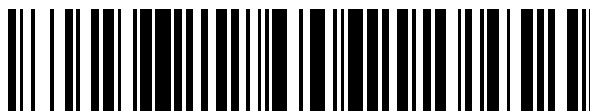


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 792 856**

51 Int. Cl.:

A61N 1/05 (2006.01)

A61N 1/36 (2006.01)

A61N 1/375 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.07.2015** **PCT/US2015/042130**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.01.2016** **WO16015025**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.07.2015** **E 15824539 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.02.2020** **EP 3171928**

54 Título: **Patrones de estimulación para tratar la sequedad ocular**

30 Prioridad:

25.07.2014 US 201462029362 P

22.10.2014 US 201462067416 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
12.11.2020

73 Titular/es:

OCULEVE, INC. (100.0%)
395 Oyster Point Boulevard, Suite 501
South San Francisco, CA 94080, US

72 Inventor/es:

FRANKE, MANFRED y
LOUDIN, JAMES DONALD

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 792 856 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

Patrones de estimulación para tratar la sequedad ocular

5 Campo

En el presente documento se describen patrones de estimulación eléctrica y métodos de uso de los mismos para tratar el síndrome de sequedad ocular o el cansancio ocular. Los métodos incluyen generalmente aplicar estimulación con patrón a una estructura anatómica ubicada en una región ocular o una región nasal. La estimulación eléctrica puede provocar un reflejo que activa la glándula lagrimal o activar directamente la glándula lagrimal o los nervios que inervan la glándula lagrimal para producir lágrimas.

Antecedentes

Además, el documento de patente 2007/0250119 A1 se refiere a sistemas y a métodos para el control de funciones cerebrales y corporales y la percepción sensorial. Por ejemplo, se proporcionan sistemas y métodos de sustitución sensorial y mejora sensorial (aumento), así como mejora del control motor. También se proporcionan sistemas y métodos para el tratamiento de enfermedades y estados, así como se proporcionan mejoras de la salud física y mental y el rendimiento a través de la sustitución sensorial, la mejora sensorial y los efectos relacionados. El síndrome de sequedad ocular ("SSO") es un estado que afecta a millones de personas en todo el mundo. Más de 40 millones de personas en América del Norte tienen alguna forma de sequedad ocular, y muchos millones más lo padecen en todo el mundo. El SSO resulta de la perturbación de la película lagrimal natural en la superficie del ojo y puede dar como resultado molestias oculares, trastornos visuales y una reducción de la calidad de vida relacionada con la visión. También se ha demostrado que actividades de la vida diaria, tales como conducir, usar el ordenador, realizar tareas domésticas y leer, se ven afectadas negativamente por el SSO. Los pacientes con casos graves de SSO corren el riesgo de presentar deficiencias graves de salud ocular, tales como úlcera corneal, y pueden experimentar una deficiencia de calidad de vida comparable a la de la angina moderada a grave.

El SSO es de naturaleza progresiva y generalmente resulta de una cobertura lagrimal insuficiente sobre la superficie del ojo. Esta escasa cobertura lagrimal impide el intercambio saludable de gases y el transporte de nutrientes para la superficie ocular, fomenta la desecación celular y crea una superficie de refracción deficiente para la visión. La mala cobertura lagrimal resulta normalmente de: 1) producción de lágrimas acuosas insuficiente a partir de las glándulas lagrimales (por ejemplo, secundaria a deficiencia hormonal posmenopáusica, enfermedad autoinmunitaria, cirugía LASIK, etc.), y/o 2) evaporación excesiva de lágrimas acuosas resultante de la disfunción de las glándulas de Meibomio. A su vez, el bajo volumen lagrimal provoca un entorno hiperosmolar que induce inflamación de la superficie ocular. Esta respuesta inflamatoria induce la apoptosis de células de la superficie, lo que impide a su vez la distribución apropiada de la película lagrimal sobre la superficie ocular, de modo que cualquier volumen lagrimal dado se vuelve menos eficaz. Se inicia un círculo vicioso en el que puede producirse más inflamación y provocar daño adicional de las células de la superficie, etc. Además, el bucle de control neural, que controla la activación lagrimal de reflejo, se ve perturbado porque las neuronas sensitivas en la superficie del ojo resultan dañadas. Como resultado, se secretan menos lágrimas y se desarrolla un segundo círculo vicioso que da como resultado una progresión adicional de la enfermedad (menos lágrimas provocan pérdida de células nerviosas, lo que da como resultado menos lágrimas, etc.).

Existe un amplio espectro de tratamientos para el SSO, sin embargo, ninguno proporciona un tratamiento adecuado del estado. Las opciones de tratamiento incluyen: sustitutos de lágrimas artificiales, pomadas, geles, compresas tibias, modificación del entorno, ciclosporina tópica, complementos de ácidos grasos omega-3, tapones de punto lagrimal y gafas con cámara húmeda. Los pacientes con enfermedad grave pueden recibir tratamiento adicional con cauterización de punto lagrimal, agonistas colinérgicos sistémicos, agentes antiinflamatorios sistémicos, agentes mucolíticos, lágrimas séricas autólogas, lentes de contacto esclerales PROSE y tarsorrafia. A pesar de estas opciones de tratamiento, el SSO continúa considerándose una de las enfermedades peor tratadas en oftalmología. Por consiguiente, sería deseable tener un tratamiento más eficaz para la sequedad ocular.

Sumario

Se describe en el presente documento un sistema portátil según la reivindicación 1 para tratar uno o más estados (tales como sequedad ocular, cansancio ocular, reducir las molestias por el uso de lentes de contacto, etc.) proporcionando estimulación eléctrica a una estructura anatómica ubicada en una región ocular o región nasal. Se exponen realizaciones preferidas en las reivindicaciones dependientes. Las estructuras anatómicas a modo de ejemplo incluyen nervios, músculos, tejidos mucosos, estructuras sensoriales cutáneas tales como corpúsculos de Pacini, células de Merkel, etc., dentro de estas regiones. La estimulación eléctrica, cuando se suministra a determinadas dianas tal como se describe en el presente documento, generalmente es capaz de iniciar un circuito reflejo que activa la glándula lagrimal para producir lágrimas. El circuito reflejo puede incluir la estimulación de un nervio directamente o una célula sensitiva cutánea que activa a su vez un nervio que produce luego o bien una entrada sensorial al cerebro o bien una entrada motora a un nervio que activa un músculo cercano, por ejemplo, el ojo, lo que a su vez, proporciona información sensorial al cerebro e inicia el reflejo para activar la glándula lagrimal. La estimulación eléctrica puede ser capaz, adicional o alternativamente, cuando se suministra a otras determinadas dianas tal como se describe en el

presente documento, de excitar directamente fibras eferentes que inervan la glándula lagrimal para producir lágrimas.

Más específicamente, se describen métodos para generar lagrimación (producción de lágrimas) modificando parámetros de formas de onda eléctricas para generar una entrada aferente o eferente. Estos métodos optimizan generalmente las formas de onda para una parestesia detectada, por ejemplo, una sensación de cosquilleo, contracción y/o vibración en el párpado y/o la proximidad del párpado, la ceja, así como el área temporal y frontal de la cabeza. La experimentación de los inventores ha encontrado que estas sensaciones están fuertemente asociadas con la lagrimación.

Usando las formas de onda de estimulación con patrón descritas en el presente documento, se cree que los nervios sensitivos se activan para enviar una entrada al cerebro para producir lagrimación. Adicional o alternativamente, las formas de onda de estimulación con patrón pueden activar los nervios motores que provocan que los músculos en las proximidades de la órbita, la nariz, la boca y/o la cara frontal o temporal vibren para generar la sensación de hormigueo o contracción o vibración como efecto, lo que inicia la ruta refleja y, por tanto, conduce a lagrimación.

La estimulación eléctrica aplicada a las estructuras anatómicas incluye generalmente una pluralidad de parámetros de forma de onda que definen una forma de onda con patrón. El suministro del estímulo eléctrico puede ayudar a tratar el SSO al inducir un aumento de lagrimación y puede generar una parestesia detectada por un paciente. Estas formas de onda con patrón pueden ser capaces de aumentar la producción de lágrimas así como la comodidad del paciente durante y/o después de la aplicación de la estimulación.

Pueden emplearse dispositivos implantables o de mano cuando se aplica la estimulación eléctrica. En algunas variaciones, los dispositivos pueden comprender un cuerpo de estimulador y una sonda de estimulador, en los que la sonda de estimulador comprende una o más puntas de inserción nasal, y en los que el cuerpo de estimulador comprende un subsistema de control para controlar un estímulo que va a suministrarse al paciente a través de la sonda de estimulador. En algunas de estas variaciones, la sonda de estimulador comprende al menos dos puntas de inserción nasal. En algunas de estas variaciones, la sonda de estimulador comprende al menos un electrodo. En otras variaciones, el electrodo comprende uno o más de platino, platino-iridio, oro o acero inoxidable. En algunas variaciones, el estímulo es una forma de onda de pulso bifásica. En algunas de estas variaciones, la forma de onda de pulso bifásica es simétrica. En algunas de estas variaciones, la frecuencia de la forma de onda de pulso bifásica es de entre 30 Hz y 80 Hz. En algunas variaciones, la sonda de estimulador se conecta de manera liberable al cuerpo de estimulador. En algunas variaciones, el cuerpo de estimulador es reutilizable y la sonda de estimulador es desechable. En algunas variaciones, el dispositivo comprende además una interfaz de usuario. En algunas de estas variaciones, la interfaz de usuario comprende uno o más mecanismos operativos para ajustar uno o más parámetros del estímulo. Adicional o alternativamente, la interfaz de usuario puede comprender uno o más elementos de realimentación.

En otras variaciones, los dispositivos pueden incluir un microestimulador implantable y un controlador externo. Se divulgan dispositivos implantables a modo de ejemplo que pueden usarse para aplicar la estimulación eléctrica descrita en el presente documento, en la solicitud de patente estadounidense n.º 13/441.806, presentada el 6 de abril de 2012 y titulada "Stimulation Devices and Methods". Se divulgan dispositivos de mano a modo de ejemplo, así como dispositivos implantables a modo de ejemplo adicionales, que pueden usarse para aplicar la estimulación eléctrica descrita en el presente documento, en la solicitud de patente estadounidense n.º 14/256.915, presentada el 18 de abril de 2014, y titulada "Nasal Stimulation Devices and Methods".

En general, los métodos descritos en el presente documento incluyen aplicar estimulación eléctrica con patrón a una estructura anatómica en una región ocular o una región nasal para activar la glándula lagrimal, en los que la estimulación eléctrica con patrón está definida por una pluralidad de parámetros de forma de onda, y aumentar la producción de lágrimas usando la estimulación eléctrica con patrón. En algunos casos, el método incluye además confirmar la activación de la glándula lagrimal mediante la evaluación de una parestesia detectada en la región ocular o la región nasal.

La estructura anatómica que se estimula puede ser un nervio, células sensitivas cutáneas (corpúsculos de Pacini, células de Merkel, etc.), músculos o tejidos tales como la mucosa o submucosa, en la región ocular o la región nasal. Por ejemplo, la estructura anatómica puede ser el nervio nasociliar, el nervio etmoidal anterior o posterior, o el nervio infratroclear. En algunas variaciones, la estructura anatómica es un músculo en la región ocular o la región nasal. En algunas variaciones, la estructura anatómica comprende una superficie mucosa o submucosa en la región ocular o la región nasal. En algunos casos, la estructura anatómica puede ser células sensitivas cutáneas en la piel lampiña nasal u ocular, que detectan de manera natural la entrada mecánica, tal como presión, vibración, hormigueo, temperatura o dolor.

Tal como se divulga además en el presente documento, la pluralidad de parámetros de forma de onda que definen las formas de onda de estimulación pueden seleccionarse del grupo que consiste en duración de encendido/apagado, frecuencia, ancho, amplitud y forma de pulso. También pueden usarse otros parámetros de forma de onda adecuados. Por ejemplo, la inyección de carga, que puede calcularse multiplicando la amplitud y el ancho de pulso, puede usarse como parámetro de forma de onda. En algunas variaciones, la pluralidad de parámetros de forma de onda se

- seleccionan del grupo que consiste en duración de encendido/apagado, frecuencia, ancho, amplitud y forma de pulso. En algunas de estas variaciones, la duración de encendido/apagado oscila desde aproximadamente 0,1 hasta 5,0 segundos encendido, y de aproximadamente 0,1 a 5,0 segundos apagado. En algunas de estas variaciones, la duración de encendido/apagado es de 1,0 segundos encendido y 1,0 segundos apagado. En algunas de estas variaciones, la duración de encendido/apagado es de 5,0 segundos encendido y 5,0 segundos apagado. En algunas de estas variaciones, la frecuencia oscila desde aproximadamente 10 hasta 200 Hz. En algunas de estas variaciones, la frecuencia oscila desde aproximadamente 30 hasta 150 Hz. En algunas de estas variaciones, la frecuencia oscila desde aproximadamente 50 hasta 80 Hz. En algunas variaciones, la frecuencia es de 30 Hz. En algunas variaciones, la frecuencia es de 70 Hz. En algunas variaciones, la amplitud oscila desde aproximadamente 0,1 hasta 10 mA. En algunas de estas variaciones, la amplitud máxima oscila desde aproximadamente 1 hasta 3 mA. En algunas variaciones, el ancho y la amplitud de pulso generan una forma de onda que tiene una forma triangular, rectangular o cuadrada. En algunas variaciones, la estimulación eléctrica se aplica de manera continua. En otras variaciones, la estimulación eléctrica tiene periodos de encendido y apagado.
- La combinación de parámetros de forma de onda específicos de una forma de onda de estimulación particular, en la que al menos uno de los parámetros de forma de onda se modula a lo largo del tiempo, se denominan en el presente documento "patrones" y la forma de onda de estimulación resultante una "forma de onda con patrón" o "forma de onda de estimulación con patrón". La forma de onda de estimulación optimizada para un paciente particular para activar la glándula lagrimal para producir lágrimas y provocar una parestesia en ese paciente se denomina en el presente documento "forma de onda optimizada para el paciente".
- La estimulación eléctrica con patrón también puede aplicarse usando un estimulador que comprende una pluralidad de formas de onda de estimulación con patrón almacenadas en la memoria. La selección de la estimulación con patrón de la pluralidad de formas de onda de estimulación con patrón almacenadas puede ser aleatoria. Las formas de onda de estimulación con patrón también pueden ser formas de onda optimizadas para el paciente.
- Los sistemas para generar y aplicar las formas de onda de estimulación eléctrica se divulgan además en el presente documento. Los sistemas generalmente pueden incluir uno o más electrodos de estimulación y un controlador, en los que el controlador comprende una memoria programable configurada para almacenar una pluralidad de formas de onda de estimulación con patrón. Las formas de onda de estimulación pueden estar asociadas o no con una parestesia detectada. El controlador también puede estar configurado para ejecutar un programa que recorre varias opciones de parámetros de forma de onda. Puede incluirse y estar configurado una interfaz de usuario de manera que permita que el paciente seleccione una o más de la pluralidad almacenada de formas de onda con patrón.
- En algunas variaciones, el uno o más electrodos de estimulación están configurados para implantarse en una región ocular o una región nasal. En algunas de estas variaciones, el uno o más electrodos de estimulación están configurados para su colocación en una superficie mucosa o dentro del tejido submucoso. El uno o más electrodos de estimulación también pueden estar configurados para su colocación dentro de una cavidad nasal o una cavidad sinusal. En otras variaciones, el controlador está configurado para su colocación externa con respecto a la región ocular o la región nasal. En algunas variaciones, la estimulación eléctrica con patrón se aplica mediante un dispositivo de electrodo dispuesto dentro de una cavidad nasal o una cavidad sinusal. En algunas variaciones, la estimulación eléctrica con patrón se aplica mediante un dispositivo de electrodo implantado cerca de la glándula lagrimal. En algunas variaciones, los sistemas están configurados para activar sensores cutáneos o fibras nerviosas que inervan sensores cutáneos en la superficie mucosa o dentro del tejido submucoso. En algunas variaciones, los sistemas están configurados para activar sensores cutáneos o fibras nerviosas que inervan sensores cutáneos en tejidos tales como piel y músculos de la región ocular, la frente o el área temporal de la cabeza.
- En algunas variaciones, la estimulación eléctrica con patrón se aplica mediante un dispositivo de electrodo que comprende una pluralidad de formas de onda de estimulación con patrón almacenadas en la memoria. En algunas de estas variaciones, la estimulación con patrón aplicada se selecciona de manera aleatoria de la pluralidad de formas de onda de estimulación con patrón almacenadas. En algunas de estas variaciones, la pluralidad de formas de onda de estimulación con patrón almacenadas son formas de onda optimizadas para el paciente. En algunas variaciones, la estimulación con patrón aplicada se almacena en la memoria como una forma de onda optimizada para el paciente.
- En algunas variaciones, los sistemas descritos en el presente documento comprenden uno o más electrodos de estimulación y un controlador, en los que el controlador comprende una memoria programable configurada para almacenar una pluralidad de formas de onda de estimulación asociadas con una parestesia detectada. En algunas variaciones, el uno o más electrodos de estimulación están configurados para implantarse en una región ocular o una región nasal. En algunas de estas variaciones, el controlador está configurado para la colocación externa con respecto a la región ocular o la región nasal. En algunas variaciones, el uno o más electrodos de estimulación están configurados para su colocación en una superficie mucosa o dentro del tejido submucoso. En algunas variaciones, el uno o más electrodos de estimulación están configurados para su colocación dentro de una cavidad nasal o una cavidad sinusal.
- En algunas variaciones, la memoria programable es capaz de almacenar hasta 10 formas de onda de estimulación con patrón. En algunas variaciones, el sistema comprende además una interfaz de usuario para seleccionar una o

más de la pluralidad almacenada de formas de onda con patrón. En algunas variaciones, el controlador está configurado para ejecutar un programa que recorre varias opciones de parámetros de forma de onda.

En algunas variaciones, los métodos descritos en el presente documento comprenden aplicar estimulación eléctrica con patrón a una estructura anatómica en una región ocular o una región nasal para activar la glándula lagrimal, y aumentar la producción de lágrimas usando la estimulación eléctrica con patrón, en los que la estimulación eléctrica con patrón comprende una forma de onda bifásica que tiene pares de pulsos catódicos y anódicos, teniendo cada pulso una duración y amplitud, en los que la razón de duración con respecto a amplitud para cada pulso es variable a lo largo del tiempo. En algunas variaciones, la forma de onda bifásica tiene carga equilibrada. En algunas de estas variaciones, la razón de duración con respecto a amplitud para el pulso catódico varía a lo largo del tiempo según una función que tiene una fase de aumento según una función exponencial y una fase de disminución según una función exponencial. En algunas de estas variaciones, la razón de duración con respecto a amplitud para el pulso catódico varía a lo largo del tiempo según una función de diente de sierra. En algunas de estas variaciones, la razón de duración con respecto a amplitud para el pulso catódico varía a lo largo del tiempo según una función sinusoidal.

En algunas variaciones, los métodos descritos en el presente documento comprenden aplicar estimulación eléctrica con patrón a una estructura anatómica en una región ocular o una región nasal para activar la glándula lagrimal, y aumentar la producción de lágrimas usando la estimulación eléctrica con patrón, en los que la estimulación eléctrica con patrón comprende una forma de onda bifásica que tiene pares de pulsos catódicos y anódicos, en los que un subconjunto de los pares de pulsos tiene un pulso catódico inicial y un subconjunto de los pares de pulsos tiene un pulso anódico inicial.

La frecuencia, la amplitud cresta a cresta y el ancho de pulso de las formas de onda pueden ser constantes, pero en algunas variaciones el estimulador puede estar configurado para variar la frecuencia, amplitud y/o el ancho de pulso de la forma de onda. Esta variación puede producirse según un plan predeterminado, o puede estar configurada para que se produzca de manera aleatoria dentro de parámetros dados. Por ejemplo, en algunas variaciones, la forma de onda puede estar configurada de modo que la amplitud cresta a cresta de la forma de onda varíe a lo largo del tiempo (por ejemplo, según una función sinusoidal que tiene una frecuencia de batido, una función de diente de sierra o una función exponencial); en algunas variaciones, la forma de onda puede estar configurada de tal manera que la frecuencia de la forma de onda varíe a lo largo del tiempo (por ejemplo, según una función sinusoidal, una función de diente de sierra o una función exponencial); o en algunas variaciones, la forma de onda puede estar configurada de tal manera que el ancho de pulso de la forma de onda varíe a lo largo del tiempo (por ejemplo, según una función sinusoidal, una función de diente de sierra o una función exponencial). En algunas variaciones, se emplean pulsos de estimulación rectangulares de una frecuencia fundamental variable. En otras variaciones, pueden usarse pulsos de estimulación triangular y modularse tal como se describe para pulsos de estimulación rectangulares.

En algunas variaciones, los métodos descritos en el presente documento comprenden un método para inducir lagrimación. En algunas variaciones, el método comprende suministrar un estímulo eléctrico a un paciente que tiene sequedad ocular, en el que el estímulo eléctrico se suministra desde un estimulador de mano, y en el que el estímulo eléctrico comprende una forma de onda que tiene un ancho de pulso que varía durante el suministro. En algunas variaciones, el método comprende suministrar un estímulo eléctrico a un paciente que tiene sequedad ocular usando un estimulador de mano, en el que el estímulo eléctrico puede ser una de una pluralidad de formas de onda preestablecidas que comprenden al menos una primera forma de onda preestablecida y una segunda forma de onda preestablecida, y cambiar el estímulo eléctrico de la primera forma de onda preestablecida a la segunda forma de onda preestablecida mientras se suministra el estímulo eléctrico. El paciente puede cambiar el estímulo eléctrico de la primera forma de onda preestablecida a la segunda forma de onda preestablecida.

En algunas variaciones, los métodos descritos en el presente documento comprenden proporcionar un dispositivo a un paciente que tiene sequedad ocular, en el que el dispositivo está configurado para suministrar una pluralidad de formas de onda eléctricas a una diana anatómica en un paciente, e instruir al paciente que seleccione una o más de la pluralidad de formas de onda basándose en una cantidad de parestesia detectada sentida durante el suministro de la forma de onda. En algunas de estas variaciones, la diana anatómica puede ser la mucosa nasal. En algunas de estas variaciones, la diana anatómica puede ser el nervio etmoidal anterior. En otras de estas variaciones, la diana anatómica puede estar en una región ocular. En algunas de estas variaciones, al menos una de la pluralidad de formas de onda puede tener un ancho de pulso que varía a lo largo del tiempo. En algunas de estas variaciones, el ancho de pulso puede variar a lo largo del tiempo según una función exponencial.

En algunas variaciones, los dispositivos descritos en el presente documento comprenden un estimulador de mano que comprende un cuerpo de estimulador que comprende una interfaz de usuario y una sonda de estimulador que comprende una punta de inserción nasal que comprende un electrodo. El estimulador puede estar configurado para suministrar una pluralidad de formas de onda eléctricas, y la interfaz de usuario puede estar configurada para la selección de una de la pluralidad de formas de onda eléctricas. Cada una de las formas de onda puede tener al menos uno de una forma de pulso, amplitud máxima, ancho de pulso o frecuencia que se modula a lo largo del tiempo. En algunas de estas variaciones, cada una de las formas de onda tiene al menos dos de una forma de pulso, amplitud máxima, ancho de pulso o frecuencia que se modula a lo largo del tiempo. En algunas variaciones, cada una de las formas de onda tiene una forma de pulso que se modula a lo largo del tiempo. En algunas variaciones, la forma de

onda comprende un primer periodo que comprende una forma de onda controlada por corriente bifásica, y un segundo periodo que comprende una fase controlada por corriente seguida por una fase controlada por tensión. La invención se expone en las reivindicaciones adjuntas.

5 Breve descripción de los dibujos

La figura 1 ilustra una ruta de acción propuesta de salida sensorial procesada en diversos ganglios del sistema nervioso periférico y núcleos del sistema nervioso central.

10 Las figuras 2A-2C representan un microestimulador implantable a modo de ejemplo.

La figura 3 representa un controlador externo a modo de ejemplo para un microestimulador implantable.

Las figuras 4A-4C representan un estimulador de mano a modo de ejemplo.

15 Las figuras 5A-5C muestran formas de onda a modo de ejemplo.

Las figuras 6A-6D ilustran variaciones de amplitud a modo de ejemplo a lo largo del tiempo.

20 Las figuras 7A-7D ilustran variaciones de ancho de pulso a modo de ejemplo a lo largo del tiempo.

La figura 8 muestra una función a modo de ejemplo que define anchos de pulso que aumentan y disminuyen según una función exponencial.

25 La figura 9 muestra un diagrama de flujo que ilustra un método usado para determinar una forma de onda optimizada para el paciente.

La figura 10 ilustra una modulación de forma a modo de ejemplo.

30 La figura 11 ilustra una modulación de ancho de pulso a modo de ejemplo.

Las figuras 12A-12E ilustran modulaciones a modo de ejemplo de parámetros de forma de onda de amplitud y frecuencia.

35 Las figuras 13A-13E representan formas de onda a modo de ejemplo que muestran múltiples parámetros que se modulan simultáneamente a lo largo del tiempo.

La figura 14A representa la parestesia que se siente con estimulación aplicada de 30 Hz (sin patrón). La figura 14B ilustra una parestesia móvil a modo de ejemplo obtenida con la formación de patrones de forma de onda. La figura 40 14C ilustra otra parestesia móvil a modo de ejemplo obtenida con la formación de patrones de forma de onda. La figura 14D representa la parestesia que se siente mediante la formación de patrones de forma de onda.

La figura 15 es un diagrama de gráfico de barras que compara los resultados de formación de lágrimas desde la formación de lágrimas basal (izquierda, sin estimulación) hasta la estimulación de forma de onda sin patrón de 30 Hz 45 (centro) con formas de onda de estimulación con patrón y optimizadas para el paciente (derecha).

La figura 16A muestra puntuaciones de Schirmer bilaterales sin estimulación, estimulación sin patrón de 30 Hz y formas de onda con patrón específicas para el paciente. La figura 16B muestra puntuaciones de Schirmer 50 contralaterales sin estimulación, estimulación sin patrón de 30 Hz y formas de onda con patrón específicas para el paciente.

Las figuras 17A-17B muestran respuestas bilaterales a la estimulación sin patrón de 30 Hz (17A) y formas de onda con patrón específicas para el paciente (17B).

55 La figura 18 muestra las puntuaciones de Schirmer para la estimulación de las áreas del nervio frontal izquierdo en conejos.

Descripción detallada

60 Se describen en el presente documento dispositivos, sistemas y métodos para tratar uno o más estados (tales como sequedad ocular, cansancio ocular, molestias oculares por el uso de lentes de contacto, etc.) proporcionando estimulación eléctrica a una estructura anatómica ubicada en una región ocular o región nasal. Específicamente, los métodos divulgados en el presente documento incluyen generalmente aplicar estimulación eléctrica con patrón a una estructura anatómica en una región ocular o una región nasal para activar la glándula lagrimal, en los que la 65 estimulación eléctrica con patrón está definida por una pluralidad de parámetros de forma de onda. La estimulación eléctrica puede provocar efectos tales como una mayor producción de lágrimas durante o después del suministro del

estímulo.

En general, los métodos descritos en el presente documento incluyen estimular eléctricamente nervios, músculos (por tanto, indirectamente nervios a través de husos musculares y receptores de tendón de Golgi que proporcionan información sensorial de vuelta al sistema nervioso central) y/o glándulas en la órbita del ojo o la mucosa y submucosa nasal. Con ese enfoque, el tejido neural puede activarse de alguna manera. Por ejemplo, haciendo referencia a la figura 1, los inventores plantean la hipótesis de que la activación en una ubicación 102 intranasal o en una ubicación 104 ocular hace que se ejecuten de manera antidrómica y ortodrómica potenciales de acción desde el punto de activación si el electrodo está activando los nervios directamente, y de manera ortodrómica en nervios aferentes si se activan glándulas y músculos para provocar la entrada sensorial en el cerebro. La entrada sensorial en el cerebro llega al núcleo lagrimal en la protuberancia, después de pasar por varios ganglios en el camino, tal como se muestra por las flechas 106, 108, 110 y 112. En este caso, es probable que se produzca computación neural y reducción de datos en cada uno de los ganglios, así como en los núcleos en la protuberancia antes de que la información se retransmita más allá a las áreas de la corteza sensorial en el cerebro. Por consiguiente, la activación del tejido neural, directa o indirectamente, puede hacer que los conjuntos de circuitos en el sistema nervioso central (por ejemplo, cerebro, médula espinal, potencialmente los ganglios en el sistema nervioso periférico (SNP)) respondan a la entrada. La salida del tronco 118 encefálico puede enviar entonces realimentación, tal como se muestra por la flecha 114, a la glándula lagrimal.

Los inventores encontraron que algunos pacientes informan que, después de notar inicialmente una entrada de estimulación, no sienten la estimulación después de unos pocos (por ejemplo, menos de 30) segundos, a pesar de que la estimulación continúe suministrándose. La evaluación fue que el sistema nervioso central debe haber realizado una reducción de datos y, por tanto, haber facilitado la adaptación en estos pacientes. Por tanto, el enfoque, en este caso, tiene como objetivo proporcionar a los pacientes paradigmas de estimulación que redujesen la adaptación del paciente.

Estimuladores a modo de ejemplo

Las formas de onda de estimulación descritas en el presente documento pueden suministrarse mediante estimuladores implantados o no implantados (por ejemplo, de mano).

Microestimuladores implantables a modo de ejemplo

Cuando las formas de onda de estimulación descritas en el presente documento se aplican usando un estimulador implantable, el estimulador puede comprender un microestimulador que comprende una carcasa y una extensión flexible correspondiente y complementaria conectada a la carcasa, formando un microestimulador unitario. Se muestra un ejemplo en las figuras 2A-2C. Tal como se muestra en las mismas, el microestimulador 200 puede comprender una carcasa 202 y una extensión 204 flexible conectada a la carcasa 202. La carcasa 202 puede sellarse herméticamente y puede contener algunos o todos los conjuntos de circuitos de estimulación en la misma. El microestimulador 200 puede comprender cualquier circuito de estimulación, tales como los descritos en la solicitud de patente estadounidense n.º 13/441.806. La carcasa 202 puede estar formada por uno o más metales (por ejemplo, titanio) u otros materiales biocompatibles.

La extensión 204 puede estar formada de un material flexible tal como silicio, y puede comprender un primer electrodo 206, un segundo electrodo 208 y una bobina 210. En algunas variaciones, la extensión 204 puede ser un componente moldeado, tal como silicio moldeado. La extensión puede tener una forma correspondiente y complementaria a la carcasa, de modo que la extensión y la carcasa juntas tengan una forma unitaria, tal como se muestra en las figuras 2A-2B. La extensión 204 flexible puede ajustarse a una o más partes de la anatomía (por ejemplo, la órbita o la glándula lagrimal) cuando se implanta en el tejido. La figura 2B muestra una vista lateral del microestimulador 200. Tal como se muestra en la misma, el grosor de la extensión 204 puede ser menor que el de la carcasa 202, y puede aumentar hasta el grosor de la carcasa 202. Además, se muestra la anchura de la extensión 204 en la figura 2A como mayor que la anchura de la carcasa 202, y puede disminuir hasta el grosor de la carcasa 202.

Los electrodos 206 y 208 y la bobina 210 pueden conectarse a los conjuntos de circuitos del microestimulador a través de uno o más vías de paso. Por ejemplo, la figura 2C muestra una vista en perspectiva de la carcasa 202 con la extensión 204 retirada. Tal como se muestra en la misma, la carcasa 202 puede comprender una pluralidad de vías 212 de paso que se extienden a través de la carcasa 202. Uno o más elementos (por ejemplo, uno de los electrodos 206 o 208 o la bobina 210) pueden conectarse eléctricamente a los conjuntos de circuitos de estimulación sellados herméticamente mediante la conexión a las vías 212 de paso. Adicionalmente, algunas de las vías 212 de paso pueden comprender un elemento 214 aislante que puede aislar eléctricamente la vía 212 de paso de la carcasa 202. Se describen este y otros estimuladores implantables que pueden suministrar los estímulos eléctricos descritos en el presente documento, en la solicitud de patente estadounidense n.º 13/441.806; y en la solicitud de patente estadounidense n.º 14/256.915.

Cuando el estimulador es un microestimulador implantable, el sistema puede comprender además un controlador, que puede comunicarse con el microestimulador para transmitir y/o recibir energía, información o similares. Por ejemplo,

en variaciones en las que un sistema de estimulación comprende un microestimulador que tiene un circuito de estimulación pasiva (o un circuito de estimulación que no incluye por lo demás una batería o fuente de alimentación interna), la señal del controlador puede alimentar el estimulador a través de la señal de salida del controlador. El controlador puede comunicarse con el microestimulador de manera inalámbrica y/o mediante una conexión por cable.

5 El controlador puede estar configurado para la implantación dentro del cuerpo, o puede estar configurado para permanecer externo al cuerpo. El controlador puede ser desechable, puede ser reutilizable o puede ser parcialmente reutilizable. En algunos casos, el controlador puede ser recargable.

La figura 3 representa un controlador externo a modo de ejemplo. Tal como se muestra en la misma, un sistema 300 de estimulación incluye un controlador 302 que comprende un dispositivo de mano. El controlador 302 puede aproximarse a un microestimulador 306 implantado, y puede producir una señal 308 de salida recibida por el microestimulador 306 implantado. El microestimulador implantado puede generar a su vez una señal 310 de estimulación usada para estimular una diana anatómica, tal como se describe con más detalle en el presente documento. Se describen este y otros controladores que pueden usarse para suministrar los estímulos eléctricos descritos en el presente documento, en la solicitud de patente estadounidense n.º 13/441.806.

La longitud y la anchura del microestimulador pueden seleccionarse para permitir la colocación de una parte del microestimulador, parcialmente dentro o alrededor de la glándula lagrimal, o adyacente a un tejido deseado, tal como la glándula lagrimal o un nervio que desea estimarse, tal como pero sin limitarse al nervio nasociliar o al nervio etmoidal anterior, tal como se describe con más detalle en la solicitud de patente estadounidense n.º 13/441.806; en la solicitud de patente estadounidense n.º 14/256.915; y en la solicitud de patente estadounidense n.º 14/207.072, presentada el 12 de marzo de 2014 y titulada "Implant Delivery Devices, Systems, and Methods".

El microestimulador puede inyectarse en un paciente usando un sistema de colocación. El sistema de colocación puede comprender un dispositivo de inserción (tal como un conducto, un árbol al que el microestimulador puede unirse de manera retirable o similar) y/o una herramienta de disección. En algunas variaciones, el dispositivo de inserción es una aguja de calibre 12 o mayor. En otras variaciones, el dispositivo de inserción comprende una cánula. En algunas variaciones, el dispositivo de inserción puede comprender un conjunto de pistón, que en algunas variaciones puede accionarse por resorte. El microestimulador puede cargarse en el dispositivo de inserción, y el dispositivo de inserción puede insertarse en una ruta de inserción. En algunas variaciones en las que el microestimulador se implanta en una región ocular, usando un punto de referencia anatómico en la esquina del ojo, puede colocarse un dispositivo de colocación (por ejemplo, una aguja) en la proximidad de la glándula lagrimal, y puede desplegarse el microestimulador usando el dispositivo de colocación. Los puntos de referencia anatómicos incluyen, pero no se limitan a, los cantos laterales, un margen palpebral, un lóbulo palpebral de la glándula lagrimal, el reborde orbitario, una protuberancia ósea en la cara superior-lateral de la órbita, el lecho vascular o similares. En algunas variaciones, puede implantarse un microestimulador levantando el párpado, formando una ruta de inserción a través de la conjuntiva debajo del párpado y haciendo avanzar el microestimulador hacia la ruta de inserción. La ruta de inserción puede formarse usando una herramienta de disección. En algunas variaciones, la ruta de inserción puede formarse usando un elemento de disección de una herramienta de inserción. En algunas variaciones, la ruta de inserción puede formarse entre el periostio y el hueso orbitario. En otras variaciones, la ruta de inserción puede formarse entre el periostio y la glándula lagrimal. El microestimulador puede tener una o más características para facilitar la recuperación mínimamente invasiva. La solicitud de patente estadounidense n.º 14/207.072, describe otras variaciones de dispositivos de inserción que pueden usarse para implantar microestimuladores descritos en el presente documento.

45 *Estimuladores de mano a modo de ejemplo*

Las figuras 4A-4C muestran vistas en perspectiva, posterior en sección transversal que deja ver el interior y lateral en sección transversal que deja ver el interior, respectivamente, de una variación ilustrativa de un estimulador 400 de mano, respectivamente. Tal como se muestra en las figuras 4A-4C, el estimulador 400 puede comprender un cuerpo 402 de estimulador y una sonda 404 de estimulador. Generalmente, el cuerpo 402 de estimulador puede estar configurado para generar un estímulo, descrito con más detalle en el presente documento, que puede suministrarse al paciente. El cuerpo 402 de estimulador puede comprender una carcasa 438 frontal, una carcasa 440 posterior y una carcasa 442 proximal, que pueden ajustarse entre sí para definir una cavidad 454 corporal. La cavidad 454 corporal puede contener un subsistema 436 de control y una fuente 452 de energía, que juntas pueden generar y controlar el estímulo.

El estímulo puede suministrarse a un paciente a través de la sonda 404 de estimulador. En algunas variaciones, el cuerpo 402 de estimulador y la sonda 404 de estimulador pueden unirse de manera reversible. Parte o la totalidad del estimulador 400 puede ser desechable, y parte o la totalidad del estimulador 400 puede ser reutilizable. Por ejemplo, en variaciones en las que la sonda 404 de estimulador se conecta de manera liberable al cuerpo de estimulación 402, el cuerpo de estimulación 402 puede ser reutilizable, y la sonda 404 de estimulador puede ser desechable y reemplazarse periódicamente. En algunas de estas variaciones, el dispositivo comprende un mecanismo de desactivación que impide el suministro del estímulo al paciente cuando la sonda de estimulador vuelve a conectarse al cuerpo de estimulador después de desconectarse del cuerpo de estimulador. Adicional o alternativamente, el dispositivo puede comprender un mecanismo de bloqueo que impide que la sonda de estimulador vuelva a conectarse al cuerpo de estimulador después de desconectarse del cuerpo de estimulador. En algunas variaciones, el dispositivo

comprende además una tapa protectora desmontable.

La sonda de estimulador puede comprender al menos una punta de inserción nasal, que puede estar configurada para insertarse al menos parcialmente en la cavidad nasal de un paciente. En la variación del estimulador de mano mostrada en las figuras 4A-4C, la sonda 404 de estimulador puede comprender dos puntas 406 y 408 de inserción nasal. Las puntas de inserción nasal pueden autoalinearse cuando se insertan en las fosas nasales del paciente. La sonda 404 de estimulador puede comprender además resaltes 420, que pueden permitir que el paciente agarre más fácilmente la sonda 404.

Cada punta de inserción nasal puede comprender al menos un electrodo. Tal como se muestra en las figuras 4A-4C, la sonda 404 puede comprender un primer electrodo 410 en la punta 406 de inserción nasal y un segundo electrodo 412 en la punta 408 de inserción nasal. Tal como se muestra en la vista en sección transversal que dejar ver el interior del estimulador 400 en la figura 4B, los electrodos 410 y 412 pueden conectarse a los cables 430 y 432 ubicados dentro de las puntas 406 y 408, respectivamente. Los cables 430 y 432 pueden conectarse a su vez a los conectores 422 y 424, respectivamente. Los conectores 422 y 424 pueden extenderse a través de las luces 408 y 410 en la carcasa 442 proximal, y pueden conectarse directa o indirectamente al subsistema 436 de control y la fuente 452 de alimentación. Como tal, el estímulo eléctrico puede desplazarse desde el subsistema 436 de control a través de los conectores 422 y 424, a través de los cables 430 y 432, y a través de los electrodos 410 y 412. En algunas variaciones, el electrodo comprende un hidrogel, que se describe con más detalle en la solicitud de patente estadounidense n.º 14/630.471, presentada el 24 de febrero de 2015 y titulada "Polymer Formulation for Nasolacrimal Stimulation".

El cuerpo de estimulador puede comprender una interfaz de usuario que comprende uno o más mecanismos operativos para ajustar uno o más parámetros del estímulo, tal como se describe con más detalle a continuación. Los mecanismos operativos pueden proporcionar información al subsistema de control, que puede comprender un procesador, una memoria y/o un subsistema de estimulación. En algunas variaciones, los mecanismos operativos pueden comprender botones primero y segundo, tal como se ilustra, por ejemplo, en las figuras 4A y 4C como 414 y 416. En algunas variaciones, pulsar el primer botón puede encender el estimulador y/o cambiar la forma de onda del estímulo, mientras que pulsar el segundo botón 416 puede apagar el estimulador y/o cambiar la forma de onda del estímulo. Adicional o alternativamente, la interfaz de usuario puede comprender uno o más elementos de realimentación (por ejemplo, basados en luz, sonido, vibración o similares). Tal como se muestra, los elementos de realimentación de usuario pueden comprender indicadores basados en luz, mostrados en la variación de la figura 4A como indicadores 418, que pueden proporcionar información al usuario. Se describen este estimulador y otros estimuladores de mano que pueden suministrar los estímulos eléctricos descritos en el presente documento, en la solicitud de patente estadounidense n.º 14/256.915.

Formas de onda

Las formas de onda de estimulación eléctrica suministradas por los estimuladores descritos en el presente documento pueden personalizarse para regímenes de tratamiento específicos y/o pacientes específicos. Debe apreciarse que las formas de onda descritas en el presente documento pueden suministrarse a través de una configuración multipolar, tal como bipolar, tripolar, cuádrupolar o superior o una configuración monopolar con retorno distal. Las formas de onda pueden ser formas de onda sinusoidales, cuasi sinusoidales, de onda cuadrada, de diente de sierra, en rampa o triangulares, versiones truncadas de las mismas (por ejemplo, en las que la forma de onda se estabiliza cuando se alcanza una determinada amplitud), o similares.

Tal como se describe con más detalle en el presente documento, cuando se emplea la formación de patrones de formas de onda de estimulación eléctrica, pueden modularse parámetros de forma de onda tales como la forma, la frecuencia, la amplitud y el ancho de pulso. La frecuencia, el ancho de pulso y/o la amplitud de la forma de onda pueden modularse de manera lineal, de manera exponencial, como un diente de sierra, una forma sinusoidal, etc., o pueden modularse de manera aleatoria. La estimulación también puede interrumpirse como parte de la formación de patrones. Es decir, la estimulación puede estar en una condición de encendido/apagado, por ejemplo, durante duraciones de 1 segundo encendido/1 segundo apagado, 5 segundos encendido/5 segundos apagado, etc. También puede usarse modulación de la forma de forma de onda (por ejemplo, rectangular frente a triangular frente a exponencial) en un modo rítmico o no determinista, no rítmico. Por tanto, pueden lograrse numerosas variaciones en la formación de patrones de forma de onda. Debe entenderse que las combinaciones de estos cambios de parámetros a lo largo del tiempo de manera repetitiva también puede considerarse formación de patrones. En algunos casos, puede emplearse formación de patrones aleatorios. La formación de patrones puede ayudar a impedir la habituación del paciente a la estimulación aplicada (es decir, puede ayudar a impedir que la respuesta del paciente a la estimulación disminuya durante la estimulación).

En algunos casos, puede ser deseable configurar la forma de onda de estimulación para minimizar los efectos secundarios. En algunos casos, puede ser deseable fomentar la estimulación de nervios de mayor diámetro (por ejemplo, fibras aferentes del nervio trigémino), lo que puede fomentar un efecto terapéutico, mientras que se reduce la estimulación de nervios más pequeños (por ejemplo, fibras a-delta, fibras c, fibras simpáticas y parasimpáticas), lo que puede dar como resultado dolor, molestias o producción de mucosidad. En general, para anchos de pulso más pequeños, el umbral de activación para nervios de mayor diámetro puede ser menor que el umbral de activación para

las fibras nerviosas más pequeñas. A la inversa, para anchos de pulso más grandes, el umbral de activación para nervios de mayor diámetro puede ser mayor que el umbral de activación para las fibras nerviosas más pequeñas. Por consiguiente, en algunos casos, puede ser deseable seleccionar un ancho de pulso que actúe preferiblemente en los nervios de mayor diámetro. En algunas variaciones, el ancho de pulso puede ser de entre 50 μ s y aproximadamente 1200 μ s. Como otro ejemplo, determinadas formas de onda pueden minimizar la activación de los ramos del nervio trigémino (por ejemplo, CN V2) que se desplazan hasta los dientes. Estos pueden incluir formas de onda que oscilan desde 30 μ s hasta 300 μ s en ancho de pulso, de 10 Hz a 150 Hz en frecuencia y de 0,1 mA a 5 mA en amplitud.

La estimulación puede suministrarse periódicamente a intervalos regulares o irregulares. Pueden suministrarse periódicamente ráfagas de estimulación a intervalos regulares o irregulares. La amplitud de estimulación, el ancho de pulso o la frecuencia pueden modificarse durante el transcurso de la estimulación. Por ejemplo, la amplitud de estimulación puede variar en rampa desde una baja amplitud hasta una mayor amplitud durante un periodo de tiempo. En otras variaciones, la amplitud de estimulación puede variar en rampa desde una alta amplitud hasta una menor amplitud durante un periodo de tiempo. El ancho de pulso de estimulación también puede variar en rampa desde un bajo ancho de pulso hasta un mayor ancho de pulso durante un periodo de tiempo. El ancho de pulso de estimulación puede variar en rampa desde un alto ancho de pulso hasta un menor ancho de pulso durante un periodo de tiempo. El periodo de rampa puede ser de entre 1 segundo y 15 minutos. Alternativamente, el periodo de rampa puede ser de entre 5 segundos y 30 segundos.

Las formas de onda de estimulación con patrón descritas en el presente documento pueden usarse para aumentar la comodidad del paciente y/o pueden usarse para mejorar la eficacia de la estimulación, y por tanto, a continuación, se describen parámetros de forma de onda que pueden usarse solos o en combinación para aumentar la comodidad y/o eficacia.

Forma

En algunos casos, la forma de la forma de onda o la modulación de la misma pueden afectar a la comodidad y/o la eficacia de la estimulación. Cuando el estimulador (dispositivo de electrodo) está configurado para crear una forma de onda eléctrica basada en pulsos, los pulsos pueden ser cualquier pulso adecuado (por ejemplo, un pulso cuadrado, un pulso de tipo semiverseno o similar). Los pulsos suministrados por estas formas de onda pueden ser bifásicos, monofásicos alternos, monofásicos o similares. Cuando un pulso es bifásico, el pulso puede incluir un par de partes monofásicas que tienen polaridades opuestas (por ejemplo, una primera fase y una fase de equilibrio de carga que tiene una polaridad opuesta a la primera fase). Cada fase del pulso bifásico puede estar o bien controlada por tensión o bien controlada por corriente. En algunas variaciones, tanto la primera fase como la fase de equilibrio de carga del pulso bifásico pueden estar controladas por corriente. En otras variaciones, tanto la primera fase como la fase de equilibrio de carga del pulso bifásico pueden estar controladas por tensión. En todavía otras variaciones, la primera fase del pulso bifásico puede estar controlada por corriente, y la segunda fase del pulso bifásico puede estar controlada por tensión, o viceversa. En algunos casos, una combinación de estimulación bilateral controlada por corriente y equilibrio de carga controlado por tensión puede permitir la estimulación unilateral, y al modificar la forma de forma de onda, puede permitir cambiar entre áreas de estimulación, por ejemplo, entre las fosas nasales cuando los electrodos están ubicados en cada fosa nasal, tal como se describe en el presente documento.

En algunas variaciones en las que la forma de onda comprende un pulso bifásico, puede ser deseable configurar el pulso bifásico para que esté equilibrado en cuanto a carga, de modo que la carga neta suministrada por el pulso bifásico sea aproximadamente cero. En algunas variaciones, un pulso bifásico puede ser simétrico, de tal manera que la primera fase y la fase de equilibrio de carga tienen el mismo ancho y amplitud de pulso. Tener un pulso bifásico simétrico puede permitir que se suministre el mismo tipo de estímulo, por ejemplo, a cada cavidad nasal. Los pulsos de una primera fase pueden estimular un primer lado de la nariz (mientras se proporciona una fase de equilibrio de carga a un segundo lado de la nariz), mientras que los pulsos de la fase opuesta pueden estimular el segundo lado de la nariz (mientras se proporciona una fase de equilibrio de carga al primer lado de la nariz).

En otras variaciones en las que la forma de onda comprende un pulso bifásico, un pulso bifásico puede ser asimétrico, en el que la amplitud y/o el ancho de pulso del primer pulso pueden diferir del de la fase de equilibrio de carga. Incluso si el pulso bifásico es asimétrico, el pulso bifásico puede estar equilibrado en cuanto a carga. Por ejemplo, el pulso catódico puede tener una menor amplitud pero una duración más larga que el pulso anódico, o el pulso catódico puede tener una mayor amplitud pero una duración más corta que el pulso anódico. En ambos casos, la inyección de carga (amplitud multiplicada por la duración) puede ser igual para cada pulso, de tal manera que la carga neta suministrada por el pulso bifásico es aproximadamente cero.

La forma de la forma de onda puede cambiarse para activar preferentemente el tejido cerca de un electrodo. Por ejemplo, las figuras 5A-5C ilustran formas de onda a modo de ejemplo configuradas para activar preferentemente tejido cerca de uno de dos electrodos, y en las que la activación preferente puede moverse de cerca de un electrodo a otro a lo largo del tiempo. En variaciones en las que el estimulador es un estimulador de mano configurado para tener un electrodo en cada fosa nasal, por ejemplo, esta activación preferente puede permitir la activación preferente de tejido en una de las dos fosas nasales, que puede cambiar a lo largo del tiempo. Por ejemplo, la figura 5A muestra una variación de una forma 518 de onda equilibrada en cuanto a carga bifásica en la que las relaciones de aspecto

(amplitud:duración) de los pulsos cambian a lo largo del tiempo. Se muestra una forma de onda que tiene un primer patrón en el que un pulso catódico inicial tiene una mayor amplitud y una duración más corta en comparación con el siguiente pulso anódico. Este patrón se encuentra en los periodos de tiempo indicados por 510 y 514. La forma de onda tiene un segundo patrón en el que el pulso catódico inicial tiene una amplitud menor y una duración más larga en comparación con el siguiente pulso anódico. Este patrón se encuentra en los periodos de tiempo indicados por 512 y 516. Debe apreciarse que cada periodo de tiempo puede tener cualquier duración adecuada y, por tanto, comprender cualquier número adecuado de pulsos. Como un ejemplo, cada periodo de tiempo puede durar aproximadamente 1 segundo. En otros ejemplos, cada periodo de tiempo puede durar menos de 1 segundo, de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 segundos, de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 segundos, de aproximadamente 10 a aproximadamente 20 segundos o más.

En algunas variaciones, la forma de onda puede hacer una transición entre dos relaciones de aspecto de modo brusco. En otras variaciones, la transición puede ser gradual, en la que la relación de aspecto del pulso catódico puede aumentar a lo largo del tiempo y luego disminuir a lo largo del tiempo, mientras que la relación de aspecto del pulso anódico puede disminuir a lo largo del tiempo y luego aumentar a lo largo del tiempo. La figura 5B muestra un ejemplo de una forma 520 de onda que realiza una transición gradual entre relaciones de aspecto. Estos aumentos y disminuciones pueden tener cualquier forma adecuada, tales como aumentos y disminuciones lineales o aumentos y disminuciones sinusoidales. En otras variaciones, la transición puede tener forma de diente de sierra, en la que la relación de aspecto del pulso catódico aumenta gradualmente a lo largo del tiempo, mientras que la relación de aspecto del pulso anódico disminuye gradualmente a lo largo del tiempo, y luego la relación de aspecto del pulso catódico disminuye bruscamente mientras la relación de aspecto del pulso anódico aumenta bruscamente.

En algunas variaciones, la polaridad se alterna entre un patrón en el que el pulso catódico es el primero y un patrón en el que el pulso anódico es el primero. Por ejemplo, la figura 5C muestra una versión ilustrativa de dicha forma 522 de onda de estimulación. Tal como se muestra en la misma, los periodos de tiempo indicados por 502 y 506 pueden tener un pulso catódico y luego un pulso anódico, mientras que los periodos de tiempo indicados por 504 y 508 pueden tener un pulso anódico y luego un pulso catódico. Debe apreciarse que cada periodo de tiempo puede tener una duración adecuada. Como un ejemplo, cada periodo de tiempo puede durar aproximadamente 1 segundo. En otros ejemplos, cada periodo de tiempo puede durar menos de 1 segundo, aproximadamente 1-5 segundos, aproximadamente 5-10 segundos, aproximadamente 10-20 segundos o más. En algunas variaciones, cada periodo de tiempo puede durar un único par de pulsos, de tal manera que la forma de onda de estimulación comprende un patrón repetitivo de dos pulsos anódicos y dos pulsos catódicos.

Aunque los patrones que tienen relaciones de aspecto de amplitud:duración variables, pueden tener una inyección de carga uniforme, pueden activar preferentemente el tejido cerca de uno de los dos electrodos. Es decir, cuando el pulso catódico inicial tiene una mayor amplitud y una duración más corta que el pulso anódico, la forma de onda puede activar preferentemente el tejido cerca de un electrodo catódico; cuando el pulso catódico inicial tiene una amplitud menor y una duración más larga que el pulso anódico, la forma de onda puede activar preferentemente el tejido cerca de un electrodo anódico. Cambiar las relaciones de aspecto y cambiar las polaridades tal como se describe en el presente documento puede aumentar la respuesta de lagrimación. Esto puede deberse a que el cambio de polaridad conduce a la adición no lineal de los estímulos según lo percibe el sistema nervioso central, así como a que el cambio de polaridad reduce la adaptación del paciente a los estímulos.

Frecuencia

Para tratar la sequedad ocular o producir una respuesta de lagrimación estimulando el tejido, los estimuladores descritos en el presente documento pueden estar configurados para generar una o más formas de onda a frecuencias adecuadas para estimular el tejido seleccionado como diana (por ejemplo, un nervio). La frecuencia puede afectar a la comodidad y/o eficacia de la estimulación. Generalmente, la frecuencia es preferiblemente de entre aproximadamente 0,1 Hz y aproximadamente 200 Hz. En algunas de estas variaciones, la frecuencia es preferiblemente de entre aproximadamente 10 Hz y aproximadamente 200 Hz. En algunas de estas variaciones, la frecuencia es preferiblemente de entre aproximadamente 30 Hz y aproximadamente 150 Hz. En otras de estas variaciones, la frecuencia es preferiblemente de entre aproximadamente 50 Hz y aproximadamente 80 Hz. En otras de estas variaciones, la frecuencia es preferiblemente de entre aproximadamente 30 Hz y aproximadamente 60 Hz. En algunas variaciones, la frecuencia puede ser de aproximadamente 1,5 Hz, aproximadamente 10,25 Hz, aproximadamente 70 Hz, aproximadamente 150 Hz, aproximadamente 25 Hz, aproximadamente 27,5 Hz, aproximadamente 30 Hz, aproximadamente 32,5 Hz, aproximadamente 35 Hz, aproximadamente 37,5 Hz, aproximadamente 40 Hz, aproximadamente 42,5 Hz, aproximadamente 45 Hz, aproximadamente 47,5 Hz, aproximadamente 50 Hz, aproximadamente 52,5 Hz, aproximadamente 55 Hz, aproximadamente 57,5 Hz, aproximadamente 60 Hz, aproximadamente 62,5 Hz o aproximadamente 65 Hz. En algunas variaciones, las altas frecuencias, tales como aquellas entre aproximadamente 145 Hz y aproximadamente 155 Hz, pueden ser demasiado altas para que cada pulso estimule/active los tejidos diana. Como resultado, el paciente puede interpretar que la estimulación tiene un elemento de aleatoriedad, lo que puede ayudar a su vez a reducir la habituación del paciente. Las frecuencias descritas en el presente documento pueden ser adecuadas para estimular el tejido seleccionado como diana para iniciar un circuito reflejo que active la glándula lagrimal para producir lágrimas, y/o adecuado para excitar directamente fibras eferentes que inervan la glándula lagrimal. En algunos casos, la frecuencia puede elegirse para la

activación preferente de determinadas dianas anatómicas, tal como se describe en el presente documento.

Amplitud

Para tratar la sequedad ocular o producir por lo demás una respuesta de lagrimación estimulando el tejido, los estimuladores descritos en el presente documento pueden estar configurados para suministrar una corriente adecuada para estimular el tejido seleccionado como diana (por ejemplo, un nervio). La máxima amplitud o modulación de la misma puede afectar a la comodidad y/o eficacia de la estimulación. Cuando el estímulo comprende un pulso bifásico y la primera fase del pulso bifásico está controlada por corriente, la primera fase puede tener preferiblemente una amplitud de entre aproximadamente 1,0 mA y aproximadamente 10 mA. Las amplitudes dentro de estos intervalos pueden ser lo suficientemente altas como para estimular el tejido seleccionado como diana, pero lo suficientemente bajas como para evitar cualquier calentamiento significativo del tejido, ablación de tejido o similares. En algunas variaciones, la amplitud puede ser de entre aproximadamente 1,0 mA y aproximadamente 5,0 mA. En otras variaciones, la primera fase puede tener una amplitud de aproximadamente 0,1 mA, aproximadamente 0,2 mA, aproximadamente 0,3 mA, aproximadamente 0,4 mA, aproximadamente 0,5 mA, aproximadamente 0,6 mA, aproximadamente 0,7 mA, aproximadamente 0,8 mA, aproximadamente 0,9 mA o aproximadamente 1,0 mA. En algunas variaciones, la amplitud puede ser variable. Por ejemplo, la amplitud puede variar entre aproximadamente 1,3 mA y aproximadamente 1,5 mA, entre aproximadamente 2,2 mA y aproximadamente 2,5 mA, entre aproximadamente 3,2 mA y aproximadamente 3,7 mA, entre aproximadamente 4,3 mA y aproximadamente 5,0 mA. Cuando la primera fase de un pulso bifásico está controlada por tensión, la primera fase puede tener preferiblemente una amplitud entre aproximadamente 10 mV y aproximadamente 100 V.

Cuando un estimulador está configurado para suministrar una forma de onda basada en pulsos, en algunas variaciones, la amplitud de los pulsos puede ser constante a lo largo del tiempo. En otras variaciones, la amplitud de los pulsos puede variar a lo largo del tiempo. Esto puede reducir la adaptación del paciente. En algunas variaciones, la amplitud de los pulsos puede aumentar (de manera lineal, de manera exponencial, etc.) desde un valor mínimo hasta un valor máximo, disminuir hasta el valor mínimo y repetirse según sea necesario. En algunas variaciones, la amplitud de los pulsos puede variar según un perfil sinusoidal. En otra variación, tal como se ilustra en la figura 6A, la amplitud puede aumentar periódicamente desde una amplitud de nivel inicial (A) hasta una mayor amplitud (B) para un único pulso. En aún otra variación, tal como se ilustra en las figuras 6B-6C, la amplitud de los pulsos puede seguir un patrón que aumenta y disminuye periódicamente entre dos amplitudes menores (A, B), y aumenta periódicamente hasta una mayor amplitud (C) para un único pulso (figura 6B) o para una pluralidad de pulsos (por ejemplo, dos pulsos) (figura 6C). En aún otra variación, tal como se ilustra en la figura 6D, un pulso (o pulsos) de mayor amplitud puede estar precedido por una breve pausa (es decir, sin suministro de corriente). Cada uno de estos tipos de modulación de amplitud puede implementarse solo o en combinación con cualquier otro tipo de modulación de amplitud, y puede reducir la adaptación del paciente.

En algunas variaciones en las que la amplitud varía a lo largo del tiempo, la amplitud puede variar a una frecuencia adecuada para reducir la adaptación del paciente o aumentar la comodidad del paciente, tal como entre aproximadamente 0,1 Hz y aproximadamente 5 Hz, entre aproximadamente 1 Hz y aproximadamente 5 Hz, entre aproximadamente 1 Hz y 2 Hz, entre aproximadamente 2 Hz y 3 Hz, entre aproximadamente 3 Hz y 4 Hz, o aproximadamente 4 Hz y aproximadamente 5 Hz. En alguna variación, la amplitud puede variar a una frecuencia de aproximadamente 1,0 Hz, aproximadamente 1,1 Hz, aproximadamente 1,2 Hz, aproximadamente 1,3 Hz, aproximadamente 1,4 Hz, aproximadamente 1,5 Hz, aproximadamente 1,6 Hz, aproximadamente 1,7 Hz, aproximadamente 1,8 Hz, aproximadamente 1,9 Hz, aproximadamente 2,0 Hz, aproximadamente 2,1 Hz, aproximadamente 2,2 Hz, aproximadamente 2,3 Hz, aproximadamente 2,4 Hz, aproximadamente 2,5 Hz, aproximadamente 2,6 Hz, aproximadamente 2,7 Hz, aproximadamente 2,8 Hz, aproximadamente 2,9 Hz, aproximadamente 3,0 Hz, aproximadamente 3,1 Hz, aproximadamente 3,2 Hz, aproximadamente 3,3 Hz, aproximadamente 3,4 Hz, aproximadamente 3,5 Hz, aproximadamente 3,6 Hz, aproximadamente 3,7 Hz, aproximadamente 3,8 Hz, aproximadamente 3,9 Hz o aproximadamente 4,0 Hz. En otras variaciones, la forma de onda de estimulación puede ser una señal de alta frecuencia modulada (por ejemplo, sinusoidal), que puede modularse a una frecuencia de batido de los intervalos descritos anteriormente. En tales variaciones, la frecuencia de portadora puede ser de entre aproximadamente 100 Hz y aproximadamente 100 kHz.

Ancho de pulso

Para tratar la sequedad ocular o producir una respuesta de lagrimación estimulando el tejido, los estimuladores descritos en el presente documento pueden estar configurados para suministrar una forma de onda en la que la primera fase puede tener preferiblemente un ancho de pulso entre aproximadamente 1 μ s y aproximadamente 10 ms. En algunas de estas variaciones, el ancho de pulso puede ser de entre aproximadamente 10 μ s y aproximadamente 100 μ s. En otras variaciones, el ancho de pulso puede ser de entre aproximadamente 100 μ s y aproximadamente 1 ms. En aún otras variaciones, el ancho de pulso puede ser de entre aproximadamente 0 μ s y aproximadamente 300 μ s. En aún otras variaciones, el ancho de pulso puede ser de entre aproximadamente 0 μ s y 500 μ s. Tal como se describió anteriormente, puede ser deseable seleccionar un ancho de pulso que actúe preferiblemente en nervios de mayor diámetro. En algunas variaciones, el ancho de pulso puede ser de entre 50 μ s y aproximadamente 1200 μ s. Como

otro ejemplo, los anchos de pulso de 30 μ s a 300 μ s pueden minimizar la activación de los ramos del nervio trigémino (por ejemplo, CN V2) que se desplazan hasta los dientes.

En algunas variaciones, la amplitud de los pulsos puede ser constante a lo largo del tiempo. En otras variaciones, el ancho de pulso puede variar a lo largo del tiempo. La modulación del ancho de pulso a lo largo del tiempo puede aumentar la eficacia y/o la comodidad de la estimulación. En algunas variaciones, el ancho de pulso puede aumentar (de manera lineal, de manera exponencial, etc.) desde un valor mínimo hasta un valor máximo, disminuir hasta el valor mínimo y repetirse según sea necesario. En algunas variaciones, el ancho de pulso puede variar según un perfil sinusoidal. En otra variación, tal como se ilustra en la figura 7A, el ancho de pulso puede aumentar periódicamente desde un ancho de pulso de nivel inicial (A) hasta un ancho de pulso más largo (B) para un único pulso. En aún otra variación, tal como se ilustra en las figuras 7B-7C, el ancho de pulso puede seguir un patrón que aumenta y disminuye periódicamente entre dos anchos de pulso más cortos (A, B), y alargarse periódicamente a un ancho de pulso más largo (C) para un único pulso (figura 7B) o para una pluralidad de pulsos (por ejemplo, dos pulsos) (figura 7C). En aún otra variación, tal como se ilustra en la figura 7D, un pulso (o pulsos) de ancho de pulso más largo puede estar precedido por una breve pausa (es decir, sin suministro de corriente). Cada uno de estos tipos de modulación de ancho de pulso puede implementarse solo o en combinación con cualquier otro tipo de modulación de ancho de pulso. En cualquier forma de modulación de ancho de pulso, el ancho de pulso puede variar a cualquier frecuencia adecuada. En algunas variaciones, el ancho de pulso puede variar a aproximadamente 0,1 Hz, aproximadamente 0,2 Hz, aproximadamente 0,3 Hz, aproximadamente 0,4 Hz, aproximadamente 0,5 Hz, aproximadamente 0,6 Hz, aproximadamente 0,7 Hz, aproximadamente 0,8 Hz, aproximadamente 0,9 Hz, aproximadamente 1 Hz, aproximadamente 1,1 Hz, aproximadamente 1,2 Hz, aproximadamente 1,3 Hz, aproximadamente 1,4 Hz o aproximadamente 1,5 Hz. En algunas variaciones, puede ser deseable la modulación del ancho de pulso a una frecuencia de entre aproximadamente 0,5 Hz y 1 Hz para aumentar la comodidad del paciente durante la estimulación.

En algunas variaciones, el aumento y la disminución del ancho de pulso pueden definirse mediante una función implementada por el estimulador. Por ejemplo, el ancho de pulso puede definirse mediante una función tal que el ancho de pulso varíe de manera exponencial. En una variación, la función que define el ancho de pulso puede comprender dos fases: una primera fase durante la cual el ancho de pulso del pulso inicial aumenta a lo largo del tiempo, y una segunda fase durante la cual el ancho de pulso del pulso inicial disminuye a lo largo del tiempo. Durante la primera fase, el ancho de pulso del pulso inicial se acerca al ancho de pulso máximo según una función exponencial, donde a tiempo t , $PW\{t\}$ se define mediante la ecuación

$$PW\{t\} = (PW_{\max} - PW_{\min}) (1 - e^{-(t/\tau)})$$

donde $PW_{\max}$ es el ancho de pulso máximo permitido, $PW_{\min}$ es el ancho de pulso mínimo permitido, y τ es una constante de tiempo.

Una vez que ha transcurrido una cantidad de tiempo predeterminada (un múltiplo de la constante de tiempo τ), la modulación de ancho de pulso puede entrar en la segunda fase. Durante la segunda fase, el ancho de pulso del pulso inicial disminuye de manera exponencial desde su valor máximo hasta un valor mínimo siguiendo la ecuación exponencial

$$PW\{t\} = (PW_{\max} - PW_{\min}) (e^{-(t/\tau)})$$

Después de que haya transcurrido una cantidad de tiempo predeterminada (un múltiplo de constante de tiempo τ), la modulación de ancho de pulso puede volver a entrar en la primera fase y el ciclo puede repetirse. El ancho de pulso del pulso secundario (equilibrio de carga) aumenta y disminuye por consiguiente para retener el equilibrio completo de carga. $PW_{\max}$, $PW_{\min}$, y τ pueden tener cualquier valor adecuado para lograr los anchos de pulso descritos en el presente documento, pero en un ejemplo la forma de onda puede tener $PW_{\max}$ de 300 μ s, $PW_{\min}$ de 0 μ s y τ de 1/5 μ s. En otras variaciones, por ejemplo, $PW_{\max}$ puede ser de aproximadamente 100 μ s, aproximadamente 200 μ s, aproximadamente 300 μ s, aproximadamente 400 μ s o aproximadamente 500 μ s; $PW_{\min}$ puede ser de aproximadamente 0 μ s, aproximadamente 10 μ s, aproximadamente 50 μ s o aproximadamente 100 μ s; y τ puede ser de aproximadamente 1/3 μ s, aproximadamente 1/4 μ s, aproximadamente 1/5 μ s o aproximadamente 1/6 μ s. Una función a modo de ejemplo que define anchos de pulso que aumentan y disminuyen de manera exponencial se muestra en la figura 8.

Periodos de encendido/apagado

En algunos casos, las formas de onda descritas en el presente documento pueden suministrarse de modo continuo, mientras que en otros casos, las formas de onda pueden suministrarse de modo no continuo teniendo periodos de encendido y periodos de apagado, lo que puede reducir la adaptación del paciente. Las duraciones de encendido/apagado a modo de ejemplo incluyen, entre otras, 1 segundo encendido/1 segundo apagado, 1 segundo encendido/2 segundos apagado, 2 segundos encendido/1 segundo apagado, 5 segundos encendido/5 segundos apagado, 0,2 segundos encendido/0,8 segundos apagado, menos de 1 segundo encendido/menos de 10 segundos apagado.

Formas de onda a modo de ejemplo

Debe apreciarse que cualquiera de los parámetros de forma de onda y las variaciones en los parámetros anteriores pueden combinarse para generar una forma de onda con patrón tal como se describe en el presente documento, y estas formas de onda pueden suministrarse por cualquiera de los estimuladores descritos en el presente documento. Por ejemplo, en variaciones en las que la forma de onda comprende un pulso bifásico, el pulso bifásico puede tener cualquier frecuencia, ancho de pulso y amplitud adecuados. La amplitud de estimulación, el ancho de pulso y la frecuencia pueden ser iguales de un pulso a otro, o pueden variar a lo largo del tiempo, tal como se describe con más detalle en el presente documento. Las combinaciones de estos parámetros pueden aumentar la eficacia y/o la comodidad de la estimulación, y en algunos casos, la eficacia y/o la comodidad pueden diferir según el paciente individual, tal como se describe con más detalle en el presente documento. Los ejemplos de parámetros de forma de onda con patrón clasificados por tipo de dispositivo se enumeran a continuación en la tabla 1.

Tabla 1. Parámetros de forma de onda a modo de ejemplo

Tipo de dispositivo	Parámetros de forma de onda				
	Diana de estimulación	Encendido/apagado	Frecuencia (Hz)	Ancho de pulso (PW)	Amplitud (mA)
Estimulador ocular (implantable)	Nervios orbitarios (aférentes y eferentes)	Constante en	30	Fijo desde 50 μs hasta 1200 μs	De 0,1 a 10
		1 s encendido/ 1 s apagado	30		
		5 s encendido/ 5 s apagado	30		
		1 s encendido/ 1 s apagado	70		
		1 s encendido/ 1 s apagado	155		
		Constante en	Modulada desde 30 hasta 70 en modo triangular		
		Constante en	30	Triangular modulado desde 50 μs hasta PW máx. a 0,5 Hz	
		Constante en	30	Triangular modulado desde 50 μs hasta PW máx. a 1 Hz	
		Constante en	70	Triangular modulado desde 50 μs hasta PW máx. a 0,5 Hz	
Estimulador nasal (de mano o implantable)	Nervios nasales internos y externos. (por ejemplo, nervio etmoidal anterior)	Constante en	30	De 0 μs a 300 μs	De 0,1 a 10
		Constante en	50		
		Constante en	80		
		Constante en	150		
		1 s encendido/ 1 s apagado	30		
		1 s encendido/ 1 s apagado	50		
		1 s encendido/ 1 s apagado	80		
		Constante en	30		
		1 s encendido/ 1 s apagado	70		

En las variaciones en las que una forma de onda es una forma de onda pulsada monofásica alterna, cada pulso suministrado por el estimulador puede tener una única fase, y los pulsos sucesivos pueden tener polaridades alternas. En general, los pulsos monofásicos alternos se suministran en pares a una frecuencia dada (tal como una o más de las frecuencias mencionadas anteriormente, tal como entre 30 Hz y 80 Hz), y pueden tener un intervalo entre pulsos entre los pulsos primero y segundo del par (por ejemplo, aproximadamente 100 μ s, entre 50 μ s y 150 μ s o similar). Cada pulso puede estar controlado por corriente o por tensión, y no es necesario que los pulsos consecutivos estén controlados ambos por corriente o ambos por tensión. En algunas variaciones en las que la forma de onda del pulso está equilibrada en cuanto a carga, la forma de onda puede comprender una fase de equilibrio de carga pasiva después del suministro de un par de pulsos monofásicos, lo que puede permitir que la forma de onda compense las diferencias de carga entre los pulsos.

Cuando se sitúa un estimulador configurado para suministrar una forma de onda de estimulación eléctrica para colocar un electrodo a cada lado del tabique nasal, los pulsos monofásicos alternos pueden fomentar la estimulación bilateral del tejido nasal. Los pulsos de una primera fase pueden estimular un primer lado de la nariz (mientras que se proporciona una fase de equilibrio de carga a un segundo lado de la nariz), mientras que pulsos de fase opuesta pueden estimular el segundo lado de la nariz (mientras se proporciona una fase de equilibrio de carga al primer lado de la nariz), ya que los nervios pueden responder de manera diferente a los pulsos anódicos y catódicos. El intervalo entre pulsos puede dar tiempo para que la estimulación proporcionada por un pulso de primera fase active/polarice los nervios diana antes de invertirse por un pulso de fase opuesta.

Formas de onda optimizadas para el paciente

La experimentación de los inventores ha encontrado que, en algunos casos, la lagrimación provocada por la estimulación usando formas de onda con patrón puede aumentarse mediante la identificación de una o más formas de onda optimizadas para el paciente para un paciente en particular, en las que las formas de onda optimizadas para el paciente pueden comprender combinaciones de los parámetros de forma de onda descritos en el presente documento. Como tal, es deseable un método para la identificación de formas de onda optimizadas para el paciente. La experimentación de los inventores también ha encontrado que la parestesia detectada está fuertemente asociada con la lagrimación y, por tanto, las percepciones de parestesia por parte del paciente pueden usarse en la identificación de formas de onda optimizadas para el paciente. En la figura 9 se ilustra un método a modo de ejemplo para obtener formas de onda optimizadas para el paciente en un paciente que tiene un microestimulador implantado en una región ocular. Puede ser deseable realizar este método para cada individuo para aumentar la efectividad de la estimulación (por ejemplo, para aumentar la lagrimación).

Tal como se muestra en la misma, puede evaluarse una forma de onda para determinar si es una forma de onda optimizada para el paciente mediante el suministro de un estímulo eléctrico que comprende la forma de onda al paciente usando un estimulador descrito en el presente documento. El método puede comprender en primer lugar suministrar una forma de onda de la menor amplitud y/o ancho de pulso y pedirle al paciente realimentación sobre la sensación a medida que aumenta la amplitud y/o el ancho de pulso. El método puede comprender entonces evaluar si el paciente siente alguna sensación durante el suministro del estímulo eléctrico. En caso negativo, puede seleccionarse una forma de onda diferente (por ejemplo, que tiene una combinación diferente de parámetros, tales como frecuencia, amplitud, ancho de pulso, periodo de encendido/apagado, o la modulación temporal de estos parámetros). El método puede comprender además asegurarse de que el paciente no experimente molestias. Si el paciente experimenta molestias, el método puede reiniciarse con una nueva forma de onda, o la amplitud y/o el ancho de pulso pueden reducirse para aliviar las molestias. De manera similar, el método puede comprender asegurarse de que la sensación durante la aplicación de la forma de onda sea cómoda para el paciente. La amplitud y/o el ancho de pulso pueden ajustarse para lograr la comodidad del paciente. La comodidad puede evaluarse con los ojos del paciente tanto abiertos como cerrados.

Una forma de onda puede designarse como una forma de onda optimizada para el paciente si el paciente percibe la forma de onda como la forma de onda más cómoda y/o eficaz que sintió ese día; y/o si el paciente siente que sus ojos se humedecen; y/o si el paciente percibe parestesia, más particularmente, si se perciben tanto un cosquilleo como una vibración como móviles en el párpado. Si el paciente percibe un cosquilleo en el párpado pero no vibración, la amplitud y/o el ancho de pulso pueden ajustarse para lograr una mayor percepción de cosquilleo y/o vibración. Si el paciente percibe una vibración pero no cosquilleo, la amplitud y/o el ancho de pulso pueden ajustarse para lograr una mayor sensación de movimiento de la vibración (por ejemplo, entre el párpado y la ceja). También puede ser deseable que un paciente sienta una sensación (por ejemplo, cosquilleo o vibración) después de que finalice el suministro del estímulo. En cada caso de una forma de onda optimizada para el paciente identificada, puede someterse a prueba una menor amplitud y/o ancho de pulso para determinar si puede lograrse la misma sensación usando una menor amplitud y/o ancho de pulso.

Mientras que el método en la figura 9 se describe con respecto a un paciente que tiene un estimulador implantable ubicado en una región ocular, debe apreciarse que puede usarse un método similar para identificar una o más formas de onda optimizadas para el paciente para un estimulador implantable en otra región (por ejemplo, una región nasal) o para un estimulador de mano. Una vez que se identifica una forma de onda o formas de onda optimizadas para el paciente, un estimulador puede estar configurado para suministrar la(s) forma(s) de onda. En algunas variaciones,

puede usarse un dispositivo externo para configurar el estimulador para suministrar la(s) forma(s) de onda identificada(s). En las variaciones en las que el sistema comprende un controlador para su uso con un estimulador implantable que tiene un circuito de estimulación pasiva, puede usarse un controlador configurado para generar una señal de salida que da como resultado la(s) forma(s) de onda de estimulación identificada(s).

Dispositivos que tienen una pluralidad de formas de onda

Algunas variaciones de los estimuladores descritos en el presente documento pueden estar configuradas con una pluralidad de formas de onda, de tal manera que un médico clínico y/o paciente puede seleccionar una forma de onda deseada de la pluralidad de formas de onda disponibles. Por ejemplo, el estimulador puede incluir una pluralidad de formas de onda de estimulación guardadas en un chip. Por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 o más de 10 formas de onda de estimulación pueden guardarse en un chip. En una variación, se guardan de dos a diez formas de onda de estimulación en un chip. En otras variaciones, pueden guardarse de dos a ocho formas de onda de estimulación, o de tres a cinco formas de onda de estimulación en el chip del dispositivo. En algunas variaciones, un médico clínico puede preseleccionar un conjunto preferido de formas de onda que se guardarán en un estimulador basándose en las pruebas iniciales de una variedad de formas de onda de estimulación para un paciente en particular, tal como a través del método descrito anteriormente. Puede ser útil que las formas de onda de estimulación guardadas sean aquellas que provocan una fuerte parestesia en el paciente, porque la experimentación de los inventores ha encontrado que la parestesia detectada está más fuertemente asociada con la lagrimación, tal como se describe en el presente documento. En otras variaciones, un estimulador puede estar preconfigurado con una pluralidad de formas de onda de estimulación que no son exclusivas para un paciente individual.

En algunas variaciones, para cada estimulación proporcionada durante el día, puede seleccionarse de manera aleatoria una forma de onda diferente de la pluralidad guardada de formas de onda. Al seleccionar de manera aleatoria una forma de onda diferente cada vez, puede reducirse el riesgo de que el paciente desarrolle tolerancia a cualquier patrón de estimulación particular. En otra implementación, puede usarse un multiplexor para proporcionar diferentes combinaciones de formas de onda guardadas internamente para formar una forma de onda "casi no repetitiva" cuando se combinan fragmentos de diferentes formas de onda repetitivas. Al multiplexar diferentes formas de onda en una forma de onda combinada, puede limitarse adicionalmente la habituación a la forma de onda.

En algunas variaciones, un paciente puede elegir selectivamente entre la pluralidad de formas de onda de estimulación guardadas en el estimulador, por ejemplo, usando una interfaz de usuario tal como una interfaz de usuario tal como se describe en el presente documento. En las variaciones que tienen una interfaz de usuario de ese tipo, la interfaz de usuario puede comprender uno o más mecanismos operativos, que pueden permitir que el usuario (es decir, el paciente) controle la forma de onda de estimulación. Por ejemplo, la interfaz de usuario puede comprender una o más estructuras, tales como pero sin limitarse a, un botón, control deslizante, palanca, panel táctil, perilla o parte deformable/apretable de la carcasa, lo que puede permitir que el usuario cambie la forma de onda de estimulación.

Las diferentes formas de onda pueden estar configuradas de tal manera que un paciente pueda percibir las como que abarcan un intervalo de intensidades. En las variaciones en las que el estimulador está configurado para suministrar formas de onda con diferentes formas, un paciente puede cambiar el tejido que se estimula preferentemente por la forma de onda tal como se describe en el presente documento seleccionando una forma de onda que tenga una forma diferente (por ejemplo, cambiar de una forma de onda que tiene un pulso catódico primero a una forma de onda que tiene un pulso anódico primero). En algunas variaciones, cuando un paciente enciende el estimulador durante un segundo periodo de tratamiento o posterior, el estimulador puede encenderse inicialmente con una forma de onda seleccionada previamente por el paciente (por ejemplo, la forma de onda usada durante la sesión de tratamiento anterior, la forma de onda usada más habitualmente durante una pluralidad de sesiones de tratamiento, etc.).

Por ejemplo, en el caso de que se emplee un estimulador nasal de mano, después de que el usuario haya puesto una parte del estimulador en contacto con el tejido nasal, el usuario puede aumentar la intensidad percibida del estímulo cambiando entre la pluralidad de formas de onda de estimulación. Puede ser deseable que el paciente aumente la intensidad del estímulo hasta que el estímulo provoque la parestesia preferida (por ejemplo, hormigueo, cosquilleo, pinchazos) sin provocar molestias. Como tal, el paciente puede autodeterminar la intensidad de estimulación adecuada y autoajustar el estímulo a una forma de onda eficaz para lograr el resultado deseado (por ejemplo, producción de lágrimas). Puede ser deseable que el usuario aumente lentamente la intensidad del estímulo para minimizar las molestias. Algunos pacientes pueden preferir que su nivel de sensación cambie con el transcurso del tiempo. Es posible que quieran comenzar con una sensación fuerte, seguida de una sensación débil. Es posible que prefieran comenzar con una sensación débil (por ejemplo, cosquilleo leves) seguida de una sensación temporal más fuerte (por ejemplo, molestias leves durante un tiempo muy corto). Algunos pacientes pueden reducir la sensación de necesidad de estornudar durante la estimulación si se varían las sensaciones fuertes y débiles.

En un ejemplo particular, un estimulador puede estar configurado para suministrar una pluralidad de formas de onda diferentes, cada una de las cuales tiene una combinación de una o más de modulación de forma, modulación de amplitud máxima, modulación de ancho de pulso y modulación de frecuencia, tal como se describe en el presente documento. En algunos casos, el estimulador puede ser el estimulador 400 descrito anteriormente con respecto a las figuras 4A-4C. En otros casos, el estimulador puede ser el microestimulador 200 descrito anteriormente con respecto

a las figuras 2A-2C.

Una o más de las formas de onda pueden tener una forma de pulso que se modula a lo largo del tiempo. En una variación ilustrada en la figura 10, la forma del pulso puede alternarse entre cuatro periodos. El primer periodo puede comprender una forma de onda controlada por corriente bifásica con fases simétricas. El segundo periodo puede comprender una primera fase controlada por corriente, seguida de una segunda fase controlada por tensión. Esto puede ayudar a estimular preferentemente una ubicación más cercana a un electrodo. La primera fase puede tener una corriente originada por un primer electrodo y que tiene como sumidero un segundo electrodo, mientras que la segunda fase puede tener una corriente originada por el segundo electrodo y que tiene como sumidero el primer electrodo. El tercer periodo puede comprender una forma de onda controlada por corriente bifásica con fases simétricas (es decir, el tercer periodo puede ser igual al primer periodo). El cuarto periodo puede comprender una primera fase controlada por corriente, seguida de una segunda fase controlada por tensión. La primera fase puede tener una corriente originada por el segundo electrodo y que tiene como sumidero el primer electrodo, mientras que la segunda fase puede tener una corriente originada por el primer electrodo y que tiene como sumidero el segundo electrodo. En cada periodo, los pulsos pueden estar equilibrados en cuanto a carga. La forma del pulso puede modularse a cualquier frecuencia adecuada, tal como aproximadamente 0,1 Hz.

Una o más de las formas de onda pueden tener un ancho de pulso que se modula a lo largo del tiempo. En una variación, el ancho de pulso de las fases controladas por corriente puede modularse desde 0 μ s hasta 300 μ s. La modulación puede seguir una función exponencial que describe el aumento y la disminución del ancho de pulso a lo largo del tiempo, tal como se ilustra en la figura 11 y tal como se describe con más detalle con respecto a la figura 8.

Una o más de las formas de onda pueden tener una amplitud máxima que se modula a lo largo del tiempo. La modulación de amplitud de las fases controladas por corriente puede aproximarse a una forma triangular, una forma rectangular o cualquier otra forma adecuada. Se ilustran modulaciones de amplitud a modo de ejemplo a diversas frecuencias en las figuras 12A-12E, que muestran modulaciones de amplitud que tienen una forma rectangular (figura 12B) y modulaciones de amplitud que se aproximan a formas triangulares (12C-12E). La amplitud máxima puede modularse a cualquier frecuencia adecuada, tal como entre aproximadamente 0,5 Hz y aproximadamente 3 Hz. Debe apreciarse que en algunas otras variaciones, la amplitud máxima puede ser constante, tal como se muestra en la figura 12A.

Las figuras 13A-13E representan formas 1310, 1320, 1330, 1340 y 1350 de onda a modo de ejemplo, respectivamente, en las que uno o más de estos parámetros se modulan a lo largo del tiempo, en las que cada tipo de modulación es independiente y simultáneo a los otros tipos de modulación. Los recuadros 1302, 1304 y 1306 en la figura 13E resaltan la modulación de forma, ancho de pulso y amplitud máxima, respectivamente. En algunas variaciones (por ejemplo, las de las figuras 13B-13E), las tres de forma, ancho de pulso y amplitud máxima se modulan a lo largo del tiempo, pero debe apreciarse que en otras variaciones de la forma de onda (por ejemplo, la de la figura 13A), pueden modularse sólo uno o dos de estos parámetros a lo largo del tiempo.

Las cinco formas de onda de las figuras 13A-13E pueden estar disponibles en el estimulador (por ejemplo, el estimulador 400 descrito anteriormente con respecto a las figuras 4A-4C, o el microestimulador 200 descrito anteriormente con respecto a las figuras 2A-2C), y el estimulador puede estar configurado de tal manera que el paciente puede usar una interfaz de usuario (por ejemplo, una interfaz que comprende dos botones) para seleccionar entre las cinco formas de onda diferentes. En algunas variaciones del dispositivo, cuando el dispositivo se usa durante un periodo de tratamiento, se apaga y vuelve a encenderse durante un periodo de tratamiento adicional, el dispositivo puede encenderse automáticamente en la última configuración de estimulación usada.

La configuración 1, ilustrada en la figura 13A, puede tener una frecuencia de estimulación de 30 Hz; una amplitud de corriente de estimulación mínima de 0,7 mA, una amplitud de corriente de estimulación máxima de 0,7 mA y, por tanto, ninguna variación en la amplitud de corriente de estimulación máxima (tal como se muestra en la figura 12A); un ancho de pulso mínimo de 0 μ s; un ancho de pulso máximo de 300 μ s; una frecuencia de modulación de ancho de pulso de 1 Hz (ascendente y descendente según una función exponencial, tal como se muestra en la figura 11); una inyección de carga mínima por fase (con un ancho de pulso de 0 μ s) de 0 μ C; una inyección de carga máxima por fase (a 0,7 mA y 300 μ s) de 0,21 μ C; y una forma de pulso que se modula tal como se describió anteriormente con respecto a la figura 10.

La configuración 2, ilustrada en la figura 13B, puede tener una frecuencia de estimulación de 37,5 Hz; una amplitud de corriente de estimulación mínima de 1,33 mA, una amplitud de corriente de estimulación máxima de 1,5 mA, una variación en la amplitud de corriente de estimulación máxima de 0,17 mA y una frecuencia de modulación de amplitud de 2,1 Hz (tal como se muestra en la figura 12B); un ancho de pulso mínimo de 0 μ s; un ancho de pulso máximo de 300 μ s; una frecuencia de modulación de ancho de pulso de 1 Hz (ascendente y descendente según una función exponencial, tal como se muestra en la figura 11); una inyección de carga mínima por fase (con un ancho de pulso de 0 μ s) de 0 μ C; una inyección de carga máxima por fase (a 1,5 mA y 300 μ s) de 0,45 μ C; y una forma de pulso que se modula tal como se describió anteriormente con respecto a la figura 10.

La configuración 3, ilustrada en la figura 13C, puede tener una frecuencia de estimulación de 45 Hz; una amplitud de corriente de estimulación mínima de 2,17 mA, una amplitud de corriente de estimulación máxima de 2,5 mA, una variación en la amplitud de corriente de estimulación máxima de 0,33 mA y una frecuencia de modulación de amplitud de 2,6 Hz (tal como se muestra en la figura 12C); un ancho de pulso mínimo de 0 μ s; un ancho de pulso máximo de 300 μ s; una frecuencia de modulación de ancho de pulso de 1 Hz (ascendente y descendente según una función exponencial, tal como se muestra en la figura 11); una inyección de carga mínima por fase (con un ancho de pulso de 0 μ s) de 0 μ C; una inyección de carga máxima por fase (a 2,5 mA y 300 μ s) de 0,75 μ C; y una forma de pulso que se modula tal como se describió anteriormente con respecto a la figura 10.

La configuración 4, ilustrada en la figura 13D, puede tener una frecuencia de estimulación de 52,5 Hz; una amplitud de corriente de estimulación mínima de 3,2 mA, una amplitud de corriente de estimulación máxima de 3,7 mA, una variación en la amplitud de corriente de estimulación máxima de 0,5 mA y una frecuencia de modulación de amplitud de 2,8 Hz (tal como se muestra en la figura 12D); un ancho de pulso mínimo de 0 μ s; un ancho de pulso máximo de 300 μ s; una frecuencia de modulación de ancho de pulso de 1 Hz (ascendente y descendente según una función exponencial, tal como se muestra en la figura 11); una inyección de carga mínima por fase (con un ancho de pulso de 0 μ s) de 0 μ C; una inyección de carga máxima por fase (a 3,7 mA y 300 μ s) de 1,11 μ C; y una forma de pulso que se modula tal como se describió anteriormente con respecto a la figura 10.

La configuración 5, ilustrada en la figura 13E, puede tener una frecuencia de estimulación de 60 Hz; una amplitud de corriente de estimulación mínima de 4,3 mA, una amplitud de corriente de estimulación máxima de 5,0 mA, una variación en la amplitud de corriente de estimulación máxima de 0,67 mA y una frecuencia de modulación de amplitud de 2,5 Hz (tal como se muestra en la figura 12E); un ancho de pulso mínimo de 0 μ s; un ancho de pulso máximo de 300 μ s; una frecuencia de modulación de ancho de pulso de 1 Hz (ascendente y descendente según una función exponencial, tal como se muestra en la figura 11); una inyección de carga mínima por fase (con un ancho de pulso de 0 μ s) de 0 μ C; una inyección de carga máxima por fase (a 5,0 mA y 300 μ s) de 1,5 μ C; y una forma de pulso que se modula tal como se describió anteriormente con respecto a la figura 10.

A través de formas de onda con patrón que tienen estas combinaciones de parámetros, puede proporcionarse un gran espacio de parámetros en un único dispositivo con una interfaz de usuario simple y un número limitado de configuraciones. Esto puede aumentar la capacidad de un único dispositivo que tiene un número limitado de formas de onda preestablecidas para suministrar una forma de onda que sea tan eficaz o casi tan eficaz para un paciente individual como una forma de onda en la que los parámetros se ajustan individualmente para cada paciente.

Dianas anatómicas

En algunas variaciones, puede ser deseable suministrar los estímulos eléctricos descritos en el presente documento a uno o más nervios que inervan el tejido de la glándula lagrimal. En algunas variaciones, puede ser deseable suministrar los estímulos eléctricos descritos en el presente documento a la mucosa nasal. Esto puede provocar lagrimation al activar el reflejo nasolagrimal. En algunos casos, el área seleccionada como diana puede comprender tejido inervado por el ramo etmoidal anterior del nervio nasociliar. En otra variación, la estructura anatómica es el nervio etmoidal posterior. En algunos casos, el área seleccionada como diana de la mucosa nasal puede ser superior a la columela. En algunos de estos casos, el área seleccionada como diana puede estar cerca del extremo inferior del hueso nasal (es decir, cerca de la interfaz entre el hueso nasal y el cartílago lateral superior). En otras variaciones, el área seleccionada como diana puede ser la columela. En algunas variaciones, puede ser deseable suministrar el estímulo entre aproximadamente 20 mm y aproximadamente 35 mm en la cavidad nasal del paciente. En algunas de estas variaciones, puede ser deseable colocar un electrodo entre aproximadamente 25 mm y aproximadamente 35 mm en la cavidad nasal del paciente. Puede ser deseable que el estímulo se suministre en la parte anterior de la cavidad nasal, dentro de las fosas nasales y de manera anterior a los cornetes, y en algunos casos, en una ubicación anterior al cornete medio, o en una ubicación anterior al cornete inferior. En algunos casos, puede ser deseable dirigir el estímulo de tal manera que una parte se dirija hacia la parte frontal de la nariz. El estímulo puede suministrarse al menos parcialmente a través del tejido o cerca del tabique. Esto puede permitir la activación selectiva de los nervios en la parte frontal del tabique (por ejemplo, el ramo oftálmico del nervio trigémino) mientras se minimiza la activación de los nervios hacia la parte trasera del tabique nasal, lo que puede reducir los efectos secundarios negativos que pueden producirse por la estimulación de nervios que inervan los dientes y que pueden reducir la rinorrea. En algunos casos, también puede ser deseable dirigir el estímulo para reducir los efectos secundarios negativos que pueden producirse por la estimulación del área olfativa.

Otras estructuras anatómicas a modo de ejemplo pueden incluir nervios, músculos, tejidos mucosos o submucosos (por ejemplo, mucosa o submucosa nasal o sinusal), células sensitivas en la piel lampiña y con vello, glándulas u otras estructuras de un paciente involucradas en el proceso de lagrimación o vasodilatación glandular que puedan estimularse eléctricamente. Por ejemplo, las estructuras anatómicas pueden incluir, entre otras, una glándula lagrimal, una o más glándulas de Meibomio, conductos lagrimales, receptores cutáneos (mecanorreceptores, corpúsculos de Meissner, husos neurotendinosos, órganos de tendón de Golgi, corpúsculos de Ruffini, receptores de estiramiento, órganos terminales del corpúsculo de Ruffini, órganos terminales del corpúsculo de Pacini, receptores del folículo piloso, terminaciones nerviosas libres, termorreceptores, corpúsculos bulboides o de Krause, nociceptores), nervios,

5 fibras y axones parasimpáticos, nervios, fibras y axones simpáticos, ramas lagrimales, nervio lagrimal, nervios perivascuales de la arteria lagrimal y sus ramos, fibras nerviosas que inervan las glándulas de Meibomio, células mioepiteliales de la glándula lagrimal, células acinares de la glándula lagrimal, células ductales de la glándula lagrimal. En aún otra variación, la estructura anatómica es el nervio infratroclear. En otras variaciones, la estructura anatómica es un receptor cutáneo responsable de detectar cambios en la fuerza o la temperatura a lo largo del tiempo o un conjunto de receptores cutáneos en un área de la piel que informa sobre cambios en la fuerza aplicada a la piel directa o indirectamente por el movimiento del vello que crece en la piel o los nervios que inervan los receptores cutáneos que informan sobre cambios en la fuerza aplicada a la piel o el vello en la piel, o cambios de temperatura en la piel, incluida la mucosa, la submucosa en la nariz o la conjuntiva en el ojo.

10 Los estímulos que comprenden las formas de onda descritas en el presente documento pueden suministrarse a estas dianas anatómicas usando estimuladores tales como los descritos en el presente documento según los regímenes de tratamiento descritos en la solicitud de patente estadounidense n.º 13/441.806, y en la solicitud de patente estadounidense n.º 14/256.915.

15 Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente los patrones de estimulación eléctrica y sus efectos tal como se describen en el presente documento, y no deben interpretarse de ninguna manera como limitativos de su alcance.

20 Ejemplo 1: Estimulación usando un implante lagrimal

25 Se sometieron a prueba pacientes que tenían microestimuladores implantados en una región ocular, con estimulación sin patrón de 30 Hz (control) y con patrones de encendido/apagado (1 segundo encendido/1 segundo apagado, 2 segundos encendido/2 segundos apagado, y 5 segundos encendido/5 segundos apagado) a diferentes frecuencias (30 Hz, 70 Hz y 155 Hz). Los microestimuladores implantados tenían las características mostradas en las figuras 2A-2C y descritas en el presente documento.

30 La percepción por parte del paciente del estímulo difería entre el control de forma de onda sin patrón de 30 Hz y las formas de onda con patrón. Específicamente, mientras que 3 pacientes que recibieron la forma de onda sin patrón de 30 Hz sintieron que su percepción de la forma de onda se desvanecía durante el periodo de estimulación, cuando recibieron formas de onda con patrón, ningún paciente sintió que se desvanecía su percepción de la forma de onda a lo largo del periodo de estimulación. Cuando el estímulo era una forma de onda de encendido/apagado durante 1 segundo de 30 Hz ("patrón 1"), 3 pacientes percibieron la forma de onda como continua, mientras que 15 percibieron la forma de onda como intermitente. Cuando el estímulo era una forma de onda de encendido/apagado durante 5 segundos de 30 Hz ("patrón 2"), todos los pacientes percibieron la forma de onda como intermitente. Cuando el estímulo era una forma de onda de encendido/apagado durante 1 segundo de 70 Hz ("patrón 3"), 2 pacientes percibieron la forma de onda como continua y 10 percibieron la forma de onda como intermitente. Los pacientes informaron que percibían el patrón 3 como "más fuerte", "más rápido" y "más intenso" que las otras formas de onda. Cuando el estímulo era una forma de onda de encendido/apagado durante 1 segundo de 155 Hz ("patrón 4"), el que los pacientes percibían la forma de onda como continua o intermitente dependía de la amplitud, y las percepciones cualitativas variaban, incluidos los informes de la forma de onda como "más débil", "fuerte" o un "pellizco".

45 Además, los pacientes informaron sobre un cambio en la calidad y/o ubicación de la parestesia. La figura 14A representa el área 1402 de parestesia que se siente con estimulación usando la forma de onda sin patrón de 30 Hz. Con las formas de onda con patrón, los pacientes sintieron el movimiento de la parestesia (en forma de vibración y/o cosquilleo), tal como se muestra en la figura 14B (la vibración y/o el hormigueo se movía a lo largo de su párpado en las direcciones de las flechas 1404). Algunos pacientes sintieron vibración presente de manera continua en un área 1408 y presente de manera continua o sensación o cosquilleo que aparece y reaparece parcialmente en otras áreas 1406, tal como se muestra en la figura 14C. Otros pacientes experimentaron un aumento del área afectada con parestesia con formas de onda con patrón, tal como se muestra en la figura 14D como el área 1410 que se extiende a lo largo de una o ambas cejas y/o a lo largo o en la nariz.

50 Las percepciones de los pacientes después del cese de la estimulación también diferían entre la forma de onda sin patrón de 30 Hz y las formas de onda con patrón. Mientras que los pacientes no percibieron parestesias después del cese del control, los pacientes informaron que percibían parestesias en forma de sensación de hormigueo después del cese de los patrones 1, 3 y 4.

60 Las puntuaciones de Schirmer aumentaron con formas de onda con patrón en comparación con el control de forma de onda sin patrón de 30 Hz. Con el patrón 1, una tercera parte de los pacientes tenían puntuaciones de Schirmer que aumentaron en un 50%. Con el patrón 3, tres cuartas partes de los pacientes tuvieron puntuaciones de Schirmer que aumentaron en un 50-100%. Con el patrón 4, tres octavas partes de los pacientes tuvieron puntuaciones de Schirmer que aumentaron en un 100% o más.

65 Algunas de las formas de onda con patrón también proporcionaron ventajas adicionales. Por ejemplo, el patrón 1 usó menos energía que el control mientras que se redujo la adaptación del paciente; y el patrón 4 permitió tanto la

estimulación nerviosa como el bloqueo.

Ejemplo 2: Estimulación usando un implante lagrimal (2)

En pacientes que tenían un microestimulador implantado en una región ocular, el uso de formas de onda con patrón generó un aumento de la lagrimación medida mediante la prueba de Schirmer en comparación con la lagrimación basal (control 1 = sin estimulación eléctrica) y en comparación con la estimulación de 30 Hz (sin patrón) (control 2). Los microestimuladores implantados tenían las características mostradas en las figuras 2A-2C y descritas en el presente documento. Los datos se proporcionan a continuación en la tabla 2, y un diagrama de gráfico de barras que compara los resultados de lagrimación promediados de la lagrimación basal (izquierda, sin estimulación) a la estimulación de forma de onda sin patrón de 30 Hz (centro) con formas de onda de estimulación optimizadas para el paciente (derecha) se muestran en la figura 15. Según los datos de la tabla 2, el valor promediado para la lagrimación basal fue de 4,71 mm, el valor promediado fue de 4,96 mm para la estimulación sin patrón de 30 Hz, y el valor promedio fue de 8,29 mm cuando se usó la estimulación con patrón. De manera global, el aumento de la puntuación de Schirmer promedio usando estimulación sin patrón de 30 Hz fue de aproximadamente el 5% en comparación con la lagrimación basal, y el aumento de la puntuación de Schirmer promedio usando formas de onda con patrón fue de aproximadamente el 76% en comparación con la lagrimación basal. Por tanto, las formas de onda con patrón optimizadas para el paciente pudieron aumentar la lagrimación en una cantidad mucho mayor (en este caso, más de 70 puntos porcentuales) que una forma de onda sin patrón de 30 Hz.

Tabla 2. Puntuaciones de Schirmer de 12 pacientes.

Lado implantado	Puntuación de Schirmer basal (mm)			Puntuación de Schirmer sin patrón de 30 Hz (mm)			Puntuación de Schirmer con patrón (mm)			Forma de onda con patrón
	I	D	Prom.	I	D	Prom.	I	D	Prom.	
D	8	5	6,5	3	4	3,5	8	5	6,5	Amplitud de 30 Hz modulada en aproximadamente el 30%
I	3	8	5,5	3	5	4	5	8	6,5	Amplitud de 70 Hz modulada en aproximadamente el 30%
I	3	2	2,5	3	5	4	3	8	5,5	70 Hz 1 s encendido, 1 s apagado
I	2	3	2,5	5	5	5	5	3	4	Amplitud de 70 Hz modulada en aproximadamente el 30%
I	12	18	15	10	9	9,5	13	19	16	Amplitud de 30 Hz modulada en el 100%
I	4	3	3,5	6	6	6	7	7	7	Amplitud de 70 Hz modulada en aproximadamente el 30%
D	2	3	2,5	3	3	3	8	7	7,5	30 Hz 1 s encendido, 1 s apagado
I	5	7	6	5	5	5	8	8	8	70 Hz 1 s encendido, 1 s apagado
I	2	2	2	2	1	1,5	5	5	5	Amplitud de 70 Hz modulada en aproximadamente el 30%
D	4	2	3	12	6	9	18	12	15	30 Hz 5 s encendido, 5 s apagado
I	4	2	3	7	2	4,5	7	7	7	30 Hz 1 s encendido, 1 s apagado
I	4	5	4,5	5	4	4,5	7	16	11,5	De 30 Hz a 70 Hz con frecuencia modulada aleatorizada

Las formas de onda con patrón también fueron capaces de generar parestesia en pacientes en los que no se sintió parestesia durante la estimulación o que sólo experimentaron parestesia de corta duración (por ejemplo, menos de 30 segundos, a menudo sólo menos de 10 segundos, de parestesia sentida aunque se suministrase estimulación de manera continua). La parestesia recién adquirida o readquirida estuvo acompañada además de aumentos de la lagrimación y una mejor satisfacción del paciente.

Los pacientes a menudo informaron sobre la sensación de vibración durante la estimulación y hormigueo durante las pausas de estimulación (por ejemplo, durante partes de apagado de formas de onda que tienen un patrón de 1 segundo encendido/1 segundo apagado), y en ciertos casos durante segundos o minutos después de que la estimulación se detuvo después de la aplicación. Hubo varios informes de pacientes que sintieron que la vibración o el hormigueo se movían físicamente a lo largo de sus párpados y cejas, en dos casos incluso en su área nasal (fuera y/o dentro de la nariz). La recepción del paciente fue generalmente muy positiva.

Ejemplo 3: Estimulación usando un implante lagrimal (3)

Diecinueve pacientes tenían microestimuladores implantados en una región ocular. (Doce de estos pacientes son los mismos pacientes que en el ejemplo 2). Para cada paciente, se determinó una forma de onda con patrón optimizada para el paciente mediante la modulación de la frecuencia de la forma de onda, el ancho de pulso y los periodos de encendido/apagado mientras se recopilaban los comentarios del paciente para maximizar la parestesia informada en el área de la órbita, tal como se describió anteriormente.

Cada forma de onda se proporcionó usando el mismo controlador/excitador para cada paciente. Las formas de onda sometidas a prueba para cada paciente incluyeron:

- 30 Hz
- 30 Hz, 1 segundo encendido, 1 segundo apagado
- 30 Hz, 5 segundos encendido, 5 segundos apagado
- 70 Hz, 1 segundo encendido, 1 segundo apagado
- 30 Hz, ancho de pulso modulado desde el 100% hasta el 0% y de vuelta hasta el 100% en 1 segundo
- 30 Hz, ancho de pulso modulado desde el 100% hasta el 70% y de vuelta hasta el 100% en 1 segundo
- 70 Hz, ancho de pulso modulado desde el 100% hasta el 70% y de vuelta hasta el 100% en 1 segundo
- frecuencia modulada desde 30 Hz hasta 70 Hz de modo aproximadamente lineal en escalones de 5 Hz (es decir, para la parte creciente de la modulación de frecuencia, 30 Hz, 35 Hz, 40 Hz, 50 Hz, 55 Hz, 60 Hz, 65 Hz, 70 Hz), modulada hacia arriba y hacia abajo en 1 segundo (desde 70 hasta 30 y de vuelta hasta 70 en un segundo)
- frecuencia modulada desde 30 Hz hasta 70 Hz de manera aleatoria, con frecuencias separadas de 5 Hz (30 Hz, 35 Hz, 40 Hz, 45 Hz, 55 Hz, 60 Hz, 65 Hz, 70 Hz)

A los pacientes se les hizo una serie de preguntas para cada forma de onda, incluyendo:

- si la forma de onda estaba provocando molestias;
- cómo compararían la sensación de la forma de onda con otras formas de onda, incluyendo la forma de onda sin patrón de 30 Hz, y cualquier otra forma de onda sometida a prueba previamente el mismo día;
- si tenían la sensación de que sus ojos se humedecían;
- si sintieron una combinación de cosquilleo y vibración;
- si la sensación (cosquilleo y/o vibración) se sintió como si se estuviera moviendo (esto sugiere una menor probabilidad de adaptación); y
- La ubicación de la sensación.

Era deseable que el paciente sintiera sensación en el párpado superior, ya que esto se consideraba probable que correspondiera a la activación de los nervios lagrimal y frontal en la órbita. Cuanto más cerca estaba la sensación del ojo en sí misma y cuanto mayor era el área de parestesia, más óptima era la forma de onda. Además, las formas de onda que se percibían como una mezcla de sensaciones de cosquilleo y vibración en ubicaciones que correspondían a las rutas sensoriales del ramo oftálmico del nervio trigémino (CN V1) eran deseables. Estas ubicaciones incluyeron no sólo el párpado, sino también la ceja, el área temporal de la frente, la nariz (especialmente el interior de la nariz) y determinadas áreas de la frente.

Para cada paciente, se registraron tres puntuaciones de Schirmer: una puntuación de Schirmer basal sin ninguna estimulación ("Schirmer basal"), una puntuación de Schirmer aguda durante la aplicación de una forma de onda sin patrón de 30 Hz ("Schirmer de 30 Hz") y una puntuación de Schirmer aguda durante la aplicación de la forma de onda con patrón optimizada para el paciente para cada paciente ("Schirmer con patrón").

Las puntuaciones de Schirmer bilaterales promedio de 30 Hz y las puntuaciones de Schirmer con patrón bilaterales

promedio fueron ambas mayores que las puntuaciones de Schirmer basales bilaterales promedio. Las puntuaciones de Schirmer con patrón bilaterales promedio fueron mayores que las puntuaciones de Schirmer bilaterales promedio de 30 Hz. Los datos específicos para puntuaciones de Schirmer bilaterales promedio se muestran en la figura 16A. Tal como se muestra en la misma, los 15 pacientes con SSO grave (definida como que tenían puntuaciones de Schirmer basales <10 mm) promediaron un aumento del 22% sobre las puntuaciones de Schirmer basales para las puntuaciones de Schirmer de 30 Hz y un aumento del 78% sobre las puntuaciones de Schirmer basales para las puntuaciones de Schirmer con patrón.

Más pacientes mostraron un aumento de las puntuaciones de Schirmer bilaterales cuando se les estimuló usando la forma de onda con patrón optimizada para el paciente que la forma de onda sin patrón de 30 Hz. Tal como se muestra en las figuras 17A-17B, entre los 15 pacientes con SSO grave, el número de pacientes que no responden disminuyó desde el 47% (tal como se muestra en la Figura 17A) usando la forma de onda de 30 Hz al 20% (tal como se muestra en la figura 17B) usando forma de onda con patrón optimizada para el paciente.

La comparación de las puntuaciones de Schirmer ipsilaterales (es decir, el ojo del mismo lado que el implante ocular), contralaterales (es decir, el ojo opuesto al implante ocular) y bilaterales (es decir, el promedio de ambos ojos) indicó que la estimulación de un único implante ocular dio como resultado la producción bilateral de lágrimas, pero el efecto fue más pronunciado para la estimulación de forma de onda con patrón optimizada para el paciente. Se encontró que las puntuaciones de Schirmer de 30 Hz ipsilaterales eran mayores que las puntuaciones de Schirmer de 30 Hz bilaterales, lo que indica que la estimulación de 30 Hz dio como resultado una mayor producción de lágrimas en el ojo ipsilateral que en el ojo contralateral; y a la inversa, se encontró que las puntuaciones de Schirmer contralaterales de 30 Hz eran menores que las puntuaciones de Schirmer bilaterales de 30 Hz, lo que indica que la estimulación de 30 Hz dio como resultado una menor producción de lágrimas en el ojo contralateral que en el ojo ipsilateral.

Por el contrario, se encontró que las puntuaciones de Schirmer con patrón ipsilaterales y contralaterales eran similares a las puntuaciones de Schirmer con patrón bilaterales. Esto sugirió que la estimulación con patrón estimuló mejor la producción de lágrimas en el ojo contralateral que la estimulación de 30 Hz, de modo que la forma de onda con patrón optimizada para el paciente fue igualmente eficaz para estimular la producción de lágrimas tanto en los ojos ipsilateral como contralateral. Se planteó la hipótesis de que esto era el resultado de la excitación reflexiva (activada mediante la estimulación de los nervios lagrimal y frontal) que se sumaba a la excitación directa (sólo el nervio lagrimal). La figura 16B muestra puntuaciones de Schirmer contralaterales para los 15 pacientes con SSO grave. Tal como se muestra en la misma, los pacientes promediaron un aumento del 9% sobre las puntuaciones de Schirmer basales para las puntuaciones de Schirmer de 30 Hz y un aumento del 82% sobre las puntuaciones de Schirmer basales para las puntuaciones de Schirmer con patrón.

Al cambiar las frecuencias, o bien de manera lineal o bien aleatoria, los pacientes experimentaron una mezcla de vibración y cosquilleo. Al cambiar a la frecuencia mayor de 70 Hz con 1 segundo encendido/1 segundo apagado, modulando la frecuencia (de 30 a 70 Hz en incrementos de 5 Hz) y/o cambiando el ancho de pulso, pacientes específicos informaron sobre la sensación de cosquilleo además de vibración, cosquilleo sólo o la impresión de una vibración móvil, a menudo en combinación con una sensación de cosquilleo móvil. También se encontró que la estimulación con una forma de onda con patrón optimizada para el paciente permitía a los pacientes encontrar la ubicación para sostener los excitadores/controladores para acoplarse al implante más rápida y repetidamente.

Ejemplo 4: Estimulación eléctrica de la mucosa nasal

Se suministró una forma de onda con patrón a la mucosa nasal de los sujetos usando un dispositivo tal como se describió con respecto a las figuras 4A-4C. Las formas de onda con patrón suministradas incluyeron las formas de onda mostradas en las figuras 13A-13E y descritas en el presente documento, así como formas de onda de 30 Hz, 70 Hz y 155 Hz con periodos de encendido/apagado de 1 segundo encendido/apagado y 5 segundos encendido/apagado. La producción de lágrimas al mismo nivel que la estimulación sin patrón pudo lograrse mientras se reducía la tendencia del sujeto a estornudar. Los sujetos también informaron sobre la sensación de un masaje nasal que en la mayoría de los casos se consideraba una mejor impresión sensorial. Además, los sujetos pudieron usar amplitudes de estimulación aumentadas durante la estimulación nasal, lo que condujo a un aumento de lagrimación sin molestias, ya que la máxima amplitud de carga usada para estimular sólo se aplicó durante un corto tiempo. La recepción de los sujetos fue en general muy positiva.

Ejemplo 5: Estimulación del nervio frontal (conejo)

Se le implantaron a conejo electrodos de alambre fino en el área del nervio frontal izquierdo, y se aplicó estimulación a 30 Hz con amplitudes de entre 0,1 mA y 5,0 mA. La estimulación y las mediciones de nivel inicial se repitieron 3 veces cada una. Tal como se muestra en la tabla 3 a continuación y la figura 18, aunque se observó un aumento de la lagrimación con la forma de onda de 30 Hz (sin patrón), el aumento de la lagrimación fue más pronunciado usando una estimulación con patrón con periodos de encendido y apagado de 10 segundos cada uno, medido mediante las puntuaciones de Schirmer tomadas durante el suministro del estímulo.

Tabla 3

		Nivel inicial		Forma de onda con patrón		30 Hz	
		PROM.	DESV. EST.	PROM.	DESV. EST.	PROM.	DESV. EST.
Sin estimulación	Ojo derecho	5,5	0,7	7,8	0,4	5,3	3,2
Ojo estim.	Ojo izquierdo	5,0	1,4	16,5	2,8	9,0	2,8

REIVINDICACIONES

1. Sistema (100) portátil que comprende uno o más electrodos de estimulación y un subsistema de control, en el que el subsistema (436) de control comprende una memoria programable configurada para almacenar una pluralidad de formas de onda de estimulación con patrón configuradas para generar una parestesia detectada, caracterizado porque al menos una de la pluralidad de formas de onda de estimulación con patrón comprende una forma de pulso, amplitud máxima y ancho de pulso que se modulan simultáneamente a lo largo del tiempo,
5
10 en el que el ancho de pulso se modula a lo largo del tiempo según una función exponencial,
en el que la función exponencial comprende una primera fase en la que el ancho de pulso es igual a $(PW_{\text{máx}} - PW_{\text{mín}}) (1 - e^{-(t/\tau)})$, donde $PW_{\text{máx}}$ es el ancho de pulso máximo, $PW_{\text{mín}}$ es el ancho de pulso mínimo, y τ es una constante de tiempo.
15
2. Sistema según la reivindicación 1, en el que la función exponencial comprende una segunda fase en la que el ancho de pulso es igual a $(PW_{\text{máx}} - PW_{\text{mín}})(e^{-(t/\tau)})$.
3. Sistema según la reivindicación 2, en el que $PW_{\text{máx}}$ es de 300 μs , $PW_{\text{mín}}$ es de 0 μs y τ es de 0,2 μs .
20

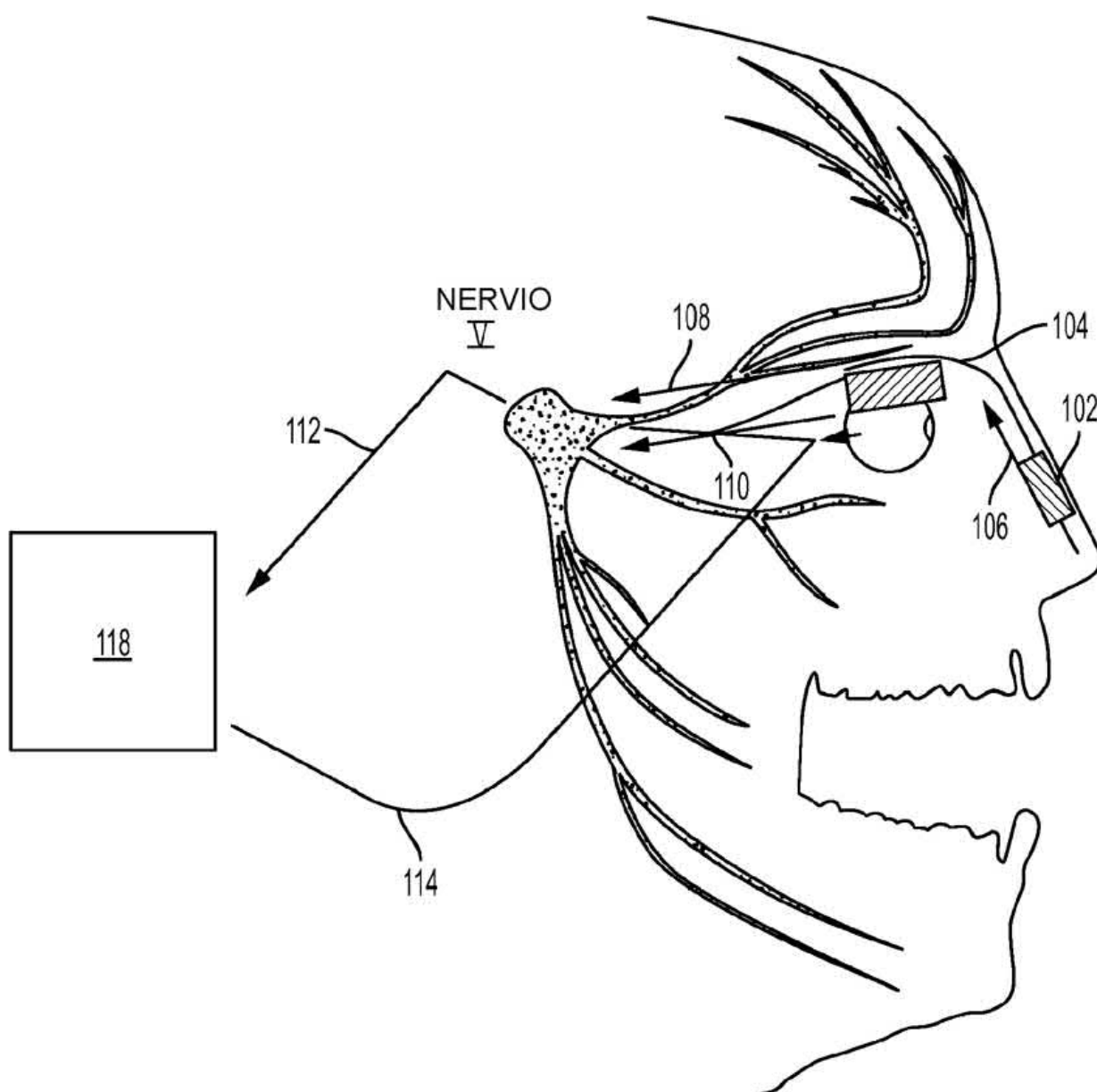


FIG. 1

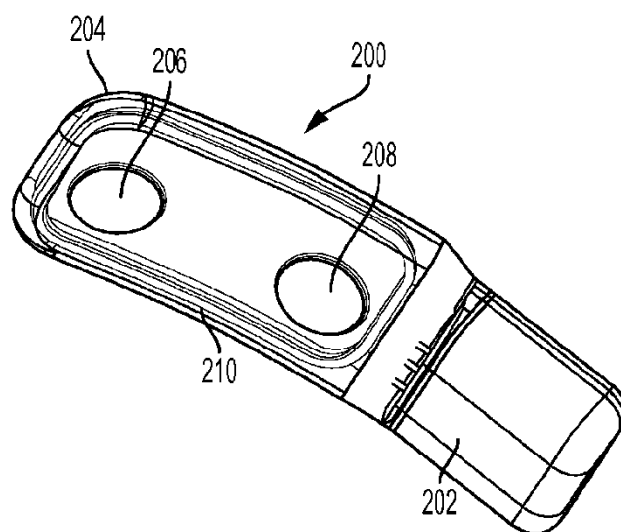


FIG. 2A

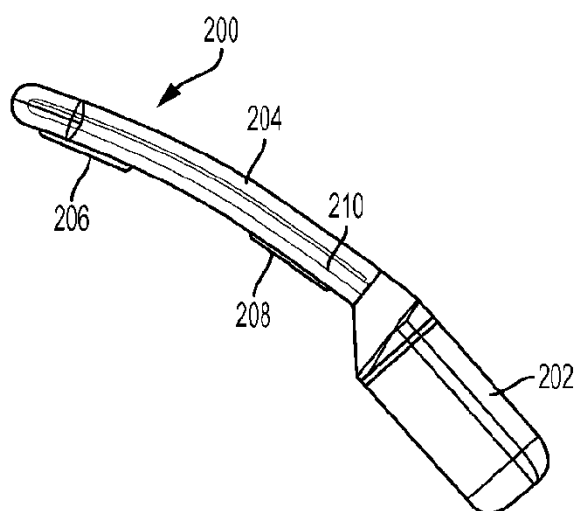


FIG. 2B

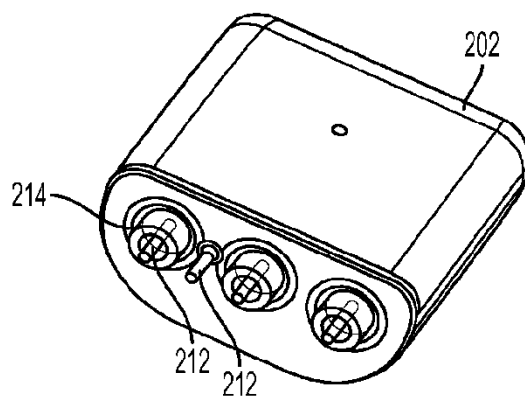


FIG. 2C

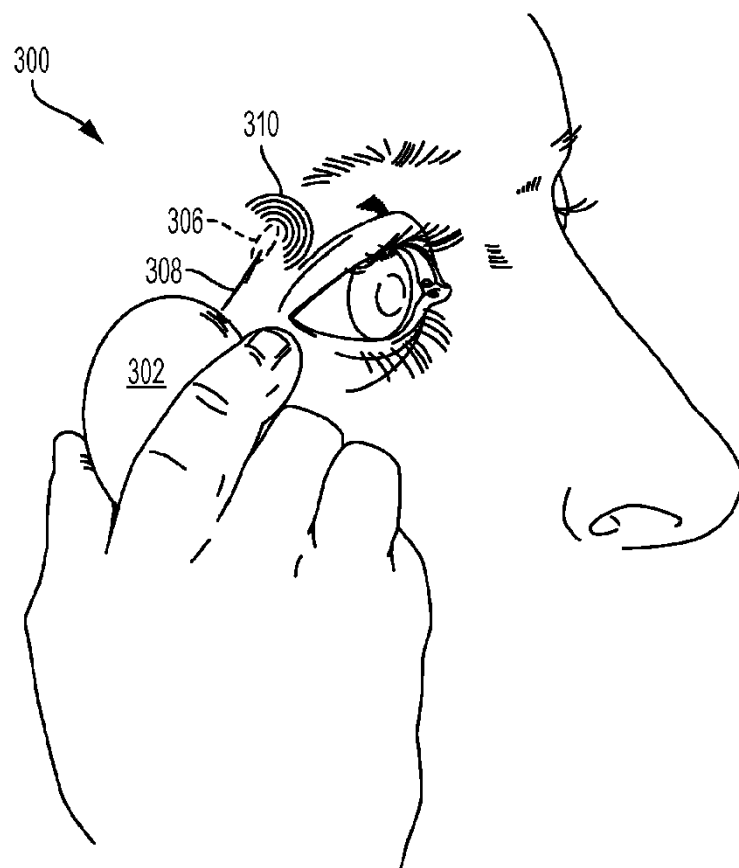


FIG. 3

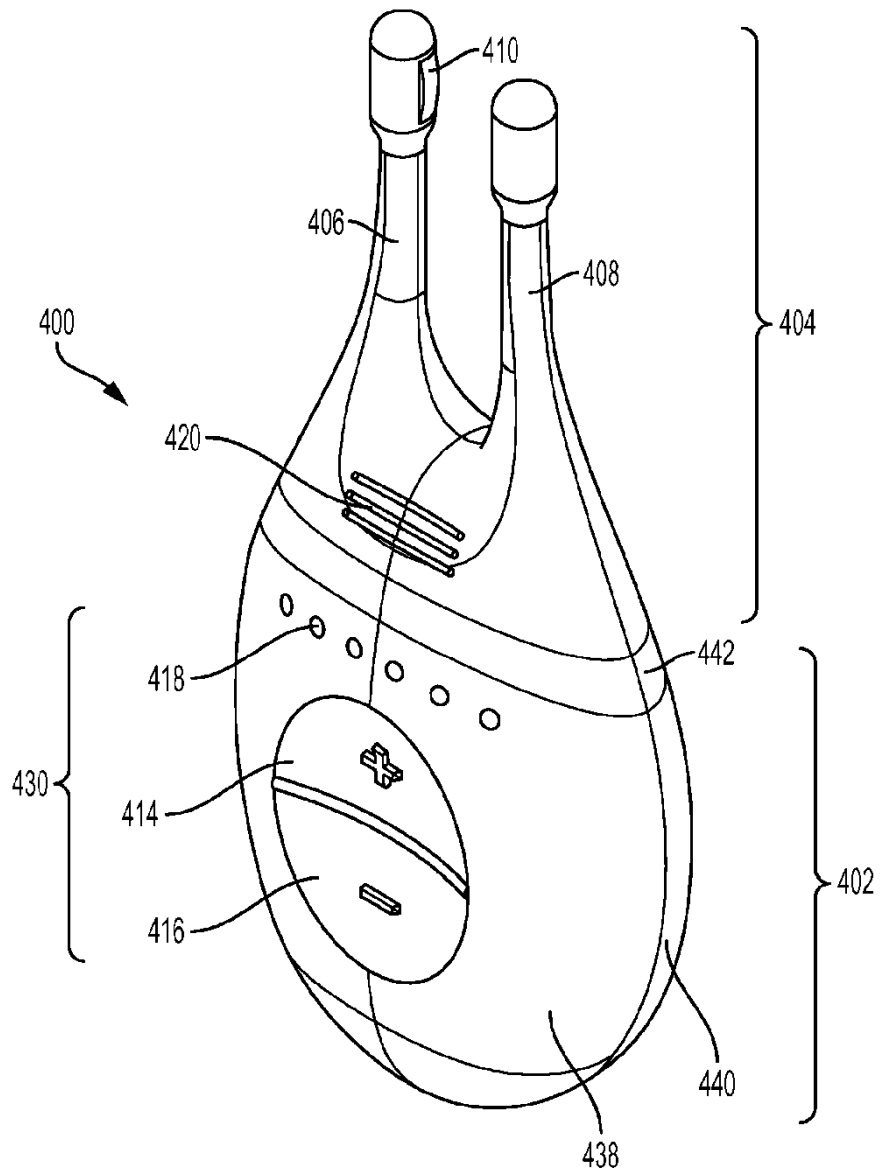


FIG. 4A

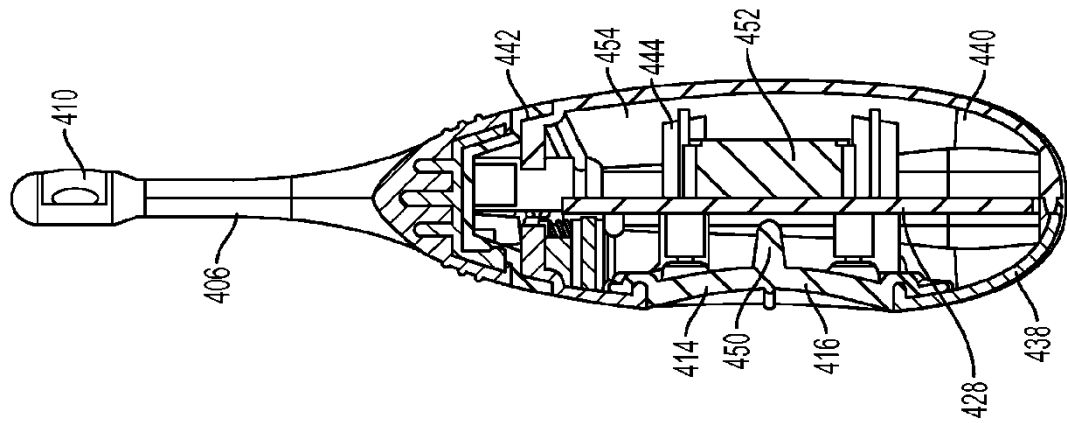


FIG. 4C

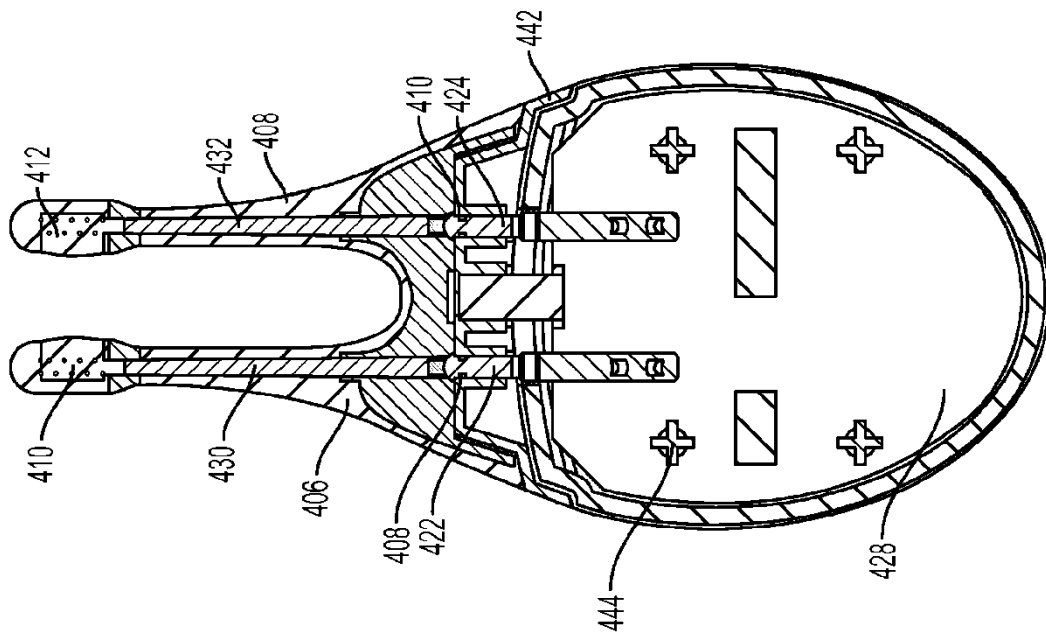


FIG. 4B

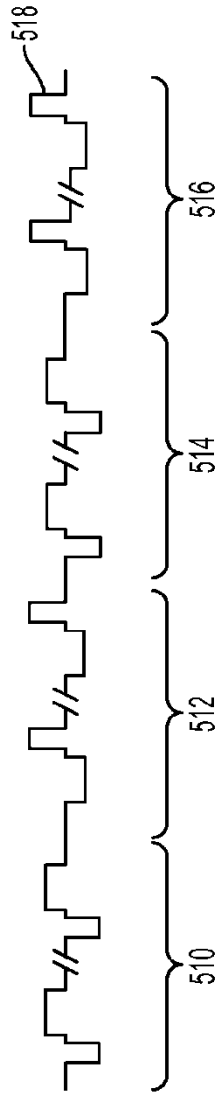


FIG. 5A

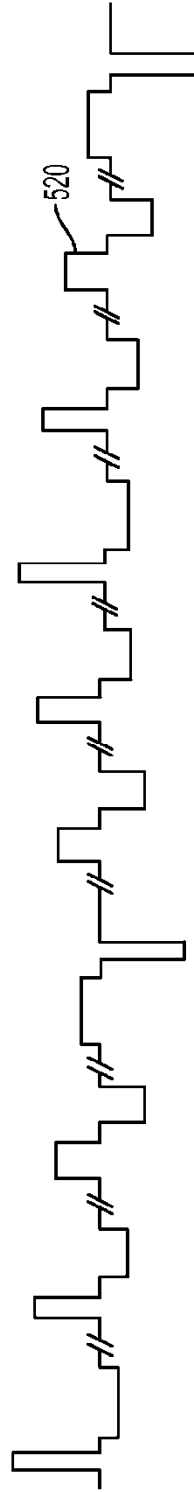


FIG. 5B

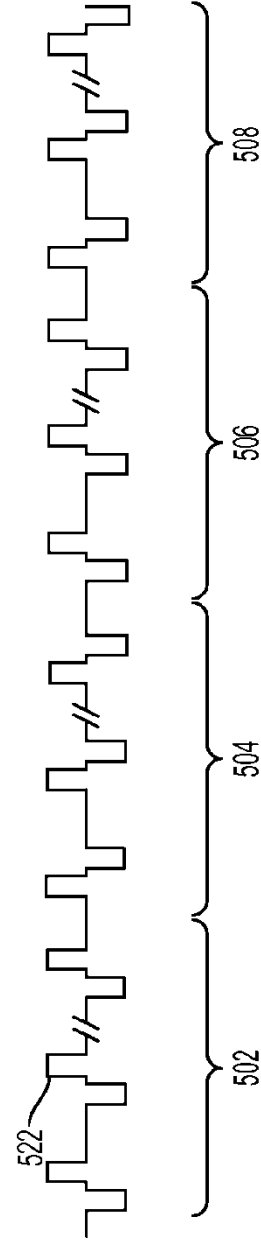
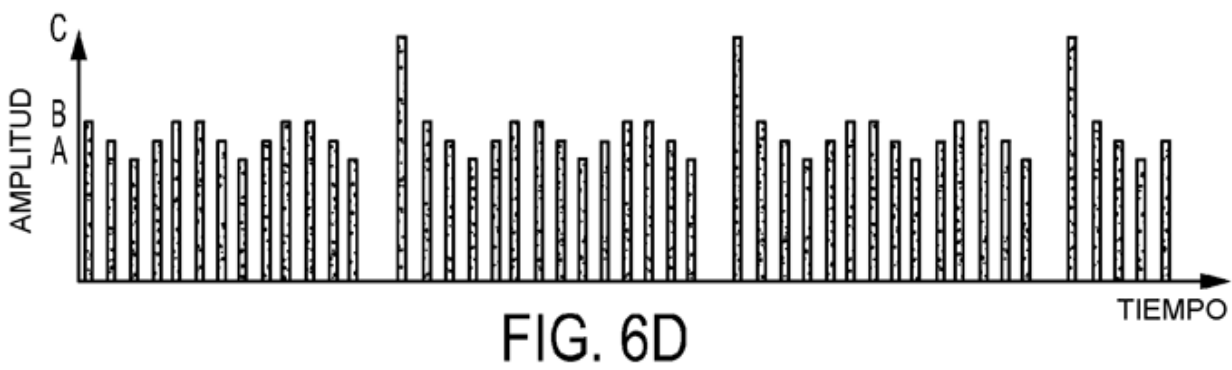
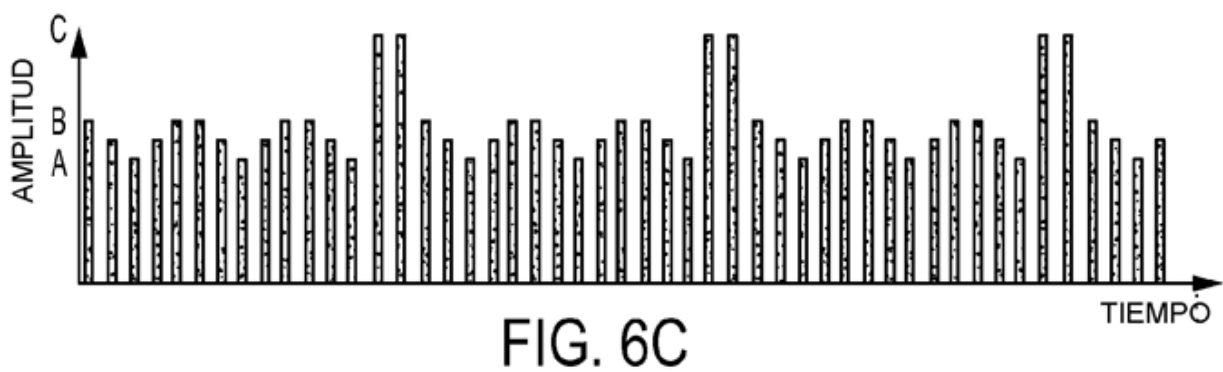
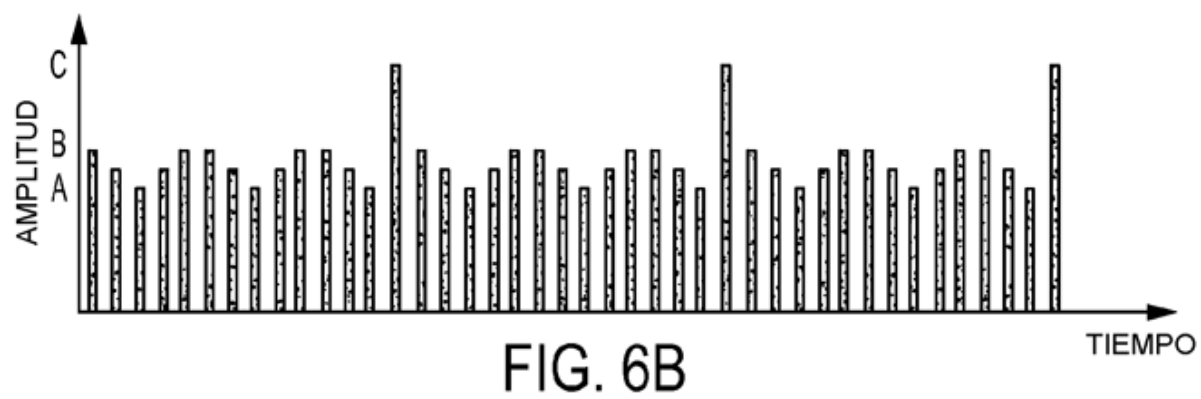
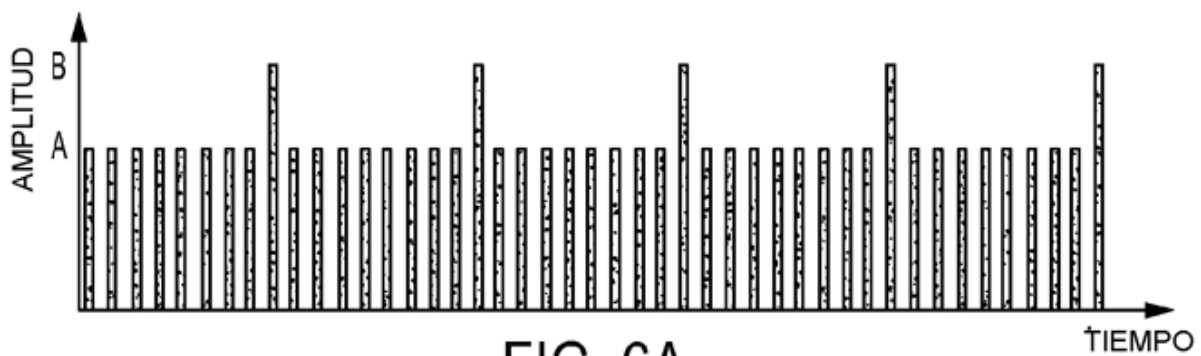
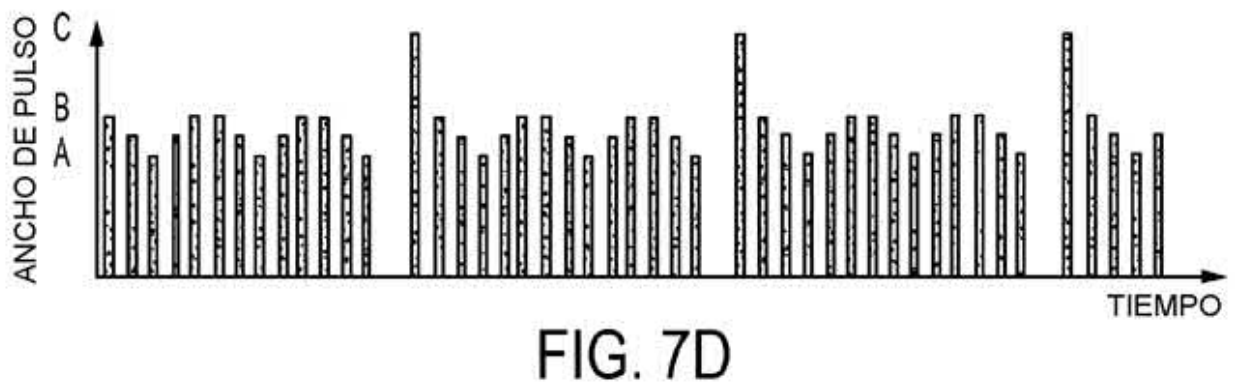
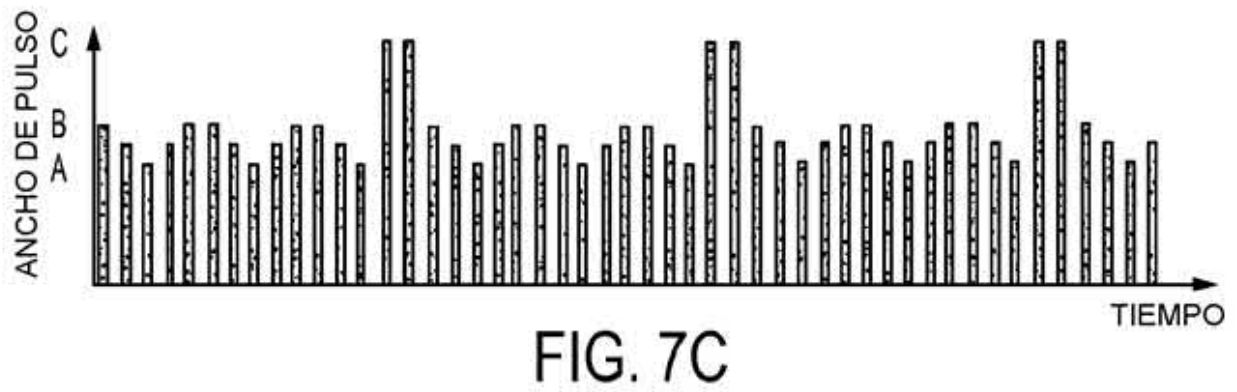
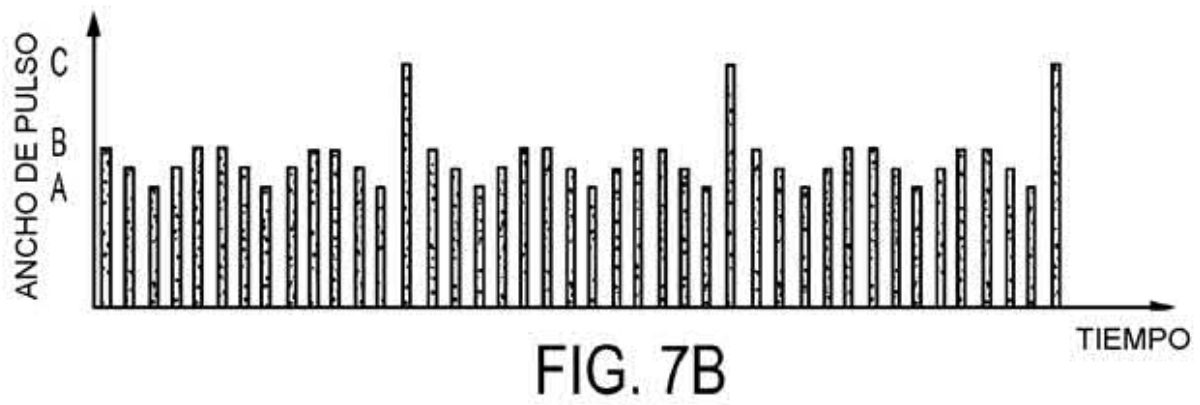
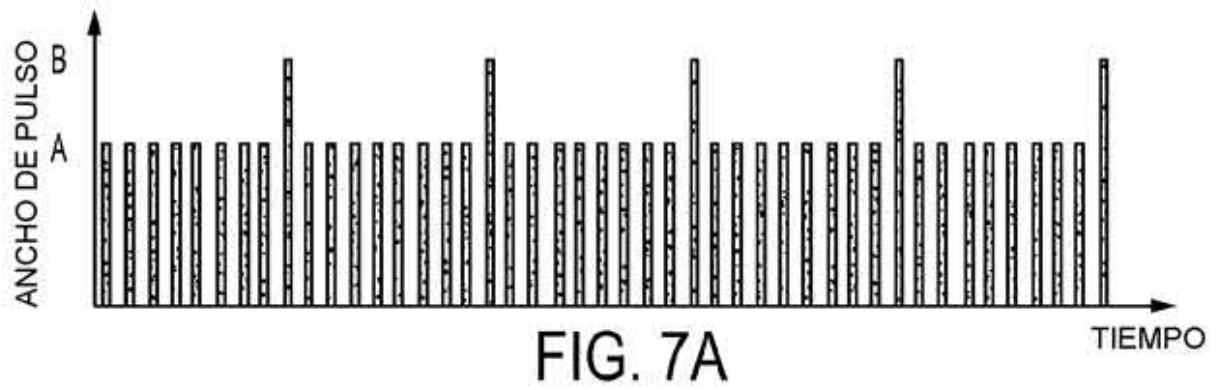


FIG. 5C





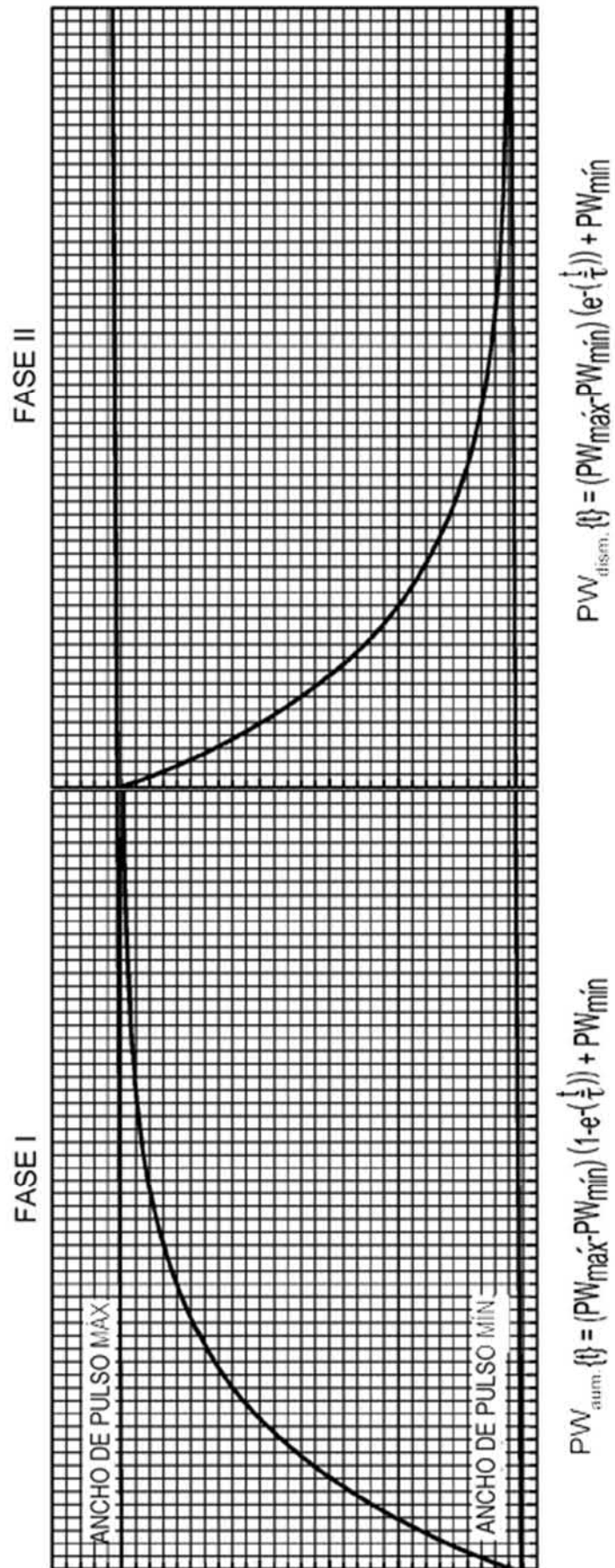


FIG. 8

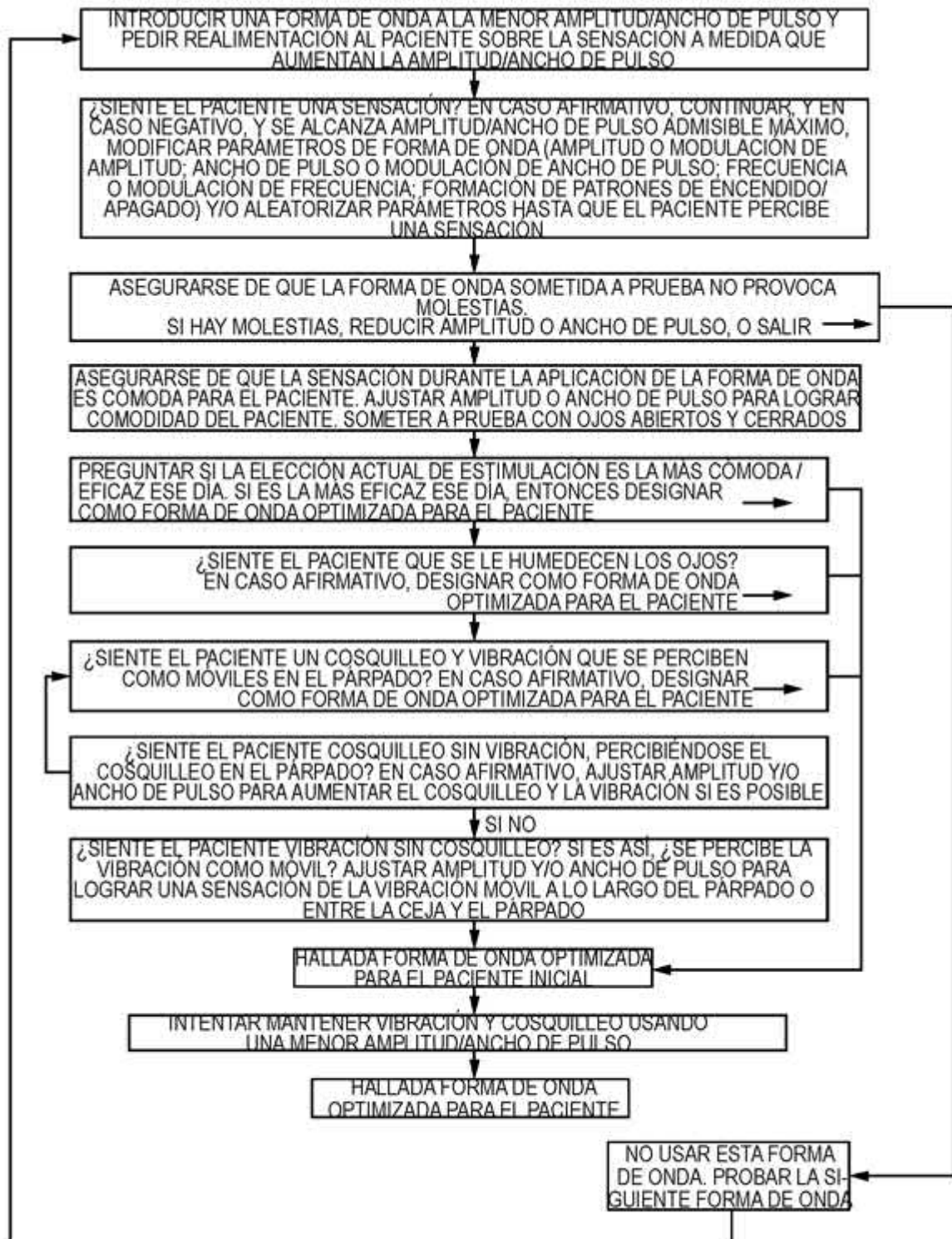


FIG. 9

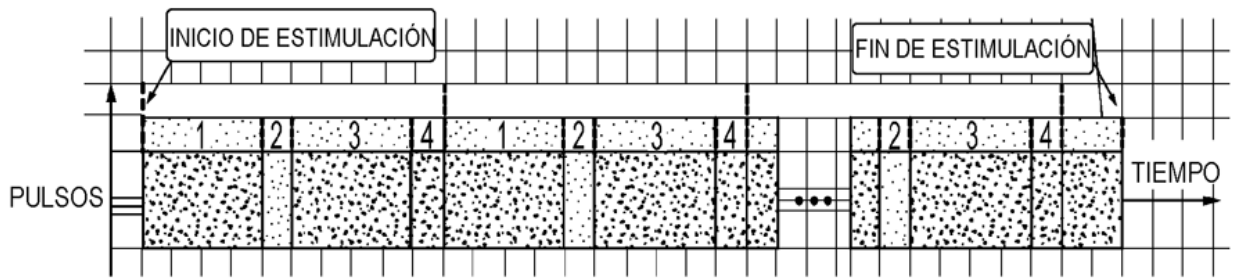


FIG. 10

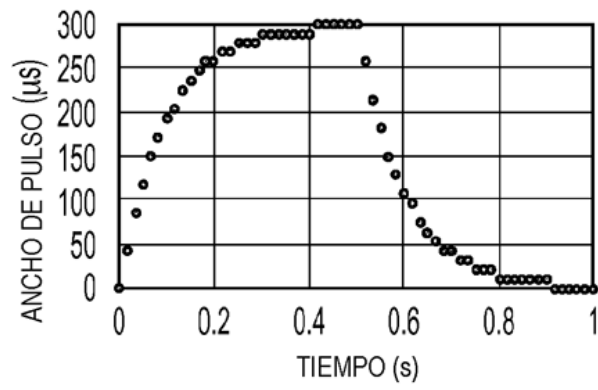


FIG. 11

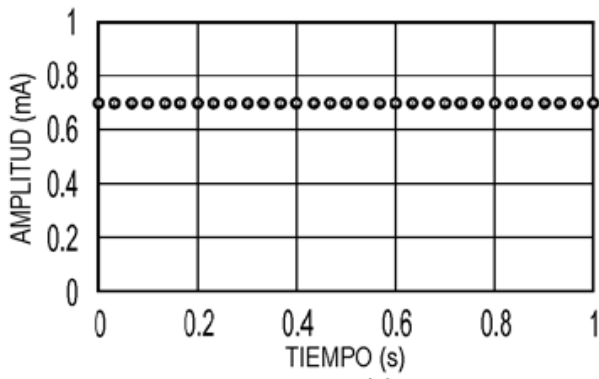


FIG. 12A

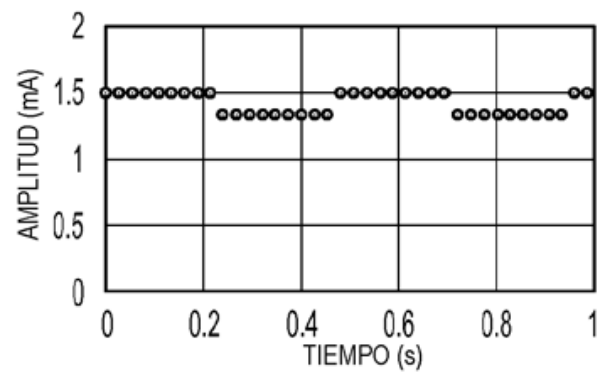


FIG. 12B

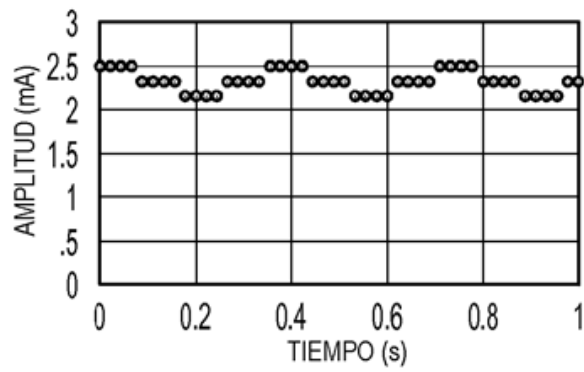


FIG. 12C

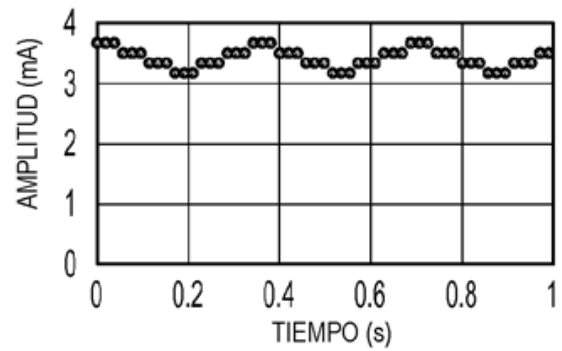


FIG. 12D

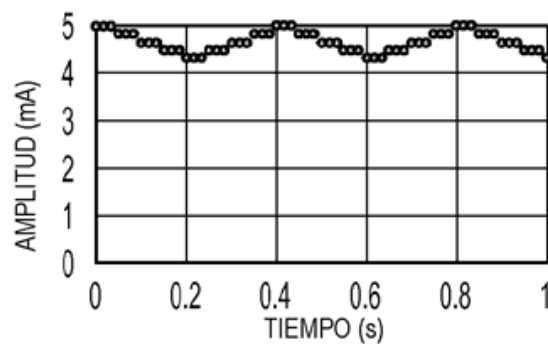


FIG. 12E

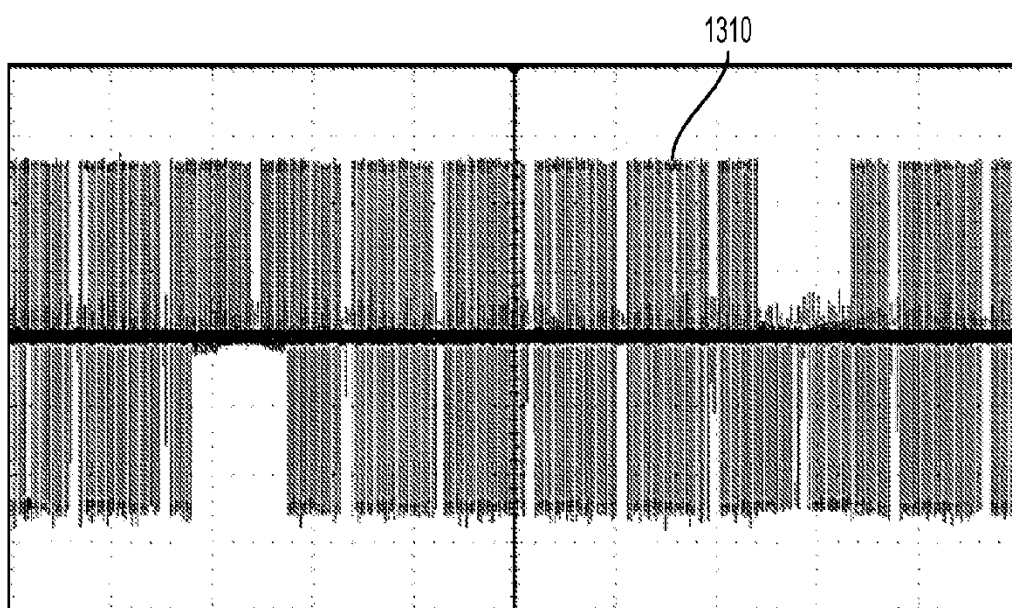


FIG. 13A

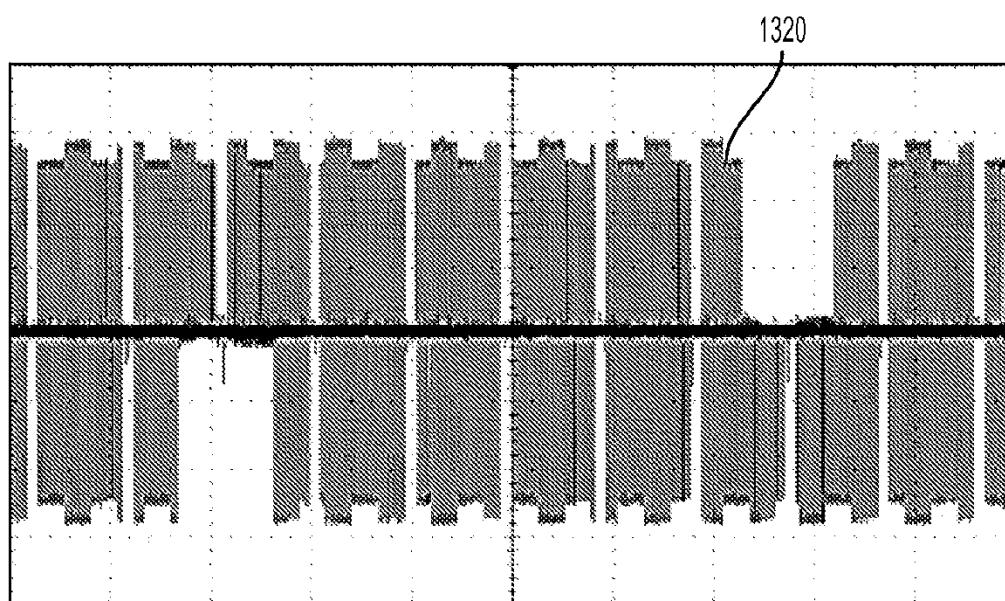


FIG. 13B

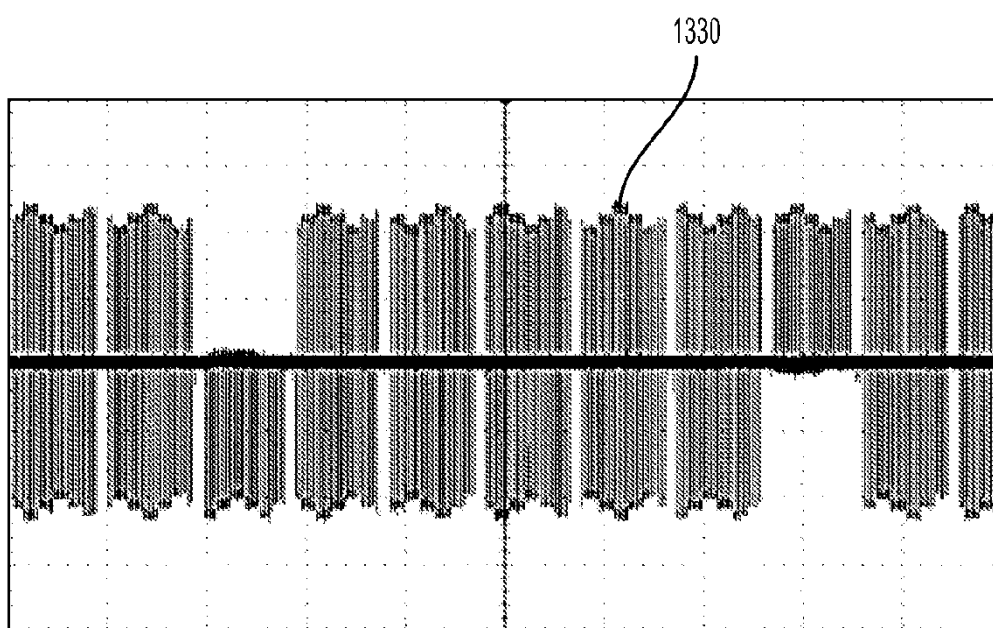


FIG. 13C

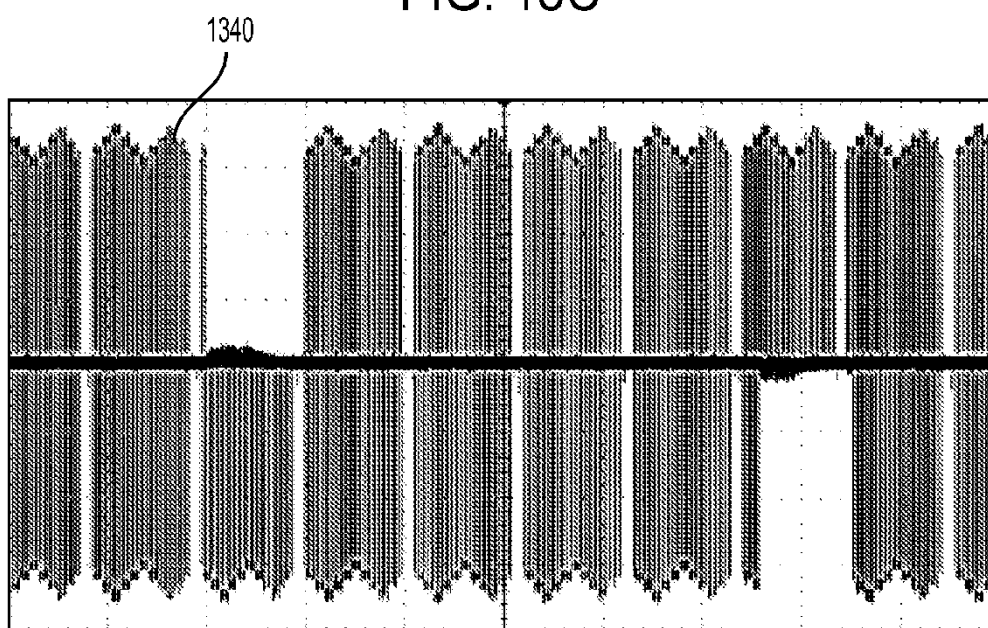


FIG. 13D

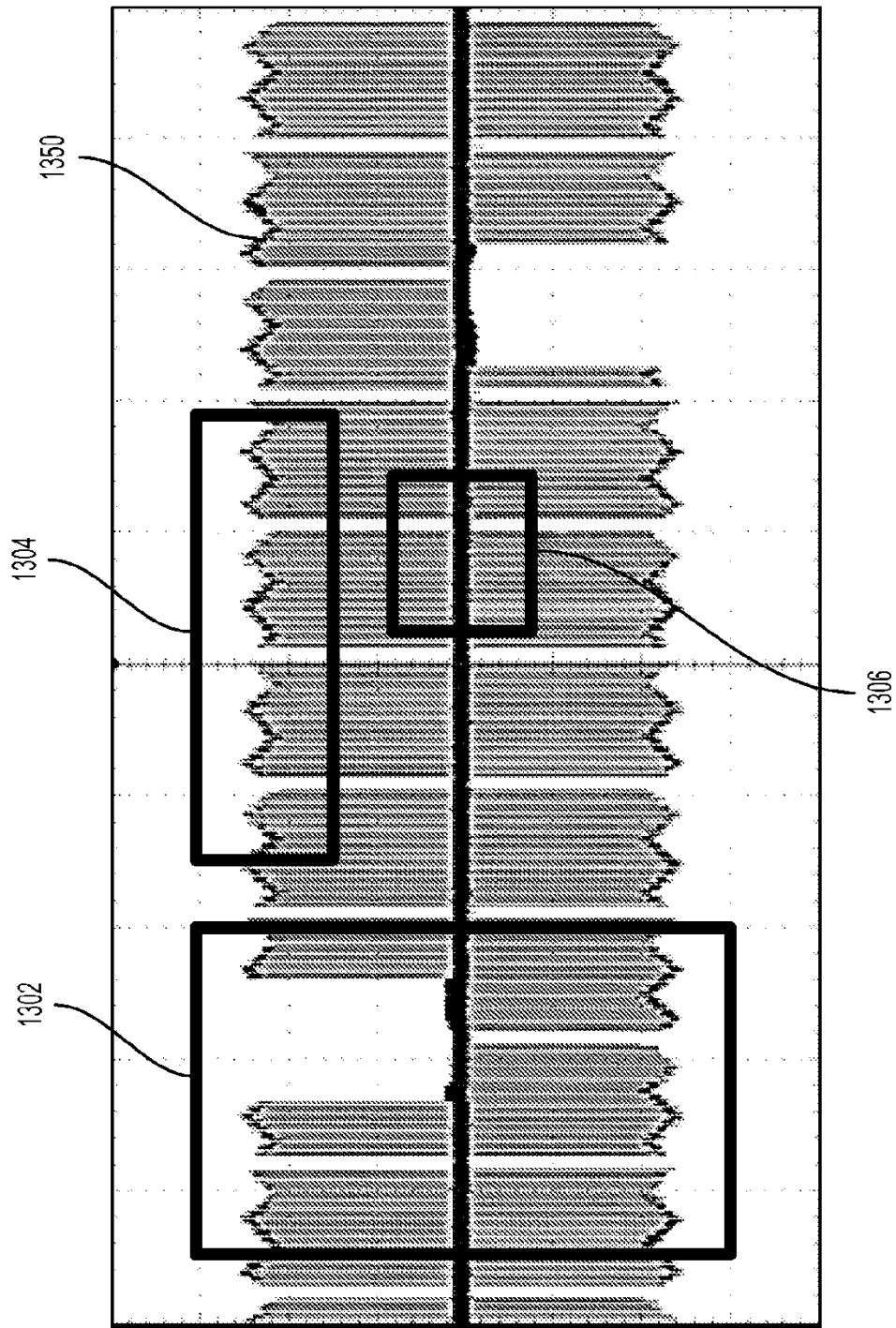


FIG. 13E

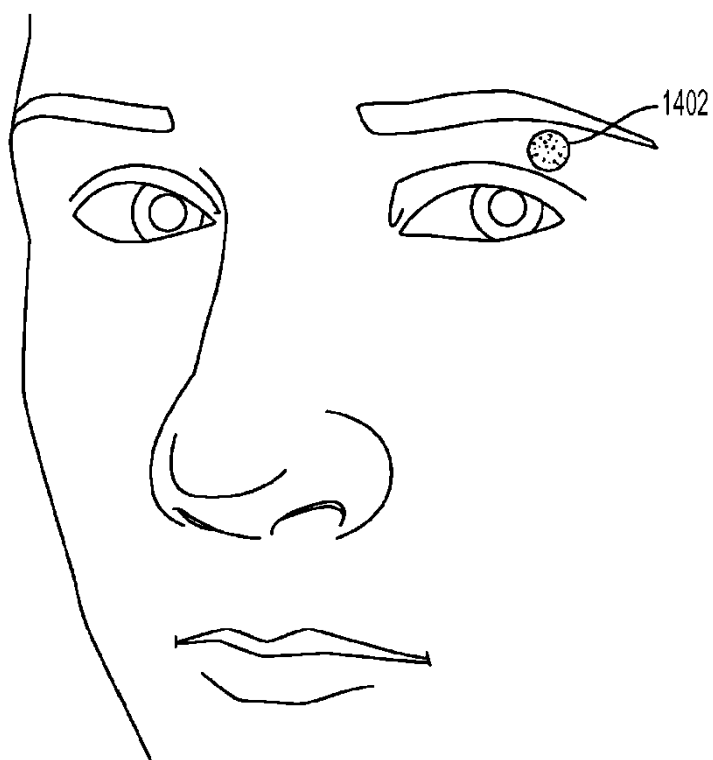


FIG. 14A

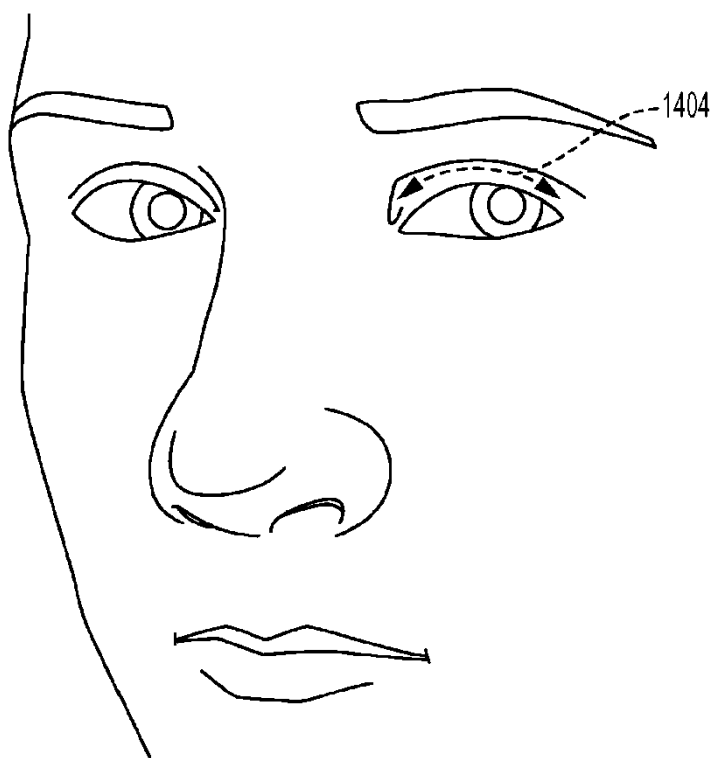


FIG. 14B

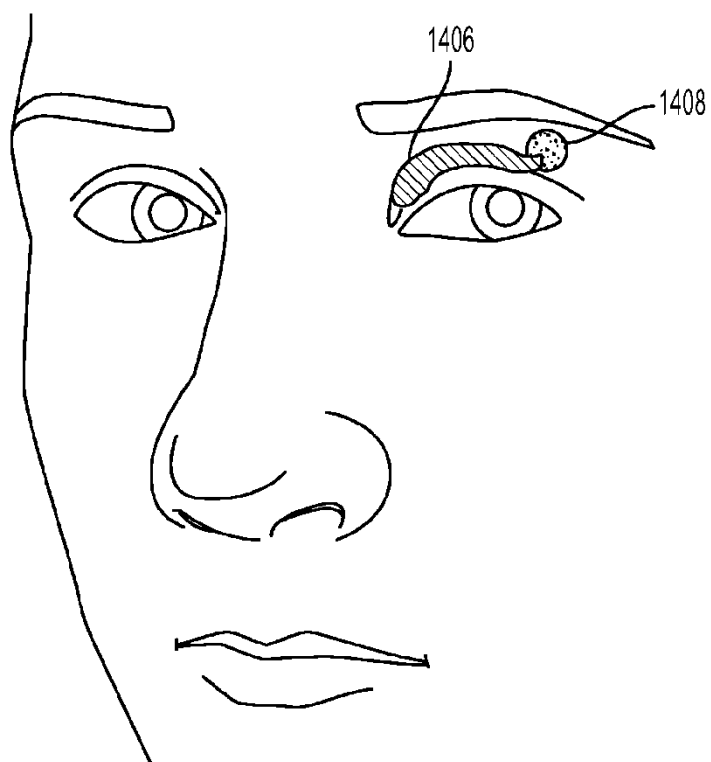


FIG. 14C

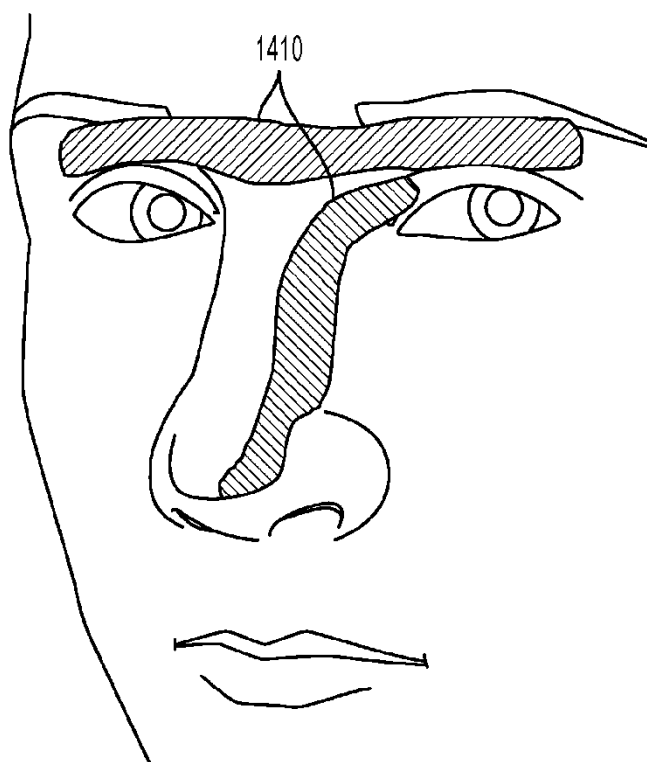


FIG. 14D

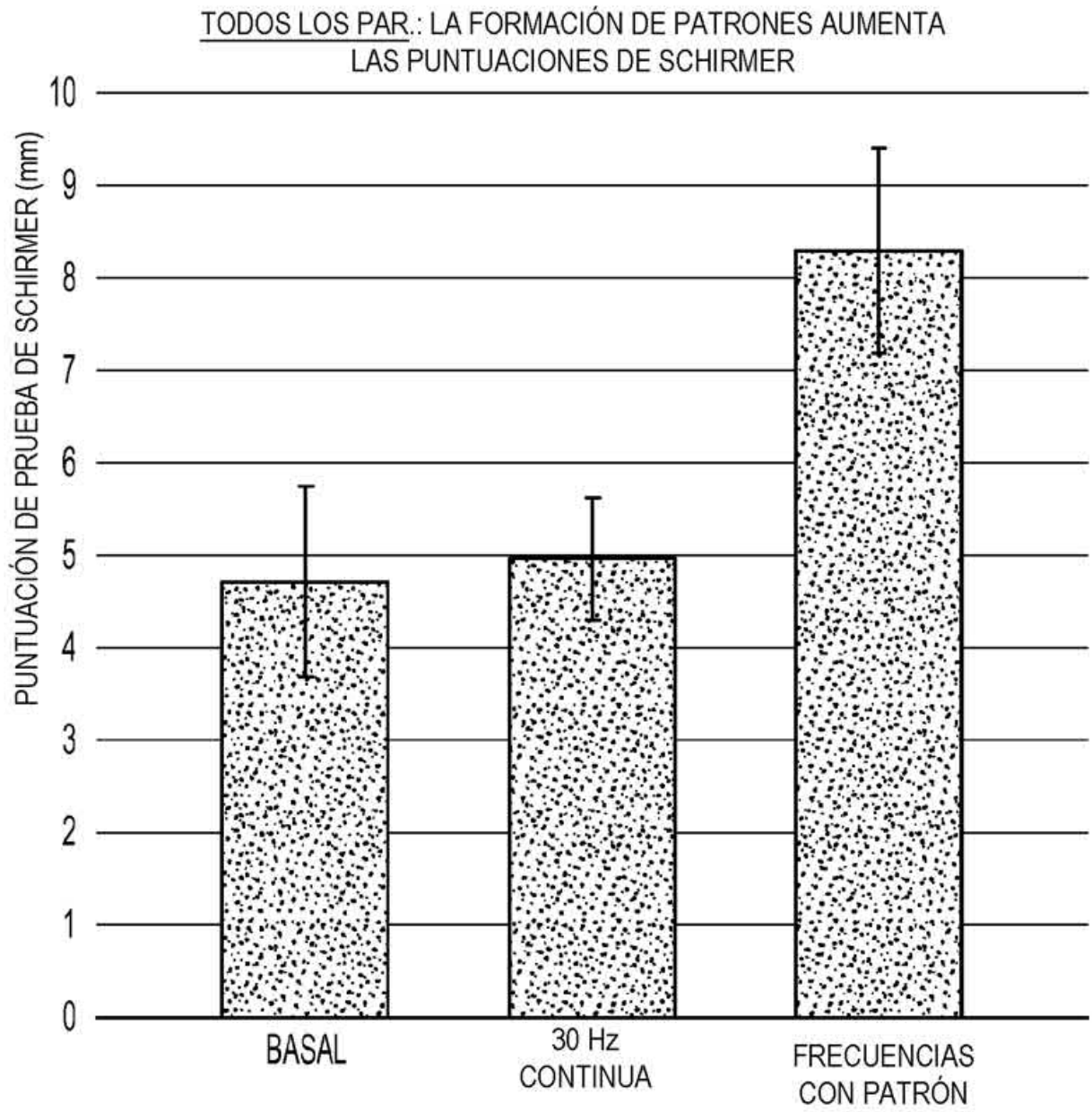


FIG. 15

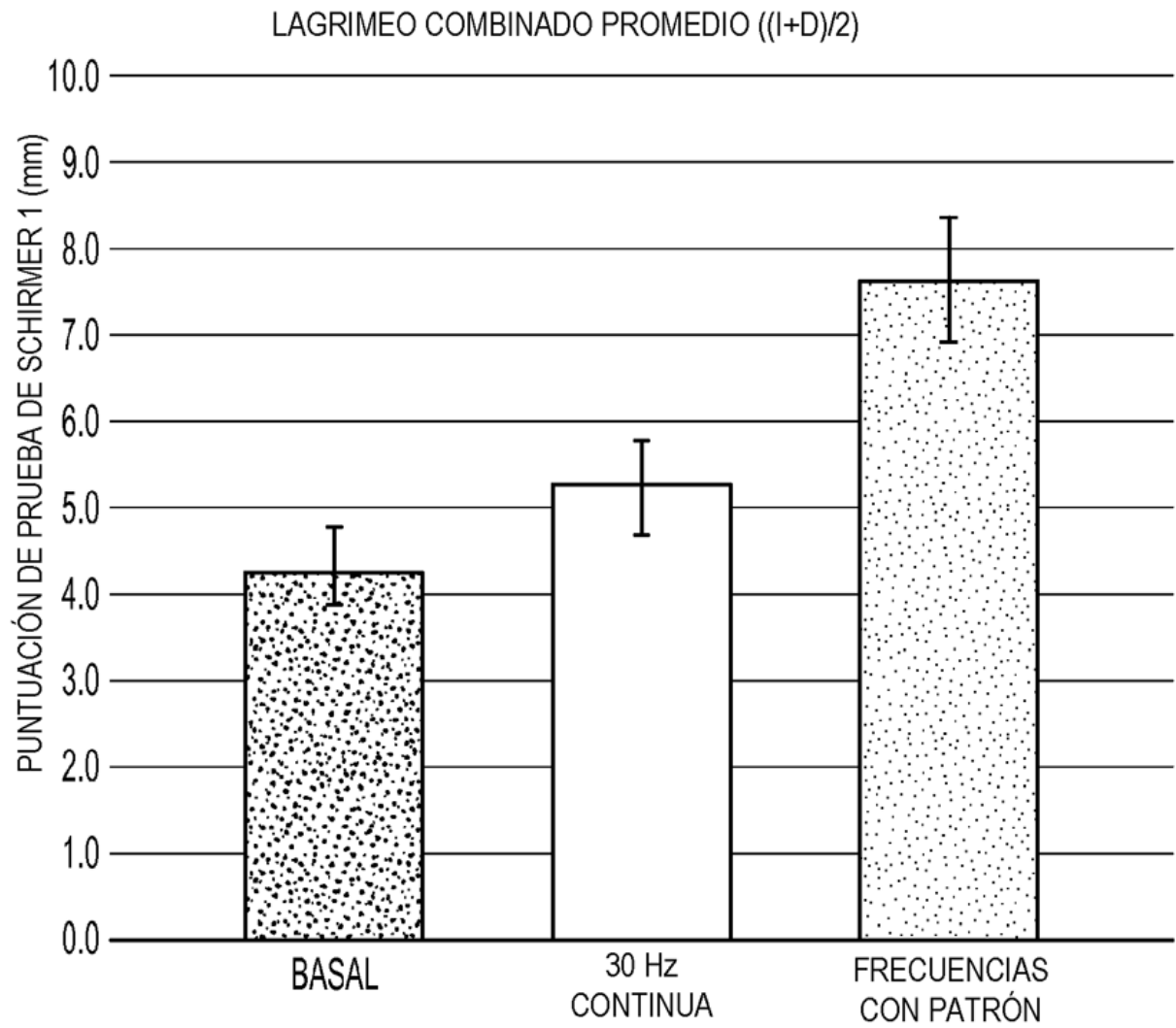


FIG. 16A

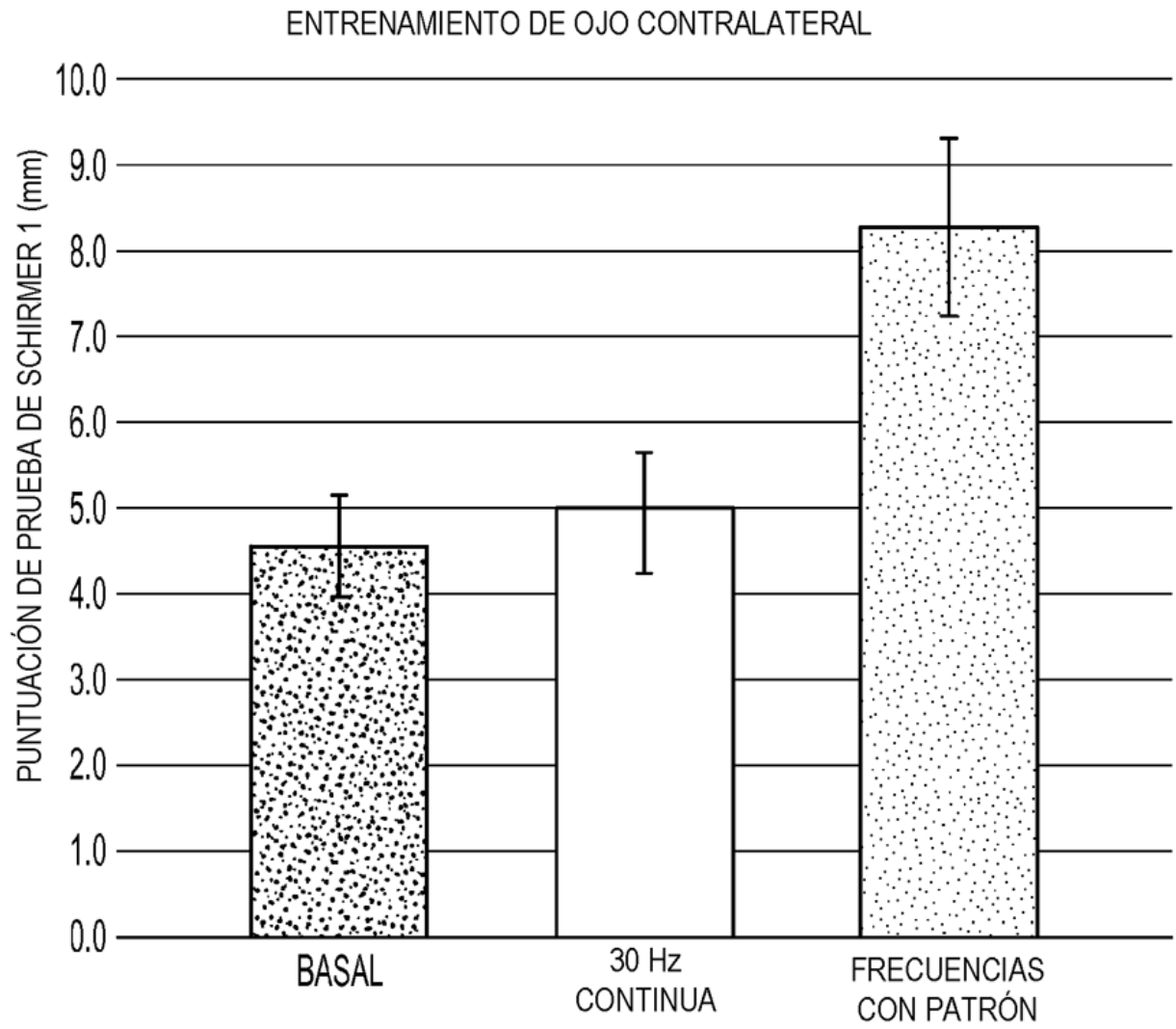


FIG. 16B

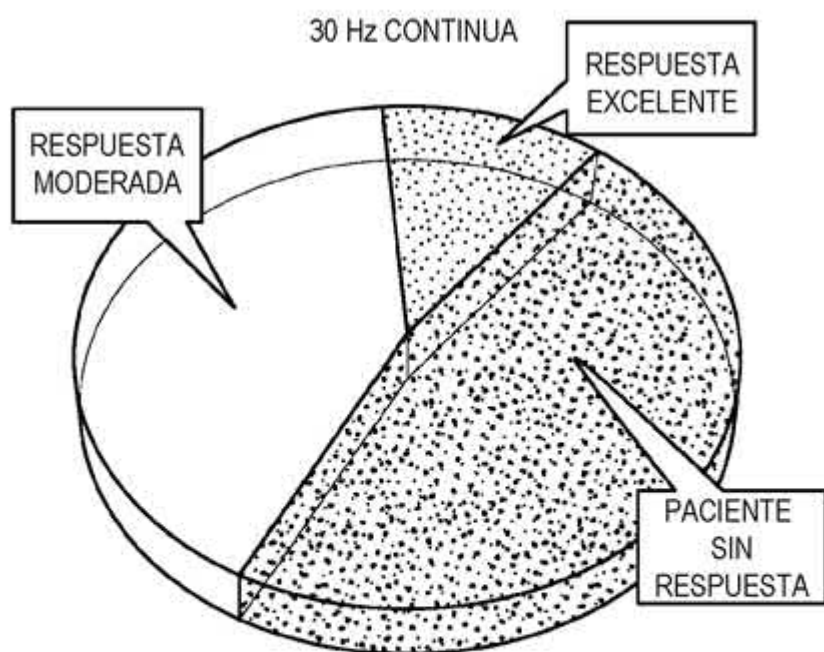


FIG. 17A

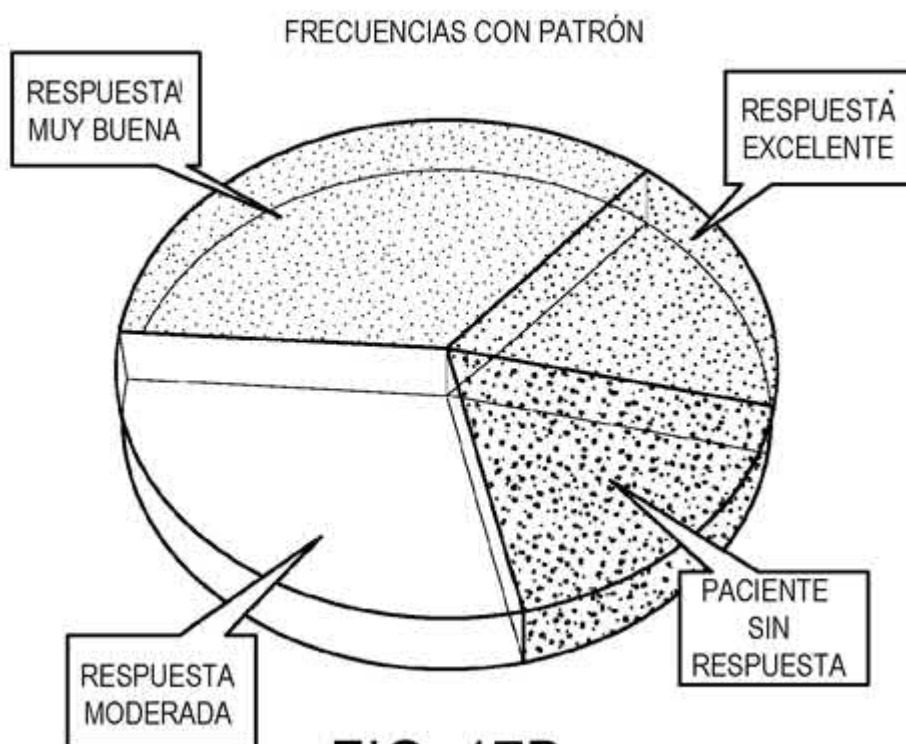


FIG. 17B

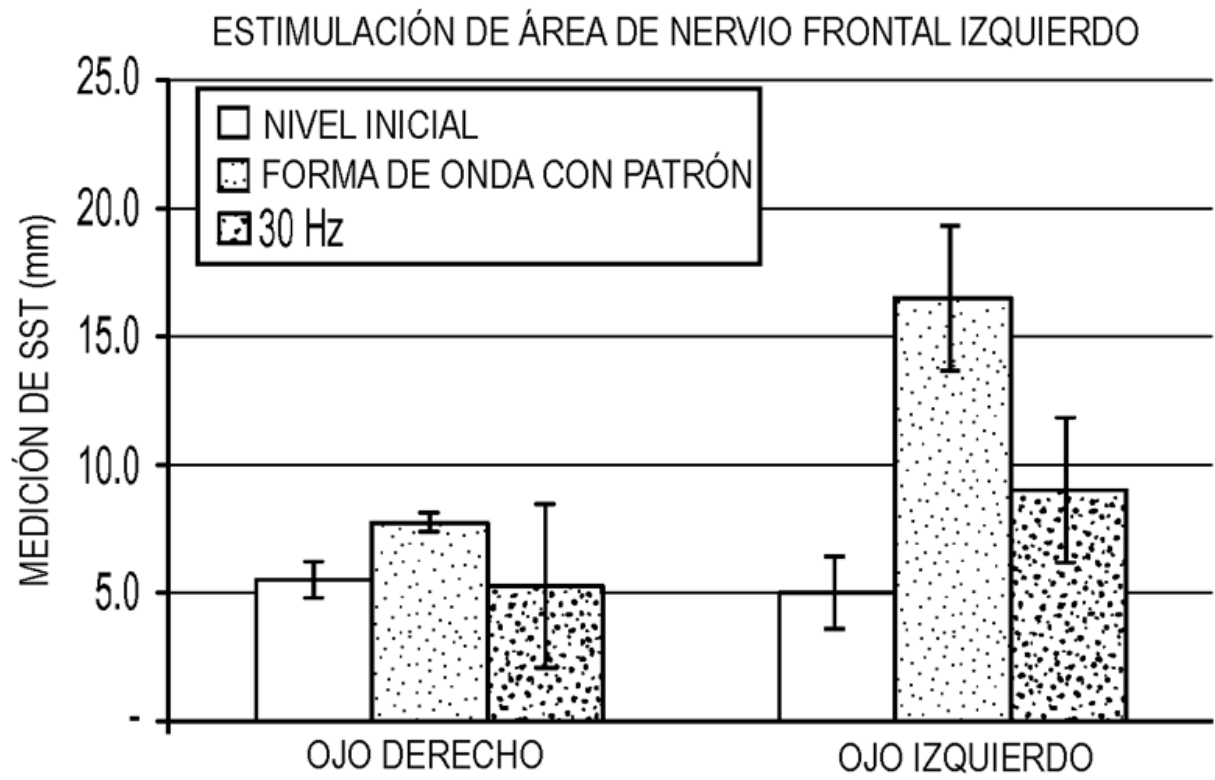


FIG. 18