, en una configuración de 100 Hz de AMF y 50 Hz de espectro, la AMF aumentará en el tejido de 100 Hz a 150 Hz y volverá nuevamente a 100 Hz. El parámetro del espectro se utiliza para evitar los síntomas de adaptación. Para la técnica vectorial interferencial, se emplea una corriente interferencial cuádrupolar, pero la dirección de la estimulación es la misma que en la técnica bipolar. Por lo tanto, en un momento determinado, la corriente se activa solo con dos electrodos diagonales. Por lo tanto, la estimulación del tejido gira automáticamente entre los electrodos. El parámetro "rotación" puede utilizarse para ajustar manualmente la velocidad de rotación del vector. Al parámetro de rotación generalmente se le asigna un valor arbitrario entre 1 y 100. El parámetro "emisión" permite el ajuste de la longitud de la estimulación. El parámetro "pausa" permite pausar la estimulación si es necesario.

Si la frecuencia o intensidad de la estimulación eléctrica interferencial varía rápidamente, entonces la frecuencia de la transmisión del ultrasonido varía preferiblemente con lentitud. Por el contrario, si la frecuencia o intensidad de la estimulación eléctrica interferencial varía lentamente, entonces la frecuencia de la transmisión del ultrasonido varía preferiblemente con rapidez. En otras palabras, se sugiere que la tasa de variación de los parámetros relacionados con la estimulación eléctrica interferencial sea inversamente proporcional a la tasa de variación de los parámetros relacionados con la transmisión del ultrasonido.

Ahora se hace referencia a las Figuras 5A y 5B, que son ilustraciones gráficas tridimensionales que representan la transformación de los tejidos en forma de montaña como resultado de la sinergia entre la estimulación eléctrica interferencial y las ondas de ultrasonido aplicadas a la región de tratamiento. Las ilustraciones de las Figuras 5A y 5B se

proporcionan como ejemplos de dos estados estacionarios entre los cuales transita el tejido corporal afectado. Estas morfologías y transiciones resultan de gradientes diferenciales de intensidad que ocurren a través de la sinergia entre la estimulación eléctrica interferencial modificada y las ondas de ultrasonido transmitidas. Cuando esta sinergia se aplica debajo y alrededor de la región de tratamiento, proporciona estimulación física y térmica con una mejora a la microcirculación cerca de la úlcera cutánea, lo que ayuda significativamente al cuerpo a cicatrizar la úlcera cutánea.

Ahora se hace referencia a la Figura 6, que es una ilustración esquemática de un sistema de medición, generalmente referenciado 600, para medir con precisión el tamaño de la úlcera cutánea a tratar, que se construye y opera de acuerdo con una realización de la técnica divulgada. El sistema de medición 600 incluye una cámara 601, una regla de medición de referencia 620 y un procesador 622. La úlcera cutánea 644 incluye un lecho de úlcera cutánea 640 y una región periférica de úlcera cutánea 642. Antes de comenzar una sesión de tratamiento según la técnica divulgada, se recomienda obtener una medición precisa de la úlcera cutánea 644. La medición se compara posteriormente con mediciones similares después de sucesivas sesiones de tratamiento, con el fin de medir cuantitativamente la progresión de la cicatrización de la úlcera cutánea 644. Una medición simple de la longitud o el ancho de la úlcera cutánea 644 es insuficiente, porque las úlceras cutáneas generalmente no son uniformes y no cicatrizan de forma uniforme. Una medición más precisa del progreso de cicatrización de la úlcera cutánea 644 implica medir las áreas de superficie respectivas del lecho de la úlcera cutánea 640 y la región periférica de la úlcera cutánea 642. La regla de medición de referencia 620 se posiciona adyacente a la úlcera cutánea 644, y se obtiene una imagen de la úlcera cutánea 644 utilizando la cámara 601. La regla de medición de referencia 620 incluye marcas de medición. Un procesador (no se muestra) recibe la imagen y asigna una escala pixelada a la distancia entre las marcas de medición en la regla de medición de referencia 620. Una vez que se establece la escala, el procesador analiza el color del lecho de la úlcera cutánea 640 y la región periférica de la úlcera cutánea 642, y calcula una medición precisa para las áreas de superficie respectivas contando el número de píxeles o cada color y mapeando los píxeles al tamaño del píxel en escala. De esta forma, las imágenes del lecho de la úlcera cutánea 640 y la región periférica de la úlcera cutánea 642 pueden compararse con las imágenes anteriores, para permitir una determinación cuantitativa precisa del progreso de cicatrización de la úlcera cutánea 644, independientemente del tipo exacto o desarrollo de la úlcera cutánea.

Con referencia de nuevo a las Figuras 1 y 2, durante una sesión de tratamiento de acuerdo con la técnica divulgada, el proveedor de tratamiento mueve lenta, gradual y suavemente el transductor de ultrasonido 212 sobre la región de tratamiento 230, mientras que, preferiblemente, ejecuta suavemente pequeños movimientos circulares de masaje con el transductor 212. Se observa que la acción del proveedor de tratamiento puede automatizarse, tal como mediante el uso de un robot o una máquina. El transductor de ultrasonido 212 se aplica enérgicamente pero con cuidado, a la región de tratamiento 230 para generar una presión sustancial. Se hace notar que es importante ser amable y atento a cualquier dolor o molestia que experimente el paciente, ya que la región de tratamiento 230 puede ser muy sensible. El proveedor del tratamiento puede proporcionar opcionalmente sedantes locales o sistémicos, para aliviar el dolor del paciente. El transductor de ultrasonido 212 se diseña preferiblemente para permitir una acción de masaje enérgica y la penetración de las ondas de ultrasonido 302 dentro del tejido subyacente en la región de tratamiento 230. Preferiblemente, la acción de masaje y la presión enérgica que se aplica a la región de tratamiento 230 por el transductor de ultrasonido 212 se intercala con interrupciones periódicas. El transductor de ultrasonido 212 puede inclinarse en diferentes direcciones (por ejemplo, izquierda, derecha, adelante y atrás) durante el curso del masaje. Esto se logra al inclinar y mover la muñeca en diferentes direcciones de forma repetitiva, por ejemplo, izquierda-derecha-izquierda, adelante-atrás-adelante e izquierda-adelante-derecha-atrás (es decir, un movimiento circular utilizando la muñeca a diferencia de un movimiento circular utilizando el brazo). De esta forma, las ondas de ultrasonido 302 penetran más profundamente en la región de tratamiento 230, a medida que la inclinación hace que el área de superficie de la cabeza del transductor de ultrasonido 212 en contacto con la piel sea más pequeña. El movimiento de masajear, junto con la presión que se aplica a la región de tratamiento 230 por la cabeza del transductor 210, presiona y aprieta contra la vasculatura en los tejidos subyacentes. Por ejemplo, pequeños movimientos circulares de masaje pueden intercalarse con movimientos de masaje de inclinación izquierda-derecha-izquierda, o cualquier combinación de las técnicas de masaje mencionadas anteriormente, u otras técnicas de masaje que se conocen en la técnica. Se hace notar que la acción de masajear o el esfuerzo de presión del transductor de ultrasonido de acuerdo con la técnica divulgada se desvía de la práctica general de la transmisión de ultrasonido para aplicaciones médicas, lo que desalienta cualquier contacto enérgico entre el transductor de ultrasonido y la piel.

Una medida adicional para ejercer presión sobre la región de tratamiento es a través de un masaje externo manual y/o mecánico, tal como mediante el uso del dispositivo de masaje 110. Un tipo de masaje práctico y simple es el simple masaje con las manos desnudas de una persona tratante. Sin embargo, también pueden aplicarse varios tipos de procedimientos o equipos de masaje. Con referencia a la Figura 3, el masaje aplica presión (como se representa con las flechas 314) contra la región de tratamiento 230, apretando así la superficie de la piel y promoviendo el flujo sanguíneo al área y mejorando la circulación y la red linfática. Preferiblemente, la acción de masaje se aplica al área exacta de la región de tratamiento 230 sobre la cual se dirigen las ondas de ultrasonido 320, de forma simultánea a la transmisión de ultrasonido. El masaje puede aplicarse de manera efectiva durante la transmisión del ultrasonido o durante un tiempo posterior.

Según otro aspecto de la técnica divulgada, un gel 209 se frota sobre la capa de piel 213 en la región de tratamiento 230 antes de la transmisión de ultrasonidos. El gel 209 es preferiblemente a base de agua, para ajustarse al medio conductor de ultrasonido. Los geles preferibles pueden incluir ingredientes tales como: ácidos hidroxilos, extractos de

plantas, proteínas de trigo, aceite de macadamia, manzanilla, zinc, ácido salicílico y cafeína. El gel 209 tiene varios propósitos. En primer lugar, el gel 209 conduce efectivamente las ondas de ultrasonido 302 entre el transductor de ultrasonido 212 y los tejidos en la región de tratamiento 230. El gel 209 también se diseña para proporcionar una penetración suave de las ondas de ultrasonido 302 a los tejidos subyacentes. En adición, el gel 209 lubrica la piel e impide la fricción y los rasguños en la piel, especialmente en circunstancias en las que la cabeza del transductor de ultrasonido 212 se presiona o da masaje enérgicamente contra la región de tratamiento 330. Además, los medicamentos, los ingredientes activos y los antisépticos, si se agregan al gel 209, se absorben y/o desinfectan la capa de epidermis (del tejido de piel 213) de manera más efectiva debido a las ondas de ultrasonido 302, los fluidos calentados y el material del tejido, y la apariencia de rupturas o grietas en la región de tratamiento 230. Esta absorción se refuerza aún más por la cabeza del transductor de ultrasonido 212 que frota enérgicamente el gel 209 contra la piel. Los medicamentos o ingredientes activos que se absorben pueden promover el flujo sanguíneo y la circulación, y proporcionar al tejido de piel con varios minerales y nutrientes beneficiosos, que también pueden mejorar sustancialmente la apariencia de la piel. A lo largo de la sesión de tratamiento, la acción de masaje que involucra frotar el gel 209 sobre la piel también sirve para mejorar la circulación y la operación del sistema linfático en la región de tratamiento 230.

La aplicación de una o cualquier combinación de cualquiera de las medidas de aumento de presión detalladas anteriormente en la presente memoria (es decir, transmisión de ondas de ultrasonido, el masajeado con el transductor de ultrasonido, estimulación eléctrica interferencial y masaje externo), puede ejercer presión suficiente y adecuada sobre la región de tratamiento 230 desde direcciones opuestas (por ejemplo, desde arriba y abajo de la región de tratamiento si el paciente está en posición supina), lo que contribuye a un tratamiento efectivo. Se descubrió que cuanto más (y preferiblemente todas) medidas de aumento de presión se aplican, más sustanciales e irrefutables son las mejoras en el flujo sanguíneo y la circulación. El masajeado con el transductor de ultrasonido, la estimulación eléctrica interferencial y el masaje externo se aplican, preferiblemente, de forma simultánea con la transmisión de ultrasonido.

Se apreciará que la mejora en el flujo sanguíneo resultante del tratamiento de la técnica divulgada también generalmente mejora el sistema circulatorio y los procesos de metabolismo en la región de tratamiento. Debido a la suavización de los tejidos, las arterias y capilares dentro de estos tejidos se ensanchan (es decir, vasodilatación). Entonces, la circulación se acelera y los tejidos reciben más oxígeno y nutrientes. Como resultado, el sistema circulatorio y el sistema linfático alcanzan estados más saludables. Esto a su vez mejora el proceso de cicatrización y la regeneración de tejidos en todo el cuerpo, lo que acelera aún más el proceso de cicatrización de la úlcera cutánea 240.

La técnica divulgada puede aplicarse para tratar diferentes regiones del cuerpo, tales como: pies, piernas, muslos, manos, brazos, glúteos, espalda y similares. El aparato de ultrasonido 112 y el aparato de estimulación eléctrica 108 pueden ser portátiles y pueden incluir diferentes accesorios, tales como bandas de brazos o piernas, para permitir que el aparato de ultrasonido 112 y el aparato de estimulación eléctrica 108 se ajusten cómodamente o firmemente en la región del cuerpo a tratar. Se hace notar que un aparato de ultrasonido y un aparato de estimulación 108 portátiles pueden usar un gel que se encierre entre la región de tratamiento 230 y el aparato de ultrasonido 112.

El sistema de la técnica divulgada puede adaptarse para uso personal por parte de un individuo, tal como en su hogar o en cualquier lugar conveniente, sin necesidad de visitar una clínica u oficina para que otra persona lo trate. La duración de una sesión de tratamiento de acuerdo con la técnica divulgada generalmente varía de aproximadamente 15 a 45 minutos.

Ahora se hace referencia a la Figura 7, que es un diagrama de flujo de un procedimiento para facilitar la cicatrización de una úlcera cutánea, que opera de acuerdo con una realización de la técnica divulgada. En un procedimiento opcional 502, se mide la úlcera cutánea. Con referencia a la Figura 6, el sistema de medición 600 se emplea para obtener mediciones precisas de las respectivas áreas de superficie del lecho de la úlcera cutánea 640 y la región periférica de úlcera cutánea 642. Se comparan las mediciones siguientes en las sucesivas sesiones de tratamiento, para permitir una determinación cuantitativa precisa del progreso de cicatrización de la úlcera cutánea 644, independientemente del tipo exacto o desarrollo de la úlcera cutánea.

En un procedimiento opcional 504, se aplica un gel sobre la piel en la región de tratamiento. Con referencia a la Figura 2, el gel 209 se aplica sobre la capa de piel 213 en la región de tratamiento 230. El gel 209 sirve para mejorar la penetración de las ondas de ultrasonido 302 en los tejidos subyacentes, para lubricar la piel e impedir la fricción por la acción de dar masaje del transductor de ultrasonido 212, y/o para permitir la absorción de ingredientes activos en la piel (por ejemplo, para mejorar circulación y/o para transmitir nutrientes beneficiosos al tejido de piel).

En el procedimiento 506, las ondas de ultrasonido se transmiten a la región de tratamiento utilizando un aparato de ultrasonido. Con referencia a las Figuras 1, 2 y 3, el transductor de ultrasonido 212 del aparato de ultrasonido 112 transmite ondas de ultrasonido 302 hacia la región de tratamiento 230 que incluye una úlcera cutánea 240. Preferiblemente, el transductor de ultrasonido 212 masajea de forma simultánea la región de tratamiento 230, tal como ejecutando un movimiento de masajear, mientras transmite ondas de ultrasonido 302.

En el procedimiento 508, la estimulación eléctrica interferencial se aplica a la región de tratamiento de forma simultánea con la transmisión de ultrasonido, utilizando un aparato de estimulación eléctrica. Con referencia a la Figura 2, los

electrodos 208 se posicionan sobre la región de tratamiento 230, y se aplica una corriente interferencial a través de los electrodos 208, para estimular las contracciones intermitentes del tejido muscular 216. Los músculos que se contraen presionan repetidamente contra el tejido de piel 213 y el tejido graso 220, promoviendo el flujo sanguíneo y una mejor circulación debajo de la úlcera cutánea 240 y facilitando el proceso de cicatrización.

5

En un procedimiento opcional 510, la región de tratamiento se masajea utilizando un dispositivo de masaje. Con referencia a la Figura 2, el dispositivo de masaje 110 masajea y aplica presión a la región de tratamiento 230, promoviendo aún más el flujo sanguíneo y una mejor circulación en el tejido de piel 213 y el tejido graso 220 cerca de la úlcera cutánea, y facilitando aún más el proceso de cicatrización. El masaje se aplica, preferiblemente, de forma simultánea a la transmisión de ultrasonido y la estimulación eléctrica, pero puede aplicarse alternativamente después. Más preferiblemente, el masaje y/o la estimulación eléctrica interferencial se realizan tanto durante como después de la transmisión del ultrasonido. Para tal sesión de tratamiento, la etapa de masaje y estimulación eléctrica (procedimientos 508 y 510) posterior al ultrasonido se realiza durante 20 a 30 minutos aproximadamente, después de los 45 minutos iniciales en los que se aplican juntos la transmisión de ultrasonido, el masaje y la estimulación eléctrica (procedimientos 506, 508 y 510).

10

15

Se apreciará por los expertos en la técnica que la técnica no está limitada a lo que se ha mostrado particularmente y se ha descrito anteriormente en la presente memoria.

20

REIVINDICACIONES

1. Un sistema de tratamiento (100) para facilitar la cicatrización de una úlcera cutánea (240) en una región de tratamiento (230) de un cuerpo, el sistema de tratamiento comprende:
 - 5 un aparato de ultrasonido (112), que opera para transmitir ondas de ultrasonido a dicha región de tratamiento a una frecuencia de operación entre 1 y 3 MHz y a una intensidad de operación entre 1.5 y 2.1 W/cm²;
 - un aparato de estimulación eléctrica (108), que opera para aplicar estimulación eléctrica interferencial a dicha región de tratamiento a través de electrodos (208) unidos a dicho cuerpo cerca de dicha úlcera cutánea, dicha estimulación eléctrica interferencial se aplica de forma simultánea con la transmisión de dichas ondas de ultrasonido;
 - 10 un dispositivo de masaje (110), que opera para masajear dicha región de tratamiento de forma simultánea con la transmisión de dichas ondas de ultrasonido y la aplicación de dicha estimulación eléctrica interferencial; y
 - un primer procesador (102), que opera para controlar y gestionar las operaciones de dicho aparato de estimulación eléctrica (108), dicho dispositivo de masaje (110), y dicho aparato de ultrasonido (112);
 - 15 **que se caracteriza porque** el sistema de tratamiento comprende, además:
 - un aparato de medición (600), que opera para medir el tamaño de dicha úlcera cutánea, comprendiendo el aparato de medición (600):
 - 20 una cámara (601), que opera para tomar imágenes de dicha úlcera cutánea;
 - una regla de medición de referencia (620), que se posiciona adyacente a dicha úlcera cutánea mientras dicha cámara toma imágenes de dicha úlcera cutánea; y
 - un segundo procesador (622), que opera para calcular al menos una medición del área de superficie de una región asociada con dicha úlcera cutánea, en base a una escala de referencia comparativa que se establece utilizando dicha regla de medición de referencia.
- 25 2. El sistema de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el sistema de tratamiento se configura para variar la intensidad de operación de dichas ondas de ultrasonido durante una sesión de tratamiento.
3. El sistema de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la frecuencia de operación de dicha estimulación eléctrica interferencial está entre 5 Hz y 150 Hz.
- 30 4. El sistema de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la intensidad de operación de dicha estimulación eléctrica interferencial está entre 5 mA y 90 mA.
5. El sistema de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el sistema de tratamiento se configura para variar la frecuencia de operación de dicha estimulación eléctrica interferencial durante una sesión de tratamiento.
- 35 6. El sistema de acuerdo con la reivindicación 5, en el que dicha frecuencia de operación varía de acuerdo con un patrón predeterminado seleccionado de la lista que consiste de:
 - 40 aplicar una primera frecuencia durante un período de tiempo fijo antes de cambiar a una segunda frecuencia;
 - cambiar gradualmente las frecuencias de una primera frecuencia a una segunda frecuencia durante varias duraciones de tiempo; y
 - aplicar intermitentemente frecuencias extremas dentro de dicho rango de frecuencia.

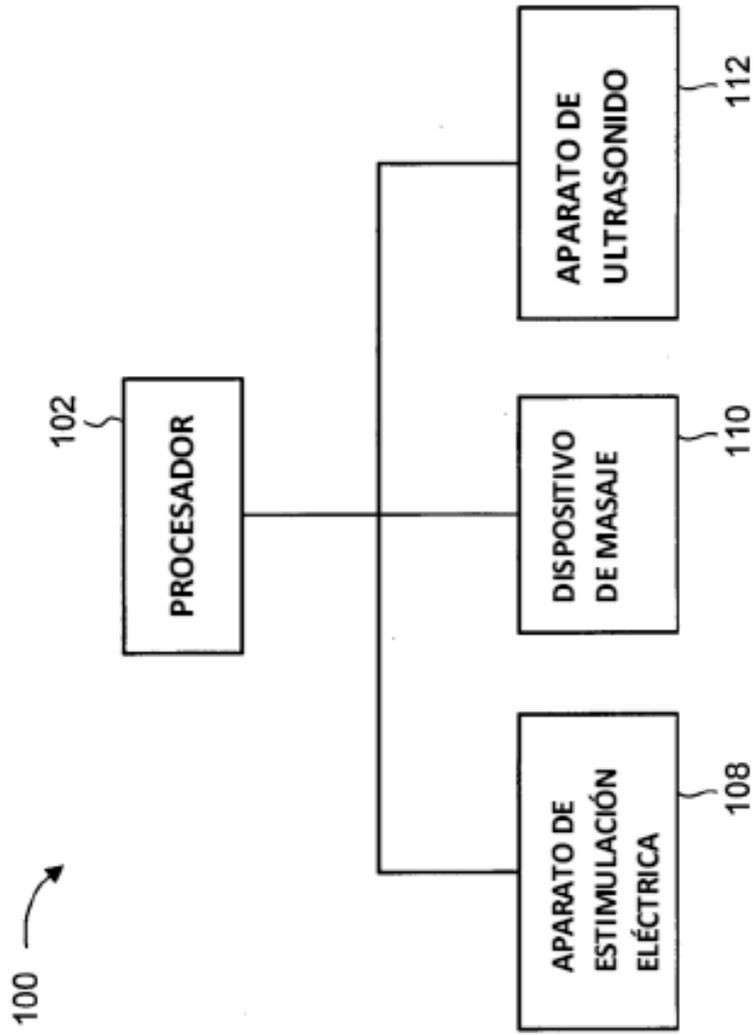


FIGURA 1

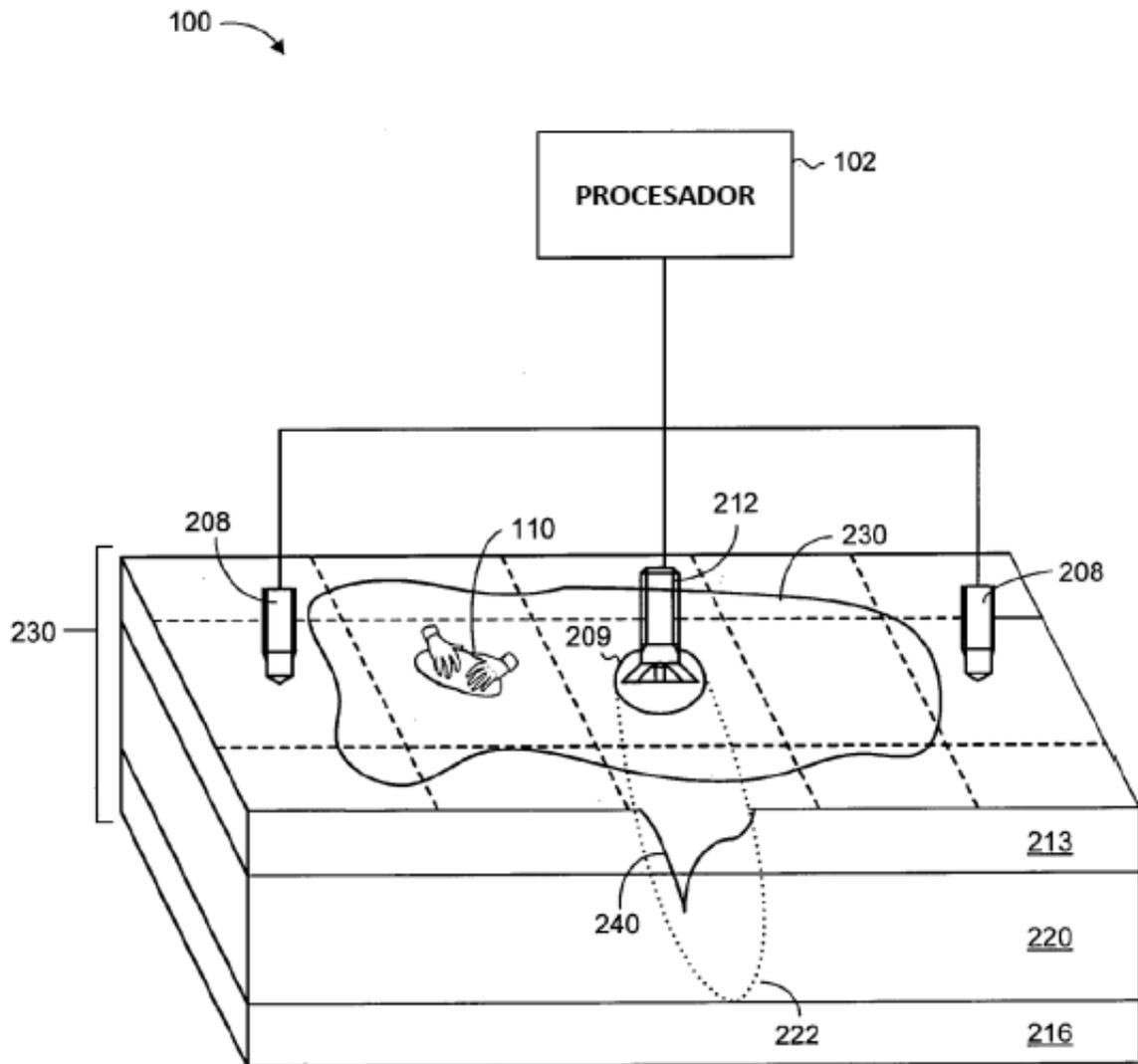


FIGURA 2

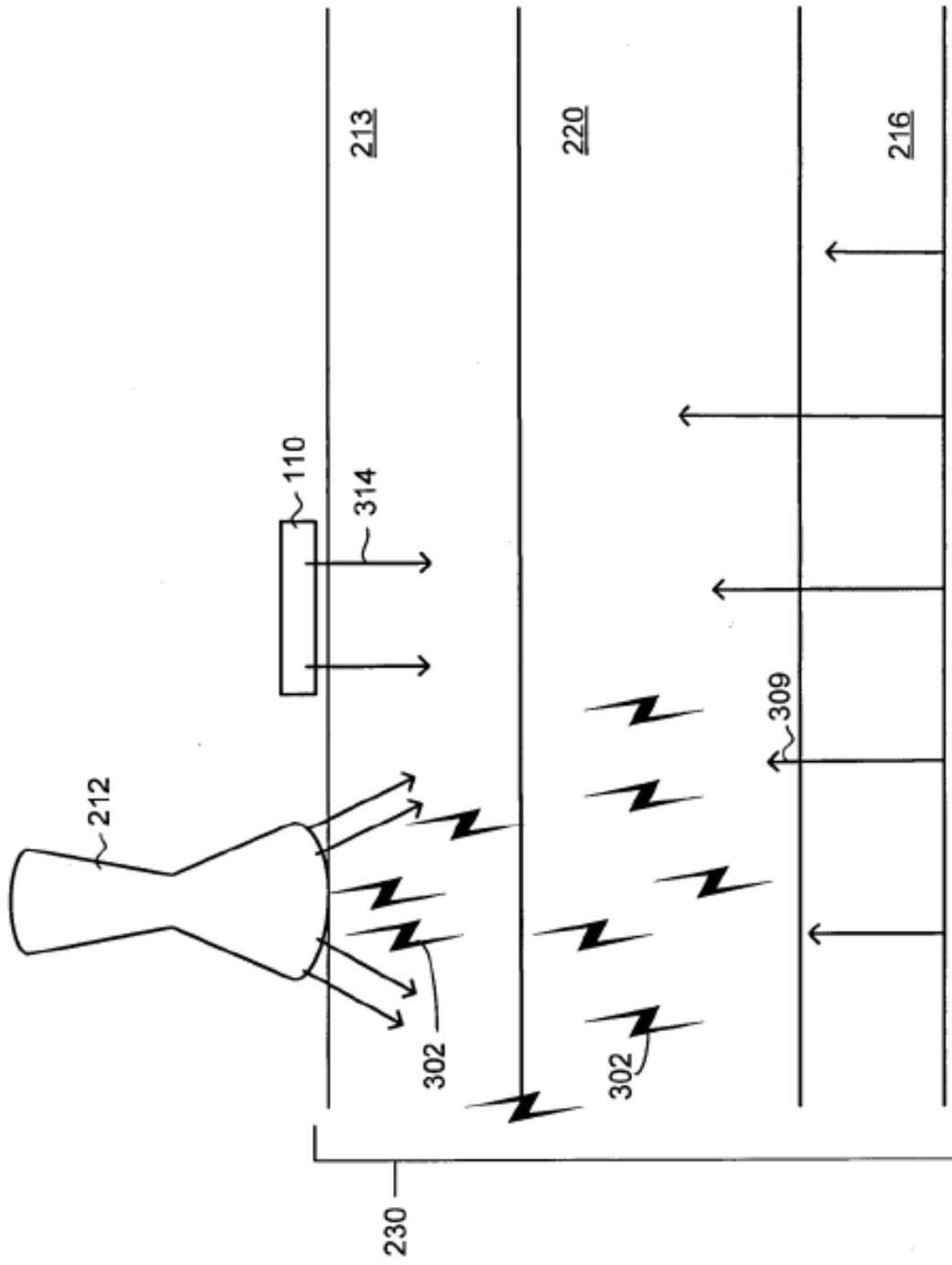


FIGURA 3

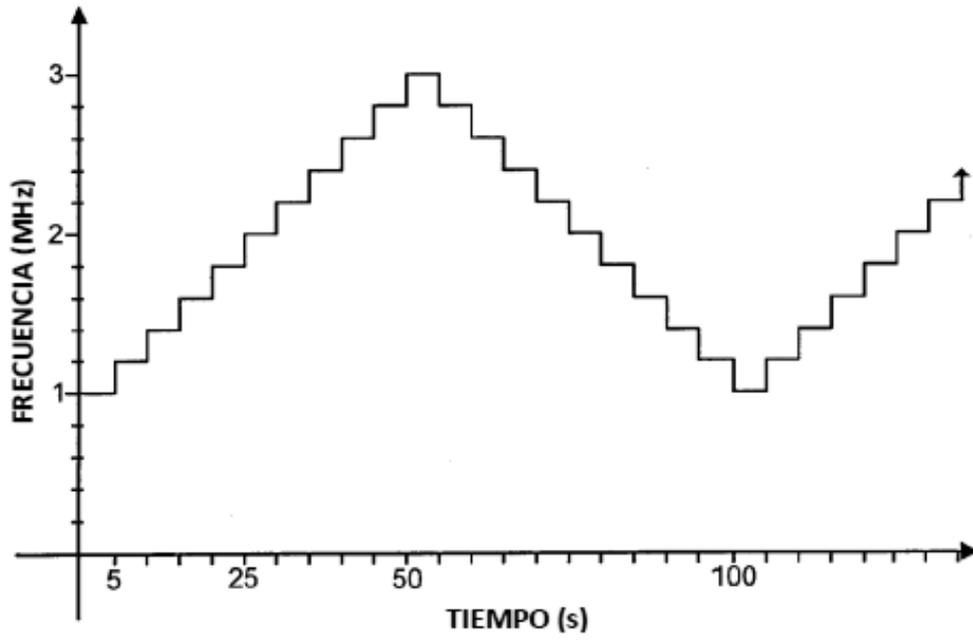


FIGURA 4A

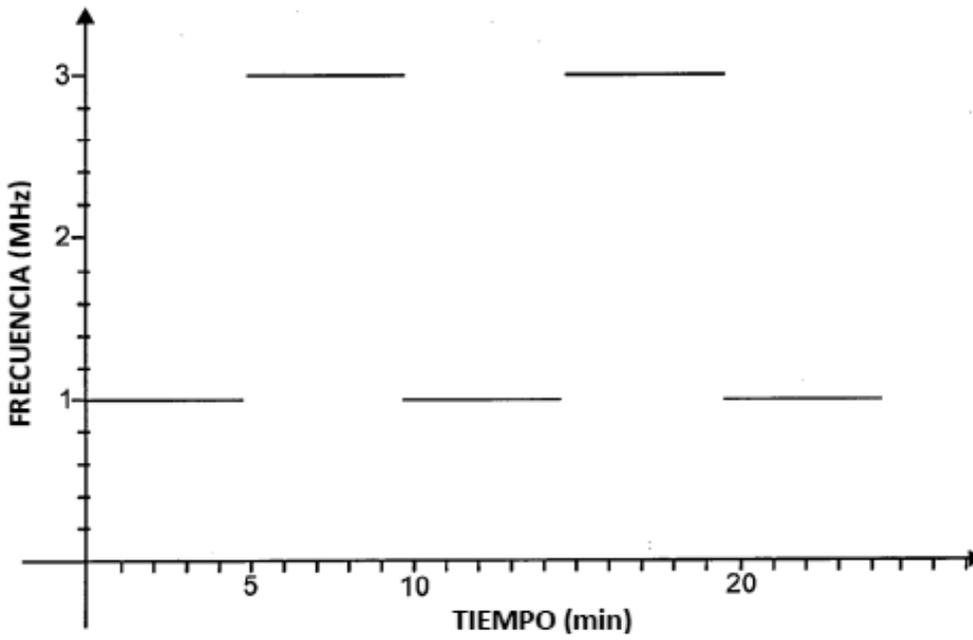


FIGURA 4B

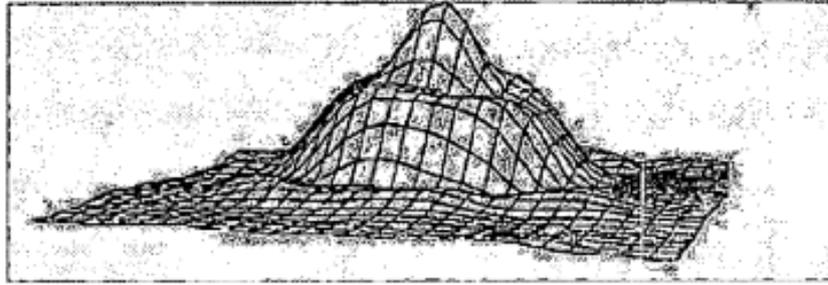


FIGURA 5A

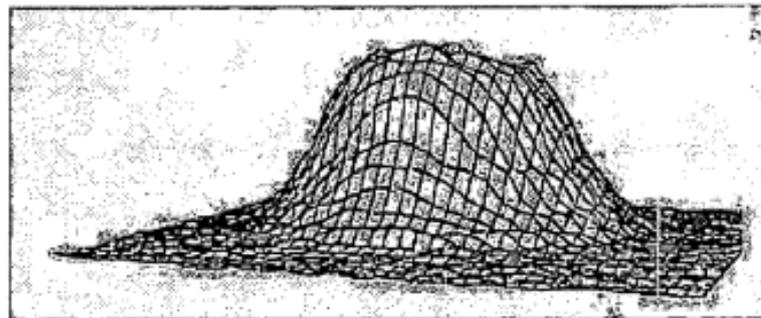


FIGURA 5B

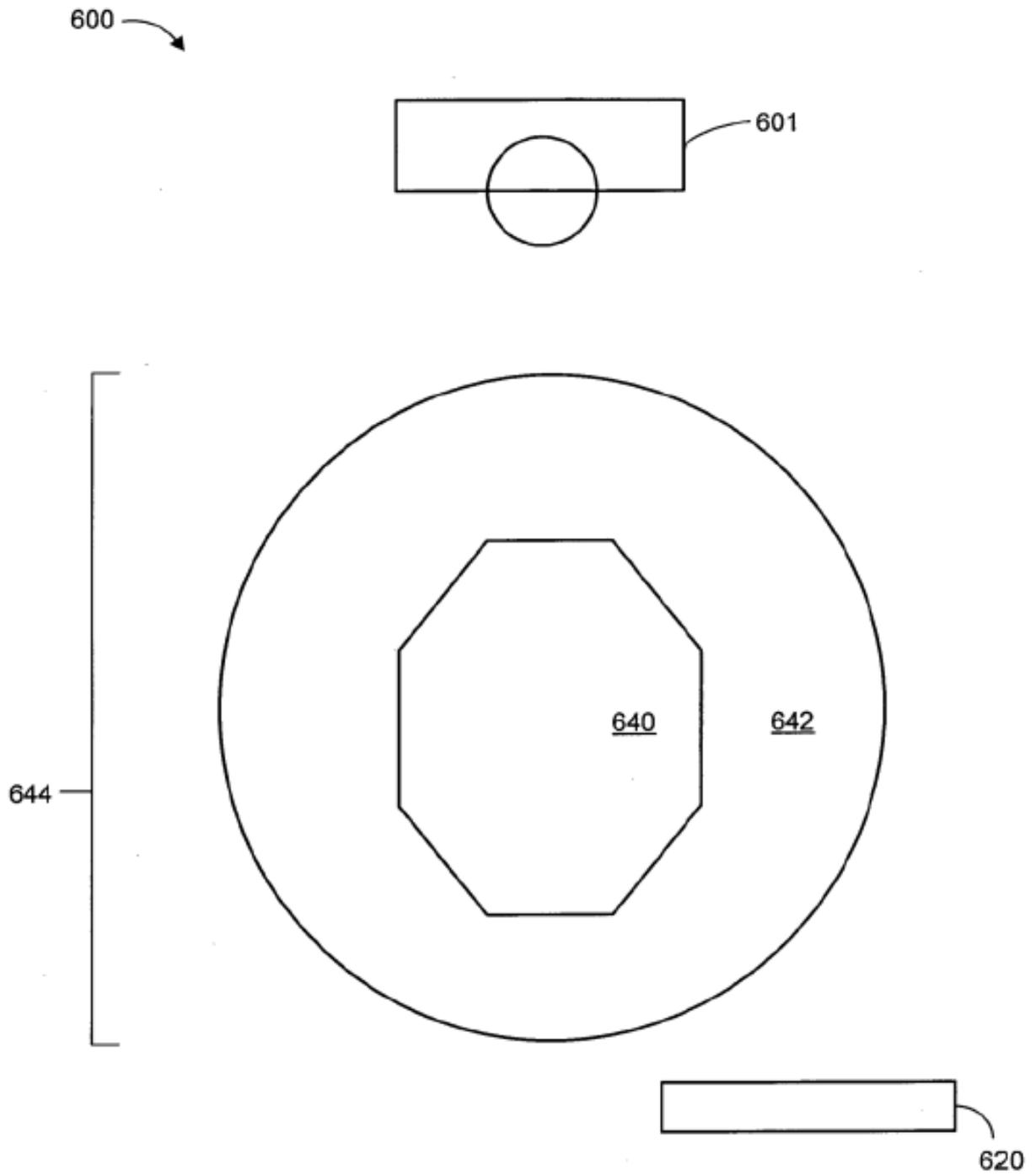


FIGURA 6

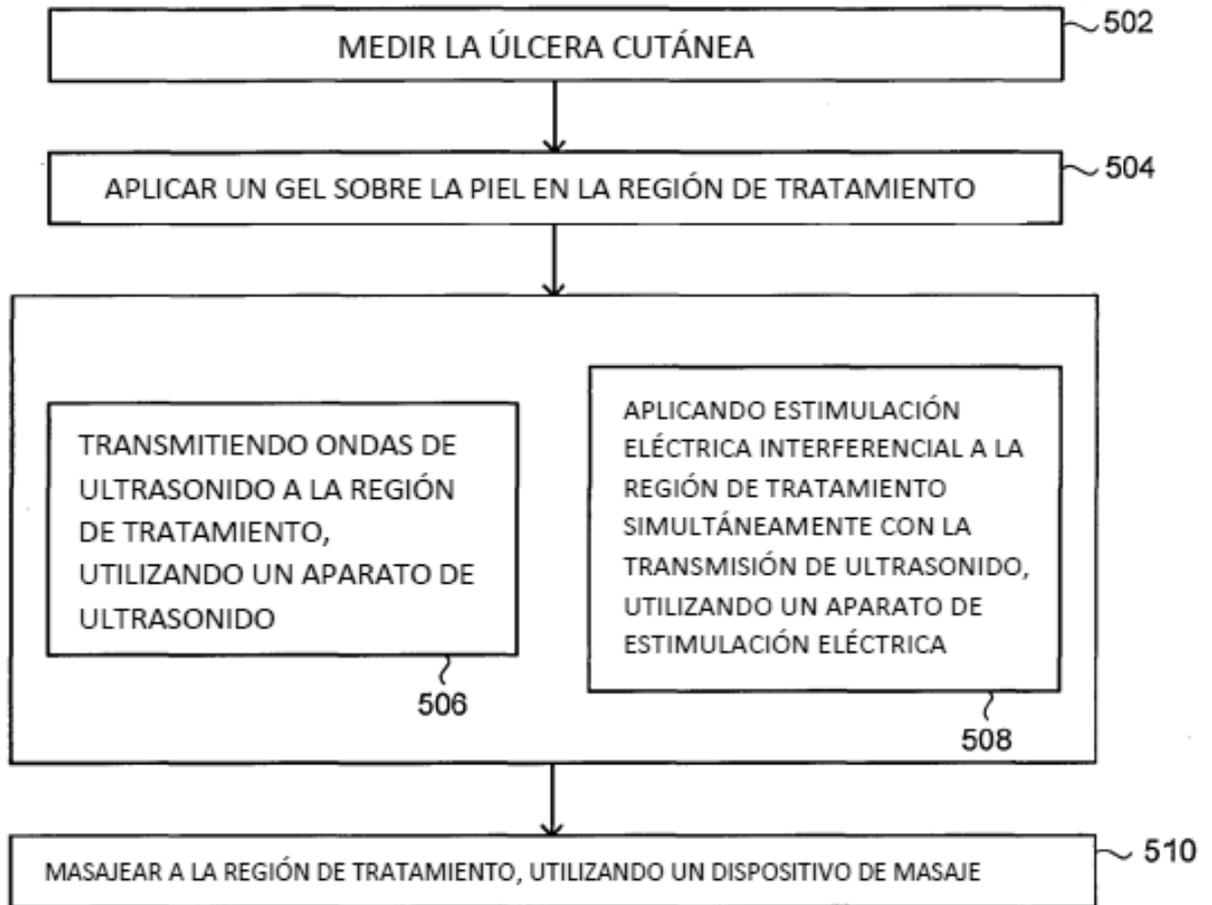


FIGURA 7