

Sistema automatizado de examen sensorial cuantitativo

Christian Mista; Juan Manuel Reta

Autores: Facultad de Ingeniería, Universidad Nacional de Entre Ríos. Ruta provincial 11, km 10 Oro Verde, Entre Ríos, Argentina

Contacto: christian.mista@uner.edu.ar

ARK: <https://id.caicyt.gov.ar/ark:/s22504559/phj1az39u>

Resumen

El examen sensorial cuantitativo (QST) es una herramienta no invasiva que se utiliza para estudiar los mecanismos fisiológicos del sistema somatosensorial en humanos. Las modalidades de estimulación utilizadas en QST incluyen algometría de presión, estímulo punzante y vibración. El sistema desarrollado en este proyecto permite realizar pruebas mecánicas de QST de forma automatizada, lo que representa una ventaja sobre los métodos tradicionales, que son más subjetivos y requieren más tiempo. El prototipo utiliza diversos tipos de estímulos mecánicos que se aplican sobre la piel. Los estímulos se aplican de forma controlada y automatizada, lo que reduce la subjetividad y el tiempo de las pruebas. El prototipo también registra la actividad electroencefalográfica (EEG) del paciente durante las pruebas. El EEG se puede utilizar para evaluar de manera objetiva aspectos electrofisiológicos. Los resultados del estudio mostraron que el prototipo es confiable y seguro. El mismo tiene el potencial de ser utilizado en una variedad de aplicaciones, incluyendo la investigación básica y el diagnóstico clínico. Se proyecta continuar el desarrollo del sistema con financiamiento adicional, proyectos de doctorado y colaboraciones internacionales.

Palabras clave: Pruebas sensoriales cuantitativas, estímulos punzantes, electroencefalografía, automatizado, umbral de dolor por presión.

1. Marco teórico

El dolor surge como consecuencia de la activación de los terminales aferentes nociceptivos, generalmente causada por un estímulo externo con la intensidad suficiente para causar daño potencial o efectivo en los tejidos. Esta activación de los terminales finalmente es traducida y eventualmente procesada como dolor por el sistema nervioso central. Sin embargo, en ciertas patologías puede ocurrir que se perciba dolor aun cuando la intensidad del estímulo no es lo suficientemente intensa como para constituir un riesgo o una amenaza a los tejidos, por lo que el dolor surge debido a un funcionamiento anormal del sistema nervioso, que interpreta estos estímulos sensoriales no dolorosos como si fueran dolorosos, lo que se denomina alodinia. En estos casos también es común observar que estímulos nociceptivos provocan respuestas dolorosas exageradas, constituyendo el fenómeno de hiperalgesia. En particular, la alodinia y la hiperalgesia son manifestaciones observadas comúnmente en pacientes con dolor neuropático. Éste es definido por la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP por sus siglas en inglés) como el “dolor causado por una lesión o enfermedad del sistema somatosensorial”. [1] Esta definición distingue el dolor neuropático de otros tipos de dolor, aunque carece de precisión anatómica y especificidad en su diagnóstico, evidenciando la necesidad de un diagnóstico y un tratamiento diferencial del dolor neuropático con respecto a otras causas de dolor como pueden ser el dolor muscular. [2] A fin de facilitar tanto diagnóstico del dolor neuropático como la evaluación del estado del sistema somatosensorial en pacientes con dolor crónico, resulta indispensable el desarrollo de pruebas estandarizadas para la evaluación de la integridad del sistema somatosensorial. [3]

El examen sensorial cuantitativo (QST por sus siglas en inglés) es una de las herramientas no invasivas más ampliamente utilizadas para evaluar la integridad del sistema somatosensorial a nivel periférico y central. Durante la exploración se evalúa el sistema a través de la estimulación de diferentes receptores sensoriales del sistema nervioso periférico. [4]–[6] En efecto, existen distintas modalidades de estimulación, las cuales están relacionadas con componentes específicos del sistema somatosensorial. Por ejemplo, dentro de estas modalidades, se pueden encontrar las basadas en estímulos mecánicos, incluyendo: algometría de presión, pinprick (estímulo punzante) o vibración. Otro tipo de modalidades utilizan la estimulación térmica (calor/frío) para la evaluación. Es por esto que mediante las distintas alternativas de estimulación, el QST puede proveer información acerca de la función de las fibras gruesas mielinizadas (tipo A-beta), finas mielinizadas (tipo A-delta) y finas no mielinizadas (tipo C). [4],[7] Debido a los tipos de fibra que estimula, el QST complementa a otros estudios fisiológicos, como el estudio de conducción nerviosa, los cuales se focalizan en evaluar la función exclusivamente de las fibras nerviosas gruesas.[7]

El QST se puede clasificar dependiendo del tipo de estimulación que realizan: QST estático y QST dinámico. Las pruebas que utilizan QST estático permiten cuantificar cambios en la determinación de umbrales (tanto sensoriales como dolorosos), o bien incrementos de la respuesta sensorial (i.e., estimulación con intensidad conocida y evaluación del cambio en la respuesta de la persona). [8] El QST estático brinda información acerca del estado basal del sistema, y tienen la ventaja de involucrar definiciones

que son intuitivas para el usuario, como ser, umbral de dolor o tolerancia de dolor. Por otro lado, el QST dinámico se basa en pruebas con un perfil específico de estimulación, lo cual permite la exploración de ciertos aspectos particulares de los mecanismos de procesamiento del dolor, tales como, la sumación temporal y espacial, o el control supraespinal descendente (e.g. control inhibitorio difuso del dolor). [6][8] El QST posibilita entonces la evaluación de la integración central de los estímulos.

La versatilidad del QST lo convierte en una herramienta esencial en la investigación de los mecanismos de dolor en humanos, así como también en el diagnóstico clínico. En esta dirección, el QST ha sido utilizado en neurología para detectar déficits del sistema somatosensorial, brindando importantes aportes en el estudio de dolor neuropático, [9] aunque la utilidad de esta herramienta se puede extender a diversas áreas. Por mencionar algunos ejemplos, se ha demostrado que estimulación con calor puede predecir el dolor postoperatorio. [10] Esta misma estrategia también se ha utilizado para identificar a pacientes con altas chances de sufrir dolor crónico luego de una cirugía de reemplazo total de rodilla o de cadera. [11][12] Asimismo, el QST es utilizado en la descripción del perfil somatosensorial en pacientes con tendinopatías crónicas, [13] pacientes con fibromialgia, [14] pacientes con neuropatía diabética, [12] entre otras anormalidades sensoriales. [9]

Si bien el QST busca brindar parámetros sensoriales cuantificables y objetivos sus resultados aún adolecen de determinadas características subjetivas, vinculadas entre otras con la concentración, participación y predisposición de la persona que se somete a la prueba, por citar algunas. Asimismo, la variabilidad debido a diferencias en la aplicación del examen por parte de médicos o investigadores es otro potencial factor de distorsión en los resultados que han sido reportados. [9] En suma, se puede decir que si bien el método se pretende objetivo, sus características metodológicas lo convierten en subjetivo y dependiente tanto del operador como del sujeto en estudio. Recientemente se han encontrado resultados contrastantes acerca de la variabilidad de algunas modalidades de QST al repetir la prueba en intervalo de algunos días. [15][16] Por esto, y a fin de mejorar la confiabilidad y la repetibilidad de los resultados, se requiere entrenamiento y el uso de protocolos estandarizados a la hora de realizar la prueba. De hecho, la falta de consensos y guías de cómo realizar la prueba e interpretar estos resultados ha causado, junto a otros factores, un retraso en la expansión del QST dentro de la práctica clínica. [9] Teniendo en cuenta todo lo anteriormente mencionado, resulta indispensable investigar y desarrollar nuevas alternativas de QST, las cuales permitan abstraerse de la subjetividad de la persona que se realiza la prueba y obtener marcadores objetivos que faciliten el diagnóstico médico.

Una alternativa para reducir la incertidumbre derivada del operador de la prueba es utilizar medidas con un grado mayor de objetividad, como ser aquellas basadas en registro de parámetros fisiológicos. Un ejemplo de este tipo de medidas son los potenciales evocados somatosensoriales (SEP por sus siglas en inglés). Estos potenciales permiten detectar cambios en la actividad del sistema nervioso periférico o central, mediante la cuantificación de la respuesta cerebral a causa de una estimulación del sistema sensorial periférico. [12] Los SEP representan una prueba no invasiva, objetiva y confiable; ya que la información es directamente registrada de la actividad cerebral adquirida mediante encefalografía. Un ejemplo de SEP son los potenciales evocados que resultan de la estimulación con pulsos rápidos de calor por medio de una celda de Peltier en contacto con la piel. [17]–[20] Estos potenciales, junto con los originados

mediante estimulación láser, permiten evaluar el estado de las vías de conducción sensitivas térmicas espino-talámico-corticales. [21]–[23] Así como la estimulación térmica, recientemente se ha desarrollado un dispositivo que permite explorar la utilidad de estímulos mecánicos como herramienta para generar potenciales evocados. Este dispositivo utiliza un estimulador con una punta de tamaño reducido, similar al de una aguja, lo cual permite obtener respuestas cerebrales sincronizadas con el estímulo y evaluar el estado de las vías de conducción sensitivas mecánicas espino-talámico-corticales. [24]

La tecnología para evaluación y tratamiento de enfermedades avanza constantemente, y se puede notar que logros en este campo tienen el potencial para contribuir significativamente en la clínica. Sin embargo, aún existen muchas alternativas que no han sido exploradas, como ser la utilización de estimuladores punzantes para la generación de potenciales evocados. Esto podría facilitar la evaluación de las vías de conducción sensitivas tanto mecánicas como térmicas espino-talámico-corticales. Otra alternativa, es la sumación temporal de estímulos mecánicos. Estas nuevas posibilidades traen aparejadas nuevos desafíos, los cuales están representados por encontrar las herramientas tecnológicas que permitan extraer la información asociada a la estimulación somatosensorial.

2. Objetivos

- Definir los requisitos mínimos de los dispositivos acorde a los parámetros de estimulación aplicados convencionalmente.
- Diseñar y fabricar un prototipo a partir de los requisitos mínimos para la medición de umbral de dolor por presión.
- Determinar parámetros de la modalidad de estimulación con presión punzante.
- Diseñar y fabricar un prototipo que permita realizar estimulación con presión punzante.
- Obtener respuestas cerebrales asociadas con la estimulación somatosensorial.

3. Metodología

A partir de la definición de los requisitos del sistema, se planteó un esquema con los módulos generales con los que deberá contar el prototipo (Fig. 1). En el diseño de cada uno se tiene en cuenta la mitigación de potenciales riesgos asociados con el uso del dispositivo, tanto para el usuario como también para el sistema.

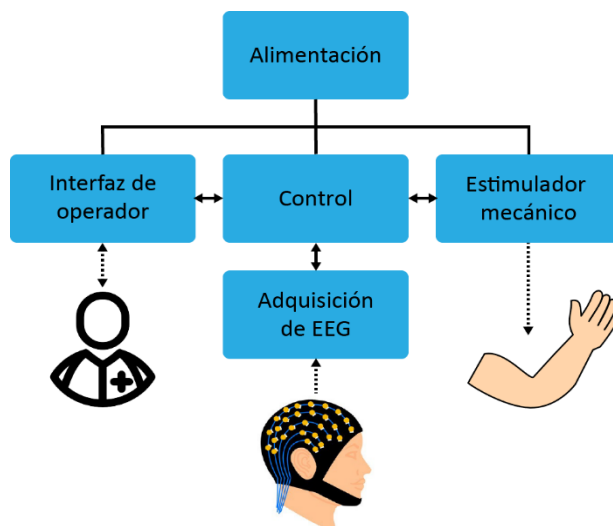


Figura 1. Esquema del sistema propuesto. Las líneas continuas representan la interacción entre los bloques. Las líneas de puntos indican la interacción de los módulos con los usuarios.

Estimulador mecánico

El dispositivo encargado de ejercer la estimulación es un actuador lineal mecánico EPCO-16-50-3P de Festo®. Originalmente diseñado para el ámbito industrial, consta de un husillo que transforma el movimiento rotacional de un motor eléctrico en el movimiento lineal de un vástago. El actuador está asociado a un controlador Festo® CMMO-ST-C5-1-DIOP. Este controlador puede ser programado con distintas funciones, con las cuales se puede regular el funcionamiento del actuador.

Para el montaje del bloque de estimulación se recurre a una estructura realizada en caños estructurales cuadrados de hierro, de 40x40 mm, soldados y cubiertos de pintura antioxidante. El actuador lineal se acopla a esta estructura mediante un mecanismo de seguridad que, al ser accionado manualmente por un gatillo de fácil acceso, eleva el dispositivo a lo largo de una guía mediante resortes de tracción. De esta manera se logra una liberación de emergencia del participante. Cabe destacar que este sistema mecánico funciona sin depender de la alimentación eléctrica, y fue implementado para mitigar los riesgos asociados con una estimulación descontrolada, principalmente asociada a potenciales fallas en el control electrónico. Dicho mecanismo de liberación fue diseñado y fabricado mediante impresión 3D en el Laboratorio de Prototipado Electrónico y 3D de la FIUNER. En la figura 2 puede observarse el modelado del sistema (en estructura de aluminio) y la construcción final del sistema (en hierro pintado, debido a los costos asociados a la estructura).

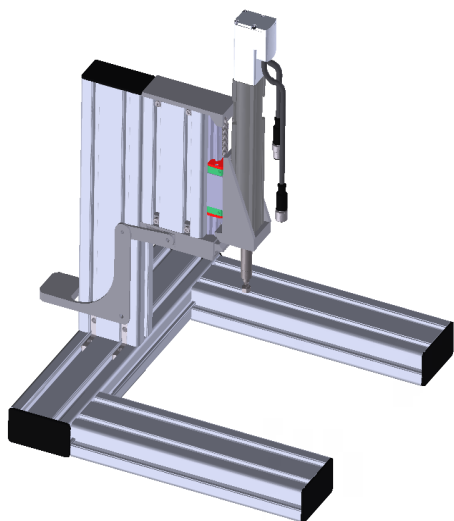


Figura 2. Izq) Modelo en 3D del estimulador, con el actuador montado a la estructura mediante el mecanismo de liberación manual. Der) implementación final del bloque de estimulación. Se puede apreciar cómo se acopla el actuador lineal en el sistema de liberación, y el conexionado con el controlador del motor. Prueba del sistema de liberación (<https://youtu.be/G1FC0gXMs08>).

A partir del análisis de riesgo realizado, surge la necesidad de incluir un sensor de fuerza en serie con el vástago del actuador. Este elemento permite la medición de forma directa de la fuerza que se está ejerciendo a cada instante sobre el participante. Para este propósito, se hace uso de una celda de carga, la cual es un transductor que convierte la fuerza aplicada sobre ella en una señal eléctrica, que puede ser medible luego de ser acondicionada. Para poder incorporar esta celda al sistema fue necesario fabricar un sistema de acople. Este acople fue diseñado con el requisito de no comprimir la celda cuando la punta no está en contacto con otra superficie. Además, se utilizó este sistema para incluir la punta de estimulación. Para poder ejercer una presión sobre la piel, la punta del estimulador posee una superficie de contacto circular de aproximadamente 1 cm^2 .

Control e interfaz de operador

Para poder controlar de forma automatizada el sistema, se utilizó la placa NXP-CIAA. Pero debido a que esta placa no cuenta con la cantidad de salidas necesarias para la comunicación con el controlador del motor, se optó por continuar el desarrollo con la placa EDU-CIAA-NXP y un módulo de relés mecánicos. Para la interacción con el usuario y la visualización de la prueba se incorporó una pantalla TFT-LCD de 7 pulgadas. Para la comunicación con el microcontrolador, la pantalla dispone de una interfaz en paralelo de 8 o 16 bits, que permite mostrar imágenes a color en una resolución de 800×480 píxeles. La elección de este dispositivo se debe a su disponibilidad y la experiencia previa en su uso, cumpliendo con lo requerido por la aplicación (Fig. 3). La navegación en el menú desarrollado se realiza a través de los pulsadores incluidos en la EDU-CIAA.

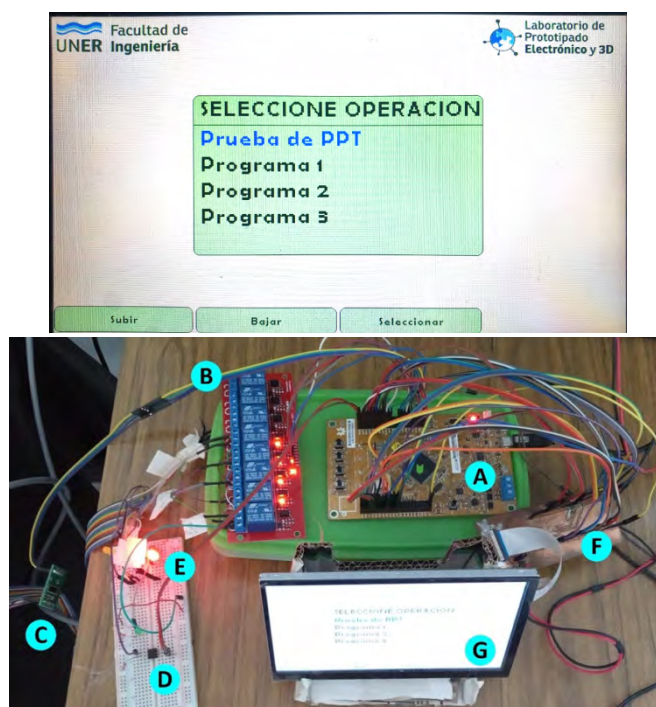


Figura 3. Izq) Bloque de control compuesto por: **A.** EDU-CIAA, **B.** módulo de relés, **C.** módulo para celda de carga HX711, **D.** optoacoplador para señal de entrada de fin de tarea, **E.** LEDs para señales de información provenientes del estimulador. Bloque de interfaz de operador compuesto por: **F.** placa para conexión con EDU-CIAA, **G.** pantalla LCD. Der) Captura de la pantalla inicial de la interfaz gráfica, la cual ofrece un menú para seleccionar la operación deseada. Las etiquetas inferiores indican la función de cada pulsador en esa pantalla

El programa implementado es una aplicación única, que hace uso de varias capas para comunicar el microcontrolador con el resto de los dispositivos. Está diseñado para llevar a cabo una prueba de PPT con varias realizaciones. La secuencia programada se lleva adelante del siguiente modo: cuando el operador da la orden de inicio de la prueba, se establece la referencia del sensor de presión (tara), el actuador realiza un recorrido de referencia (homing, indispensable para efectuar posteriores movimientos) y luego se cambia el estado de las salidas digitales que comandan al estimulador para que éste ejecute una instrucción de avance a alta velocidad (por ejemplo, 5 mm/s), buscando el contacto con el cuerpo del participante. La detección del contacto se da, en principio, por la medición de la celda de carga, y en su defecto por el controlador CMMO (el cual calcula la fuerza realiza por consumo de corriente). Una vez que se detecta dicho contacto, se envía una nueva instrucción para que el estimulador comience a avanzar a una velocidad baja y constante (por ejemplo, 0,5 mm/s), presionando sobre el participante. La prueba puede finalizar: cuando el participante acciona un pulsador en su mano al percibir dolor, cuando el operador presiona una tecla para detener la prueba o cuando el controlador CMMO detecta el límite de fuerza establecido para la instrucción de avance lento. En ese momento, se dispara la instrucción de retroceder a máxima velocidad (100 mm/s), liberando la presión ejercida sobre el participante.

Calibración y confiabilidad de la celda de carga

El estimulador cuenta con una celda de carga tipo botón FX29. Para calibrar este sensor de presión se utilizó un algómetro manual (Somedic®, Suecia), dispuesto debajo de la punta de estimulación y alineado con el vástago del actuador, como puede observarse en la figura 4. Para modelizar la relación entre la tensión de la celda de carga y el valor de la fuerza aplicada se realizó una regresión lineal simple. Posteriormente, se realizó un análisis gráfico de Bland-Altman, que permite comparar dos técnicas de medición sobre una misma variable. En este caso nos permite validar las mediciones realizadas por el sensor de presión de la punta del estimulador con un algómetro manual comercial. De este análisis se observó que tanto el error sistemático como el límite de concordancia entre ambos métodos es de ± 10 kPa, lo cual resulta aceptable para nuestra aplicación. Esto es teniendo en cuenta la precisión del 5% del algómetro, y que para el rango de valores medidos significa una precisión de entre 7 y 35 kPa aproximadamente.

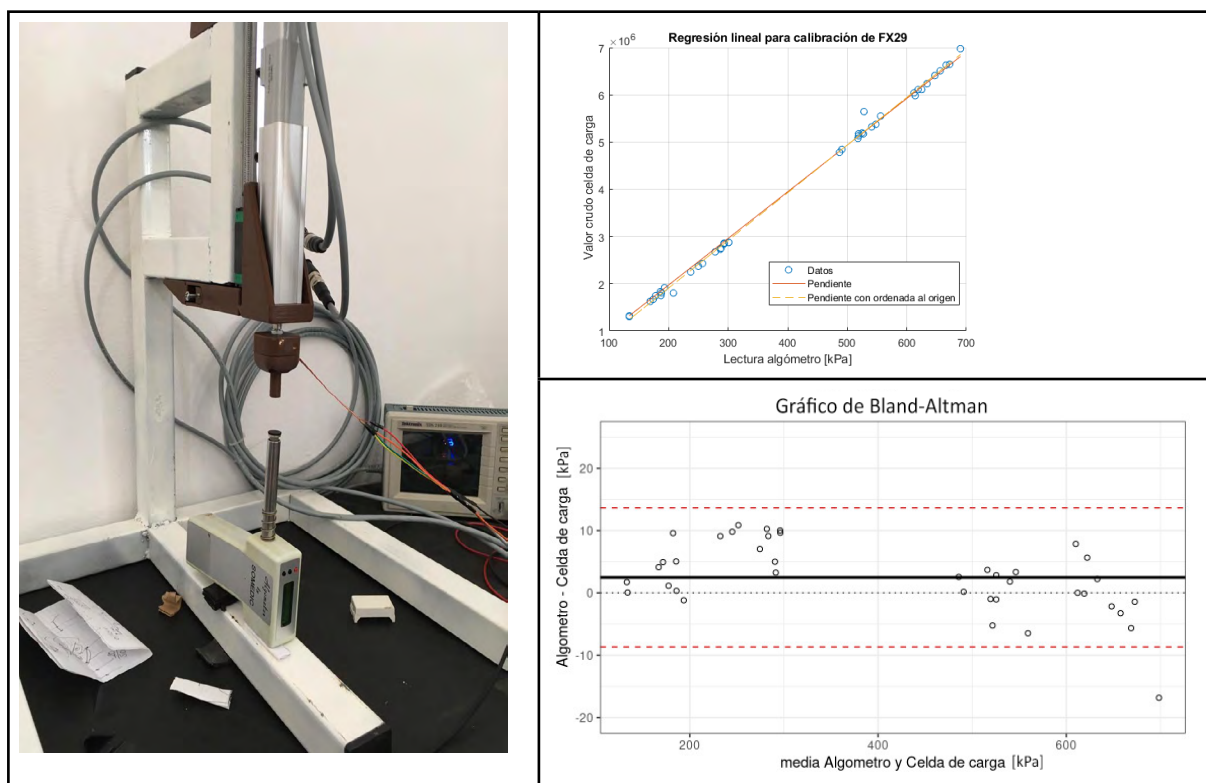


Figura 4. Izq) Montaje para la calibración de la celda de carga (ya dispuesta en la punta de estimulación) con el algómetro de Somedic®. Der sup) Gráfica del modelo de relación lineal utilizado para la calibración de la celda de carga. En línea continua se muestra la relación sin tener en cuenta la ordenada al origen, mientras que en línea de puntos se muestra la relación incluyéndola. Se observa que, en el rango de valores de interés, los modelos coinciden. Der inf) Análisis gráfico de Bland-Altman que compara las mediciones del algómetro con las de la celda de carga calibrada. La línea gruesa indica la diferencia media, que refleja el error sistemático. Las líneas rojas señalan los límites de concordancia, que establecen el rango donde se encontrarán las diferencias entre ambas técnicas de medición el 95% de las veces.

Los ensayos previos tuvieron como finalidad ajustar, calibrar y evaluar el desempeño de distintos elementos antes de realizar pruebas del funcionamiento integral del sistema. Se llevaron adelante una serie de mediciones a participantes pertenecientes al

proyecto. Se registraron tanto los datos del sensor de presión como del registro de EEG (Fig. 5). Durante la experimentación, el participante se ubicó sentado en una posición cómoda, en la cual se le solicitó que esté lo más relajado posible, evitando tensionar su musculatura. A su izquierda se localizó el estimulador, y se apoyó su antebrazo del voluntario en una base metálica recubierta de material aislante. El brazo derecho (no estimulado) se posicionó sobre el apoyabrazos del asiento, sosteniendo en su mano un pulsador para la finalización de la medición.

Para reducir el ruido en el registro de EEG, se indicó a los participantes que durante cada realización no parpadearan, ni realizaran movimiento (masticar o gesto de tragar), y que se concentraran en lo percibido durante la estimulación. El registro de la actividad cortical se realizó en las ubicaciones C3, CZ, y C4 según el sistema 10-20 de mapeo de electrodos de EEG.

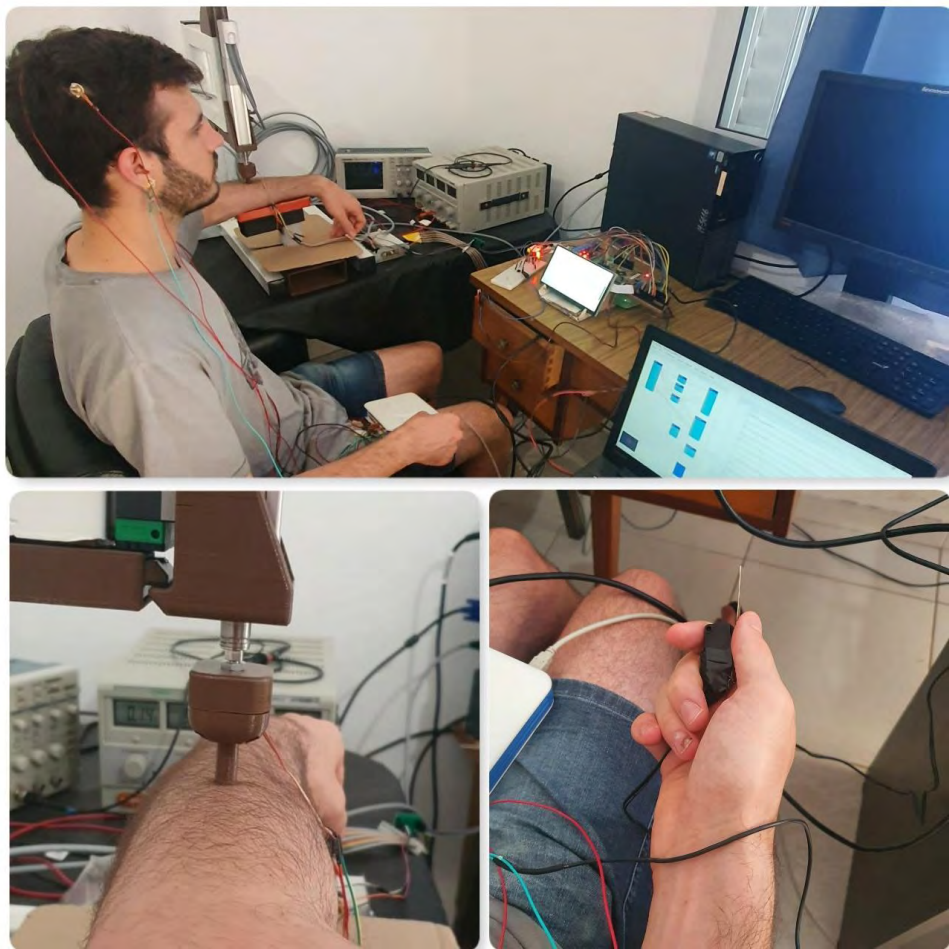


Figura 5. En la imagen superior se observa a uno de los participantes durante la realización de las mediciones. En la imagen inferior izquierda se muestra su antebrazo izquierdo en el momento que el estimulador hace contacto con el mismo, mientras que en la imagen inferior derecha se observa la mano derecha del participante con el pulsador, el cual accionará al momento que detecte que el estímulo comienza a ser percibido como doloroso. Enlace del video que muestra cómo se realizó la experimentación con el sistema completo (<https://www.youtube.com/watch?v=PJumcdR2Txg>).

El primer análisis realizado sobre los datos de presión es el máximo alcanzado en cada prueba al momento de accionar el pulsador, es decir, al momento del umbral de

dolor por presión. En la figura 6 (superior) se muestra la evolución de dichos umbrales conforme se realizaron las repeticiones. Se observó que el sujeto 3 presentó, en general, umbrales menores que los otros dos. Por otro lado, los sujetos 2 y 3 mostraron una tendencia monótona decreciente a través de las estimulaciones, acorde a lo esperado por la sensibilización del área. En cuanto a la evolución de la presión durante la estimulación, se observó que fue distinta para cada participante. En la figura 9 (inferior), se muestran todas las curvas de presión superpuestas, separadas en colores para cada sujeto. Se observa que las curvas del sujeto 1 (rojo) están más dispersas que las del sujeto 2 (azul), y éstas a su vez más dispersas que las del sujeto 3 (magenta). Considerando que las pruebas se realizaron consecutivamente en este orden, se podría atribuir este fenómeno a un potencial proceso de calentamiento del sistema o bien a distintas características mecánicas de los tejidos de los voluntarios.

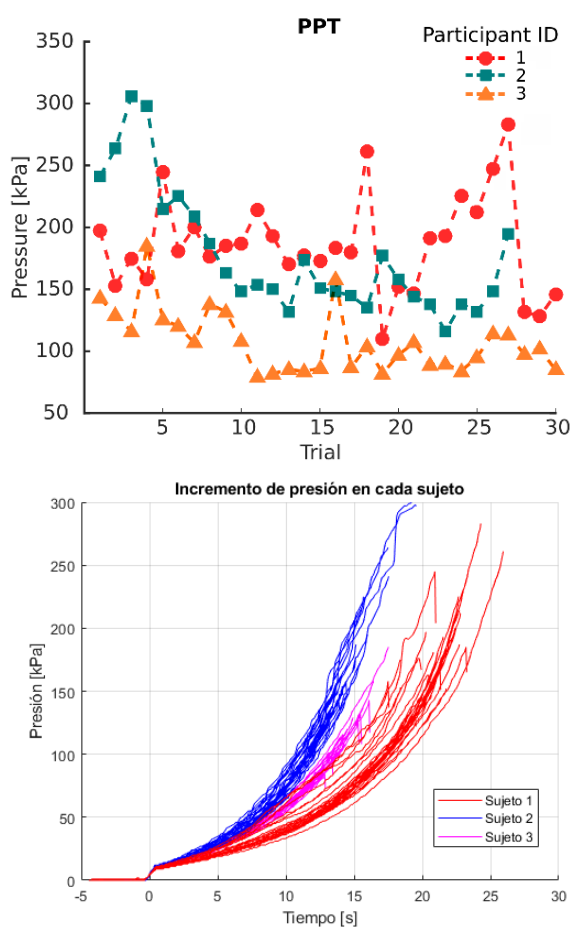


Figura 6. Superior) Valores máximos de presión alcanzados en cada realización para cada participante de las pruebas de funcionamiento. Inferior) Curvas de presión de cada estimulación de las pruebas de funcionamiento superpuestas, sincronizadas desde el contacto y separadas en colores para cada participante.

Posteriormente se analizó los registros de EEG. Estas señales fueron filtradas utilizando un filtro FIR con una banda de paso entre 0.1 y 40 Hz a partir de la herramienta de Matlab (EEGLAB). Para sincronizar los registros de cada participante, se utilizaron los marcadores de tiempo correspondientes a dos eventos temporales importantes en

la prueba: el contacto del estimulador con la piel y el accionamiento del pulsador por el participante. Luego, se realizó una promediación coherente centrada en cada uno de dichos eventos. Aquellas épocas que no eran aceptables, por diferentes motivos (ruido, movimiento del participante, lectura errónea de los electrodos, etc.), fueron descartadas en la promediación. Posteriormente, se evaluó el potencial evocado somatosensorial (PES), relacionado con el contacto del estimulador mecánico con la piel del participante (Fig. 7), y el potencial cortical relacionado a movimientos (MRCP, por sus siglas en inglés), asociado al accionamiento del pulsador (no mostrado en este documento).

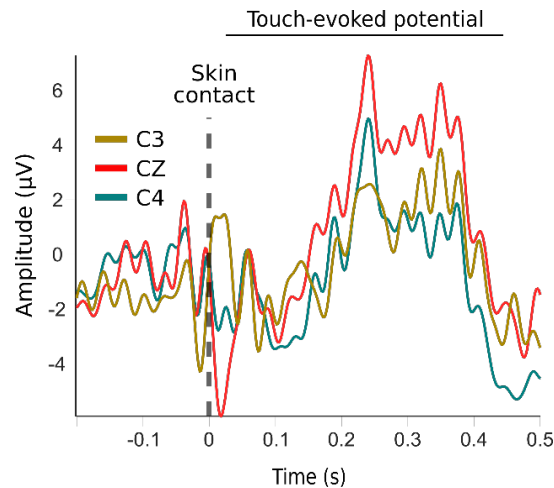


Figura 7. Potenciales evocados táctiles en 3 canales de EEG

Desarrollo de los estímulos punzantes

En la segunda fase del proyecto, se llevó a cabo la implementación de los estímulos punzantes. Para esto, fue necesario realizar un nuevo análisis de riesgo y casos de uso (Fig. 8). En el diagrama se observan los bloques que tuvieron que ser agregados y cuales fueron modificados para incorporar esta nueva funcionalidad al sistema.

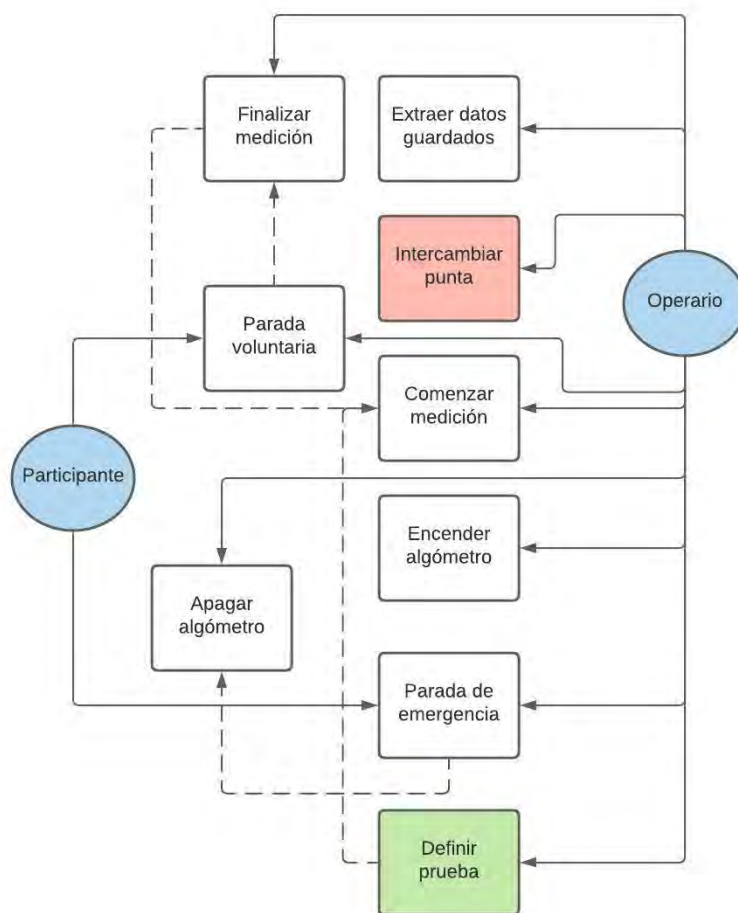


Figura 8. Diagrama de casos de uso del dispositivo basado en estado inicial, en línea sólida se representan las acciones que puede realizar el sujeto y en línea punteada las acciones secundarias que está desencantada, en rojo se observa el bloque sobre el cual se realizó la implementación del módulo y en verde la modificación para controlar el mismo.

La implementación se divide en dos partes, por un lado las mejoras que se llevaron a cabo sobre el sistema inicial y por otro las inclusiones a la punta de estimulación, las características de diseño que se tuvieron en cuenta en las distintas partes se detallan a continuación.

Módulo de estimulación punzante

Para el diseño de este módulo se pensó en una aguja sin bisel que se retraiga ante una fuerza determinada para evitar lesiones. Para esto, se desarrolló un mecanismo de resorte contenido en una cámara trabajando en compresión con una aguja, ante una fuerza determinada la aguja se retrae debido a la compresión del resorte, este método tiene la ventaja de que la fuerza aplicada aumenta de forma lineal a medida que se aplica el estímulo, su calibración es más sencilla por ser lineal y se pueden aplicar estímulos repetitivos. Para implementar este mecanismo se necesitó fabricar: una aguja sin bisel, un resorte, y una carcasa externa.

Aguja

La aguja se construyó en acero inoxidable 316 LVM de diámetro 0.014 in, o su equivalente en 0.36 mm. La misma posee una forma esbelta dado su pequeño diámetro, por lo tanto, la fuerza máxima que se puede aplicar está limitada por el efecto de pandeo. Teniendo en cuenta las fuerzas aplicadas típicamente en el estudio de potenciales evocados por estímulos punzantes y la presión máxima soportada por la piel, se determinó la longitud máxima que puede tener la aguja. Para el cálculo del pandeo, se utilizó la ecuación del sistema tipo empotrado-articulado, dado que un extremo estará empotrado en el módulo ya que tiene una movilidad restringida en cualquier dirección y el otro extremo en contacto con el participante. A partir de la ecuación de pandeo, se estimó que el largo máximo que puede tener la aguja es de 23.6 mm. En la figura 9, se muestra la aguja sin cortar a la medida especificada, y en el extremo superior se puede ver una pieza de bronce soldada con plata sobre la cual descansa el resorte.



Figura 9: Aguja con soporte de bronce para el resorte

Resorte

Para el diseño del resorte se tuvo en cuenta que el desplazamiento sea considerable (alrededor de 1cm) para la fuerza aplicada. De acuerdo con la Ley de elasticidad de Hooke $F = -K \cdot \Delta x$, donde "F" es la fuerza aplicada sobre el resorte, "K" es el módulo de compresión y " Δx " el desplazamiento, se concluyó que se necesitaba una constante de compresión de 49 N/m para cumplir con estas condiciones. Debido a que de forma comercial no es fácil conseguir un resorte con dicha constante, se decidió fabricarlo, para lo cual se eligió un acero aleado de 0.2 mm de diámetro, en función de las propiedades del mismo y el diámetro del resorte requerido para evitar deformaciones ante la compresión, se definió el número de vueltas que debía tener para cumplir de forma aproximada con el módulo de compresión. A continuación, en la figura 10 se muestra el resorte diseñado para el módulo.

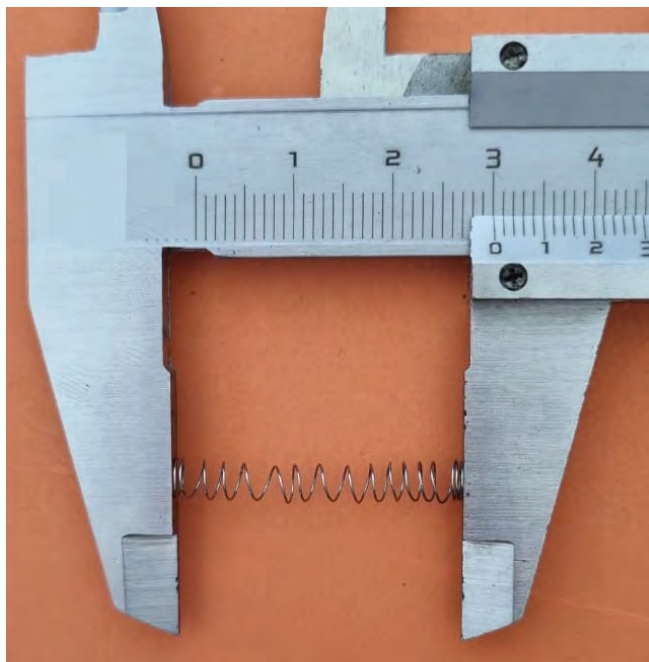


Figura 10. Imagen del resorte diseñado para el módulo de estimulación.

Integración del módulo

En la figura 11, se ve cómo interactúan las partes entre sí, la marca A hace referencia al estimulador modificado, donde se ve la rosca en la cual se conecta la carcasa, las partes B, C, D y F, corresponden a la carcasa, el fin de la parte B es unirse al estimulador de manera sencilla enroscándose sobre el mismo, las partes C y D funcionan como mecanismo de seguridad, en donde la parte D se regula según la fuerza máxima que se pretende aplicar, ya que como la aguja trabaja en compresión y el recorrido es proporcional a la fuerza máxima aplicada, regulando el espacio entre la punta de la aguja y la parte D, nos aseguramos que no se exceda dicha fuerza. La flecha E indica el resorte, el mismo se comprime cuando la aguja, parte G, empieza a estimular. La celda de carga, encargada de registrar en todo momento las fuerzas que se ejercen, está colocada por encima de A

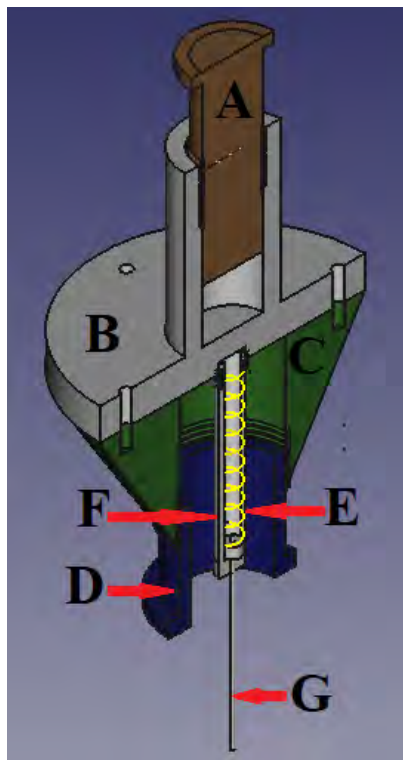


Figura 11. Montaje del módulo de estimulación, en la sección A se observa la parte que se comunica con el actuador lineal y la celda de carga, esta se enrosca sobre B para sostener el resto del módulo, la parte C se sostiene mediante tres tornillos a la parte B y es la encargada de contener a D, cuyo retraimiento depende de la fuerza máxima que se quiera aplicar. E corresponde al resorte y G a la aguja. La parte F es la encargada de contener al resorte y a la aguja cuando se retrae.

Tras calibrar la celda de carga, se probó en el módulo de estimulación para evaluar el sistema completo. Al aplicar un estímulo repetitivo de aproximadamente 50 gramos a 0.3 Hz, se observó que la celda de carga experimentó ‘acomodación’ (fig. 13), haciendo que no fuera adecuada para periodos largos de estimulación. Por ello, se optó por una celda de carga dedicada durante los estímulos punzantes. Por tal motivo se tuvo que utilizar una nueva celda de carga que fue adaptada de un equipo para medición de presión intrarticular.

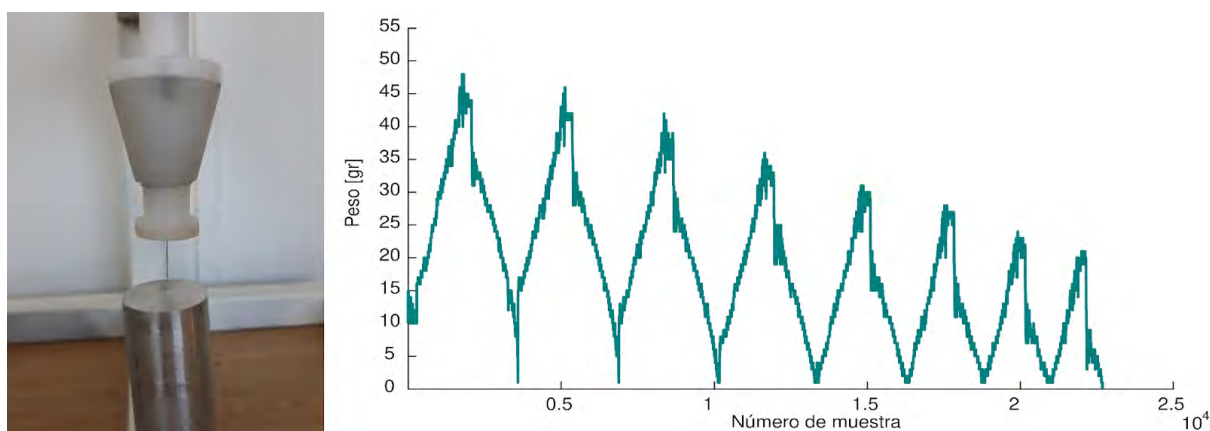


Figura 13. A la izquierda módulo de estimulación pinprick sobre barra de aluminio macizo, a la derecha la señal registrada a lo largo del tiempo, apreciándose un efecto de acomodación en la celda de carga.

En primer lugar se corroboró una buena repetibilidad del sistema aplicando varios ciclos a velocidad y aceleración constante. Otro ensayo realizado consistió en aplicar distintas aceleraciones hasta alcanzar un valor determinado de desplazamiento, en la figura 14 se puede ver la aplicación del estímulo para los distintos valores de aceleración, desde 0.01 hasta 0.8 m/s², cabe destacar que los valores de fuerza final alcanzados no varían para las distintas aceleraciones para un mismo desplazamiento, además no se registra un sobreimpulso en las mediciones adquiridas.

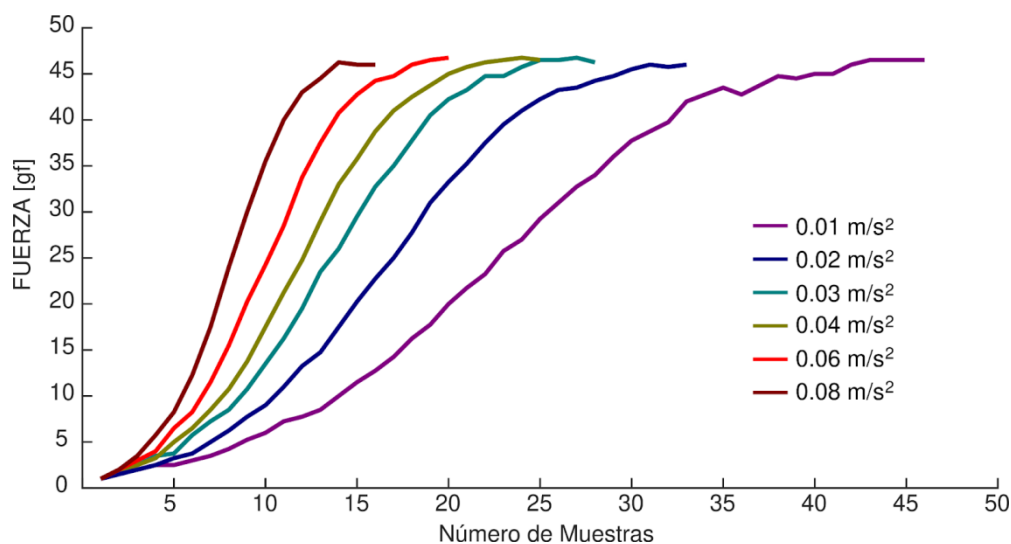


Figura 14. Gráfica de estímulos con distintas aceleraciones aplicando un desplazamiento fijo

Pruebas pilotos con sujetos sanos

El primer paradigma realizado consistió en aplicar el estímulo a una velocidad constante de 1 mm/s, el participante presionó un pulsador en el momento que percibió que la sensación de pinchazo y en ese instante el módulo se retrajo. Se realizaron 20 veces repeticiones del estímulo para cada participante con un tiempo de descanso entre estímulos de alrededor de 10 segundos. En la figura 15 se muestran los datos obtenidos, se marcó en la gráfica el punto en el cual cada participante detectaba el pinchazo. No hay una respuesta común al estímulo en los participantes, lo que se puede observar una variación de la percepción a medida que se aplican los estímulos. Este tipo de variabilidad en la respuesta es típico de las evaluaciones neurofisiológicas, como por ejemplo en algometría. Una posible causa que podría contribuir con este fenómeno en los estímulos punzantes, es que la aguja podría estar estimulando una zona aledaña debido a un leve movimiento del participante y así no aplicarse en el mismo lugar, por lo que la percepción podría estar afectada. Otra causa se debe a la dificultad de identificar la sensación de "pinchazo" manifestada por los participantes.

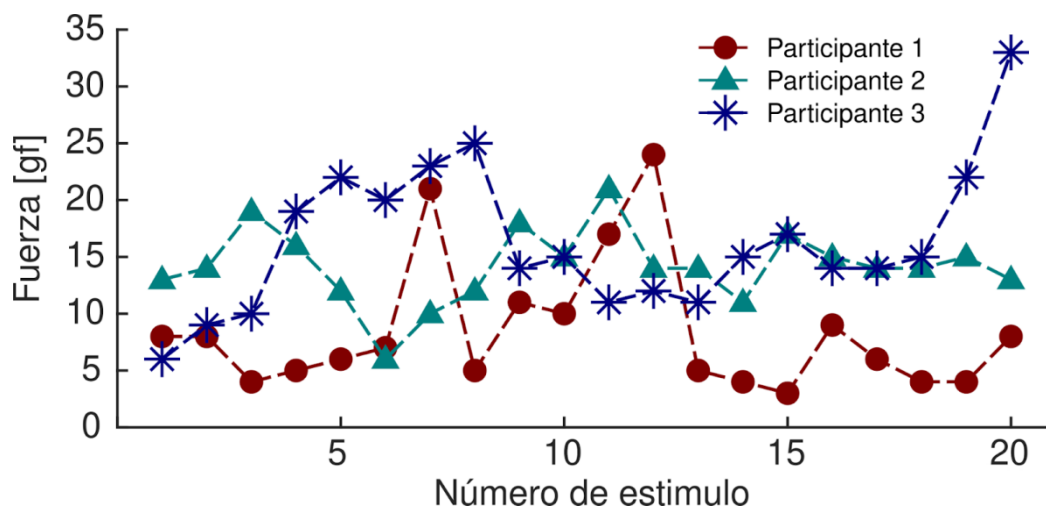


Figura 15. Datos obtenidos de la estimulación mediante el módulo PINPRICK, se contrastan los resultados de tres participantes donde la prueba consiste en apretar un pulsador en el momento que se percibe el estímulo como doloroso y se representa en función del número de estímulo aplicado.

El segundo ensayo consistió en aplicar estímulos rápidos y repetitivos (50 mm/s) hasta alcanzar una fuerza determinada, en esta prueba participaron 5 personas y se realizaron 39 estimulaciones de forma repetitiva, el objetivo de la misma fue tratar de generar el fenómeno de sumación temporal, es decir, la percepción del estímulo es más intensa debido a la influencia de estímulos previos, en la figura 16 se puede observar la disposición del equipo.

A cada participante se le indicó que por cada estímulo aplicado indicará en una escala numérica del 1 al 10 cuán punzante era el estímulo, donde 1 era inocuo y 10 perfora la piel. Se obtuvo un leve cambio en la sensación de dolor, donde el estímulo 1 arrojó un valor promedio de 3.8 y el estímulo 39 un valor de 6.7. Como se esperaba los valores expresados por los participantes tienden a incrementarse a medida que aumenta el número de estímulos aplicados, esto es debido al fenómeno de sumación temporal de los estímulos punzantes.

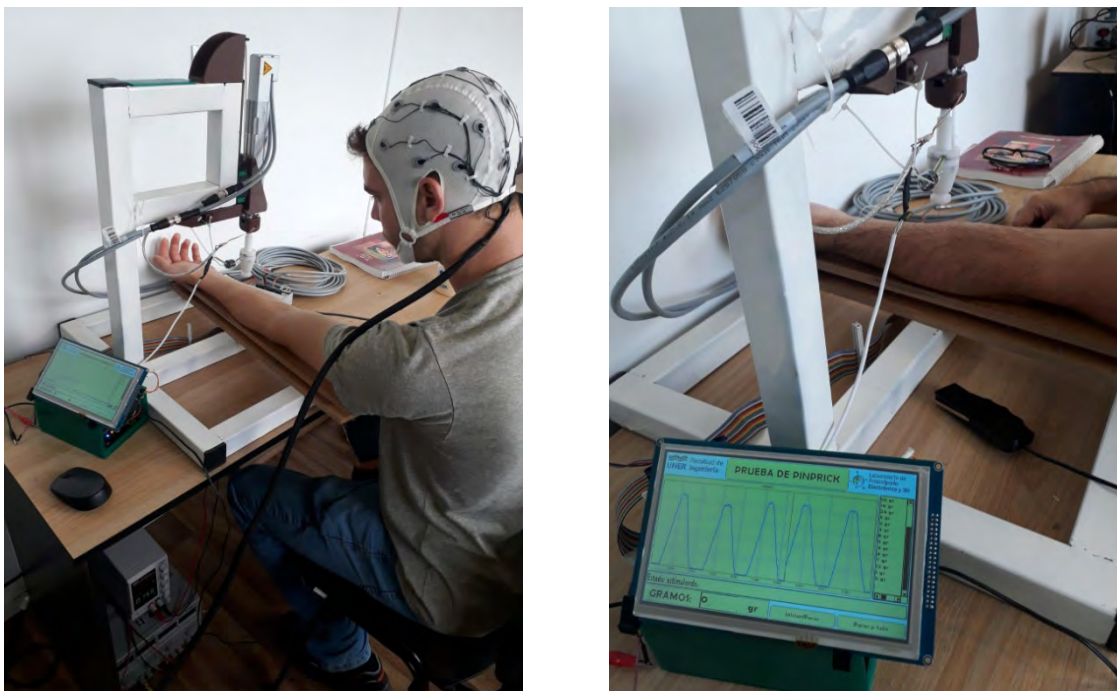


Fig 16: A la izquierda se observa el participante durante la evaluación, se aprecia la gorra para poder adquirir señales electroencefalográficas en la pantalla se aprecian los estímulos realizados en un lapso de tiempo

Las primeras pruebas no arrojaron datos concluyentes, las señales obtenidas presentaban una relación señal ruido muy baja, lo cual se cree que es debido principalmente a que el gel utilizado para las pruebas no estaba en buenas condiciones, por lo que las propiedades del mismo no eran las adecuadas, y esto se reflejó en una muy elevada impedancia registrada en los electrodos. Posteriormente, se realizaron nuevas mediciones con registro de EEG pertenecientes al protocolo que se encuentra en desarrollo (<https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06183593>) y se registró el potencial evocado (Fig 17).

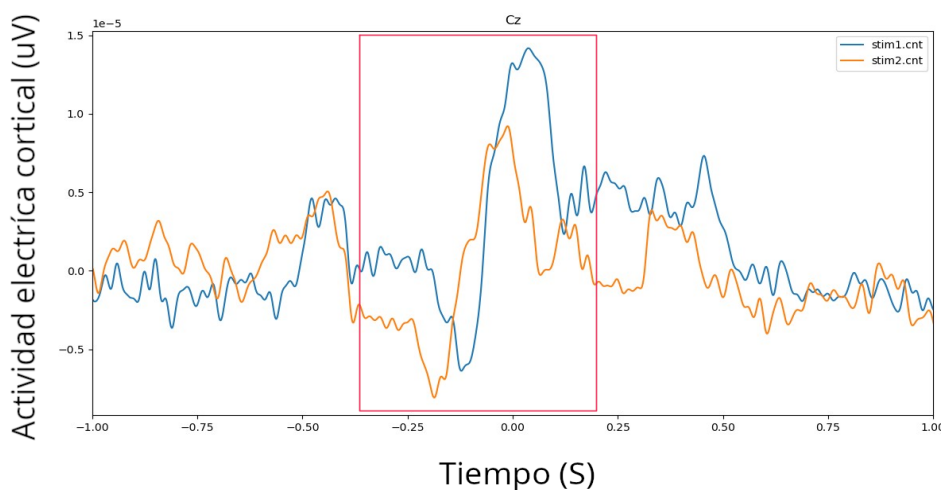


Figura 17. Señal de EEG adquirida de un participante durante un ensayo con el módulo PINPRICK

Indicadores de producción

Actividades de extensión realizadas

Se realizó una presentación de las tecnologías disponibles que pueden llegar a ser utilizadas como herramientas para la identificación de las patologías pertenecientes al síndrome sensitivo central.

Entre ellas se encuentra el sistema en desarrollo en el presente proyecto C Mista. "Biomarcadores para la identificación de Síndrome Sensitivo Central". 2da Jornada interdisciplinaria sobre Síndrome Sensitivo Central: Fibromialgia. Expositor. 06/2019. Ciencias de la Salud Universidad Nacional de Entre Ríos. Concepción del Uruguay. WEB: <http://www.fcs.uner.edu.ar/web/fcs/index.php/formacion-y-eventos/543-ii-jornada-interdisciplinaria-sindrome-sensitivo-central-fibromialgia>

Otras actividades que crea importante consignar

Durante el desarrollo del trabajo se presentó un proyecto de cooperación internacional CONICET_DAAD con el Prof. Ulf Baumgärtner de la Universidad de Medicina y Ciencias aplicadas de Hamburgo (Alemania). En este Proyecto se propuso la evaluación de 2 tecnologías específicas para la estimulación del sistema nociceptivo, una de ellas es utilizando el sistema automatizado de estimulación mecánica. En particular, el grupo del Prof. Baumgärtner ha desarrollado un tipo de estímulo de sensación cortante basado en cuchillas. En septiembre 2023, se realizó una estadía corta por un mes en el laboratorio en Alemania para el desarrollo de pruebas Pilotos y se cuenta con puntas de estimulación para producir estos estímulos cortantes con el sistema Automatizado. Dentro de este marco, se incorpora la doctorando CONICET Sofia Poux, cuyo plan de trabajo estará abocado al desarrollo de experimentos utilizando el sistema automatizado con estímulos cortantes y Punzantes.

Referencias

1. Jensen, T. S. et al. A new definition of neuropathic pain. *Pain* 152, 2204–2205 (2011).
2. Jespersen, A. et al. Is neuropathic pain underdiagnosed in musculoskeletal pain conditions? The Danish PainDETECTive study. *Curr. Med. Res. Opin.* 26, 2041–2045 (2010).
3. Treede, R. D. et al. Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 70, 1630–1635 (2008).
4. Yarnitsky, D. & Pud, D. Quantitative sensory testing. *Clin. Neurophysiol.* 1, 305–32 (2004).
5. Shy, M. E. et al. Quantitative sensory testing: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 60, 898–904 (2003).
6. Mackey, I. G., Dixon, E. A., Johnson, K. & Kong, J.-T. Dynamic Quantitative Sensory Testing to Characterize Central Pain Processing. *J. Vis. Exp.* 1–9 (2017). doi:10.3791/54452
7. Cruz-almeida, Y. & Fillingim, R. B. Can Quantitative Sensory Testing Move Us Closer to Mechanism-Based Pain Management? *Pain Med.* 15, 61–72 (2014).
8. Arendt-Nielsen, L. & Yarnitsky, D. Experimental and Clinical Applications of Quantitative Sensory Testing Applied to Skin, Muscles and Viscera. *J. Pain* 10, 556–572 (2009).

9. Backonja, M. M. et al. Quantitative sensory testing in measurement of neuropathic pain phenomena and other sensory abnormalities. *Clin. J. Pain* 25, 641–647 (2009).
10. Werner, M. U., Duun, P. & Kehlet, H. Prediction of postoperative pain by preoperative nociceptive responses to heat stimulation. *Anesthesiology* 100, 115–120 (2004).
11. Wylde, V. et al. Preoperative widespread pain sensitization and chronic pain after hip and knee replacement: A cohort analysis. *Pain* 156, 47–54 (2015).
12. Petersen, K. K., Graven-Nielsen, T., Simonsen, O., Laursen, M. B. & Arendt-Nielsen, L. Preoperative pain mechanisms assessed by cuff algometry are associated with chronic postoperative pain relief after total knee replacement. *Pain* 157, 1400–1406 (2016).
13. van Wilgen, C. P., Konopka, K. H., Keizer, D., Zwerver, J. & Dekker, R. Do patients with chronic patellar tendinopathy have an altered somatosensory profile? - A Quantitative Sensory Testing (QST) study. *Scand. J. Med. Sci. Sport.* 23, 149–155 (2013).
14. Giesecke, T. et al. Subgrouping of Fibromyalgia Patients on the Basis of Pressure-Pain Thresholds and Psychological Factors. *Arthritis Rheum.* 48, 2916–2922 (2003).
15. Nothnagel, H. et al. How stable are quantitative sensory testing measurements over time? Report on 10-week reliability and agreement of results in healthy volunteers. *J. Pain Res.* 10, 2067–2078 (2017).
16. Marcuzzi, A., Wrigley, P. J., Dean, C. M., Adams, R. & Hush, J. M. The long-term reliability of static and dynamic quantitative sensory testing in healthy individuals. *Pain* 158, 1217–1223 (2017).
17. Greffrath, W., Baumgärtner, U. & Treede, R. D. Peripheral and central components of habituation of heat pain perception and evoked potentials in humans. *Pain* 132, 301–311 (2007).
18. Chao, C. C., Hsieh, S. C., Tseng, M. T., Chang, Y. C. & Hsieh, S. T. Patterns of contact heat evoked potentials (CHEP) in neuropathy with skin denervation: Correlation of CHEP amplitude with intraepidermal nerve fiber density. *Clin. Neurophysiol.* 119, 653–661 (2008).
19. Chao, C. C., Hsieh, S. T., Chiu, M. J., Tseng, M. T. & Chang, Y. C. Effects of aging on contact heat-evoked potentials: The physiological assessment of thermal perception. *Muscle and Nerve* 36, 30–38 (2007).
20. Atherton, D. D. et al. Use of the novel contact heat evoked potential stimulator (CHEPS) for the assessment of small fibre neuropathy: Correlations with skin flare responses and intra-epidermal nerve fibre counts. *BMC Neurol.* 7, 1–10 (2007).
21. Garcia-Larrea, L. et al. Laser-evoked potential abnormalities in central pain patients: the influence of spontaneous and provoked pain. *Brain* 125, 2766–81 (2002).
22. Lefaucheur, J. P. et al. Pain-related evoked potentials: A comparative study between electrical stimulation using a concentric planar electrode and laser stimulation using a CO₂ laser. *Neurophysiol. Clin.* 42, 199–206 (2012).
23. Arendt-Nielsen, L. & Chen, A. C. N. Lasers and other thermal stimulators for activation of skin nociceptors in humans. *Neurophysiol. Clin.* 33, 259–268 (2003).
24. Iannetti, G. D., Baumgartner, U., Tracey, I., Treede, R. D. & Magerl, W. Pinprick-evoked brain potentials: a novel tool to assess central sensitization of nociceptive pathways in humans. *J. Neurophysiol.* 110, 1107–1116 (2013).

PID 6190 Denominación del Proyecto

Sistema automatizado de examen sensorial cuantitativo

Director

Christian Ariel MISTA

Unidad de Ejecución

Universidad Nacional de Entre Ríos

Dependencia

Facultad de Ingeniería

Contacto

christian.mista@uner.edu.ar

Cátedra/s, área o disciplina científica

Laboratorio de prototipado electrónico y 3D

Integrantes del proyecto

Docentes; Peñalva, Albano. Cerrudo, Juan Ignacio. Osella, Esteban Nahuel.
Becarios de Formación vinculado al PID: Ariel Darío Kindernech y Facundo Urteaga.

Fechas de iniciación y de finalización efectivas

02/10/2018 y 24/08/2022

Aprobación del Informe Final por Resolución C.S. N° 052/24 (27-03-2024)