

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 821 490**

51 Int. Cl.:

**A61B 5/00** (2006.01)

**A61B 5/0476** (2006.01)

**A61B 5/0484** (2006.01)

**A61B 5/055** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.03.2011 PCT/US2011/030546**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.10.2011 WO11126894**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.03.2011 E 11766503 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2020 EP 2552302**

54 Título: **Aparato y método de algometría humana**

30 Prioridad:

**30.03.2010 US 282610 P**

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

**26.04.2021**

73 Titular/es:

**THE CHILDREN'S RESEARCH INSTITUTE  
(100.0%)**

**111 Michigan Avenue, NW  
Washington, District of Columbia 20010, US**

72 Inventor/es:

**FINKEL, JULIA, COLE y  
QUEZADO, ZENAIDE, MARIA NICACIO**

74 Agente/Representante:

**FERNÁNDEZ POU, Felipe**

**ES 2 821 490 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

Aparato y método de algometría humana

## 5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a un aparato y método de evaluación del dolor que permite la medición objetiva del dolor para su uso en la clasificación de manera cuantitativa de la intensidad del dolor y los umbrales de detección sensorial (SDT), la determinación de las respuestas a los analgésicos, la evaluación de la eficacia y las relaciones dosis-respuesta de nuevos desarrollos y/o fármacos en investigación dirigidos al tratamiento del dolor, que proporciona una caracterización objetiva de las condiciones del dolor, que identifica el inicio de la tolerancia y/o toxicidad inducida por analgésicos de diferentes fármacos e intervenciones para el dolor, y que orienta el tratamiento del dolor. Más particularmente, la presente invención se refiere a un aparato y método de evaluación del dolor que usa estimulación eléctrica neuroselectiva en combinación con monitoreo de actividad cortical para proporcionar una medida objetiva, cualitativa y cuantitativa del dolor con base en respuestas hemodinámicas y/o neurofisiológicas a estimulación eléctrica neuroespecífica subnociva y/o estimulación nociva aplicada manualmente.

Antecedentes de la invención

20 Los proveedores de atención médica se enfrentan con frecuencia al problema de diagnosticar y tratar a los pacientes que padecen distintos niveles de dolor. La evaluación adecuada del dolor de un paciente es un requisito previo para un diagnóstico y tratamiento exitosos del dolor. Sin embargo, los proveedores de atención médica a menudo tienen dificultades para realizar tales evaluaciones debido a la incapacidad de los pacientes para describir con precisión el dolor que están experimentando. A veces, esas dificultades dan como resultado tratamientos ineficaces, inadecuados y/o excesivos.

Con más detalle, la experiencia del dolor tiene al menos dos componentes: 1) un componente "sensorial" o nociceptivo, y 2) un componente "afectivo" o emocional. El componente sensorial comprende la modalidad sensorial de nocicepción experimentada dentro del sistema somatosensorial en respuesta a ciertos estímulos, tales como las fibras nerviosas que transportan información sobre los estímulos al cerebro del paciente. El componente afectivo comprende sentimientos de disgusto y otras emociones asociadas con las implicaciones futuras relacionadas con el dolor, tales como molestia, miedo o angustia.

Tradicionalmente, los proveedores de atención médica han usado diversos aparatos/métodos para medir subjetiva, cualitativa y/o semicuantitativamente la cantidad y/o intensidad del dolor que sufre un paciente. Los aparatos/métodos predominantes que se han usado son descriptores de dolor categóricos. Por ejemplo, la Figura 1A ilustra una escala de intensidad del dolor verbal que se usa para medir la intensidad del dolor con base en descriptores de adjetivos (por ejemplo, "sin dolor", "dolor leve", "dolor moderado", "dolor severo", "dolor muy severo" y "el peor dolor posible"); La Figura 1B ilustra una escala numérica de intensidad del dolor que se usa para medir la intensidad del dolor con base en una calificación numérica (es decir, 0 para "sin dolor" hasta 10 para "el peor dolor posible"); La Figura 1C ilustra una escala analógica visual (VAS) que se usa para medir la intensidad del dolor con base en una posición a lo largo de una línea continua entre dos puntos extremos (es decir, cuanto más cerca del punto extremo izquierdo, más cerca de "sin dolor" y cuanto más cerca del punto extremo derecho, más cerca del "peor dolor posible"); La Figura 1D ilustra una escala de intensidad del dolor de Wong-Baker que se usa para medir la intensidad del dolor con base en una cara que representa mejor cómo se siente el paciente (por ejemplo, una cara con la sonrisa más grande para "sin dolor" y una cara que llora por "duele peor"); La Figura 1E ilustra una escala de evaluación del dolor del perfil del dolor del bebé prematuro (PIPP) que se usa para medir el dolor con base en una puntuación que corresponde a una observación conductual específica (es decir, una "postura corporal relajada" corresponde a "sin dolor aparente" y "golpeando" corresponde a "dolor severo"); y la Figura 1F ilustra una escala de evaluación del dolor del llanto, de que requiere oxígeno, de signos vitales aumentados, de una expresión y de insomnio (CRIES) que se usa para medir el dolor en función de una puntuación que se suma a partir de una pluralidad de diferentes observaciones de comportamiento (es decir, una respiración "normal" corresponde a una puntuación de 0 y "muecas faciales" corresponde a una puntuación de 2). Como ilustran esas figuras, los descriptores de dolor categóricos pueden ser verbales, numéricos, visuales, de observación o una combinación de los mismos.

La escala de intensidad del dolor verbal de la Figura 1A, la escala numérica de intensidad del dolor de la Figura 1B y la VAS de la Figura 1C se usan generalmente para evaluar la intensidad del dolor en adultos cognitivos. Esos aparatos/métodos requieren que el paciente comprenda las preguntas de un médico o practicante con respecto a su dolor y que sea capaz de transmitir, verbalmente o indicando de cualquier otra manera, dónde cree que su dolor cae en cada escala para permitir alguna evaluación diagnóstica. El proveedor de atención médica le pide al paciente que describa su dolor mediante el uso de los descriptores categóricos correspondientes y luego marca la porción apropiada de la escala de acuerdo con la respuesta.

Esos métodos no pueden usarse en pacientes que no pueden transmitir la intensidad o la ubicación de su dolor a un médico o practicante (por ejemplo, pacientes que no pueden comprender su dolor o las consultas de un médico, pacientes "no verbales" o de cualquier otra manera pacientes con problemas verbales o cognitivos, pacientes con

discapacidades del desarrollo, etc.). En consecuencia, la escala de intensidad del dolor de Wong-Baker de la Figura 1D se usa para medir la intensidad del dolor en niños y adultos con deterioro cognitivo. Y la escala de evaluación del dolor PIPP de la Figura 1E y la escala de evaluación del dolor CRIES de la Figura 1F se usan generalmente para medir la intensidad del dolor en bebés y pacientes no verbales. Estos dos aparatos/métodos se basan únicamente en las observaciones del proveedor de atención médica.

Otros aparatos/métodos para la evaluación del dolor sufren de deficiencias similares. Por ejemplo, las determinaciones del umbral de tolerancia al dolor (PTT) y del umbral de percepción del dolor (PPT) dependen de la respuesta verbal de un paciente. Esas determinaciones son subjetivas y semicuantitativas y usan estimulación eléctrica para excitar directamente las fibras nerviosas sensoriales de diámetro grande y pequeño. La determinación de PPT representa la cantidad mínima de un estímulo eléctrico potencialmente nocivo que puede percibirse, mientras que la determinación de PTT representa la cantidad máxima de estímulo eléctrico nocivo que puede tolerarse cuando se usa como herramienta de diagnóstico clínico. Por lo tanto, las determinaciones de PTT no solo dependen de las respuestas verbales subjetivas del paciente, sino que también requieren que el paciente experimente una cierta cantidad de estímulo aversivo, que no solo causa al paciente una incomodidad indeseable, sino que también provoca el componente emocional del dolor.

De manera similar, los aparatos/métodos disponibles para diagnosticar el dolor neuropático requieren que el paciente informe sobre la intensidad de su dolor y sus características (por ejemplo, ardor, lancinación, pulsaciones, etc.). Ese requisito exige un cierto nivel de sofisticación y habilidades cognitivas que carecen pacientes con retraso en el desarrollo, que son no verbales o que son muy jóvenes. Además, requiere la entrada subjetiva del paciente para ejecutar el paradigma de prueba.

En virtud de las limitaciones categóricas inherentes a los aparatos/métodos convencionales ilustrados anteriormente, un proveedor de atención médica inevitablemente encuentra descripciones variables de los mismos niveles de intensidad de dolor de un paciente a otro, particularmente en vista de la naturaleza altamente subjetiva del componente emocional del dolor. Diferentes personas pueden tener diferentes umbrales de dolor, y esos umbrales de dolor pueden variar con base en las influencias externas, tal como las distracciones y el estado de ánimo. Esos factores contextuales y cognitivos son en parte el resultado del hecho de que el dolor ocurre con mayor frecuencia como parte de un evento traumático, tal como una lesión o una enfermedad. Por ejemplo, el dolor nociceptivo de un paciente en respuesta a una estimulación nociva puede ir acompañado de sentimientos de molestia, miedo, angustia y/o sufrimiento. En consecuencia, los pacientes que experimentan el mismo nivel de dolor nociceptivo pueden describir ese dolor de manera diferente, lo que da como resultado diferentes diagnósticos y tratamientos. Esos problemas se agravan cuando el paciente no puede proporcionar una descripción de su dolor y el proveedor de atención médica debe confiar únicamente en sus propias observaciones físicas del paciente, tal como con niños pequeños, bebés, recién nacidos, pacientes no verbales y pacientes con discapacidades del desarrollo.

El componente nociceptivo del dolor también puede ser subjetivo para pacientes específicos. Por ejemplo, un paciente puede experimentar una reacción exagerada al dolor nociceptivo si padece hiperalgesia. Un paciente puede experimentar una mayor sensibilidad al dolor nociceptivo como parte de la conducta de enfermedad (es decir, la respuesta evolucionada a la enfermedad). Y un paciente puede experimentar dolor nociceptivo por un estímulo que normalmente no provoca ese dolor si sufre de alodinia. En consecuencia, algunos pacientes pueden ser más sensibles al dolor que otros y, por lo tanto, pueden experimentar dolor nociceptivo desproporcionado a los hallazgos físicos, lo que hace que sea particularmente difícil diagnosticar y tratar adecuadamente a esos pacientes.

Además de los diferentes componentes subjetivos del dolor experimentado por un paciente, un paciente también puede intentar sabotear inadvertidamente la evaluación de su dolor. Por ejemplo, es posible que el paciente no esté dispuesto a comunicar la magnitud de su dolor o teme que el proveedor de atención médica lo considere una molestia o un buscador de drogas. O la actitud del paciente hacia su dolencia puede ser deprimida y fatalista, lo que le hace sentir que el dolor es inevitable y debe ser tolerado. Algunos proveedores de atención médica pueden incluso adoptar una actitud de que el dolor es inevitable y debe ser tolerado o permitir que los prejuicios o sesgos personales interfieran con la independencia de su evaluación. Por lo tanto, existen muchos factores subjetivos, tanto internos como externos a un paciente, que pueden potencialmente sesgar la evaluación del dolor, lo que da como resultado diagnósticos inexactos y tratamientos ineficaces, inadecuados y/o excesivos.

Estos factores subjetivos no solo afectan negativamente el diagnóstico y el tratamiento del dolor, sino que también afectan negativamente a los ensayos clínicos sobre la eficacia de los fármacos usados en el tratamiento del dolor (es decir, analgésicos y otras intervenciones para el dolor). Las principales variables de resultado en dichos ensayos clínicos son el alivio y la reducción del dolor. Pero debido a la gran variabilidad interindividual de los resultados obtenidos con los aparatos/métodos de evaluación del dolor convencionales, es difícil obtener una medida objetiva del alivio del dolor y la reducción del dolor (es decir, eficacia) en ensayos clínicos u otras evaluaciones clínicas. Por tanto, los resultados de esos ensayos clínicos tienen una precisión limitada y, por tanto, su utilidad.

No solo es difícil medir objetivamente la eficacia de los analgésicos con aparatos/métodos convencionales de evaluación del dolor, el uso a largo plazo y/o en dosis altas de ciertos analgésicos puede exacerbar esa dificultad. Por ejemplo, el uso a largo plazo y/o en dosis altas de opioides (por ejemplo, morfina, heroína, hidrocodona, oxicodona y

metadona) puede hacer que el paciente desarrolle una mayor sensibilidad a estímulos nocivos (es decir, hiperalgesia inducida por opioides) y/o desarrollar una respuesta dolorosa a estímulos previamente no nocivos (es decir, alodinia inducida por opioides). Sin embargo, esas formas de toxicidad inducida por opioides presentan un efecto neto similar al de la tolerancia a los opioides, lo que las hace difíciles de distinguir de la tolerancia en un entorno clínico. Y aunque aumentar la dosis de un opioide puede ser una forma eficaz de superar la tolerancia, hacerlo para compensar la hiperalgesia o alodinia inducida por opioides puede empeorar, paradójicamente, la condición del paciente al aumentar la sensibilidad al dolor mientras aumenta la dependencia física. En tales casos, el paciente puede beneficiarse de la suspensión completa del tratamiento con opioides. Por lo tanto, es de suma importancia que los proveedores de atención médica puedan diagnosticar, cuantificar y distinguir el dolor real de los efectos secundarios inducidos por el tratamiento. Además, es de gran importancia para los proveedores de atención médica poder identificar el desarrollo de tales formas de toxicidad inducida por opioides para que puedan distinguirse de la tolerancia y pueda instituirse la terapia adecuada.

Como se estableció anteriormente, existe una necesidad en la técnica de un aparato y método para evaluar y caracterizar objetiva y cuantitativamente el dolor en pacientes, particularmente, en niños pequeños, bebés, recién nacidos y pacientes no verbales o de cualquier otra manera pacientes con problemas verbales o cognitivos, tal como pacientes con discapacidades del desarrollo. También existe la necesidad en la técnica de un aparato y método para medir objetivamente el efecto de los analgésicos usados actualmente y otras intervenciones para el dolor, y para medir objetivamente la eficacia y las relaciones dosis-respuesta de fármacos e intervenciones recientemente desarrollados y/o en investigación dirigidos al tratamiento del dolor. Y existe una necesidad en la técnica de un aparato y método para detectar el inicio de tolerancia y/o toxicidad inducida por analgésicos a tales analgésicos. Además, múltiples líneas de evidencia sugieren que la exposición repetida y prolongada al dolor en los recién nacidos, en un momento en que es inesperado desde el punto de vista del desarrollo, altera el procesamiento posterior del dolor, el desarrollo a largo plazo y el comportamiento. Por lo tanto, el diagnóstico adecuado, la cuantificación del dolor y la terapia adecuada del dolor durante el período neonatal es de suma importancia para prevenir tales alteraciones en las trayectorias de procesamiento del dolor después del período neonatal.

El documento US 2008/249430 A1 se refiere a un método para detectar dolor en un sujeto, que comprende las etapas de: generar datos de las ondas cerebrales con base en la actividad de las ondas cerebrales del sujeto; comparar los datos de las ondas cerebrales con datos de referencia para generar datos de resultados, los datos de referencia correspondientes a al menos uno de (i) datos normativos de población indicativos de la actividad de ondas cerebrales de una primera pluralidad de individuos en ausencia de dolor, (ii) referencia de población datos indicativos de la actividad de las ondas cerebrales de una segunda pluralidad de individuos generados en respuesta a eventos de dolor infligidos a la segunda pluralidad de individuos, (iii) datos de referencia de la población subjetiva indicativos de la actividad de las ondas cerebrales de una tercera pluralidad de individuos que informan una sensación de dolor, y (iv) población de datos de referencia indicativos de la actividad de ondas cerebrales de una cuarta población de individuos después de una intervención que ha cambiado un informe subjetivo de dolor; y determinar la presencia de dolor experimentado por el sujeto en función de los datos del resultado.

El documento WO 2006/071891 A2 se refiere a un método de evaluación de una condición neurológica en un sujeto, el método comprende: (a) determinar un nivel de activación en una región cortical de un sujeto mamífero mediante la modalidad de una tomografía óptica difusa (DOT) en el sujeto, en donde el nivel de activación es indicativo del estado neurológico; y (b) administrar una intervención terapéutica al sujeto para mantener o cambiar el nivel de activación, gestionando de esta manera el tratamiento de la afección neurológica en el sujeto.

Resumen de la invención

La presente invención proporciona un aparato y método de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas.

El aparato incluye un estimulador configurado para aplicar estimulación eléctrica de intensidad variable a un área del cuerpo de un paciente, un dispositivo de monitoreo configurado para medir un nivel de actividad cortical en una o más regiones del cerebro del paciente, en donde se mide el nivel de actividad cortical en la corteza somatosensorial primaria y en la corteza prefrontal dorsolateral, y un microprocesador conectado al estimulador y al dispositivo de monitoreo que se configura para correlacionar el nivel medido de actividad cortical en la corteza somatosensorial primaria con el nivel medido de actividad cortical en la corteza prefrontal dorsolateral para determinar la relación entre el componente emocional del dolor y el componente nociceptivo del dolor; factorizar el componente emocional del dolor del componente nociceptivo del dolor para proporcionar una medida objetiva del dolor nociceptivo del paciente; y correlacionar la intensidad de la estimulación eléctrica con la medición objetiva del dolor nociceptivo del paciente y determinar, con base en la correlación, una representación objetiva del dolor. En una descripción, el microprocesador se configura para correlacionar la intensidad de la estimulación eléctrica con el nivel de actividad en una o más regiones del cerebro del paciente y para determinar al menos una de una medida de la intensidad del dolor, una medida de un umbral de detección sensorial (SDT), una medida del impacto analgésico de un fármaco, una indicación de un inicio de tolerancia a un fármaco, una indicación de un inicio de hiperalgesia inducida por analgésicos, una indicación de las condiciones de alodinia, una medida de las características de dosis-respuesta de medicamentos para el tratamiento del dolor y una caracterización de una condición de dolor.

Breve descripción de los dibujos

Los aspectos de la presente invención pueden entenderse mejor con referencia a los siguientes dibujos, que son parte de la descripción y representan modalidades preferidas de la presente invención. Los componentes en los dibujos no están necesariamente a escala, el énfasis en su lugar se hace en ilustrar los principios de la presente invención.

5 Las Figuras 1A-1F son diagramas que ilustran ejemplos de aparatos/métodos convencionales de evaluación del dolor; La Figura 2 incluye un gráfico que ilustra la distribución del diámetro de las fibras nerviosas de un nervio sensorial humano típico y un gráfico que enumera la estimulación eléctrica neuroespecífica para esas fibras nerviosas de acuerdo con una modalidad no limitante de la presente invención;

10 Las Figuras 3A y 3B son gráficos que ilustran los cambios en la hemoglobina total representados a lo largo del tiempo que indican una respuesta a los estímulos medidos con NIRS; La Figura 4A es un gráfico que ilustra las oscilaciones de EEG graficadas a lo largo del tiempo; La Figura 4B es un gráfico que ilustra los valores Z de Fisher para las oscilaciones de EEG de la Figura 4A graficados a lo largo del tiempo que indican una respuesta a los estímulos medidos con EEG;

15 La Figura 5 es un diagrama esquemático que ilustra un algómetro de acuerdo con una modalidad no limitante de la presente invención; La Figura 6 es un diagrama esquemático que ilustra el componente estimulador neuroselectivo de un algómetro de acuerdo con una modalidad no limitante de la presente invención; La Figura 7 es un diagrama esquemático que ilustra el componente monitor de actividad cortical de un algómetro de acuerdo con una modalidad no limitante de la presente invención;

20 La Figura 8A es un dibujo que ilustra un sensor NIRS de emisor único/detector dual de acuerdo con una modalidad no limitante de la presente invención; La Figura 8B es un dibujo que ilustra un sensor NIRS de emisor dual/detector dual de acuerdo con una modalidad no limitante de la presente invención;

25 La Figura 9 es un diagrama de bloques que ilustra la interfaz de componentes de un algómetro de acuerdo con una modalidad no limitante de la presente invención; La Figura 10 es un diagrama de bloques que ilustra el componente de interfaz gráfica de usuario de un algómetro de acuerdo con una modalidad no limitante de la presente invención; La Figura 11A es un dibujo que ilustra una visualización gráfica ilustrativa de acuerdo con una modalidad no limitante de la presente invención;

30 La Figura 11B es un dibujo que ilustra otra visualización gráfica ilustrativa de acuerdo con otra modalidad no limitante de la presente invención; La Figura 12 es un diagrama de flujo que ilustra los ciclos del proceso de acuerdo con otra modalidad no limitante de la presente invención;

35 La Figura 13 es un diagrama de flujo que ilustra un proceso de ciclo de control/análisis de acuerdo con otra modalidad no limitante de la presente invención; La Figura 14 es un diagrama de flujo que ilustra un proceso de ciclo de estimulación de acuerdo con otra modalidad no limitante de la presente invención; La Figura 15 es un diagrama de flujo que ilustra un proceso de ciclo de monitoreo de acuerdo con otra modalidad no limitante de la presente invención;

40 La Figura 16 es un gráfico que ilustra las mediciones del dolor graficadas a lo largo del tiempo durante un proceso de evaluación del dolor realizado de acuerdo con una modalidad no limitante de la presente invención. y La Figura 17 es un gráfico que ilustra las mediciones del dolor graficadas a lo largo del tiempo durante otro proceso de evaluación del dolor realizado de acuerdo con otra modalidad no limitante de la presente invención.

45 Descripción detallada de las modalidades preferidas

La presente invención supera las deficiencias de la técnica anterior y proporciona al menos las ventajas que descritas a continuación mediante la integración de la estimulación eléctrica neuroespecífica con el monitoreo de la actividad cortical para obtener una medición objetiva, cualitativa y cuantitativa del dolor, los umbrales de detección sensorial (SDT), los efectos analgésicos de los fármacos y otras intervenciones para el dolor, el impacto farmacodinámico de los analgésicos y otras intervenciones para el dolor, la eficacia y las relaciones dosis-respuesta de nuevos fármacos en investigación y otras intervenciones dirigidas al tratamiento del dolor, y la aparición de tolerancia y/o toxicidad inducida por analgésicos de diferentes fármacos e intervenciones para el dolor. La presente invención también proporciona la caracterización objetiva de diferentes estados de dolor (por ejemplo, dolor neuropático, hiperalgesia, alodinia, etc.). Con más detalle, la estimulación eléctrica neuroespecífica se aplica a un paciente de manera incremental hasta que provoca la activación de fibras nerviosas sensoriales específicas (es decir, hasta que se genera una potencial de acción umbral en la fibra nerviosa objetivo), pero sin incitar el componente emocional del dolor. En otras palabras, las fibras nerviosas sensoriales se activan hasta el punto en que se detecta la sensación sin dolor manifiesto y sin ningún daño corporal. Y debido a que el paciente no sufrirá un dolor manifiesto, la tecnología de monitoreo de la actividad cortical se usa para medir el nivel de nocicepción experimentado por el paciente. La presente invención integra esas tecnologías para proporcionar una correlación directa del nivel medido de nocicepción experimentado por el paciente con el tipo de estimulación eléctrica neuroespecífica que se aplica para proporcionar una medida objetiva, cualitativa y cuantitativa de la respuesta del paciente a esa estimulación.

65 La respuesta medida del paciente a la estimulación eléctrica neuroespecífica se usa para determinar el SDT de ese

paciente y para proporcionar una caracterización diagnóstica de la respuesta al estímulo del paciente (por ejemplo, dolor neuropático, hiperalgesia, alodinia, etc.). Esa respuesta medida también se usa para determinar el impacto analgésico de diferentes fármacos e intervenciones para el dolor en el SDT del paciente, en dependencia del tipo de estimulación eléctrica neuroespecífica que se aplique. Y al repetir esas mediciones a lo largo del tiempo, la presente invención también puede detectar la aparición de tolerancia y/o toxicidad inducida por analgésicos de diferentes fármacos. En consecuencia, la presente invención no solo proporciona un aparato y método para evaluar objetiva y cuantitativamente el dolor en pacientes, sino que también proporciona un aparato y método para medir objetivamente los fármacos con efecto analgésico y otras intervenciones para el dolor, medir la eficacia y las relaciones dosis-respuesta de nuevos fármacos en investigación y otras intervenciones dirigidas al tratamiento del dolor y caracterizar objetivamente las condiciones del dolor.

Estas y otras ventajas proporcionadas por la presente invención pueden entenderse mejor a partir de la descripción de las modalidades preferidas a continuación y en los dibujos adjuntos. En la descripción de las modalidades preferidas, se recurre a terminología específica por el bien de la claridad. Sin embargo, la presente invención no pretende limitarse a los términos específicos así seleccionados, y debe entenderse que cada término específico incluye todos los equivalentes técnicos que operan de manera similar para lograr un propósito similar. Por ejemplo, los términos "fibra A $\beta$ ", "fibra A $\delta$ " y "fibra C" se usan no solo para referirse específicamente a las fibras nerviosas primarias en la piel humana, sino que también se usan para referirse de manera más general a las fibras nerviosas correspondientes en músculos, articulaciones y vísceras (por ejemplo, fibras nerviosas de los grupos II, III y IV).

#### A. Estimulación eléctrica neuroespecífica

El sistema somatosensorial comprende receptores y centros de procesamiento que producen modalidades sensoriales tales como el tacto, la temperatura, la posición del cuerpo y el dolor. Los receptores sensoriales son terminaciones nerviosas que cubren la piel y el epitelio, los músculos esqueléticos, los huesos y las articulaciones y las vísceras del cuerpo humano. Estos receptores sensoriales se inervan por diferentes tipos de fibras nerviosas e inician la transducción sensorial en respuesta a estímulos al crear potenciales graduados o potenciales de acción en la misma célula o en una célula adyacente. Esas fibras nerviosas pueden clasificarse con base en características tales como la velocidad de conducción axonal, el periodo refractario, el tamaño de la fibra y la mielinización.

Volviendo a los dibujos, la Figura 2 incluye un gráfico que ilustra la distribución del diámetro de las fibras nerviosas de un nervio sensorial humano típico y un gráfico que enumera las características de las fibras nerviosas correspondientes. Un nervio sensorial humano típico comprende fibras aferentes primarias agrupadas. Las fibras primarias en la piel humana incluyen fibras A-beta (A $\beta$ ) mielinizadas de gran diámetro (por ejemplo, 5-12  $\mu$ m), fibras A-delta (A $\delta$ ) mielinizadas de diámetro medio (por ejemplo, 2-5  $\mu$ m) y fibras pequeñas fibras C amielínicas de diámetro (es decir, 0,2-1,5  $\mu$ m). Las fibras primarias de los músculos humanos se subdividen en grupos análogos de axones mielinizados: fibras del grupo II, que son análogas a las fibras A $\beta$ ; Fibras del grupo III, que son análogas a las fibras A $\delta$ ; y fibras del grupo IV, que son análogas a las fibras C. Y las fibras primarias en las articulaciones incluyen fibras de los Grupos II, III y IV, así como también fibras del Grupo I, las últimas de las cuales no tienen fibras cutáneas análogas pero son similares a las fibras musculares A $\alpha$ . Cada uno de esos tipos principales de fibras tiene su propio perfil neurofisiológico característico, función sensorial, características de despolarización y sensación evocada por la estimulación eléctrica y susceptibilidad al bloqueo de la conducción.

Por ejemplo, las fibras A $\beta$  se enlazan con varios mecanorreceptores cutáneos y un pequeño número de mecanorreceptores viscerales, y las fibras de los grupos I y II se enlazan con mecanorreceptores musculares y mecanorreceptores articulares. Las fibras A $\beta$  y de los grupos I y II se consideran fibras de "umbral bajo" porque detectan estímulos no nocivos en la piel (por ejemplo, hendidura de la piel, movimiento de la piel y el cabello, vibración de la piel y el cabello, etc.), músculos (por ejemplo, cambios en la longitud muscular, tensión muscular, contracción muscular, vibración del músculo, etc.) y articulaciones (por ejemplo, distensión de la articulación, contracción de la articulación, vibración de la articulación, etc.). Las fibras A $\beta$  y del Grupo II tienen una velocidad de conducción rápida (por ejemplo, 30-75 m/s y 24-71 m/s, respectivamente), y las fibras del Grupo I tienen una velocidad de conducción aún más rápida (por ejemplo, 72-120 m/s). Las fibras A $\beta$  y del Grupo II típicamente conducen impulsos que señalan la percepción del tacto, la presión y/o la vibración. La conducción de tales señales es más susceptible al bloqueo aplicando compresión al área afectada.

Las fibras A $\delta$ , C y de los grupos III y IV se vinculan con mecanorreceptores, termorreceptores y nociceptores polimodales. Se consideran fibras de "umbral alto" porque detectan una mayor intensidad de estimulación (es decir, estimulación nociva) que las fibras A $\beta$  y de los grupos I y II (es decir, estimulación no nociva). Detectan estimulación nociva de la piel (por ejemplo, presión intensa, temperaturas severas, daño al tejido de la piel, etc.), músculos (por ejemplo, presión intensa, isquemia, daño al tejido muscular, etc.) y articulaciones (por ejemplo, flexión extrema, movimiento inocuo, sondaje de la articulación, etc.). Algunas de esas fibras no diferencian los estímulos nocivos de los no nocivos, mientras que otras solo responden a estímulos dolorosamente intensos.

Las fibras A $\delta$  y del Grupo III tienen una velocidad de conducción intermedia (por ejemplo, 12-30 m/s y 6-23 m/s, respectivamente), mientras que las fibras C y del Grupo IV tienen una velocidad de conducción lenta (por ejemplo, 0,3-1,5 m/s y <2,5 m/s, respectivamente). Parte de la diferencia en la velocidad de conducción entre las fibras A $\delta$  y

del Grupo III y las fibras C y del Grupo IV se atribuye al hecho de que las fibras A $\delta$  y del Grupo III están mielinizadas (es decir, se recubren de mielina, que es un material eléctricamente aislante), mientras que las fibras C y del Grupo IV no lo son. En consecuencia, la estimulación de las fibras A $\delta$  y del Grupo III provoca un dolor temprano y rápido que es de naturaleza aguda, mientras que la estimulación de las fibras C y del Grupo IV provoca un dolor posterior y prolongado que es de naturaleza sorda y dolorosa. En otras palabras, las fibras A $\delta$  y del Grupo III típicamente conducen impulsos que señalan la percepción inicial de dolor por presión extrema, temperatura severa y/o lesión, mientras que las fibras C y del Grupo IV conducen impulsos que señalan una experiencia dolorosa prolongada después de la percepción inicial de dolor. La conducción de señales por las fibras A $\delta$  y del Grupo III es más susceptible al bloqueo al privar al área afectada de un suministro adecuado de oxígeno, y la conducción de señales por las fibras C y del Grupo IV es más susceptible al bloqueo al anestésiar el área afectada.

Volviendo a la Figura 2, las fibras C amielínicas son las fibras más prevalentes en un nervio sensorial humano típico (~ 80 %), las fibras A $\delta$  y A $\beta$  que son igualmente menos prevalentes entre sí (~ 10 % cada una). Las fibras C de diámetro pequeño tienen el período refractario más largo, y las fibras A $\delta$  y A $\beta$  de diámetro mayor tienen períodos refractarios más cortos. Las diferencias en esos períodos refractarios son presumiblemente un resultado directo de la cantidad de canales iónicos disponibles por área superficial de cada fibra. Los diámetros más pequeños también producen umbrales de carga más altos y requieren una mayor duración de la despolarización del estímulo para generar un potencial de acción en la fibra. Por ejemplo, en ausencia de intervenciones farmacológicas o condiciones patológicas, puede aplicarse un rango de ondas sinusoidales de 0,01 -2,0 mA a fibras C a una frecuencia de 5 Hz para generar potenciales de acción en esas fibras; puede aplicarse una gama de ondas sinusoidales de 0,03 a 2,2 mA a las fibras A $\delta$  a una frecuencia de 250 Hz para generar potenciales de acción en esas fibras; y puede aplicarse un rango de ondas sinusoidales de 0,22 a 6,0 mA a las fibras A $\beta$  a una frecuencia de 2000 Hz para generar potenciales de acción en esas fibras. Se usa preferentemente una onda sinusoidal debido a la tasa de despolarización dependiente de la frecuencia de esa forma de onda.

Debido a que los diámetros más pequeños producen períodos refractarios más largos, ese estímulo de onda sinusoidal puede aplicarse durante diferentes períodos de tiempo para afectar solo una fibra nerviosa específica. Por ejemplo, las fibras A $\beta$  pueden responder a una duración corta (por ejemplo, ~ 0,25 ms) de estimulación de onda sinusoidal aplicada a una frecuencia de 2000 Hz, mientras que las fibras de diámetro más pequeño (es decir, fibras A $\delta$  y C) requieren un período significativamente más largo (por ejemplo, ~ 100 ms para una fibra C) de estimulación de onda sinusoidal para responder. Y las fibras A $\beta$  se repolarizarán más rápidamente que las frecuencias (por ejemplo, 5 Hz y 250 Hz) usadas para generar un potencial de acción en las fibras de menor diámetro (es decir, fibras A $\delta$  y C) que pueden despolarizar las fibras A $\beta$ . En otras palabras, las fibras de diámetro más pequeño no alcanzan sus potenciales de acción umbral en duraciones más cortas, y las fibras de diámetro mayor no alcanzan sus potenciales de acción umbral a frecuencias más bajas. Juntos, esos factores permiten que las respuestas selectivas se evoquen por separado de las fibras A $\beta$ , A $\delta$  y C mediante el uso de diferentes frecuencias (Hz), intensidades (mA) y duraciones (ms) de estimulación eléctrica. En consecuencia, ese tipo de estimulación eléctrica dirigida se denomina en lo sucesivo estimulación eléctrica "neuroespecífica" y el dispositivo que permite a un usuario seleccionar entre esos objetivos se denomina en lo sucesivo estimulador "neuroselectivo".

Una ventaja importante de usar la estimulación eléctrica para evaluar el dolor y atacar fibras nerviosas sensoriales específicas en lugar de la estimulación tradicional que produce lesiones (por ejemplo, estímulos térmicos, químicos y mecánicos) es que dicha estimulación eléctrica evita los nociceptores periféricos y estimula directamente la fibra nerviosa objetivo. Como un resultado, los procesos dependientes del receptor tales como acomodación (es decir, intensificación del estímulo necesario para provocar la misma respuesta) y habituación (es decir, capacidad de respuesta reducida o inhibida durante la estimulación repetida) no ocurren. Por lo tanto, el uso de estimulación eléctrica no solo permite la caracterización de las trayectorias nociceptivas llevadas por los tipos de nervios sensoriales individuales, sino que también permite la prueba repetida de fibras específicas del nervio sin inducir daño.

Además, la presente invención usa estimulación eléctrica por debajo de la que se considera o se percibe como dolorosa o nociva para los pacientes para determinar sus respectivos SDT. Dicha estimulación neuroespecífica "subnociva" se aplica al generar estimulación eléctrica con una intensidad que es lo suficientemente grande como para alcanzar el potencial de acción umbral de la fibra nerviosa objetivo, pero lo suficientemente pequeña como para que el paciente no perciba conscientemente una sensación de dolor en respuesta a esa estimulación eléctrica. En consecuencia, la estimulación eléctrica nociva aplicada a frecuencias neuroespecíficas (por ejemplo, 5 Hz y 250 Hz) puede usarse para lograr potenciales de acción umbral para las fibras A $\delta$  y C, por separado, sin que el paciente realmente perciba dolor.

#### B. Monitorización de la actividad cortical

Además de los receptores y las fibras nerviosas descritos anteriormente, el sistema somatosensorial comprende además la corteza cingulada anterior (áreas 24, 32 y 33 de Brodmann), la corteza somatosensorial primaria (áreas 3, 1 y 2 de Brodmann), la corteza somatosensorial secundaria (área 5 de Brodmann), la corteza insular (áreas 13 y 14 de Brodmann), la corteza prefrontal dorsolateral (áreas 9 y 46 de Brodmann) y la corteza parietal (área 7 de Brodmann). Cada una de esas regiones corticales del cerebro juega un papel diferente dentro del sistema somatosensorial. Por ejemplo, la corteza somatosensorial primaria (SI) procesa la información de intensidad para los estímulos táctiles y

nociceptivos, y la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC) codifica la información atencional y emocional para los estímulos táctiles y nociceptivos. En consecuencia, esas regiones corticales del cerebro pueden monitorearse para medir la respuesta del paciente a tales estímulos. Estas técnicas de monitoreo incluyen espectroscopia de infrarrojo cercano (NIRS) y electroencefalografía (EEG).

5 NIRS es una técnica de emisión y absorción óptica que evalúa los cambios hemodinámicos en las regiones corticales de un paciente al estimar la oxigenación cerebral mediante el uso de luz infrarroja para penetrar el tejido vivo y al medir la cantidad de luz infrarroja absorbida por los cromóforos de tejido, tales como la hemoglobina (es decir, oxihemoglobina [O<sub>2</sub>Hb], desoxihemoglobina [HHb] y hemoglobina total [HbT = O<sub>2</sub>Hb + HHb]) y citocromo aa3 (es decir, citocromo aa3 oxidado). El aumento de la oxigenación representa un aumento en el flujo sanguíneo regional, que, en el cerebro, se ha demostrado que se correlaciona con aumentos en la actividad cortical. La luz en el espectro del infrarrojo cercano (es decir, la luz con una longitud de onda de 700-1000 nm) puede penetrar el tejido lo suficiente como para iluminar las regiones corticales del cerebro, tales como la corteza somatosensorial primaria y la corteza prefrontal dorsolateral. La oxihemoglobina, la desoxihemoglobina y el citocromo aa3 oxidado tienen espectros de absorción diferentes en el espectro del infrarrojo cercano, al igual que en el espectro visible. En consecuencia, NIRS puede usarse para medir la concentración de hemoglobina y citocromo aa3 oxidado en esas regiones corticales, así como también la saturación de hemoglobina-oxígeno (es decir, StO<sub>2</sub> = O<sub>2</sub>Hb/tHb) y el estado redox del citocromo aa3 (es decir, reducción del citocromo aa3 oxidado) en esas regiones corticales.

20 Como ilustran las Figuras 3A y 3B, esas medidas pueden usarse para monitorear las respuestas hemodinámicas a un estímulo específico en las regiones corticales del cerebro de un paciente. La Figura 3A incluye datos obtenidos de un recién nacido prematuro de 5 semanas de edad (es decir, una edad posmenstrual de 30 semanas) mediante el uso de una frecuencia de muestreo de 6 Hz (es decir, se tomaron 6 mediciones por segundo), y la Figura 3B incluye datos obtenidos de un recién nacido prematuro de 5 semanas de edad (es decir, edad posmenstrual de 34 semanas) mediante el uso una frecuencia de muestreo de 2 Hz (es decir, se tomaron 2 mediciones por segundo). En esas figuras, los cambios en la hemoglobina total se grafican a lo largo del tiempo mediante el uso de medidas NIRS tomadas en la corteza somatosensorial primaria. Se aplicó estimulación a los pacientes a los veinte segundos (20 s), lo que provocó un aumento significativo en la hemoglobina total medida en la corteza somatosensorial primaria contralateral momentos después. Debido a que el aumento de la oxigenación del tejido representa un aumento en el flujo sanguíneo regional en la corteza somatosensorial primaria contralateral (es decir, un aumento en la actividad en la corteza somatosensorial primaria contralateral), las Figuras 3A y 3B demuestran la efectividad de NIRS para medir la respuesta de un paciente a estímulos específicos, particularmente en recién nacidos y bebés.

35 NIRS es particularmente adecuado para medir el dolor en recién nacidos y bebés debido a que, como se describió anteriormente, la verdadera experiencia del dolor incluye un componente emocional. Y los recién nacidos y los bebés adaptan rápidamente su respuesta conductual a los estímulos dolorosos, lo que hace que los aparatos/métodos convencionales de evaluación del dolor sean ineficaces. Por lo tanto, NIRS es particularmente adecuado para medir el dolor en recién nacidos y bebés porque es capaz de separar el componente emocional del dolor del componente nociceptivo, por ejemplo, mediante una comparación de los cambios hemodinámicos medidos en la corteza somatosensorial primaria (nociceptiva) y la corteza prefrontal dorsolateral (emocional).

40 El EEG es una técnica de medición de biopotencial que evalúa la actividad cerebral al colocar electrodos en la piel del cráneo de un paciente y al medir la intensidad y el patrón de los potenciales excitadores e inhibidores generados por el cerebro. La señal de EEG a menudo se divide en diferentes bandas de frecuencia: Delta (<4 Hz), Theta (4-8 Hz), Alfa (8-12 Hz), Beta (13-30 Hz); y Gamma (> 30 Hz). La activación de un área cortical se caracteriza por una disminución en la amplitud de las oscilaciones del EEG en la banda Alfa y un aumento en la amplitud de las oscilaciones del EEG en la banda Gamma. En consecuencia, el EEG puede usarse para medir la actividad neural y hemodinámica en diferentes regiones corticales del cerebro, como la corteza somatosensorial primaria y la corteza prefrontal dorsolateral.

50 Como ilustran las Figuras 4A y 4B, esas mediciones también pueden usarse para monitorear las respuestas corticales a diferentes estímulos. Las Figuras 4A y 4B incluyen datos obtenidos de un paciente de 19-30 años mediante el uso mediciones de EEG tomadas en la ubicación del cuero cabelludo C<sub>z</sub> en el rango de frecuencia de 38-72 Hz de la banda Gamma. La Figura 4A grafica las oscilaciones del EEG a lo largo del tiempo, y la Figura 4B grafica los valores Z de Fisher (es decir,  $Z_{nk} = 0,51n [(1 + r_{nk})/(1 - r_{nk})]$ ) de esas oscilaciones del EEG a lo largo del tiempo. Se usaron análisis de correlación para estimar estadísticamente la covarianza de las oscilaciones de EEG en subconjuntos de barridos de EEG y los coeficientes de correlación resultantes (es decir,  $r_{nk}$ ) se convirtieron en valores Z de Fisher para proporcionar una medida normalizada de las respuestas de oscilación durante el intervalo de tiempo de análisis. Se proporciona una descripción más detallada de ese método de normalización en Maltseva, I., y otros, "Alpha oscillations as an indicator of dynamic memory operations - anticipation of omitted stimuli", Int. J. Psychophysiology, vol. 36 (3), 185-197 (2000), cuyo contenido se incorpora aquí como referencia en su totalidad como si se estableciera completamente en la presente descripción.

65 En las Figuras 4A y 4B, se aplicó estimulación al paciente a trescientos setenta y cinco milisegundos (375 ms), provocando un aumento significativo en los valores Z para las oscilaciones del EEG medidas cerca de la corteza somatosensorial primaria aproximadamente al mismo tiempo. Debido a que esos valores de Z aumentados

representan la activación de la corteza somatosensorial primaria (es decir, un aumento en la actividad de la corteza somatosensorial primaria), las Figuras 4A y 4B también demuestran la efectividad del EEG para medir la respuesta de un paciente a ciertos estímulos, particularmente en recién nacidos y bebés. El EEG es particularmente adecuado para medir el dolor en recién nacidos y bebés por razones similares a las descritas anteriormente con respecto a NIRS.

5 También es particularmente adecuado para medir el dolor en recién nacidos y bebés porque sus cerebros, debido a su naturaleza inmadura, solo expresan unos pocos conjuntos de patrones bien definidos, lo que hace que esos patrones sean más fáciles de reconocer con el EEG.

10 Aunque los ejemplos anteriores describen la toma de mediciones NIRS y EEG en o cerca de la corteza somatosensorial primaria, esas mediciones pueden tomarse de manera alternativa o adicional en otras regiones corticales, tales como la corteza prefrontal dorsolateral y la corteza occipital. Como se describió anteriormente, la corteza somatosensorial primaria procesa la información de intensidad para los estímulos táctiles y nociceptivos, y la corteza prefrontal dorsolateral codifica la información atencional y emocional para los estímulos táctiles y nociceptivos. En otras palabras, la actividad en la corteza somatosensorial primaria está más estrechamente asociada con el componente nociceptivo del dolor y la actividad; la corteza prefrontal dorsolateral está más estrechamente asociada con el componente emocional del dolor. La actividad en la corteza prefrontal dorsolateral también se asocia con la analgesia, tanto inducida por placebo como por analgésicos. Y la actividad en la corteza occipital generalmente no refleja la actividad relacionada con el dolor en la corteza somatosensorial primaria y la corteza prefrontal dorsolateral. En consecuencia, las mediciones en la corteza occipital pueden usarse como control para las mediciones en la corteza somatosensorial primaria y/o la corteza prefrontal dorsolateral. Además, las mediciones de NIRS y/o EEG pueden tomarse tanto en la corteza somatosensorial primaria como en la corteza prefrontal dorsolateral para ayudar a distinguir entre los componentes nociceptivos y emocionales del dolor y/o entre analgesia inducida por fármacos e inducida por emociones. Puede usarse NIRS o EEG en ambas ubicaciones, NIRS puede usarse en una ubicación y EEG puede usarse en otra ubicación, o tanto EEG como NIRS pueden usarse en ambas ubicaciones. Esta última configuración puede usarse para obtener medidas duplicadas y, por tanto, más fiables.

### C. Algómetro

30 La presente invención utiliza una nueva combinación de estimulación eléctrica neuroespecífica y monitoreo de la actividad cortical, en donde la estimulación eléctrica neuroespecífica se correlaciona directamente con la actividad cortical monitoreada en tiempo real para proporcionar una medición objetiva de la intensidad del dolor y la analgesia. Usa esas medidas para proporcionar una cuantificación objetiva del dolor (por ejemplo, una puntuación de dolor, un valor de SDT, etc.), para proporcionar una medida objetiva del efecto de los analgésicos usados actualmente y otras intervenciones para el dolor, para proporcionar una medida objetiva de la eficacia y relaciones dosis-respuesta de fármacos recientemente desarrollados y/o en investigación y otras intervenciones dirigidas al tratamiento del dolor, para identificar el inicio de tolerancia y/o toxicidad inducida por analgésicos, y para proporcionar una caracterización objetiva del dolor (por ejemplo., dolor nociceptivo, dolor neuropático, hiperalgesia, alodinia, etc.). Esa funcionalidad se proporciona por un único dispositivo, en lo sucesivo denominado "algómetro humano" o simplemente "algómetro".

40 La Figura 5 ilustra un ejemplo de un algómetro 500 humano de acuerdo con una modalidad no limitante de la presente invención. Ese algómetro 500 incluye un estimulador neuroselectivo 502, un monitor de actividad cortical 504, una interfaz de componentes 506 y una interfaz gráfica de usuario 508. El estimulador neuroselectivo 502 se configura para aplicar estimulación neuroespecífica a fibras nerviosas específicas (por ejemplo, fibras Aβ, Aδ y C) mediante el uso tensiones y corrientes específicas aplicados a frecuencias neuroespecíficas (es decir, 2000, 250 y 5 Hz ). El monitor de actividad cortical 504 se configura para monitorear la actividad cortical con base en respuestas hemodinámicas y/o neurofisiológicas a la estimulación eléctrica neuroespecífica generada por el estimulador neuroselectivo 502 y/o a otras formas de estimulación. La interfaz de componentes 506 se configura para controlar tanto el estimulador neuroselectivo 502 como el monitor de actividad cortical 504, para integrar la funcionalidad de esos dos componentes 502 y 504, y para almacenar los datos obtenidos con esos dos componentes 502 y 504. Y la interfaz gráfica de usuario 508 se configura para recibir y transmitir datos que ingresa un usuario para controlar el estimulador neuroselectivo 502 y el monitor de actividad cortical 504 y para analizar y mostrar los datos que se miden, muestrean y almacenan con esos tres componentes 502, 504 y 506.

55 Aunque el algómetro 500 ilustrado en la Figura 5 se describe principalmente en términos de NIRS, puede usarse EEG en lugar de o además de NIRS sin apartarse del espíritu de la presente invención. Además, otras formas adecuadas de monitoreo de la actividad cortical (por ejemplo, imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI), imágenes de infrarrojo cercano (NIRI), etc.) pueden usarse en lugar o además de NIRS y/o EEG sin apartarse del espíritu de la presente invención. Pero debido a que el equipo requerido para realizar NIRS y EEG es generalmente menos engorroso que el utilizado para otras formas de monitoreo de la actividad cortical, y debido al menos a las características de NIRS y EEG descritas anteriormente, el algómetro 500 de la presente invención preferentemente utiliza NIRS y/o EEG.

#### i. Estimulador neuroselectivo 502

65 Como ilustra la Figura 6, el estimulador neuroselectivo 502 incluye un circuito de baja tensión 600 y un circuito de alta tensión 602. El circuito de baja tensión 600 y el circuito de alta tensión 602 están ambos conectados a un

microprocesador 900 (Figura 9) en la interfaz de componentes 506. El circuito de baja tensión 600 incluye un circuito generador de onda sinusoidal 604, un circuito de potenciómetro digital 606 y un circuito de cancelación de DC 608. Y el circuito de alta tensión 602 incluye un amplificador operacional no inversor de precisión (amplificador operacional) 610, un primer espejo de corriente 612, un segundo espejo de corriente 614, una primera fuente de corriente de alta tensión 616, una segunda fuente de corriente de alta tensión 618, y entradas/salidas de electrodos 620. El circuito de baja tensión 600 genera una señal de onda sinusoidal de AC pura que se convierte en una señal basada en corriente mediante el circuito de alta tensión 602.

Más detalladamente, el microprocesador 900 se conecta al circuito generador de onda sinusoidal 604, que incluye un circuito integrado (IC) generador de forma de onda programable de síntesis digital directa (DDS) de baja potencia. El microprocesador 900 envía comandos ("Selección de frecuencia" en la Figura 6) al circuito generador de onda sinusoidal 604 para generar diferentes frecuencias de señal (por ejemplo, 5, 250 y 2000 Hz) que corresponden al estímulo requerido para activar diferentes fibras nerviosas (por ejemplo, Fibras C, A $\delta$  y A $\beta$ ). El microprocesador 900 también envía una señal de reloj de 1 megahercio (MHz) con referencia de cristal al circuito generador de onda sinusoidal 604, que el circuito generador de onda sinusoidal 604 usa para generar las señales de onda sinusoidal necesarias con una precisión de frecuencia de  $\pm 10$  milihercios. (mHz).

El circuito generador de onda sinusoidal 604 y el microprocesador 900 se conectan ambos al circuito de potenciómetro digital 606. El circuito generador de onda sinusoidal 604 envía la onda sinusoidal que genera al circuito de potenciómetro digital 606. Y el microprocesador 900 envía comandos ("Selección de intensidad" en la Figura 6) al circuito del potenciómetro digital 606 que corresponden a diferentes amplitudes de señal, que se usan por un divisor de tensión en el circuito del potenciómetro digital 606 para aplicar diferentes amplitudes de señal a las ondas sinusoidales generadas por el circuito generador de onda sinusoidal 604. Esas amplitudes de señal son controladas con precisión por el microprocesador 900 para que puedan usarse por el circuito de alta tensión 602 para generar corrientes con diferentes intensidades (por ejemplo, 0,5, 0,85 y 2,3 mA) que corresponden al estímulo requerido para activar diferentes fibras nerviosas (por ejemplo, fibras C, A $\delta$  y A $\beta$ ). La intensidad máxima generada por el circuito de alta tensión 602 se establece de manera que solo se aplique un estímulo subnocivo a un paciente (es decir, una intensidad lo suficientemente grande para lograr el potencial de acción umbral de la fibra nerviosa objetivo, pero lo suficientemente pequeña como para que el paciente no perciba conscientemente una sensación de dolor).

El circuito de potenciómetro digital 606 se conecta al circuito de cancelación de DC 608 y envía las señales generadas con la entrada del microprocesador 900 y el circuito generador de onda sinusoidal 604 al circuito de cancelación de DC 608. El circuito de cancelación de DC 608 elimina los componentes de DC de esas señales, produciendo de esta manera una señal de AC pura con la frecuencia y amplitud deseadas. La señal resultante basada en tensión se envía luego al circuito de alta tensión 602 para su conversión en una señal basada en corriente.

El circuito de cancelación de DC 608 del circuito de baja tensión 600 se conecta a la entrada no inversora del amplificador operacional no inversor 610 del circuito de alta tensión 602. Una resistencia de ganancia de precisión  $R_{\text{Ganancia}}$  se conecta a la entrada inversora del amplificador operacional no inversor 610 a través de una combinación de resistencia-condensador  $R_6/C_1$ . El circuito de cancelación de DC 608 envía la señal de onda sinusoidal basada en tensión generada con la entrada del circuito de potenciómetro digital 606 al amplificador operacional no inversor 610 mientras que la resistencia de ganancia  $R_{\text{Ganancia}}$  se usa para controlar la ganancia del circuito de alta tensión 602. El amplificador operacional no inversor 610 tiene preferentemente corrientes de polarización de entrada de menos de unos pocos picoamperios (pA), y la resistencia de ganancia  $R_{\text{Ganancia}}$  preferentemente tiene una resistencia de aproximadamente 10 ohmios.

El amplificador operacional no inversor 610 se conecta a los primeros transistores  $Q_2$  y  $Q_7$  del primer y el segundo espejo de corriente 612 y 614, respectivamente. Y los segundos transistores  $Q_1$  y  $Q_6$  del primer y el segundo espejo de corriente 612 y 614 se conectan a la resistencia de ganancia  $R_{\text{Ganancia}}$  y la entrada no inversora del amplificador operacional no inversor 610 a través de las resistencias  $R_1$  y  $R_5$ , respectivamente. El primer y el segundo transistor  $Q_2$  y  $Q_1$  del primer espejo de corriente 612 son transistores NPN, y el primer y el segundo transistor  $Q_7$  y  $Q_6$  del segundo espejo de corriente 614 son transistores PNP.

Los segundos transistores  $Q_1$  y  $Q_6$  del primer y el segundo espejo de corriente 612 y 614 se conectan a los primeros transistores  $Q_3$  y  $Q_{10}$  de la primera y la segunda fuente de corriente de alta tensión 616 y 618, respectivamente, y las salidas del primer y el segundo espejo de corriente 612 y 614 se envían a la primera y la segunda fuente de corriente de alta tensión 616 y 618, respectivamente. Las fuentes de alta tensión +  $H_V$  (por ejemplo., +400 V) y - $H_V$  (por ejemplo, -400 V) se conectan a los segundos transistores  $Q_4$  y  $Q_9$  de la primera y la segunda fuente de corriente de alta tensión 616 y 618 a través de las resistencias  $R_2$  y  $R_{10}$ , respectivamente. Y los terceros transistores  $Q_5$  y  $Q_8$  de la primera y la segunda fuente de corriente de alta tensión 616 y 618 se conectan a las entradas/salidas de electrodo 620 a través de una resistencia  $R_9$  y un par de combinaciones de resistencia-condensador  $R_7/C_2$  y  $R_8/C_3$  en serie. El primer, segundo y tercer transistor  $Q_3$ ,  $Q_4$  y  $Q_5$  de la primera fuente de corriente de alta tensión 616 son transistores PNP, y el primer, segundo y tercer transistor  $Q_{10}$ ,  $Q_9$  y  $Q_8$  de la segunda fuente de corriente de alta tensión 618 son transistores NPN. Juntos, los componentes del circuito de alta tensión 602 operan como un convertidor de tensión a corriente capaz de generar estímulos de corriente con intensidades de 10 mA y mayores.

Las entradas/salidas de electrodos 620 del circuito de alta tensión 602 se conectan a una resistencia de medición de corriente  $R_{\text{detección}}$  y al microprocesador 900. Las salidas del primer y el segundo espejo de corriente 612 y 614 se combinan y envían a las entradas/salidas de electrodos 620 a través del par de combinaciones de resistencia-condensador  $R_7/C_2$  y  $R_8/C_3$  para proporcionar una mayor cancelación de DC y para compensar los cambios en la impedancia de la piel de un paciente. Y la corriente resultante que se aplica a un paciente se mide a través de la resistencia de medición  $R_{\text{detección}}$  y se envía de vuelta al microprocesador 900 para un ajuste fino ("Retroalimentación" en la Figura 6). Por ejemplo, el microprocesador 900 reducirá automáticamente la intensidad de la corriente si se mide que es más alta que la corriente requerida para apuntar a la fibra nerviosa deseada y/o más alta que la corriente umbral para producir una estimulación nociva. De esa manera, el circuito de baja tensión 600 proporciona un control preciso de la frecuencia y amplitud de la señal deseada, y el circuito de alta tensión 602 proporciona una conversión precisa de tensión a corriente.

Las entradas/salidas de electrodos 620 se conectan a los electrodos 510 a través de los correspondientes cables de electrodos 512. Ver, por ejemplo, la Figura 5. Los electrodos 510 proporcionan una interfaz consistente y libre de distorsiones entre el estimulador neuroselectivo 502 y la piel de un paciente. Los electrodos 510 están preferentemente chapados en oro y emparejados entre sí mediante el uso de un esparcidor flexible para estandarizar la distancia entre ellos. Los electrodos también se acoplan preferentemente para acomodar el gel del electrodo para mantener una densidad de corriente de salida constante para obtener resultados fiables y repetibles. Los cables de electrodos 512 son cables conductores ligeros que terminan con porciones moldeadas cargadas por resorte configuradas para sujetar elásticamente los electrodos 510. Los electrodos 510 y los cables de electrodos 512 pueden ser reutilizables o desechables y diseñados para un solo uso. El algómetro 500 se configura para funcionar mediante el uso de electrodos 510 y cables de electrodos 512 disponibles comercialmente, lo que ayuda a reducir los costos operativos y de fabricación del algómetro 500.

#### ii. Monitor de actividad cortical 504

Como ilustra la Figura 7, el monitor de actividad cortical 504 incluye un primer circuito excitador de corriente 700, un segundo circuito excitador de corriente 702, un primer circuito fotodetector 704, un segundo circuito fotodetector 706, un multiplexor analógico 708 y un Conversor de analógico a digital (ADC) de 16 bits de resolución 710. Como el circuito de baja tensión 600 y el circuito de alta tensión 602 del estimulador neuroselectivo 502, los diferentes subcomponentes 700-710 del monitor de actividad cortical 504 se conectan al microprocesador 900. El primer circuito controlador de corriente 700 incluye un primer amplificador operacional no inversor de precisión 712, un emisor de luz roja 714 y un transistor  $Q_{11}$ ; el segundo circuito controlador de corriente 702 incluye un segundo amplificador operacional no inversor de precisión 716, un emisor de luz IR 718 y un transistor  $Q_{12}$ ; el primer circuito fotodetector 704 incluye un primer diodo fotodetector 720, un primer amplificador operacional de transimpedancia 722, un primer filtro de paso bajo (LPF) 724, y un primer amplificador operacional seguidor de tensión 726; y el segundo circuito fotodetector 706 incluye un segundo diodo fotodetector 728, un segundo amplificador operacional de transimpedancia 730, un segundo LPF 732 y un segundo amplificador operacional seguidor de tensión 734. La luz roja y la luz IR se emiten desde los emisores de luz roja e IR 714 y 718 y la luz reflejada se detecta por el primer y el segundo diodo fotodetector 720 y 728, respectivamente.

Más detalladamente, el microprocesador 900 (Figura 9) de la interfaz de componentes 506 se conecta a la entrada no inversora del primer amplificador operacional no inversor 712 y la entrada no inversora del segundo amplificador operacional no inversor 716 a través de resistencias  $R_{13}$  y  $R_{14}$ , respectivamente. El microprocesador 900 genera el nivel de excitación actual requerido para los emisores de luz roja e IR 718 al seleccionar esas resistencias  $R_{13}$  y  $R_{14}$  para recibir corriente ("Selección de rojo" y "Selección de IR" en la Figura 7, respectivamente) de manera alterna. Las caídas de tensión resultantes a través de esas resistencias  $R_{13}$  y  $R_{14}$  se convierten en corrientes por el primer y el segundo circuito controlador de corriente 700 y 702, y esas corrientes hacen que el emisor de luz roja 714 y el emisor de luz IR 718 emitan luz roja y luz IR, respectivamente, de manera alterna. El microprocesador 900 controla la velocidad de emisión y el retraso entre el emisor de luz roja 714 y el emisor de luz IR 718 según se requiera para medir los cambios hemodinámicos en las regiones corticales del cerebro de un paciente. Por ejemplo, las emisiones de luz pueden repetirse a una velocidad de 125 Hz con un ciclo de trabajo del 25 % para cada emisor de luz 714 y 718.

El microprocesador 900 también se conecta al multiplexor 708, que se conecta a las salidas del primer y el segundo circuito controlador de corriente 700 y 702 a través de las resistencias  $R_{11}$  y  $R_{12}$ , respectivamente. El microprocesador 900 también se conecta al multiplexor 708 a través del ADC 710. El multiplexor 708 recibe las salidas del primer y el segundo circuito excitador de corriente 700 y 702 ("Corriente de entrada de rojo" y "Corriente de entrada de IR" en la Figura 7, respectivamente), muestrea esas salidas y las reenvía al ADC 710. El ADC 710 convierte las salidas de corriente analógica del primer y el segundo circuito excitador de corriente 700 y 702 en señales digitales y envía esas señales al microprocesador 900, donde se analizan y almacenan temporalmente. Por ejemplo, el microprocesador 900 determinará la longitud, frecuencia e intensidad de cada señal, identificará esas señales como ciclos de estímulo separados y almacenará temporalmente esos datos en la RAM antes de enviarlos a la interfaz gráfica de usuario 508 para su posterior procesamiento. Esas señales digitales representan las corrientes de entrada a los emisores de luz roja e IR 714 y 718, que corresponden a la cantidad de luz roja e IR emitida por los emisores de luz roja e IR 714 y 718, respectivamente.

Las salidas del primer y el segundo circuito fotodetector 704 y 706 también se conectan al multiplexor 708. A medida que la luz roja e IR emitida por los emisores de luz roja e IR 714 y 718 se propaga por vía subcutánea en el cráneo de un paciente, se absorbe diferencialmente en un extremo de la trayectoria de propagación por la piel, los tejidos cerebrales y la hemoglobina y el citocromo aa3 en la vasculatura cerebral del cerebro del paciente. En el otro extremo la trayectoria de propagación, la luz roja e IR que no se absorbe por el material genético se recibe por el primer y el segundo diodo fotodetector 720 y 728. Cada uno del primer y el segundo diodo fotodetector 720 y 728 convierte la luz recibida en una señal eléctrica al generar una corriente que es proporcional a la cantidad de luz que recibe (es decir, la cantidad de fotones que absorbe). Esa corriente se recibe por el correspondiente amplificador operacional de transimpedancia 722 o 730 y se transforma en una tensión. Debido a que esa corriente puede ser muy pequeña con una relación señal a ruido muy pequeña, el primer y el segundo amplificador operacional de transimpedancia 722 y 730 cada uno preferentemente tiene una impedancia de entrada extremadamente grande con corrientes de entrada en el rango de picoamperios (pA), que proporciona una amplificación muy precisa.

Las tensiones de salida del primer y el segundo amplificador operacional de transimpedancia 722 y 730 se envían a través del primer y el segundo LPF 724 y 732, respectivamente, para eliminar más el ruido de esas tensiones de salida. El orden del primer y el segundo LPF 724 y 732 y la posición de sus polos se seleccionan para eliminar el ruido mientras se mantiene la integridad de la señal resultante en la frecuencia operativa 504 del monitor de actividad cortical (por ejemplo, 125 Hz). Las tensiones de salida luego pasan a través del primer y el segundo amplificador operacional seguidores de tensión 726 y 734 para eliminar los efectos de carga. El multiplexor 708 recibe las tensiones de salida resultantes ("Tensión de salida de rojo" y "Tensión de salida de IR" en la Figura 7, respectivamente), los muestrea y los reenvía al ADC 710.

El ADC 710 convierte las salidas de tensión analógicas del primer y el segundo circuito fotodetector 704 y 706 en señales digitales y envía esas señales al microprocesador 900, donde se analizan y almacenan temporalmente. Por ejemplo, el microprocesador recopilará cincuenta puntos de datos de cada circuito fotodetector 704 y 706, promediará esos puntos de datos y los almacenará temporalmente en la RAM antes de enviarlos a la interfaz gráfica de usuario 508 para su posterior procesamiento. Esas señales digitales representan la cantidad de corriente generada en el primer y el segundo diodo fotodetector 720 y 728, que corresponden a la cantidad de luz roja e IR recibida por el primer y el segundo diodo fotodetector 720 y 728, respectivamente. Y al comparar la cantidad de luz roja e IR recibida por el primer y segundo diodo fotodetector 720 y 728 con la cantidad de luz roja e IR emitida por los emisores de luz roja e IR 714 y 718, el microprocesador 1000 (Figura 10) de la interfaz gráfica de usuario 508 es capaz de medir la cantidad de cambio hemodinámico que se produce a lo largo del tiempo en las regiones corticales del cerebro de un paciente.

El emisor de luz roja 714, el emisor de luz IR 718, el primer diodo fotodetector 720 y el primer diodo fotodetector 728 se proporcionan como parte de un único sensor NIRS 514 que se conecta al algómetro 500 a través de un cable del sensor correspondiente. 516. Ver, por ejemplo, la Figura 5. El sensor NIRS 514 se configura para acoplarse al tejido de la piel de un paciente adyacente a una región cortical del cerebro del paciente, de modo que la luz roja e IR pueda propagarse a esas regiones corticales por los emisores de luz roja e IR 714 y 718 y de modo que el primer y el segundo diodo fotodetector 720 y 728 pueden recibir luz roja e IR, respectivamente. El emisor de luz roja 714 se configura para emitir luz roja con una longitud de onda que corresponde a los espectros de absorción de la desoxihemoglobina (es decir, 730-775 nm); el emisor de luz IR 718 se configura para emitir luz IR con una longitud de onda que corresponde a los espectros de absorción de desoxihemoglobina (por ejemplo, 850-900 nm); el primer diodo fotodetector 720 se configura para generar una corriente que es proporcional a la cantidad de luz que recibe en el espectro de longitud de onda de luz roja (es decir, 600-750 nm); y el segundo diodo fotodetector 728 se configura para generar una corriente que es proporcional a la cantidad de luz que recibe en el espectro de luz IR (es decir, 750-1000 nm). Como alternativa, uno o ambos del primer y el segundo diodo fotodetector 720 y 728 pueden configurarse para generar una corriente con base en la cantidad de luz que reciben en ambos espectros de longitud de onda (es decir, 600-1000 nm).

El emisor de luz roja 714 y el emisor de luz IR 718 pueden incluir elementos de diodo semiconductor separados, o matrices, que emiten luz a diferentes longitudes de onda dentro de sus respectivos espectros de longitud de onda. Por ejemplo, el emisor de luz IR 718 puede incluir una matriz que emite luz en longitudes de onda centradas alrededor de 910 nm y otro que emite luz en longitudes de onda centradas alrededor de 810 nm. De manera similar, un solo diodo emisor de luz (LED) puede incluir tanto el emisor de luz roja 714 como el emisor de luz IR 718 así como también sus respectivas matrices. Por ejemplo, un solo LED puede incluir una matriz para el emisor de luz roja 714 que emite luz en longitudes de onda centradas alrededor de 730 nm y un emisor de luz IR 718 de acuerdo con el ejemplo anterior. Cuando se proporcionan más de dos matrices para generar luz en más de dos longitudes de onda de esa manera, se proporcionarán uno o más circuitos impulsores adicionales 700 o 702 en el monitor de actividad cortical 504 para generar las corrientes de excitación requeridas para provocar que la matriz o matrices adicionales emitan esa luz.

Independientemente del número de diferentes longitudes de onda de luz que el emisor de luz roja 714 y el emisor de luz IR 718 se configuran para generar, el emisor de luz roja 714 y el emisor de luz IR 718 y sus respectivas matrices se proporcionan preferentemente en un solo LED. Y el primer y el segundo diodo fotodetector 720 y 728 se configuran preferentemente para generar una corriente con base en la cantidad de luz que reciben en los espectros de longitud de onda tanto de la roja como de la IR (es decir, 600-1000 nm). De esa forma, tanto el LED como el primer y el segundo diodo fotodetector 720 y 728 pueden usarse intercambiables para generar y recibir luz en todas las longitudes de onda disponibles, lo que proporciona una mayor flexibilidad a la hora de configurar el sensor NIRS 514.

La Figura 8A ilustra un sensor NIRS ilustrativo 514 que incluye un solo LED 800 que incluye tanto el emisor de luz roja 714 como el emisor de luz IR 718 proporcionados en el mismo, así como también sus respectivas matrices. Debido a que la profundidad de penetración media de los fotones es proporcional a la distancia entre la fuente emisora y el detector receptor, el LED 800 se coloca preferentemente a una distancia A más corta del primer diodo fotodetector 720 que la distancia B al segundo diodo fotodetector 728, en donde el segundo diodo fotodetector 728 es preferentemente más grande que el primer diodo fotodetector 720 para compensar esa mayor distancia B. Esa configuración crea dos trayectorias de propagación diferentes con dos longitudes de trayectoria diferentes - una trayectoria corta desde los emisores de luz roja e IR 714 y 718 al primer diodo fotodetector 720 y una trayectoria más larga desde los emisores de luz roja e IR 714 y 718 al segundo diodo fotodetector 728. La trayectoria más corta mide los cambios hemodinámicos dentro de la piel, los músculos y los huesos de la cabeza de un paciente, mientras que la trayectoria más larga mide esos cambios hemodinámicos, así como también los cambios hemodinámicos en las regiones corticales del cerebro del paciente. Y la medición ( $M_A$ ) tomada con el primer diodo fotodetector 720 a través de la trayectoria corta, puede restarse de la medición ( $M_B$ ) tomada con el segundo diodo fotodetector 728 a través de la trayectoria larga para aislar la medición ( $M_{Cortical}$ ) en la región cortical del cerebro del paciente (es decir,  $M_B - M_A = M_{Cortical}$ ).

Desafortunadamente, cualquier variación en la piel, el músculo y/o el hueso entre las ubicaciones en las que se colocan el primer y el segundo diodo fotodetector 720 y 728 puede introducir errores en esas mediciones. En consecuencia, el sensor NIRS 514 incluye preferentemente un segundo LED 802 que también incluye tanto un emisor de luz roja 714 como un emisor de luz IR 718 así como también sus respectivas matrices. Como ilustra la Figura 8B, esa configuración permite que se creen dos pares de trayectorias de propagación con diferentes longitudes de ruta, en donde el primer LED 800 se coloca a una distancia A más corta del primer diodo fotodetector 720 que la distancia B al segundo diodo fotodetector 728 y el segundo LED 802 se coloca a una distancia A' del segundo diodo fotodetector 728 más corta que la distancia B' al primer diodo fotodetector 720. Debido a que tanto el primer como el segundo diodo fotodetector 720 y 728 absorben fotones tanto de una trayectoria corta como de una larga, ambos son preferentemente lo suficientemente grandes para funcionar eficazmente para ambas longitudes de trayectoria.

La medición ( $M_A$ ) tomada con el primer diodo fotodetector 720 a través de la trayectoria más corta hasta el primer LED 800 se resta de la medición ( $M_B$ ) tomada con el segundo diodo fotodetector 728 a través de la trayectoria más larga al primer LED 800 y la medición ( $M_{A'}$ ) tomada con el segundo diodo fotodetector 728 a través de la trayectoria más corta al segundo LED 802 se resta de la medición ( $M_{B'}$ ) tomada con el primer diodo fotodetector 720 a través de la ruta más larga al segundo LED 802 para aislar la medición ( $M_{Cortical}$ ) en la región cortical del cerebro del paciente (es decir,  $(M_{B'} - M_{A'}) + (M_B - M_A) = M_{Cortical}$ ). De esa manera, la configuración de emisor dual/detector dual de la Figura 8B tiene en cuenta las variaciones en la piel, el músculo y/o el hueso entre las ubicaciones en las que se coloca el primer y el segundo diodo fotodetector 720 y 728. Y, como se describe en el documento de la patente de Estados Unidos núm. 7,865,223 de Bernreuter, la separación entre el primer y el segundo LED 800 y 802 y el primer y el segundo diodo fotodetector 720 y 728 puede modificarse o cambiar según sea necesario para optimizar las mediciones a diferentes profundidades de tejido. Además, como también se describe en esa patente, las mediciones adicionales proporcionadas por esa configuración de emisor dual/detector dual pueden tomarse alternativamente en tres longitudes de onda diferentes para eliminar aún más los efectos de superficie. La descripción de esa patente se incorpora aquí como referencia en su totalidad como si se expusiera completamente en la presente descripción.

Independientemente de la configuración de los sensores NIRS 514, pueden ser reutilizables o desechables y están diseñados para un solo uso. Los cables de sensores 516 pueden proporcionarse por separado o integrados con los sensores NIRS 514 y pueden ser reutilizables o desechables. Por ejemplo, los sensores NIRS 514 de las Figuras 8A y 8B pueden ser desechables con cables de sensores reutilizables 516, desechables con cables de sensores desechables integrados 516, o reutilizables con cables de sensores integrados reutilizables 516. El algómetro 500 se configura para funcionar mediante el uso de sensores NIRS 514 y cables de sensores 516 disponibles comercialmente, lo que ayuda a reducir los costos operativos y de fabricación del algómetro 500.

Aunque solo un sensor NIRS 514 se analiza en detalle anteriormente, el algómetro 500 se configura para utilizar múltiples sensores NIRS 514 en diferentes ubicaciones en la cabeza de un paciente según sea necesario para medir los cambios hemodinámicos en diferentes regiones corticales (por ejemplo, la corteza occipital, la corteza somatosensorial primaria, la corteza somatosensorial secundaria, la corteza insular, la corteza prefrontal dorsolateral, la corteza parietal, etc.) en diferentes pacientes (por ejemplo, adultos, niños, bebés, recién nacidos, animales de laboratorio, etc.). Y aunque solo dos circuitos controladores de corriente 700 y 702 y dos circuitos fotodetectores 704 y 706 se analizan en detalle anteriormente, el algómetro 500 incluye un número correspondiente de circuitos controladores de corriente 700 y 702 y circuitos fotodetectores 704 y 706 al número de los sensores NIRS 514 y matrices en sus respectivos LED 800 y 802. En la Figura 5, por ejemplo, se proporcionan seis sensores NIRS 514, cada uno con dos LED 800 y 802 con tres matrices. En consecuencia, el monitor de actividad cortical 504 en la Figura 5 tiene treinta y seis circuitos de activación de corriente (6 sensores NIRS x 2 LED/sensor NIRS x 3 matrices/LED x 1 circuito de activación de corriente/matriz = 36 circuitos de activación de corriente) y doce circuitos fotodetectores (6 sensores NIRS x 2 circuitos fotodetectores/sensor NIRS = 12 circuitos fotodetectores).

iii. Interfaz de componente 506

Como ilustra la Figura 9, la interfaz de componentes 506 incluye el microprocesador 900 que es compartido por el estimulador neuroselectivo 502 y el monitor de actividad cortical 504. Como se describió anteriormente, el microprocesador controla el estimulador neuroselectivo 502 y el monitor de actividad cortical 504 e integra la funcionalidad de esos componentes 502 y 504. La interfaz de componentes 506 también incluye la memoria 902, un adaptador de interfaz periférico (PIA) 904 y un bus de alimentación 906. La memoria 902 almacena el programa informático que se ejecuta por el microprocesador 900 y los datos que se generan con el estimulador neuroselectivo 502 y el monitor de actividad cortical 504; el PIA 904 proporciona una conexión a través de la cual el microprocesador 900 puede comunicarse electrónicamente con dispositivos externos; y el bus de alimentación 906 proporciona una fuente común de alimentación para operar el microprocesador 900, el estimulador neuroselectivo 502 y el monitor de actividad cortical 504.

Con más detalle, la memoria 902 incluye memoria de solo lectura (ROM) y memoria de acceso aleatorio (RAM). La ROM es un chip de memoria no volátil donde las instrucciones esenciales del sistema (es decir, las instrucciones básicas del sistema de entrada/salida (BIOS)) se almacenan permanentemente. Esas instrucciones controlan las operaciones e interacciones del estimulador neuroselectivo 502 y el monitor de actividad cortical 504. Y la RAM es un chip de memoria volátil donde porciones de esas instrucciones se almacenan temporalmente antes de que las lleve a cabo el microprocesador 900. El microprocesador 900 también puede almacenar temporalmente otros datos en la RAM, tales como los datos generados con el estimulador neuroselectivo 502 y el monitor de actividad cortical 504. Dichos datos pueden almacenarse temporalmente en la RAM, por ejemplo, antes de enviarlos a la interfaz gráfica de usuario 508 para su posterior procesamiento.

El PIA 904 es un chip de interfaz especializado que proporciona capacidad de interfaz de entrada/salida en paralelo para el microprocesador 900, lo que permite que el algómetro 500 se conecte a periféricos, tales como impresoras o monitores. También puede permitir que el algómetro 500 se conecte al sistema de monitoreo central de un hospital. Cuando la interfaz gráfica de usuario 508 se proporciona como un dispositivo informático separado del algómetro 500 (por ejemplo, un ordenador personal, ordenador portátil, tableta, etc.), el PIA 904 proporcionará capacidad de interfaz con ese dispositivo. En consecuencia, la memoria 902 incluirá las instrucciones necesarias almacenadas en la ROM para facilitar uno o más de esos tipos de interfaces. Y el algómetro 500 incluirá un puerto de conexión apropiado para conectarse a dichos dispositivos externos (por ejemplo, una conexión RS-232, una conexión RJ45, una conexión de bus universal en serie (USB), una conexión de cable coaxial, etc.).

Aunque no se ilustra, la interfaz de componentes 506 incluye un conjunto de chips generadores de señales especializados que se controlan por el microprocesador 900. Por ejemplo, la interfaz de componentes 506 puede incluir un convertidor de digital a analógico (DAC) para convertir señales digitales en tensión o corriente según sea necesario para realizar diversas tareas, tales como generar el nivel de excitación de corriente requerido para hacer que el emisor de luz roja 714 y emisor de luz IR 718 emitan luz roja y luz IR, respectivamente. Esos conjuntos de chips sirven para aliviar al microprocesador 900 de la carga de la generación de señales digitales, liberando de esta manera al microprocesador 900 para realizar el procesamiento de señales de los datos generados con el estimulador neuroselectivo 502 y el monitor de actividad cortical 504. Además, pueden usarse para realizar tareas que de cualquier otra manera serían realizadas por circuitos complejos en el algómetro, tales como el primer y el segundo circuito excitador de corriente 700 y 702, permitiendo de esta manera reducir significativamente el tamaño y la complejidad del algómetro 500.

#### iv. Interfaz gráfica de usuario

Como ilustra la Figura 10, la interfaz gráfica de usuario 508 incluye su propio microprocesador 1000 y su propia memoria 1002. También incluye un dispositivo de entrada de usuario 1004 y un dispositivo de visualización 1006. El microprocesador 1000 controla el funcionamiento general del algómetro 500; la memoria 1002 almacena datos y programa informático usados por el microprocesador 1000 para controlar el funcionamiento general del algómetro 100; el dispositivo de entrada 1004 recibe la entrada de un usuario para establecer los parámetros para realizar diferentes pruebas con diferentes pacientes; y el dispositivo de visualización 1006 visualiza los datos introducidos y generados por los diversos componentes 502-508 del algómetro 500. Esos subcomponentes 1000-1006 de la interfaz gráfica de usuario 508 trabajan juntos para coordinar y automatizar algoritmos de estimulación y detección de respuesta en la corteza somatosensorial del paciente y otras regiones corticales del cerebro del paciente, y para realizar la captura, almacenamiento y procesamiento de datos.

Más detalladamente, el microprocesador 1000 se comunica con la memoria 1002, el dispositivo de entrada 1004 y el dispositivo de visualización 1006 de la interfaz gráfica de usuario 508 y el microprocesador de la interfaz de componentes 506 según se requiera para generar, recopilar y analizar datos de dolor. El microprocesador 1000 recibe entrada de un usuario a través del dispositivo de entrada 1004 y selecciona qué algoritmos realizar desde el programa informático almacenado en la memoria 1002. Por ejemplo, un usuario puede utilizar el dispositivo de entrada 1004 (por ejemplo, un teclado, una pantalla táctil, un ratón, etc.) para seleccionar el tipo de análisis que realizará el algómetro 500 (por ejemplo, determinar el SDT, determinar una puntuación de dolor, monitorear los efectos de un analgésico, etc.) y los parámetros que definirán las variables que afectarán ese análisis (por ejemplo, edad del paciente, tipo de sensor NIRS 514 que se usa, ubicación de los sensores NIRS 514, tipo de electrodos 510 que se usan, ubicación de

electrodos 510, tipo de electrodo EEG 1100 que se usa, ubicación de los electrodos EEG 1100, etc.). El microprocesador 1000 iniciará el tipo de análisis seleccionado al enviar un comando al microprocesador 900 de la interfaz de componentes 506, que luego generará la estimulación eléctrica apropiada con el estimulador neuroselectivo 502 y generará las emisiones de luz apropiadas con el monitor de actividad cortical 504.

5 Como el microprocesador 900 de la interfaz de componentes 506 identifica los ciclos de estímulo separados generados por el estimulador neuroselectivo 502 y promedia los puntos de datos recolectados por el monitor de actividad cortical 504, almacenará temporalmente esos datos en su RAM y periódicamente enviará esos datos de regreso al microprocesador 1000 de la interfaz gráfica de usuario 508 en paquetes para procesamiento adicional y  
10 almacenamiento extendido. Esos paquetes de datos identificarán la frecuencia e intensidad de la estimulación eléctrica aplicada por los electrodos 510, los niveles de corriente a los que los emisores de luz roja e IR emiten luz roja e IR 714 y 718, y las corrientes detectadas por los diodos fotodetectores 720 y 728. Y el microprocesador 900 de la interfaz de componentes 506 enviará esos paquetes de datos al microprocesador 1000 de la interfaz gráfica de usuario 508 después de que se realice cada una de una serie de ciclos concurrentes de estimulación eléctrica y NIRS y/o EEG. El  
15 microprocesador 1000 de la interfaz gráfica de usuario 508 analizará entonces esos datos mediante el uso de su propio ciclo de procesamiento con base en el tipo de análisis seleccionado y los parámetros introducidos a través del dispositivo de entrada 1004. Estos ciclos se describen con más detalle a continuación con respecto al programa informático del algómetro.

20 El microprocesador 1000 muestra dinámicamente los resultados de ese análisis en el dispositivo de visualización 1006 en un formato numérico (por ejemplo, un valor SDT registrado, una puntuación de dolor calculada, etc.), verbal (por ejemplo, un resultado escrito, una advertencia escrita, etc.) y/o gráfico (por ejemplo, un diagrama de la respuesta al dolor, un gráfico de escala de dolor, etc.) relevante. El microprocesador 1000 también puede mostrar dinámicamente los valores de la estimulación eléctrica aplicada con el estimulador neuroselectivo 502 (por ejemplo, frecuencia,  
25 intensidad, tiempo de ciclo, etc.) y/o los valores de cambios hemodinámicos y/o neurofisiológicos medidos con el monitor de actividad cortical 504 (por ejemplo, valores umbral de oxigenación y/o actividad eléctrica, oxigenación somatosensorial y/o valores de actividad eléctrica, cambio en los valores de oxigenación y/o actividad eléctrica, etc.) de una manera similar. De esa manera, un usuario (por ejemplo, un proveedor de atención médica calificado) puede monitorear la respuesta fisiológica de un paciente a la estimulación eléctrica en un formato numérico, verbal y/o gráfico significativo, que le permite al usuario tomar decisiones clínicas precisas con respecto al dolor y el tratamiento del dolor. De hecho, el algómetro 500 puede incluso conectarse a otros dispositivos médicos (por ejemplo, un sistema de dispensación de medicamentos) y programarse para controlar esos dispositivos médicos con base en la respuesta fisiológica del paciente (por ejemplo, disminuir o aumentar la dosificación de la máquina dispensadora de  
30 medicamentos).

35 El microprocesador 1000 almacena los datos recibidos del estimulador neuroselectivo 502 y el monitor de actividad cortical 504 (a través del microprocesador 900 de la interfaz de componentes 506) y los resultados del análisis en la memoria 1002 de la interfaz gráfica de usuario 508. Que los datos (por ejemplo, frecuencia e intensidad del estímulo, cambio hemodinámico y/o neurofisiológico, puntuaciones de dolor, valores de SDT, etc.) se asocien con el paciente específico en el que se realizó el análisis, se codificaron y almacenaron de manera segura para su posterior recuperación o comunicación en un sistema de historia clínica electrónica (EHR) y/o para revisión posterior. Estos datos se asocian con un paciente específico basándose en la entrada de datos en la interfaz gráfica de usuario 508 a través del dispositivo de entrada 1004, que puede incluir el nombre del paciente y/o información de identificación. Y esos datos pueden comunicarse a un sistema EHR de manera inalámbrica a través de una interfaz inalámbrica,  
40 mediante el uso de una conexión realizada a través del PIA 904 de la interfaz de componentes 506, mediante el uso de una conexión realizada a través de un PIA (no mostrado) en la interfaz gráfica de usuario 508, o mediante el uso de un medio de almacenamiento portátil (por ejemplo, un disco regrabable, una unidad flash, etc.).

45 La interfaz gráfica de usuario 508 incluye un microprocesador 1000 separado de la interfaz de componentes 506 para aliviar aún más la carga del procesamiento complejo en el microprocesador 900 de la interfaz de componentes 506, liberando de esta manera ese microprocesador 900 para que funcione principalmente para procesar los datos generados con el estimulador neuroselectivo 502 y el monitor de actividad cortical 504. Además, permite que la interfaz gráfica de usuario 508 se proporcione como un dispositivo informático separado (por ejemplo, un ordenador personal, una ordenador portátil, una tableta, etc.) del estimulador neuroselectivo 502, el monitor de actividad cortical 504, y la  
50 interfaz de componentes 506. En esa configuración, la interfaz gráfica de usuario 508 podría conectarse al estimulador neuroselectivo 502, el monitor de actividad cortical 504 y la interfaz de componentes 506 a través del PIA 904 de la interfaz de componentes 506, permitiendo de esta manera que el algómetro 500 funcione con cualquiera de una amplia variedad de diferentes dispositivos informáticos que sirven como interfaz gráfica de usuario 508.

55 De manera similar, cualquiera de los diferentes componentes del algómetro 500 (es decir, el estimulador neuroselectivo 502, el monitor de actividad cortical 504, la interfaz de componentes 506 y la interfaz gráfica de usuario 508), o subcomponentes de los mismos (por ejemplo, circuitos controladores de corriente 700 y 702, circuitos fotodetectores 704 y 706, memoria 1002, dispositivo de entrada 1004, dispositivo de visualización 1006, etc.), también pueden proporcionarse como dispositivos independientes separados. Además, cualquiera de esos componentes 502-508, o los subcomponentes 600, 602, 700-710, 902-906 y 1002-1006, pueden estar en comunicación de datos inalámbrica entre sí a través de una interfaz inalámbrica. Por ejemplo, los circuitos controladores de corriente 700 y  
60

702, los circuitos fotodetectores 704 y 706, un comunicador inalámbrico y una fuente de alimentación independiente pueden proporcionarse en o cerca de un sensor NIRS 514 de modo que el sensor NIRS 514 pueda funcionar independientemente de y en comunicación de datos inalámbrica con los otros subcomponentes 708 y 710 del monitor de actividad cortical 504, eliminando de esta manera la necesidad de cables de sensores 516 entre el algómetro 500 y los sensores NIRS 514. Dichas comunicaciones inalámbricas pueden ocurrir mediante cualquier tecnología inalámbrica adecuada (por ejemplo, Wi-Fi, tecnología inalámbrica de la marca BLUETOOTH, radiofrecuencia (RF), etc.).

Debido a que el microprocesador 1000 de la interfaz gráfica de usuario 508 realiza un procesamiento más complejo que el microprocesador 900 de la interfaz de componentes 506, tal como generar visualizaciones dinámicas en la interfaz gráfica de usuario y ejecutar los diversos ciclos de proceso definidos por el programa informático del algómetro, es preferentemente más rápido que el microprocesador 900 de la interfaz de componentes 506 (por ejemplo,  $\geq 2,8$  GHz). También y preferentemente tiene al menos 4 MB de memoria caché y al menos 4 GB de RAM para soportar un procesamiento rápido. Y debido a que la memoria 1002 de la interfaz gráfica de usuario almacena datos para una pluralidad de pacientes en diferentes espacios de tiempo, preferentemente incluye al menos 100 GB de almacenamiento de datos de estado sólido. Proporcionar la memoria 1002 como un dispositivo de almacenamiento de estado sólido aumenta el proceso y los ciclos de almacenamiento y reduce las posibilidades de falla del disco duro, como se experimenta con los discos duros de platina giratoria convencionales.

#### D. Programa informático del algoritmo

Los componentes integrados 502-506 del algómetro 500 pueden usarse para (1) cuantificar objetivamente el dolor y la respuesta a estímulos nocivos y subnocivos, (2) determinar el SDT y/o puntuaciones de dolor en respuesta a dichos estímulos y otros estímulos clínicamente relevantes, (3) monitorear los efectos analgésicos de los fármacos y otras intervenciones para el dolor y la eficacia y las relaciones dosis-respuesta de los fármacos recientemente desarrollados y/o en investigación dirigidos al tratamiento del dolor, (4) determinar el inicio de la tolerancia a los analgésicos y otras intervenciones, y (5) proporcionan una caracterización diagnóstica del dolor, todo lo cual guía el manejo general del dolor en un paciente. Esa funcionalidad se controla por el programa informático almacenado en la memoria 1002 de la interfaz gráfica de usuario 508. Y el microprocesador 1000 ejecuta las instrucciones en ese programa informático para realizar las diversas tareas necesarias para proporcionar esa funcionalidad.

Más detalladamente, el programa informático incluye algoritmos de estimulación que automatizan y coordinan el control simultáneo y autoconsistente de la estimulación eléctrica subnociva aplicada con el estimulador neuroselectivo 502 y las mediciones hemodinámicas y/o biopotenciales realizadas con el monitor de actividad cortical 504. Cuáles de esos algoritmos se ejecutan por el microprocesador 1000 se determina mediante la entrada de datos por un usuario en el dispositivo de entrada 1004 del algómetro 500. Un usuario no solo puede seleccionar entre las cuatro funciones enumeradas anteriormente, sino que también puede elegir cosas como la fibra nerviosa a la que se dirigirá (por ejemplo, fibras A $\beta$ , A $\delta$  o C), el tiempo que se aplicará la estimulación (por ejemplo, 1 segundo, 10 segundos, 15 segundos o 20 segundos, etc.), la ubicación de los electrodos 510 (por ejemplo, brazo izquierdo, pierna izquierda, pie izquierdo, etc.), la ubicación de los sensores NIRS 514 y/o electrodos EEG 1100 (por ejemplo, la corteza occipital, la corteza somatosensorial primaria, la corteza prefrontal dorsolateral, etc.), la ubicación del dolor del paciente (por ejemplo, brazo izquierdo, pierna izquierda, pie izquierdo, etc.), el estado de desarrollo (por ejemplo, recién nacido, niño, adulto, etc.) y/o edad del paciente (por ejemplo, 30 semanas posmenstruales, 2-5 años, > 65 años, etc.), peso del paciente (por ejemplo, X libras, 100-125 libras, 125-150 libras, etc.), sexo del paciente (por ejemplo, hombre o mujer), cualquier condición física/médica pertinente del paciente (por ejemplo, hiperalgesia, adicción a opioides, condición cardíaca, etc.), y/o cualquier intervención terapéutica actual o prevista (por ejemplo, opioides, agonistas alfa-2, etc.).

Cada una de esas selecciones puede influir en cómo el estimulador neuroselectivo 502 necesita aplicar estimulación eléctrica neuroespecífica (es decir, la frecuencia y/o intensidad de la estimulación eléctrica puede necesitar ajustarse ligeramente para ciertos pacientes) y cómo el monitor de actividad cortical 504 mide las respuestas hemodinámicas y/o neurofisiológicas (es decir, la ubicación y/o el tipo de sensores NIRS 514 y/o la longitud de onda de la luz pueden necesitar ser diferentes para ciertos pacientes, y/o la ubicación y/o el tipo de EEG electrodos 1100 y/o la frecuencia de la actividad eléctrica medida puede necesitar ser diferente para ciertos pacientes). Y el programa informático del algómetro incluye algoritmos que se configuran para realizar los ajustes apropiados con base en esas diversas selecciones. Por ejemplo, la distancia entre los sensores NIRS 514 se determina por la edad, que determina, en parte, el factor de longitud de trayectoria diferencial (DPF) y el algoritmo usado para medir los cambios hemodinámicos a una longitud de onda dada.

Algunas de esas selecciones pueden dar como resultado instrucciones para el usuario que se muestran en el dispositivo de visualización 1006 del algómetro 500. Por ejemplo, un usuario puede seleccionar monitorear los efectos de un opioide en un paciente adulto, lo que dará como resultado que el dispositivo de visualización 1006 muestre instrucciones para colocar los electrodos 510 en una extremidad que no es la fuente del dolor del paciente (por ejemplo, segmento C7), colocar los sensores NIRS 514 en la corteza occipital y la corteza somatosensorial del paciente (por ejemplo, entre T<sub>3</sub> y T<sub>5</sub>, entre C<sub>3</sub> y P<sub>3</sub>, entre P<sub>3</sub> y O<sub>1</sub>, y entre P<sub>4</sub> y O<sub>1</sub>) y/o colocar electrodos EEG 1100 en la corteza occipital y la corteza somatosensorial del paciente (por ejemplo, un P<sub>3</sub>, P<sub>z</sub>, P<sub>AGS4</sub>, O<sub>1</sub> y O<sub>2</sub>). Esas instrucciones pueden

5 incluir una pantalla gráfica para guiar mejor al usuario en la colocación de los electrodos 510, los sensores NIRS 514 y/o los electrodos de EEG 1100, tales como las pantallas gráficas ilustradas en las Figuras 11A y 11B. Y esas selecciones darán como resultado una corriente con una frecuencia de 5 Hz y una intensidad de 0,50-0,80 mA elegida como la corriente apropiada para aplicar a ese paciente. Esa frecuencia e intensidad son específicas de las fibras C, que son moduladas por opioides. Una vez que el usuario ha colocado los electrodos 510, los sensores NIRS 514 y/o los electrodos EEG 1100 según las instrucciones, puede instruir al algómetro 500 para que comience a aplicar esa estimulación eléctrica neuroespecífica con los electrodos 510 y controle los parámetros hemodinámicos y/o respuestas neurofisiológicas con los sensores NIRS 514 y/o electrodos EEG 1100.

10 Mientras se aplica estimulación eléctrica neuroespecífica con los electrodos 510 y se monitorean las respuestas hemodinámicas y/o neurofisiológicas con los sensores NIRS 514 y/o los electrodos EEG 1100, el microprocesador 1000 en la interfaz gráfica de usuario 508 comenzará a analizar los datos como se recibe desde el microprocesador 900 en la interfaz de componentes 506. Esas tareas concurrentes se realizan con base en tres ciclos de proceso separados definidos por el programa informático del algómetro - un ciclo de control/análisis, un ciclo de estimulación y un ciclo de monitoreo. La estructura incorporada de esos ciclos se describe a continuación, comenzando desde el ciclo más externo y luego seguido por los ciclos internos.

i. Ciclo de control/análisis

20 Como ilustra la Figura 12, el ciclo más externo es el ciclo de control/análisis, el ciclo medio es el ciclo de estimulación y el ciclo más interno es el ciclo de monitoreo. El ciclo de control/análisis controla el microprocesador 1000 de la interfaz gráfica de usuario 508 y llama a los ciclos internos directa o indirectamente para inicializar y coordinar las acciones del estimulador neuroselectivo 502 y el monitor de actividad cortical 504, para recopilar datos generados por esos componentes, y para desactivar esos componentes después de obtener los datos deseados. El ciclo de control/análisis también analiza esos datos en tiempo real a medida que los genera el estimulador neuroselectivo 502 y el monitor de actividad cortical 504 e indica al dispositivo de visualización 1006 que muestre porciones de esos datos a medida que se generan y analizan.

30 La siguiente lista de secuencias describe un proceso de ciclo de control/análisis ilustrativo realizado por la interfaz gráfica de usuario 508:

1. Inicializar (arrancar) los componentes 502-508 del algómetro 500, realizar diagnósticos internos del sistema, registrar/informar el estado del sistema e iniciar la interfaz gráfica de usuario 508 (a menos que los errores del sistema indiquen un mal funcionamiento del dispositivo que requiera atención);
2. Inicializar la interfaz gráfica de usuario 508 para recibir la entrada del usuario a través del dispositivo de entrada 1004 para seleccionar la función deseada y establecer parámetros específicos del paciente;
3. Proporcionar instrucciones al usuario para colocar los electrodos 510, los sensores NIRS 514 y/o los electrodos EEG 1100 con base en la entrada recibida a través del dispositivo de entrada 1004;
4. Proporcionar energía al estimulador neuroselectivo 502, al monitor de actividad cortical 504 y a la interfaz de componentes 506 a través del bus de alimentación 906 e instruir al microprocesador 900 de la interfaz de componentes 506 que los coloque en modo listo y de espera:
  - a. Inicializar el circuito de baja tensión 600 y el circuito de alta tensión 602 del estimulador neuroselectivo 502,
  - b. Inicializar los circuitos de excitación de corriente 700 y 702, los circuitos fotodetectores 704 y 706, el multiplexor 708 y el ADC 710 del monitor de actividad cortical 504, y
  - c. Inicializar temporizadores en el microprocesador 900, memoria 902 y PIA 904 de la interfaz de componentes 506;
5. Seleccionar el algoritmo con base en la entrada del usuario y usarlo para seleccionar el tiempo de ciclo y la frecuencia e intensidad neuroespecíficas de la estimulación eléctrica y para seleccionar los parámetros de oximetría con base en la entrada del usuario;
6. Recibir instrucciones del usuario para comenzar a aplicar estimulación eléctrica neuroespecífica con los electrodos 510 y monitorear las respuestas hemodinámicas y/o neurofisiológicas con los sensores NIRS 514 y/o electrodos EEG 1100;
7. Instruir al microprocesador 900 de la interfaz de componentes 506 para comenzar a monitorear los cambios hemodinámicos y/o neurofisiológicos con el monitor de actividad cortical 504:
  - a. Iniciar el ciclo de medición para recopilar la medición de línea base de la actividad cortical sin que se aplique estimulación eléctrica neuroespecífica (ver la descripción sobre el ciclo de monitoreo que se proporciona a continuación), y
  - b. Enviar los datos recopilados por el microprocesador 900 de la interfaz de componentes 506 (datos NIRS y/o EEG solamente) al microprocesador 1000 de la interfaz gráfica de usuario 508 para su posterior procesamiento en el ciclo de análisis/control;
8. Cuantificar los datos recopilados y almacenarlos como un valor de línea base para el paciente en la memoria 1002;
9. Instruir al microprocesador 900 de la interfaz de componentes 506 para que comience a aplicar estimulación eléctrica neuroespecífica al paciente con el estimulador neuroselectivo 502:
  - a. Iniciar el ciclo de estimulación para aplicar estimulación eléctrica con una frecuencia e intensidad neuroespecíficas durante un tiempo de ciclo predeterminado (ver la descripción del ciclo de estimulación que se proporciona a continuación),
  - b. Iniciar sincronización de duración del tiempo que se aplica la estimulación eléctrica con un temporizador de reloj en el microprocesador 1000 de la interfaz gráfica de usuario 508,

- c. Si los datos recibidos por el microprocesador 900 en la interfaz de componentes 506 indican que la estimulación eléctrica neuroespecífica se está aplicando con una intensidad por encima de un nivel subnocivo, instruir al microprocesador 900 de la interfaz de componentes 506 para que deje de aplicar estimulación eléctrica neuroespecífica eléctrica al paciente con el estimulador neuroselectivo 502, de lo contrario instruir al microprocesador 900 de la interfaz de componentes 506 para que deje de aplicar estimulación eléctrica neuroespecífica al paciente con el estimulador neuroselectivo 502 después de que el temporizador de reloj indique que una cantidad predeterminada de tiempo ha pasado desde que comenzó la estimulación eléctrica,
- d. Iniciar sincronización de duración del tiempo que no se aplica estimulación eléctrica con el temporizador de reloj en el microprocesador 1000 de la interfaz gráfica de usuario 508,
- e. Después de que ha pasado una cantidad predeterminada de tiempo desde que se detuvo la estimulación eléctrica, repetir las etapas a-d para un número predeterminado de ciclos de estimulación antes de instruir al microprocesador 900 de la interfaz de componentes 506 que deje de aplicar estimulación eléctrica neuroespecífica al paciente con el estimulador neuroselectivo 502, y
- f. Enviar los datos recopilados por el microprocesador 900 de la interfaz de componentes 506 (datos NIRS y/o EEG más datos de estimulación) al microprocesador 1000 de la interfaz gráfica de usuario 508 para su posterior procesamiento en el ciclo de análisis/control, y
10. Cuantificar los datos recopilados, compararlos con el valor inicial y almacenarlos como una respuesta hemodinámica y/o neurofisiológica neuroespecífica para el paciente en la memoria 1002 de la interfaz gráfica de usuario 508;
11. Si la comparación determina que el valor de la respuesta neuroespecífica es más que una cantidad predeterminada mayor que el valor de línea base, instruir al microprocesador 900 de la interfaz de componentes 506 que repita las etapas 9 y 10 un número predeterminado de veces mediante el uso de la misma frecuencia e intensidad neuroespecíficas, además instruir al microprocesador 900 de la interfaz de componentes 506 que repita las etapas 9 y 10 mediante el uso de estimulación eléctrica con una mayor intensidad neuroespecífica;
12. Convertir el valor cuantificado de los datos NIRS y/o EEG en una medida significativa de la actividad cortical relacionada con el dolor del paciente;
13. Instruir al microprocesador 900 de la interfaz de componentes 506 que deje de monitorear los cambios hemodinámicos y/o neurofisiológicos con el monitor de actividad cortical 504;
14. Almacenar el valor cuantificado como una medida objetiva del dolor para el paciente en la memoria 1002 de la interfaz gráfica de usuario 508;
15. Generar visualización dinámica de resultados en el dispositivo de visualización 1006. La Figura 13 es un diagrama de flujo que ilustra las etapas de ese proceso ilustrativo.

Como se establece en esas etapas y en la Figura 13, el ciclo de control/análisis inicia el ciclo de medición y usa el monitor de actividad cortical 504 para establecer una cantidad de línea base de actividad cortical con base en cambios hemodinámicos y/o neurofisiológicos que ocurren en las regiones corticales de un paciente cuando se está aplicando estimulación eléctrica neuroespecífica con el estimulador neuroselectivo 502. Una vez establecida la línea base, el control/análisis inicia el ciclo de estimulación y usa el estimulador neuroselectivo 502 para aplicar estimulación eléctrica neuroespecífica al paciente mientras el monitor de actividad cortical 504 continúa monitoreando los cambios hemodinámicos y/o neurofisiológicos que ocurren en las regiones corticales del paciente. La estimulación eléctrica neuroespecífica se aplica en ciclos de encendido y apagado (es decir, se aplica un período de estimulación seguido de un período de estimulación que no se aplica) que se repiten un número predeterminado de veces (por ejemplo, 50) a una frecuencia e intensidad neuroespecíficas (por ejemplo, 2000 Hz y 2,2 mA). La duración de esos ciclos de estimulación de encendido y apagado variará de acuerdo con las variables específicas del paciente ingresadas con el dispositivo de entrada 1004 (por ejemplo, ubicación del estímulo, condición médica o física del paciente, etc.) pero típicamente durarán unos segundos y siempre incorporarán un período de "apagado" y un período de "encendido" en cada ciclo. Esa serie de ciclos de estimulación apagado-encendido se denomina en lo sucesivo "ciclo de frecuencia" porque todos se aplican a la misma frecuencia neuroespecífica de acuerdo con la fibra nerviosa a la que se dirige (por ejemplo, 5 Hz para fibras C, 250 Hz para A $\delta$  fibras y 2000 Hz para fibras A $\beta$ ).

Después de que se han recopilado los datos para un ciclo de frecuencia, el ciclo de control/análisis analiza esos datos con el microprocesador 1000 de la interfaz gráfica de usuario 508 para determinar si el paciente ha experimentado un nivel umbral de estimulación subnociva. Si se experimenta el nivel umbral de estimulación subnociva, el ciclo de estimulación repetirá el ciclo de frecuencia un número predeterminado de veces. De cualquier otra manera, el microprocesador 1000 de la interfaz gráfica de usuario 508 instruirá al microprocesador 900 de la interfaz de componentes 506 para aumentar la intensidad de la estimulación eléctrica neuroespecífica que se aplica con el estimulador neuroselectivo 502 y realizar un ciclo de frecuencia a esa nueva intensidad (por ejemplo, 2000 Hz y 2,3 mA). La intensidad aumentará gradualmente hasta que se experimente el nivel umbral de estimulación subnociva, momento en el que el ciclo de estimulación repetirá el ciclo de frecuencia en esa frecuencia e intensidad neuroespecíficas un número predeterminado de veces.

El ciclo de control/análisis recopila continuamente datos con el monitor de actividad cortical 504 durante cada ciclo de frecuencia y los analiza para proporcionar una medida objetiva del dolor experimentado por el paciente al que se aplicó la estimulación eléctrica neuroespecífica. Más específicamente, el microprocesador 1000 de la interfaz gráfica de usuario 508 cuantifica el valor de los datos NIRS (es decir, los datos de absorción de infrarrojos diferenciales que reflejan cambios neuroespecíficos en los parámetros de respuesta hemodinámica) y/o datos de EEG (es decir, los

datos de actividad eléctrica diferencial que representan cambios neuroespecíficos en los parámetros de respuesta biopotencial) medidos por el monitor de actividad cortical 504 en una medida significativa de la actividad cortical relacionada con el dolor del paciente (por ejemplo, una puntuación de dolor, un SDT, etc.). Por ejemplo, un cambio promedio medido en la hemoglobina total (HbT) de 5,2  $\mu\text{mol/L}$  durante un ciclo de frecuencia podría correlacionarse con un valor de SDT de 8 en una escala de 1 a 12. Puede realizarse una correlación similar mediante el uso de los valores Z de Fisher cuando se usa EEG en combinación con o en lugar de NIRS. Esa medición objetiva del dolor se almacena luego para ese paciente en la memoria 1002 de la interfaz gráfica de usuario 508.

Puede implementarse un proceso similar con el algómetro 500 de la presente invención mediante el uso de estimulación nociva (por ejemplo, cirugía, punción venosa, punción arterial, punción en el talón, canulación intravenosa, introducción del tubo endotraqueal, succión del tubo endotraqueal, inserción por sonda para la alimentación, extracción de los cables y cinta de electrodos, etc.) aplicada manualmente por un usuario en un entorno clínico. En ese caso, el ciclo de estimulación se omitirá o utilizará antes de la estimulación nociva aplicada manualmente. Por ejemplo, un usuario puede seleccionar una función con el dispositivo de entrada 1004 de la interfaz gráfica de usuario 508 en la que el proceso ilustrativo descrito anteriormente se usará para determinar el SDT y luego se repetirá sin aplicar estimulación eléctrica neuroespecífica para determinar una puntuación de dolor con base en la actividad cortical medida en respuesta a la estimulación nociva aplicada manualmente. En ese ejemplo, el usuario recibiría instrucciones sobre el (los) tiempo(s) apropiado(s) para aplicar manualmente la estimulación nociva a través del dispositivo de visualización 1006 para coordinar la estimulación nociva con el tiempo en el que el monitor de actividad cortical 504 medirá la actividad cortical del paciente. Y el microprocesador 1000 de la interfaz gráfica de usuario cuantificará esa actividad cortical con una puntuación de dolor, mediante el uso del SDT previamente determinado por el paciente como medida de referencia. La actividad cortical del paciente sin la aplicación de estimulación servirá como línea base tanto para el SDT como para la puntuación de dolor. De esa manera, los valores de referencia y SDT pueden determinarse en pacientes antes de las intervenciones clínicas y sirven como valiosos comparadores para calcular las puntuaciones de dolor después de la estimulación nociva aplicada manualmente.

Esos valores de referencia y SDT también pueden usarse para determinar los efectos de los analgésicos y otras intervenciones para el dolor. En ese caso, el proceso ilustrativo descrito anteriormente se repetirá a lo largo del tiempo en un paciente que recibe una intervención destinada a tratar el dolor y se usa para determinar el SDT de ese paciente en diferentes puntos durante ese tratamiento. El microprocesador 1000 de la interfaz gráfica de usuario 508 almacenará esos valores SDT con la información de dosificación correspondiente en la memoria 1002 de la interfaz gráfica de usuario 508 y comparará esos valores a lo largo del tiempo para identificar el inicio de la tolerancia a la intervención o el inicio de la toxicidad inducida por el analgésico en el paciente. Por ejemplo, el inicio de la tolerancia a los analgésicos se identificará cuando exista una tendencia a aumentar las cantidades de dosificación de analgésicos a lo largo del tiempo mientras se mantiene el mismo SDT. Y la aparición de hiperalgesia se identificará cuando exista una tendencia de disminución del SDT a lo largo del tiempo mientras se mantienen las mismas cantidades de dosis de analgésico.

## ii. Ciclo de estimulación

El ciclo de estimulación controla el microprocesador 900 de la interfaz de componentes 506 y el estimulador neuroselectivo 502 y proporciona estimulación eléctrica a frecuencias que estimulan selectivamente fibras nerviosas sensoriales específicas (por ejemplo, fibras C, A $\delta$  y A $\beta$ ) para provocar una actividad específica en regiones corticales de un paciente, en particular, las asociadas con el sistema somatosensorial del paciente. El microprocesador 900 de la interfaz de componentes 506 y el circuito de baja tensión 600 y el circuito de alta tensión 602 del estimulador neuroselectivo 502 se inicializan en la etapa 4 del ciclo de control/análisis. Y la siguiente lista de secuencias describe un proceso de ciclo de estimulación ilustrativo realizado por el microprocesador 900 de la interfaz de componentes 506 y el estimulador neuroselectivo 502 en la etapa 9 del ciclo de control/análisis:

1. Recibir instrucciones del microprocesador 1000 de la interfaz gráfica de usuario 508 para comenzar a aplicar estimulación eléctrica a una frecuencia e intensidad neuroespecíficas;
2. Configurar el generador de onda sinusoidal 604 para comenzar a producir señales de onda sinusoidal continua a una frecuencia neuroespecífica seleccionada en la etapa 5 del ciclo de control/análisis;
3. Configurar el potenciómetro digital 606 para comenzar a aplicar una salida de tensión inicial de cero a las señales de onda sinusoidal;
4. Seleccionar los tiempos de "encendido" y "apagado" de la estimulación eléctrica neuroespecífica de acuerdo con el tiempo de ciclo seleccionado en la etapa 5;
5. Iniciar sincronización de duración del tiempo que la salida de tensión del potenciómetro digital 606 es cero con el temporizador de reloj en el microprocesador 900 de la interfaz de componentes 506;
6. Configurar el potenciómetro digital 606 para comenzar a aplicar una salida de tensión a las señales de onda sinusoidal que corresponda a la intensidad neuroespecífica seleccionada en la etapa 5 del ciclo de control/análisis después de que ha transcurrido el tiempo de "apagado" seleccionado;
7. Iniciar sincronización de duración del tiempo que la salida de tensión del potenciómetro digital 606 está en la intensidad neuroespecífica con temporizador de reloj en el microprocesador 900 de la interfaz de componentes 506;
8. Configurar el potenciómetro digital 606 para comenzar a aplicar una salida de tensión de cero a las señales de onda sinusoidal después de que ha transcurrido el tiempo de "encendido" seleccionado;
9. Repetir las etapas 5-8 para un número predeterminado de ciclos de estimulación de encendido-apagado;

10. Notificar al microprocesador 1000 de la interfaz gráfica de usuario 508 que los ciclos de estimulación de encendido-apagado se han completado y esperar instrucciones adicionales;

11. Si la comparación en la etapa 10 del ciclo de control/análisis determina que el valor de la respuesta neuroespecífica es más que una cantidad predeterminada mayor que el valor de referencia, recibir instrucciones del microprocesador 1000 de la interfaz gráfica de usuario 508 para repetir las etapas 6-9 un número predeterminado de veces mediante el uso de la misma frecuencia e intensidad neuroespecíficas, de lo contrario recibir instrucciones del microprocesador 1000 de la interfaz gráfica de usuario 508 para repetir las etapas 6-9 mediante el uso de estimulación eléctrica con una mayor intensidad neuroespecífica.

La Figura 14 es un diagrama de flujo que ilustra las etapas de ese proceso ilustrativo.

Como se establece en esas etapas y en la Figura 14, el microprocesador 1000 de la interfaz gráfica de usuario 508 envía instrucciones al microprocesador 900 de la interfaz de componentes 506 para comenzar a aplicar estimulación eléctrica a una frecuencia e intensidad neuroespecíficas. Con base en esas instrucciones, el microprocesador 900 de la interfaz de componentes 506 instruye al generador de onda sinusoidal 604 que comience a producir señales de onda sinusoidal continua a esa frecuencia e instruye al potenciómetro digital 606 que comience a aplicar una tensión a esas señales. La tensión inicial es cero, pero esa tensión aumenta hasta una tensión que corresponde a una intensidad neuroespecífica. Como se describió anteriormente, esa tensión neuroespecífica se convierte en una corriente neuroespecífica mediante el circuito de alta tensión 602 del estimulador 502 neuroselectivo.

Con base en los tiempos de ciclo de encendido y apagado seleccionados por el microprocesador 1000 de la interfaz gráfica de usuario 508, el estimulador neuroselectivo 502 realiza ciclos entre periodos de encendido y apagado o estimulación eléctrica neuroespecífica hasta que un número predeterminado de ciclos de encendido y apagado (por ejemplo, 50) se completan. En ese punto, el ciclo de estimulación se detendrá hasta que lo reinicie el ciclo de control/análisis que, como se describió anteriormente, puede incluir seleccionar una intensidad de corriente incrementalmente mayor con la que generar la estimulación eléctrica neuroespecífica. Y como también se describió anteriormente, el ciclo de control/análisis se detendrá y reiniciará el ciclo de estimulación un número predeterminado de veces hasta que se complete el número deseado de ciclos de frecuencia. El ciclo de estimulación también se detendrá si se detecta que la corriente aplicada a través de los electrodos 510 es superior a un valor predeterminado, tal como una corriente con una intensidad lo suficientemente grande para alcanzar el potencial de acción umbral de la fibra nerviosa objetivo, pero lo suficientemente pequeña como para que el paciente no lo perciba conscientemente una sensación de dolor (es decir, > estimulación subnociva).

Los tiempos de ciclo, las secuencias de ciclos numéricos, las intensidades de corriente mínima y máxima y los grados de aumento de las intensidades de corriente se determinan mediante el algoritmo seleccionado por el microprocesador 1000 de la interfaz gráfica de usuario 508 con base en la entrada de usuario recibida a través del dispositivo de entrada 1004. El número de ciclos de frecuencia se selecciona para proporcionar un número suficiente de puntos de datos para proporcionar precisión estadística al cuantificar el dolor percibido por el paciente. Y si se alcanza la intensidad de corriente máxima sin que se observe el umbral mínimo de respuesta a la estimulación, esa intensidad de corriente máxima se almacenará en la memoria 1002 de la interfaz gráfica de usuario 508 como la cantidad umbral. Por lo tanto, si se determina un SDT con el algómetro 500, ese valor se usará para calcular el SDT del paciente.

### iii. Ciclo de monitoreo

El ciclo de monitoreo controla el microprocesador 900 de la interfaz de componentes 506 y el monitor de actividad cortical 504 y proporciona una medición objetiva del dolor con base en cambios hemodinámicos y/o neurofisiológicos en las regiones corticales del cerebro de un paciente en respuesta a la estimulación eléctrica específica subnociva aplicada con el estimulador neuroselectivo 502 y/o estimulación nociva aplicada manualmente. El microprocesador 900 de la interfaz de componentes 506 y los subcomponentes 700-710 del monitor de actividad cortical 504 se inicializan en la etapa 4 del ciclo de control/análisis. Y la siguiente lista de secuencias describe un proceso de ciclo de monitoreo ilustrativo realizado por el microprocesador 900 de la interfaz de componentes 506 y el estimulador 502 neuroselectivo en las etapas 7-13 del ciclo de control/análisis:

1. Inicializar el primer temporizador de reloj en el microprocesador 900 de la interfaz de componentes 506 para generar señales de control para seleccionar alternativamente cuál de los emisores de luz roja e IR 714 y 718 recibirá una corriente de excitación;

2. Generar alternativamente el nivel de excitación de corriente requerido para los emisores de luz roja e IR 714 y 718 dentro de los circuitos de excitación de corriente 700 y 702 con base en las señales de control del primer temporizador;

3. Inicializar el segundo temporizador de reloj en el microprocesador 900 de la interfaz de componentes 506 para generar señales de control para seleccionar alternativamente qué canal del multiplexor 708 será procesado por el ADC 710;

4. Alternativamente muestrear y convertir señales del primer circuito excitador de corriente 700, segundo circuito excitador de corriente 702, primer circuito fotodetector 704 y segundo circuito fotodetector 706 con el ADC 710 con base en el canal del multiplexor seleccionado con las señales de control del segundo temporizador;

La Figura 15 es un diagrama de flujo que ilustra las etapas de ese proceso ilustrativo.

Como se establece en esas etapas y en la Figura 15, el microprocesador 1000 de la interfaz gráfica de usuario 508 envía instrucciones al microprocesador 900 de la interfaz de componentes 506 para comenzar a generar

alternativamente luz roja e IR con los emisores de luz roja e IR 714 y 718 del primer y el segundo circuito controlador de corriente 700 y 702. El microprocesador 1000 de la interfaz gráfica de usuario 508 también envía instrucciones al microprocesador 900 de la interfaz de componentes 506 para comenzar a muestrear alternativamente las señales generadas en el primer circuito controlador de corriente 700, segundo circuito controlador de corriente 702, primer circuito fotodetector 704, y segundo circuito fotodetector 706 cuando los emisores de luz roja e IR 714 y 718 emiten luz roja e IR y el primer y el segundo fotodetector 720 y 728 reciben las porciones reflejadas de esa luz. Esos dos ciclos alternos se realizan de manera continua hasta que el microprocesador 1000 de la interfaz gráfica de usuario 508 envía instrucciones al microprocesador 900 de la interfaz de componentes 506 para detener el ciclo de monitoreo.

El primer temporizador genera preferentemente pulsos de ciclo de trabajo del 25 % a una frecuencia de 125 Hz para habilitar/deshabilitar la activación de los emisores rojo e IR 714 y 718. El segundo temporizador tiene preferentemente un período de 0,5 ms, momento en el que el ADC 710 selecciona un nuevo canal del multiplexor 708 para la conversión analógica a digital. Y cada ciclo de emisión de luz dura preferentemente 2 ms, de manera que los cuatro canales del multiplexor se intercalan para proporcionar señales al ADC 710 en incrementos de 0,5 ms. En esa configuración, el microprocesador 900 de la interfaz de componentes 506 reúne cincuenta puntos de datos durante cada muestra intercalada de 0,5 ms, los promedia y envía dieciséis conjuntos de esos puntos de datos promediados al microprocesador de la interfaz gráfica de usuario 508 cada 8 ms para procesamiento adicional. Cada uno de esos puntos de datos promedio incluye valores de corrientes de entrada a los emisores de luz roja e IR 714 y 718 y valores de corrientes detectadas en el primer y el segundo diodo fotodetector 720 y 728.

#### E. Algometría humana

En la práctica, el algómetro de la presente invención puede usarse para (1) cuantificar objetivamente el dolor y la respuesta a estímulos nocivos y subnocivos, (2) determinar el SDT y/o puntuaciones de dolor en respuesta a dichos estímulos y otros estímulos clínicamente relevantes, (3) monitorear los efectos analgésicos de los medicamentos y otras intervenciones para el dolor y la eficacia y las relaciones dosis-respuesta de los medicamentos recientemente desarrollados y/o en investigación dirigidos al tratamiento del dolor, (4) determinar el inicio de la tolerancia a los analgésicos y otras intervenciones y (5) proporcionar una caracterización diagnóstica del dolor, todo lo cual guía el manejo general del dolor en un paciente. Cada una de esas formas de algometría humana se describe por separado a continuación.

##### i. Cuantificación objetiva del dolor

La funcionalidad de monitoreo de la actividad cortical de la presente invención permite que el componente emocional del dolor se separe del componente nociceptivo real del dolor. El componente emocional del dolor se elimina al usar el estimulador neuroselectivo 502 para generar potenciales de acción en fibras nerviosas específicas sin que el paciente perciba la nocicepción (es decir, estimulación eléctrica subnociva). Aunque el paciente no percibe las inervaciones resultantes de esas fibras nerviosas, el monitor de actividad cortical 504 de la presente invención es capaz de medir cambios hemodinámicos y/o neurofisiológicos en las regiones corticales del cerebro del paciente en respuesta a esos estímulos. Debido a que esas mediciones pueden separar el componente nociceptivo del dolor del componente emocional del dolor y no requieren cuantificaciones verbales subjetivas y/u observaciones médicas subjetivas, proporcionan una medida objetiva de la respuesta del paciente a la estimulación eléctrica subnociva.

El componente emocional del dolor se elimina aún más de esa medición al monitorear la actividad cortical en la región cortical específica del cerebro asociada con el dolor nociceptivo (la corteza somatosensorial primaria) y la región cortical específica del cerebro asociada con el dolor emocional (la corteza prefrontal dorsolateral). Los cambios hemodinámicos y/o neurofisiológicos en esas dos regiones se correlacionan entre sí para determinar la relación entre el componente emocional y el componente nociceptivo. Por lo tanto, si un paciente realmente está percibiendo dolor, ya sea como un resultado de la aplicación manual de la estimulación nociva y/o de la condición física del paciente, el componente emocional se descarta del componente nociceptivo para proporcionar una medida más precisa y objetiva del dolor nociceptivo real del paciente.

##### ii. Determinación de SDT y puntuaciones de dolor

La presente invención usa un paradigma de prueba que difiere de los aparatos/métodos convencionales, como PPT y PTT, en que la determinación de SDT y puntuaciones de dolor que utiliza estimulación eléctrica neuroespecífica de duración autolimitante para la cual la intensidad se controla con base en las mediciones objetivas de cambios hemodinámicos y/o neurofisiológicos medidos con el monitor de actividad cortical 504. Se usa una compilación de respuestas hemodinámicas y/o neurofisiológicas a estímulos dolorosos o nocivos clínicamente relevantes que se encuentran con frecuencia junto con el control (por ejemplo, sin estimulación) u otras respuestas de referencia para crear una escala de dolor contra la cual pueden evaluarse e informarse los SDT y/o las puntuaciones de dolor. Ese paradigma de prueba también permite la inclusión de estimulación nociva aplicada manualmente, que puede separarse de su componente emocional para proporcionar una medición objetiva del dolor nociceptivo, como se describió anteriormente. Los valores de SDT y las puntuaciones de dolor pueden asignarse a un paciente a frecuencias e intensidades específicas de estimulación eléctrica mediante el uso de una tabla de búsqueda, o escala, almacenada en la memoria 1002 de la interfaz gráfica de usuario 508 para identificar un valor de SDT o una puntuación de dolor

asociada con la cantidad medida de cambio hemodinámico y/o neurofisiológico para ese paciente en esas frecuencias e intensidades de estimulación eléctrica. Se proporcionan diferentes tablas de búsqueda para diferentes pacientes con base en las diferencias fisiológicas conocidas entre esos pacientes para formar una biblioteca de respuestas de referencia que puede usarse para determinar las puntuaciones de dolor y/o SDT para los pacientes.

5 Como ilustra la Figura 16, esas tablas de búsqueda se definen mediante evaluaciones clínicas (por ejemplo, ensayos clínicos, encuentros con pacientes, etc.). Más específicamente, el monitor de actividad cortical 504 se usa para medir cambios hemodinámicos y/o neurofisiológicos en las regiones corticales de una pluralidad de cerebros de pacientes diferentes a medida que se aplican al paciente una pluralidad de niveles diferentes de estimulación. Esa estimulación incluye estimulación nociva y puede aplicarse con estímulos térmicos, químicos o mecánicos convencionales. Debido a que el estimulador neuroselectivo 502 no se usará para aplicar nada más que estimulación subnociva, tendrá un modo de "ensayo clínico" separado. Ese modo se configurará para recibir información a través del dispositivo de entrada 1004 de la interfaz gráfica de usuario para cuantificar el dolor experimentado por el paciente. Esas cuantificaciones se compararán con el nivel medido de cambios hemodinámicos y/o neurofisiológicos medidos con el monitor de actividad cortical 504 para identificar un rango de valores de SDT para diferentes pacientes con diferentes características fisiológicas (por ejemplo, pacientes de diferente edad, peso, condición médica, historial médico, etc.).

Los rangos de valores de SDT determinados para diferentes pacientes se usan para crear las tablas de búsqueda. Y los rangos en esas tablas de búsqueda se usan para identificar los SDT para los pacientes evaluados posteriormente al hacer coincidir los niveles medidos de cambios hemodinámicos y/o neurofisiológicos para los pacientes evaluados posteriormente con los valores en las tablas de búsqueda que corresponden a los SDT obtenidos para pacientes evaluados previamente con características fisiológicas similares a los pacientes evaluados posteriormente. Como ilustra la Figura 16, y como se describió anteriormente con respecto al ciclo de control/análisis del programa informático del algómetro, el proceso de evaluación posterior de los pacientes mediante el uso de esas tablas de búsqueda incluye medir un nivel de referencia de cambios hemodinámicos y/o neurofisiológicos en el paciente sin cualquier estimulación que se aplique para usar como control. A continuación, se aplica estimulación eléctrica neuroespecífica con el estimulador neuroselectivo 502 hasta que se miden los cambios hemodinámicos y/o neurofisiológicos con el monitor de actividad cortical 504 que caen dentro del rango de SDT del sujeto. La frecuencia e intensidad correspondientes de la estimulación eléctrica neuroespecífica usada para obtener ese nivel umbral de cambio hemodinámico y/o neurofisiológico en el paciente se asocia entonces con el SDT de ese paciente y se almacena en la memoria 1002 de la interfaz gráfica de usuario 508 para su uso en futuras evaluaciones de ese paciente.

Debido a que las evaluaciones usadas para definir las tablas de consulta incluyen la aplicación de dolor nocivo, se realizan preferentemente durante evaluaciones clínicas diseñadas específicamente para establecer rangos de SDT para diferentes pacientes con diferentes características fisiológicas. Luego, el algómetro 500 se preprograma con las tablas de búsqueda adecuadas antes de usarse en otros entornos clínicos. En consecuencia, el algómetro 500 puede usarse en esos otros entornos clínicos para aplicar únicamente estimulación subnociva. Las tablas de búsqueda para las puntuaciones de dolor pueden definirse y usarse sustancialmente de la misma manera.

40 iii. Monitoreo de los efectos y la eficacia de los fármacos y las intervenciones contra el dolor

La capacidad de la presente invención para monitorear los cambios hemodinámicos y/o neurofisiológicos en respuesta a la estimulación eléctrica neuroespecífica permite que la presente invención determine los efectos analgésicos de los fármacos y otras intervenciones para el dolor, así como también la eficacia y las relaciones dosis-respuesta de nuevos desarrollos y/o medicamentos en investigación dirigidos al tratamiento del dolor. Más específicamente, diferentes clases de fármacos analgésicos modulan diferentes fibras nerviosas. Y al dirigirse a esas fibras específicas con estimulación eléctrica neuroespecífica, la presente invención puede evaluar el efecto del fármaco específico que modula esas fibras nerviosas.

50 Por ejemplo, los opioides modulan las fibras C pero no las fibras A $\beta$ . En consecuencia, puede aplicarse estimulación eléctrica neuroespecífica a las fibras C a una frecuencia de 5 Hz para medir el efecto de un opioide. Y al utilizar esa estimulación eléctrica neuroespecífica junto con las mediciones objetivas proporcionadas por el monitor de actividad cortical 504 de la presente invención, los efectos de los fármacos analgésicos y otras intervenciones de dolor pueden medirse en fibras nerviosas sensoriales específicas. Por tanto, la presente invención puede usarse con un paradigma de prueba sensorial cuantitativa (QST) para medir objetivamente las respuestas de dolor a intervenciones específicas de dolor.

60 Como ilustra la Figura 17, los valores de SDT proporcionados en las tablas de búsqueda descritas anteriormente pueden usarse como parte de la prueba del efecto de una intervención específica para el dolor. En esa Figura, el monitor de actividad cortical 504 se usa para comenzar a medir el dolor que experimenta un paciente antes de que se administre una intervención para el dolor, tal como inmediatamente después de que un paciente se ha sometido a un procedimiento quirúrgico. En ese momento, no se aplica estimulación eléctrica con el estimulador neuroselectivo 502. A continuación, se administra la intervención para el dolor y se miden los cambios hemodinámicos y/o neurofisiológicos en las regiones corticales del cerebro del paciente hasta que caen por debajo del SDT del paciente. Esa caída en las mediciones indica que la intervención para el dolor fue efectiva.

65

Después de que los cambios hemodinámicos y/o neurofisiológicos están por debajo del SDT del paciente durante un período de tiempo predeterminado, se aplica al paciente estimulación eléctrica neuroespecífica con el estimulador neuroselectivo 502 mediante el uso de una frecuencia específica de la fibra nerviosa modulada por la intervención para el dolor del sujeto (por ejemplo, 5 Hz para un opioide). Los electrodos 510 se colocan en una extremidad que no es la fuente del dolor del paciente (por ejemplo, dedo, dedo del pie, etc.) para medir el efecto sistémico del analgésico en un tipo de fibra nerviosa particular en lugar de en la fuente del dolor del paciente. Y la corriente se mantiene a una intensidad dentro del rango de SDT determinado para el paciente, de modo que los cambios hemodinámicos y/o neurofisiológicos por debajo de ese valor umbral indicarán que la intervención para el dolor está actuando de manera efectiva y los cambios hemodinámicos y/o neurofisiológicos en o por encima de ese valor umbral indicarán que la intervención para el dolor está desapareciendo.

En respuesta a dicha indicación, el algómetro 500 puede generar una alerta, tal como mostrar una advertencia en el dispositivo de visualización 1006 de la interfaz gráfica de usuario, puede comunicarse con un sistema de dispensación de medicamentos para hacer que ese sistema vuelva a administrar automáticamente la intervención para el dolor en la cantidad adecuada y/o puede comunicarse con el sistema de monitoreo central de un hospital para generar una alerta en algún otro lugar, tal como una estación de enfermería. Como un resultado de esas alertas o esa comunicación con el sistema de dispensación de medicamentos, la intervención para el dolor se volverá a administrar al paciente. El algómetro 500 continuará monitoreando el dolor del paciente y volverá a administrar la intervención del dolor de esa manera según sea necesario para garantizar que el dolor del paciente permanezca por debajo de un nivel nocivo.

#### iv. Determinación del inicio de la tolerancia

La presente invención puede determinar el inicio de la tolerancia a determinadas intervenciones de dolor al repetir los procesos ilustrados en las Figuras 16 y 17 durante un período de tiempo prolongado. El proceso ilustrado en la Figura 16 se repite intermitentemente dentro de una dosificación específica para identificar cambios en el SDT del paciente, y el proceso de la Figura 17 se repite continuamente para determinar la efectividad de la intervención para el dolor en respuesta a esa dosificación. El SDT del paciente puede ajustarse con el tiempo para identificar con mayor precisión el punto en el que la intervención del dolor está desapareciendo. Y cuando se exhibe una disminución en los SDT del paciente a lo largo del tiempo en respuesta a intensidades similares de estimulación eléctrica neuroespecífica, se identificará el inicio de la tolerancia. El algómetro 500 puede generar alertas o ajustar la dosificación cuando identifica el inicio de la tolerancia de una manera similar a la descrita anteriormente cuando es necesario volver a administrar una intervención para el dolor.

#### v. Caracterización diagnóstica del dolor

La capacidad de la presente invención para monitorear cambios hemodinámicos y/o neurofisiológicos en respuesta a la estimulación eléctrica neuroespecífica también permite que la presente invención realice una caracterización diagnóstica del dolor en diversas condiciones de dolor. Más específicamente, diferentes condiciones de dolor modulan diferentes fibras nerviosas. Y al dirigirse a esas fibras específicas con estimulación eléctrica neuroespecífica, la presente invención puede diagnosticar la condición de dolor que está experimentando el paciente.

Por ejemplo, debido a que el dolor neuropático se modula mediante fibras A $\beta$ . En consecuencia, puede aplicarse estimulación eléctrica neuroespecífica a las fibras A $\beta$  a una frecuencia de 2000 Hz para detectar la presencia de dolor neuropático sobre una lesión. En ese caso, los electrodos 510 se colocarán sobre el área del cuerpo del paciente que es la fuente del dolor. Y una medición de los niveles de dolor nocivos o casi nocivos en respuesta a la estimulación neuroespecífica subnociva de las fibras A $\beta$ , fibras sensoriales que generalmente no se asocian con el dolor nociceptivo, en la fuente del dolor del paciente indicará que el paciente está sufriendo dolor neuropático. Pueden usarse técnicas similares para diagnosticar otras condiciones de dolor (por ejemplo, hiperalgesia, alodinia, etc.).

#### F. Descripción complementaria

Además de la descripción anterior, las descripciones de los siguientes artículos se incorporan en la presente en su totalidad como si se establecieran completamente en la presente descripción:

1. American Medical Association, "Module 6: Pediatric Pain Management", Pain Management Series, [http://www.ama-cmeonline.com/pain\\_mgmt/module06/index.htm](http://www.ama-cmeonline.com/pain_mgmt/module06/index.htm) (February 2010);
2. Angst, M. S., D. R. Drover, y otros, "Pharmacodynamics of orally administered sustained-release hydromorphone in humans", *Anesthesiology*, vol. 94(1), 63-73 (2001);
3. Bartocci, M., L. L. Bergqvist, y otros, "Pain activates cortical areas in the preterm newborn brain", *Pain*, 122(1-2), 109-117 (2006);
4. Becerra, L. y otros "Diffuse Optical Tomography Activation in the Somatosensory Cortex: Specific Activation by Painful vs. Non-Painful Thermal Stimuli", *PLoS ONE*, vol. 4(11), 1-5 (2009);
5. Becerra, L. y otros "Diffuse Optical Tomography of Pain and Tactile Stimulation: Activation in Cortical Sensory and Emotional Systems", *Neuroimage*, vol. 41(2), 252-259 (2008);
6. Bornhövd, K., M. Quante, y otros, "Painful stimuli evoke different stimulus-response functions in the amygdala, prefrontal, insula and somatosensory cortex: a single-trial fMRI study", *Brain*, vol. 125(6), 1326-1336 (2002);
7. Brennum, J., J. B. Dahl, y otros, "Quantitative sensory examination of epidural anaesthesia and analgesia in man:

- effects of pre- and post-traumatic morphine on hyperalgesia", *Pain*, vol. 59(2), 261-271 (1994);
8. Carbajal, R. y otros, "Epidemiology and Treatment of Painful Procedures in Neonates in Intensive Care Units", *JAMA*, vol. 300(1), 60-70 (2008);
9. De Pascalis, V. y Cacace, I., "Pain perception, obstructive imagery and phase-ordered gamma oscillations", *Int. J. Psychophysiology*, vol. 56(2), 157-169 (2005);
10. Finkel, J. C., V. G. Besch, y otros, "Effects of aging on current vocalization threshold in mice measured by a novel nociception assay", *Anesthesiology*, vol. 105(2), 360-369 (2006);
11. Finkel, J. C., C. I. Yang, y otros, "Neuro-selective sensory electrodiagnostic evaluation of 4 % liposomal topical lidocaine", *Anesth Analg*, vol. 94(5), 1259-1262, Table of Contents (2002);
12. Gustorff, B., K. H. Hoerauf, y otros, "Comparison of different quantitative sensory testing methods during remifentanil infusion in volunteers", *Br J Anaesth*, vol. 91(2), 203-208 (2003);
13. Hoshi, Y. y Tamura, M., "Dynamic multichannel near-infrared optical imaging of human brain activity", *American Physiological Society*, 1842-1846 (1993);
14. Kalinowski, M. y Wagner, H., "Sedation and pain management in interventional radiology", *Adjunctive Therapy*, 14-18;
15. Katims, J. J., "Electrodiagnostic Functional Sensory Evaluation of the Patient with Pain: A Review of the Neuroselective Current Perception Threshold and Pain Tolerance Threshold", *Pain Digest*, vol. 8, 219-230 (1998);
16. Katims, J. J., "Neuro-selective current perception threshold quantitative sensory test", *Muscle Nerve*, vol. 20(11), 1468-1469 (1997);
17. Katims, J. J., D. M. Long, y otros, "Transcutaneous nerve stimulation: Frequency and waveform specificity in humans", *Appl Neurophysiol*, vol. 49(1-2), 86-91 (1986);
18. Kiso, T., Y. Nagakura, y otros, "Neurometer measurement of current stimulus threshold in rats", *J Pharmacol Exp Ther*, vol. 297(1), 352-356 (2001);
19. Koga, K., H. Furue, y otros, "Selective activation of primary afferent fibers evaluated by sine-wave electrical stimulation", *Mol Pain*, vol. 1(1), 13 (2005);
20. Liu, S., D. J. Kopacz, y otros, "Quantitative assessment of differential sensory nerve block after lidocaine spinal anesthesia", *Anesthesiology*, vol. 82(1), 60-63 (1995);
21. Liu, S. S., J. C. Gerancher, y otros, "The effects of electrical stimulation at different frequencies on perception and pain in human volunteers: epidural versus intravenous administration of fentanyl", *Anesth Analg*, vol. 82(1), 98-102 (1996);
22. Lotsch, J. y M. S. Angst, "The  $\mu$ -opioid agonist remifentanil attenuates hyperalgesia evoked by blunt and punctuated stimuli with different potency: a pharmacological evaluation of the freeze lesion in humans", *Pain*, vol. 102(1-2), 151-161 (2003);
23. Luginbuhl, M., T. W. Schnider, y otros, "Comparison of five experimental pain tests to measure analgesic effects of alfentanil", *Anesthesiology*, vol. 95(1), 22-29 (2001);
24. MacLeon, David B., "Calibration and Validation of the Noninvasive Regional Oximeter with Cerebral Sensor", Press Release ([www.nonin.com](http://www.nonin.com)).
25. Maltseva, I., y otros, "Alpha oscillations as an indicator of dynamic memory operations - anticipation of omitted stimuli", *Int. J. Psychophysiology*, vol. 36(3), 185-197 (2000);
26. McGowan, J.C. y S. K. Wallace, "Synergy of a Combined Near-Infrared Spectroscopy and Blood Oxygenation Level-Dependent Functional Activation Study," *American Journal of Neuroradiology*, 1127-1128 (Aug. 25, 2004);
27. Oda, M., N. Kitagawa, y otros, "Quantitative and fiber-selective evaluation of dose-dependent nerve blockade by intrathecal lidocaine in rats", *J Pharmacol Exp Ther*, vol. 312(3), 1132-1137 (2005);
28. Owen-Reece, H., M. Smith, y otros, "Near infrared spectroscopy", *Br J Anaesth*, vol. 82(3), 418-426 (1999);
29. Pedersen, J. L. y H. Kehlet, "Secondary hyperalgesia to heat stimuli after burn injury in man," *Pain*, vol. 76(3), 377-384 (1998);
30. Posner, J., A. Telekes, y otros, "Effects of an opiate on cold-induced pain and the CNS in healthy volunteers," *Pain*, vol. 23(1), 73-82 (1985);
31. Slater, R., S. Boyd, y otros, "Cortical pain responses in the infant brain," *Pain*, vol. 123(3), 332; Author Reply 332-334 (2006);
32. Slater, R., A. Cantarella, y otros, "Cortical pain responses in human infants," *J Neurosci*, vol. 26(14), 3662-3666 (2006);
33. Slater, R., M. Fitzgerald, y otros, "Can cortical responses following noxious stimulation inform us about pain processing in neonates?," *Semin Perinatol*, vol. 31(5), 298-302 (2007);
34. Tai, K. y Chau, T., "Single-trial classification of NIRS signals during emotional induction tasks: towards a corporeal machine interface", *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, col. 6(39), 1-14 (2009);
35. Tay, B., M. S. Wallace, y otros, "Quantitative assessment of differential sensory blockade after lumbar epidural lidocaine," *Anesth Analg*, vol. 84(5), 1071-1075 (1997);
36. Tobias, J. D., "Cerebral oxygenation monitoring: near-infrared spectroscopy," *Future Drugs*, 235-243 (2006);
37. Wolf, M. y Greisen, G., "Advances in Near- Infrared Spectroscopy to Study the Brain of the Preterm and Term Neonate", *Clin Perinatol*, col. 36, 807-834 (2009);
38. Wray, S., M. Cope, y otros, "Characterization of the near infrared absorption spectra of cytochrome aa3 and haemoglobin for the non-invasive monitoring of cerebral oxygenation," *Biochim Biophys Acta*, vol. 933(1), 184-192 (1988); and
39. Yarnitsky, D., E. Sprecher, y otros, "Multiple session experimental pain measurement," *Pain*, vol. 67(2-3), 327-333 (1996).

## G. Resumen

5 La presente invención integra un estimulador neuroselectivo 502 para evaluar la integridad fisiológica de las trayectorias de las fibras del dolor sensorial específico con un monitor de actividad cortical 504 para detectar respuestas cerebrales tanto a estímulos subnocivos como nocivos. La presente invención integra esos componentes mediante el uso de un microprocesador central 900 que automatiza la entrega de estímulos y la evaluación de la respuesta de un paciente a esos estímulos. El estimulador neuroselectivo 502 proporciona intensidades crecientes de estimulación eléctrica en un conjunto de frecuencias e intensidades específicas que pueden detectarse por fibras nerviosas sensoriales específicas (es decir, estimulación eléctrica neuroespecífica). El monitor de actividad cortical 10 504 usa NIRS y/o EEG para muestrear cambios hemodinámicos y/o neurofisiológicos en varias regiones corticales del cerebro de un paciente, que incluye pero no se limita a la corteza somatosensorial primaria, la corteza occipital y la corteza prefrontal dorsolateral, con el propósito de cuantificar las respuestas tanto a estímulos subnocivos como nocivos. A su vez, se procesan las señales de respuesta y se genera un SDT y/o una puntuación de dolor.

15 La colocación de sondas NIRS y/o electrodos EEG 1100 en las diversas regiones corticales del cerebro permite el reconocimiento y la determinación de distintas respuestas sensoriales (por ejemplo, corteza somatosensorial), visuales (por ejemplo, corteza occipital) y emocionales (por ejemplo, corteza prefrontal dorsolateral) a varios estímulos. La obtención de mediciones de las respuestas NIRS y/o EEG de diversas regiones del cerebro sirve para diferenciar los componentes de la respuesta humana a los estímulos nocivos, tales como los componentes nociceptivos y emocionales del dolor, y proporciona medidas de referencia y/o de control para tales respuestas. El procesamiento de esas señales proporciona, en última instancia, (1) cuantificar objetivamente el dolor y la respuesta a estímulos nocivos y subnocivos, (2) determinar los SDT y/o las puntuaciones de dolor en respuesta a dichos estímulos y otros estímulos clínicamente relevantes, (3) monitorear los efectos de los analgésicos y otras intervenciones destinadas a tratar el dolor, (4) determinar el inicio de la tolerancia a los analgésicos y otras intervenciones, y (5) proporcionar una caracterización diagnóstica del dolor, todo lo cual guía el manejo general del dolor en un paciente. El algómetro resultante 500 es compacto con una interfaz gráfica de usuario 508 y un dispositivo de visualización 1006 que se incorpora fácilmente en una variedad de entornos clínicos y que puede usarse en combinación con otras modalidades de diagnóstico o como complemento de ellas.

**REIVINDICACIONES**

1. Un método implementado por el procesador para medir objetivamente el dolor que comprende:  
 5 aplicar estimulación eléctrica de una intensidad específica a un área del cuerpo de un paciente;  
 medir un nivel de actividad cortical en una pluralidad de regiones diferentes del cerebro del paciente, en donde el nivel de actividad cortical se mide en la corteza somatosensorial primaria y en la corteza prefrontal dorsolateral;  
 correlacionar el nivel medido de actividad cortical en la corteza somatosensorial primaria con el nivel medido de actividad cortical en la corteza prefrontal dorsolateral para determinar la relación entre el componente emocional del dolor y el componente nociceptivo del dolor;  
 10 factorizar el componente emocional del dolor del componente nociceptivo del dolor para proporcionar una medida objetiva del dolor nociceptivo del paciente; y  
 correlacionar la intensidad de la estimulación eléctrica con la medición objetiva del dolor nociceptivo del paciente para determinar, a partir de la correlación, una representación objetiva del dolor.  
 15
2. El método de la reivindicación 1, en donde la etapa de aplicar estimulación eléctrica incluye aumentar la intensidad de la estimulación eléctrica de manera incremental hasta que el nivel de actividad cortical alcanza un nivel umbral de detección sensorial (SDT),  
 o en donde la etapa de aplicar estimulación eléctrica incluye además aplicar estimulación eléctrica a una frecuencia particular seleccionada para generar un potencial de acción en una respectiva de las fibras Aβ, fibras Aδ y fibras C.  
 20
3. El método de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde se mide el nivel de actividad cortical en la corteza occipital y la medición de la actividad de la corteza occipital se usa como control para las mediciones en la corteza somatosensorial primaria y/o la corteza prefrontal dorsolateral.  
 25
4. El método de la reivindicación 1, en donde la etapa de medir un nivel de actividad cortical se realiza con un dispositivo de monitoreo que utiliza al menos uno de espectroscopia de infrarrojo cercano (NIRS), electroencefalografía (EEG), imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI) e imágenes de infrarrojo cercano (NIRI).  
 30
5. El método de la reivindicación 4, que comprende además las etapas de:  
 colocar uno o más primeros sensores de monitoreo en la corteza occipital del paciente; y  
 35 colocar uno o más segundos sensores de monitoreo en uno o más de la corteza somatosensorial del paciente y la corteza prefrontal dorsolateral del paciente,  
 en donde la etapa de medir un nivel de actividad cortical en una pluralidad de regiones diferentes del cerebro del paciente en la reivindicación 1 comprende medir la actividad cortical en la corteza somatosensorial, la corteza prefrontal dorsolateral y la corteza occipital del paciente,  
 40 preferentemente en donde la etapa de medir un nivel de actividad cortical se realiza con un dispositivo de monitoreo que utiliza NIRS y un sensor NIRS y/o preferentemente en donde la etapa de medir un nivel de actividad cortical se realiza con un dispositivo de monitoreo que utiliza EEG con electrodos como sensores para medir el nivel de actividad cortical en las respectivas regiones del cerebro del paciente.
6. El método de la reivindicación 1, que comprende además las etapas de:  
 45 controlar un estimulador (502) con un primer microprocesador (900) para realizar la etapa de aplicar estimulación eléctrica;  
 controlar un dispositivo de monitoreo (504) con el primer microprocesador para realizar la etapa de medir un nivel de actividad cortical; y  
 controlar el primer microprocesador con un segundo microprocesador (1000) proporcionado en una interfaz gráfica de usuario (508), la etapa de correlacionar la intensidad de la estimulación eléctrica con la medición objetiva del dolor nociceptivo del paciente que se realiza por el segundo microprocesador.  
 50
7. El método de la reivindicación 1, que comprende además la etapa de recibir una entrada de un usuario para definir los parámetros específicos del paciente,  
 55 en donde los parámetros específicos del paciente incluyen al menos uno de una fibra nerviosa a la que se dirigirá, un período de tiempo que se aplicará la estimulación eléctrica, una frecuencia a la que se aplicará la estimulación eléctrica, una intensidad a la que se aplicará la estimulación eléctrica, una ubicación en el paciente donde se colocarán uno o más sensores de monitoreo, una ubicación en el paciente donde se colocarán uno o más electrodos estimulantes, una ubicación donde el paciente experimenta dolor, el estado de desarrollo del paciente, la edad del paciente, el peso del paciente, el sexo del paciente, una condición médica del paciente y una intervención terapéutica actual o prevista, en donde la etapa de correlacionar la intensidad de la estimulación eléctrica con la medición objetiva del dolor nociceptivo del paciente para determinar una representación objetiva del dolor se basa, al menos en parte, en dicha entrada.  
 60
8. El método de la reivindicación 7, en donde los parámetros específicos del paciente incluyen la intervención terapéutica actual o prevista, en donde la intervención terapéutica actual o prevista es un analgésico con  
 65

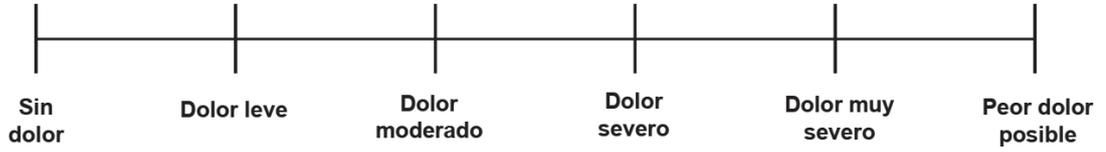
eficacia analgésica demostrada o prevista o un fármaco en investigación dirigido para el tratamiento del dolor, la etapa de aplicar la estimulación eléctrica incluye aplicar la estimulación eléctrica a distintas frecuencias, y la etapa de correlacionar la intensidad de la estimulación eléctrica con la medición objetiva del dolor nociceptivo del paciente determina un impacto analgésico del analgésico o del fármaco en investigación sobre fibras sensoriales nerviosas específicas con base en la medición objetiva del dolor nociceptivo del paciente.

- 5
9. El método de la reivindicación 1, que comprende además las etapas de:  
 acumular una pluralidad de mediciones de diferentes niveles de actividad cortical en una o más regiones de una pluralidad de cerebros de los primeros pacientes en respuesta a estímulos nocivos y subnocivos con diferentes parámetros, los estímulos nocivos que se aplican antes que los estímulos subnocivos y/o como parte de una o más evaluaciones clínicas;  
 correlacionar la pluralidad de mediciones con una pluralidad de valores cuantitativos en una escala de dolor, los valores cuantitativos que representan una puntuación de dolor;  
 almacenar la pluralidad de mediciones, sus valores cuantitativos correspondientes y los parámetros de los estímulos nocivos y subnocivos correspondientes en una biblioteca de datos; y  
 asignar uno de los valores cuantitativos a un segundo paciente con base en una medición del nivel de actividad cortical en una o más regiones del cerebro del segundo paciente, el valor cuantitativo asignado al segundo paciente que corresponde a una medición en la biblioteca de datos que es más cercana a la medición del nivel de actividad cortical en la una o más regiones del cerebro del segundo paciente.
10. El método de la reivindicación 1, en donde la representación objetiva del dolor es una de una medición de la intensidad del dolor, una medición de un umbral de detección sensorial (SDT).
11. El método de la reivindicación 1, en donde la representación objetiva del dolor es una de una medición del impacto analgésico de un fármaco, una indicación de un inicio de tolerancia a un fármaco y una medición de las características de dosis-respuesta de los fármacos para el tratamiento del dolor.
12. El método de la reivindicación 1, en donde la pluralidad de diferentes regiones del cerebro del paciente corresponden a diferentes cortezas, y las diferentes cortezas incluyen la corteza prefrontal dorsolateral, la corteza occipital y la corteza somatosensorial.
13. Un aparato (500) para medir objetivamente el dolor que comprende:  
 un estimulador (502) configurado para aplicar estimulación eléctrica de intensidad variable a un área del cuerpo de un paciente;  
 un dispositivo de monitoreo (504) configurado para medir un nivel de actividad cortical en una pluralidad de regiones diferentes del cerebro del paciente, en donde el nivel de actividad cortical se mide en la corteza somatosensorial primaria y en la corteza prefrontal dorsolateral; y  
 un microprocesador (900, 1000) conectado al estimulador y al dispositivo de monitoreo que se configura para:  
 correlacionar el nivel medido de actividad cortical en la corteza somatosensorial primaria con el nivel medido de actividad cortical en la corteza prefrontal dorsolateral para determinar la relación entre el componente emocional del dolor y el componente nociceptivo del dolor;  
 factorizar el componente emocional del dolor del componente nociceptivo del dolor para proporcionar una medida objetiva del dolor nociceptivo del paciente; y  
 correlacionar la intensidad de la estimulación eléctrica con la medición objetiva del dolor nociceptivo del paciente y determinar, a partir de la correlación, una representación objetiva del dolor.
14. El aparato de la reivindicación 13, en donde el estimulador se configura para aumentar gradualmente la intensidad de la estimulación eléctrica hasta que el dispositivo de monitoreo mide un nivel de umbral de detección sensorial (SDT) de actividad cortical.
15. El aparato de la reivindicación 13, en donde el estimulador se configura para aplicar estimulación eléctrica a las fibras nerviosas sensoriales al aplicar estimulación eléctrica a una primera frecuencia para generar un potencial de acción en las fibras A $\beta$ , una segunda frecuencia para generar un potencial de acción en las fibras A $\delta$ , y una tercera frecuencia para generar un potencial de acción en las fibras C.
16. El aparato de la reivindicación 13, en donde el dispositivo de monitoreo utiliza al menos uno de espectroscopia de infrarrojo cercano (NIRS), electroencefalografía (EEG), imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI) e imágenes de infrarrojo cercano (NIRI) para medir el nivel de actividad cortical en la pluralidad de diferentes regiones del cerebro del paciente,  
 preferentemente en donde el dispositivo de monitoreo utiliza NIRS y un sensor NIRS con emisores y detectores para medir el nivel de actividad cortical en la pluralidad de diferentes regiones del cerebro del paciente, y/o preferentemente en donde el dispositivo de monitoreo utiliza EEG con electrodos como sensores o EEG y NIRS con una combinación de electrodos y al menos un sensor NIRS como los sensores para medir el nivel de actividad cortical en la pluralidad de diferentes regiones del cerebro del paciente.
17. El aparato de la reivindicación 13, en donde el microprocesador (1000) es parte de una interfaz gráfica de

usuario (508), se conecta a un segundo microprocesador (900) a través de una interfaz periférica y se configura para controlar el segundo microprocesador a través de esa conexión; y el segundo microprocesador controla el estimulador y el dispositivo de monitoreo con base en los comandos recibidos de dicho microprocesador.

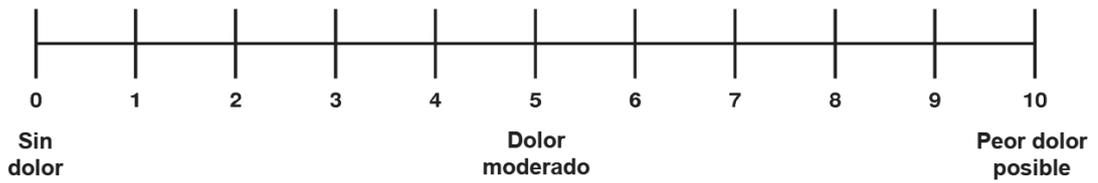
- 5
18. El aparato de la reivindicación 13, que comprende además un dispositivo de entrada de usuario configurado para recibir una entrada para definir los parámetros específicos del paciente, en donde los parámetros específicos del paciente incluyen al menos uno de una fibra nerviosa a la que se dirigirá, un período de tiempo que se aplicará la estimulación eléctrica, una frecuencia a la que se aplicará la estimulación eléctrica, una intensidad a la que se aplicará la estimulación eléctrica, una ubicación en el paciente donde se colocarán uno o más sensores de monitoreo, una ubicación en el paciente donde se colocarán uno o más electrodos estimulantes, una ubicación donde el paciente experimenta dolor, el estado de desarrollo del paciente, la edad del paciente, el peso del paciente, el sexo del paciente, una afección médica del paciente, y una intervención terapéutica actual o prevista, en donde la representación objetiva del dolor se determina con base al menos en parte a la entrada de datos específicos del paciente, preferentemente en donde los parámetros específicos del paciente incluyen una intervención terapéutica actual o prevista, preferentemente en donde la intervención terapéutica actual o prevista es un analgésico con eficacia analgésica demostrada o prevista o un fármaco en investigación dirigido al tratamiento del dolor; y preferentemente en donde el microprocesador se configura para medir un impacto analgésico del analgésico o las características de dosis-respuesta del fármaco en investigación al instruir al estimulador para que aplique estimulación eléctrica a frecuencias variables y al medir el impacto analgésico del analgésico o del fármaco en investigación en fibras sensoriales de un nervio específico con base en el nivel de actividad medido en una o más regiones del cerebro del paciente, y preferentemente en donde el microprocesador se configura para medir el impacto analgésico del analgésico o el fármaco en investigación al determinar una pluralidad de mediciones de la intensidad de la percepción del dolor antes y después de que se ha administrado el analgésico o el fármaco en investigación.
- 10
- 15
- 20
- 25
19. El aparato de la reivindicación 13, en donde el microprocesador se configura para acumular una pluralidad de mediciones de diferentes niveles de actividad cortical en una o más regiones de una pluralidad de cerebros de primeros pacientes en respuesta a estímulos nocivos y subnocivos con diferentes parámetros, los estímulos nocivos que se aplican antes de los estímulos subnocivos y/o como parte de uno o más ensayos clínicos; correlacionar la pluralidad de mediciones con una pluralidad de valores cuantitativos en una escala de dolor, los valores cuantitativos que representan una puntuación de dolor; almacenar la pluralidad de mediciones, sus valores cuantitativos correspondientes y los parámetros de los estímulos nocivos y subnocivos correspondientes en una biblioteca de datos; y asignar uno de los valores cuantitativos a un segundo paciente con base en una medición del nivel de actividad cortical en una o más regiones del cerebro del segundo paciente, el valor cuantitativo asignado al segundo paciente que corresponde a una medición en la biblioteca de datos que es más cercana a la medición del nivel de actividad cortical en una o más regiones del cerebro del segundo paciente.
- 30
- 35

**ESCALA DESCRIPTIVA SIMPLE DE INTENSIDAD DEL DOLOR**



**FIGURA 1A**  
**(TÉCNICA ANTERIOR)**

**ESCALA NUMÉRICA DE INTENSIDAD DEL DOLOR**

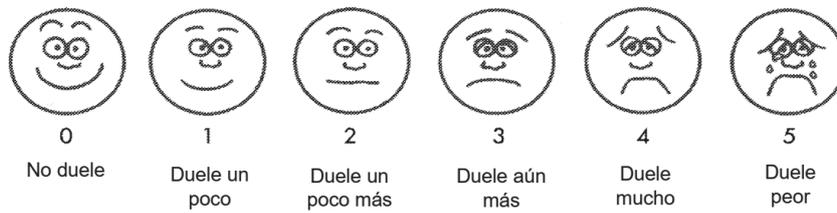


**FIGURA 1B**  
**(TÉCNICA ANTERIOR)**

ESCALA ANALÓGICA VISUAL (VAS)



ESCALA DE CARAS DE WONG-BAKER



**FIGURA 1D**  
(TÉCNICA ANTERIOR)

**ESCALA PIPP**

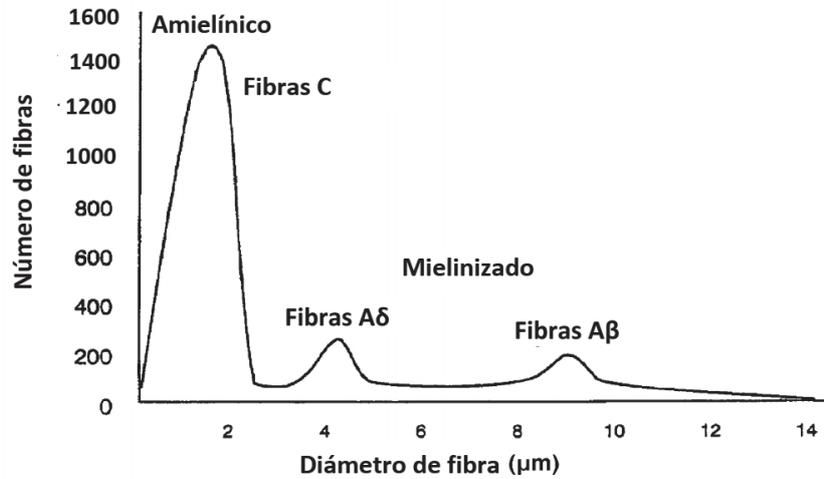
<b>Puntuación de dolor</b>	<b>Grado de dolor</b>	<b>Observación</b>
0	Sin dolor aparente	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sin llanto, descansando, calmado, durmiendo</li> <li>- Postura del cuerpo relajada</li> <li>- Cómodo sin intervención</li> <li>- Dentro de la línea de base HR, B/P, respiratoria</li> </ul>
1	Incómodo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Gemido intermitente, llanto, inquietud, pero capaz de dormir</li> <li>- Músculos tensos intermitentemente</li> <li>- Se consuela, se calma</li> <li>- Aumento en HR por 5-10 BPM</li> </ul>
2	Dolor leve	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Llanto quejumbroso, gimiendo, inquietud, irritable, pero capaz de dormir</li> <li>- Músculos tensos</li> <li>- Dificultad para distraer y consolar</li> <li>- Aumento en HR por 10-15 BPM, respiración periódica</li> </ul>
3	Dolor moderado	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sollozando, Llanto alto y fuerte, inquietud continua, irritable, duerme</li> <li>- Alteración</li> <li>- Cuerpo rígido y tenso</li> <li>- Solo distraible de manera intermitente</li> <li>- Aumento en HR por 15-25 BPM, aumento en BP por 10 mm Hg</li> </ul>
4	Dolor severo	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Grito agudo</li> <li>- Golpeando, tembloroso</li> <li>- Incapaz de dormir, muy quieto</li> <li>- Aumento en HR por &gt; 25 BPM, apnea o taquipnea</li> </ul>

**FIGURA 1E**  
**(TÉCNICA ANTERIOR)**

**ESCALA CRIES**

Observaciones	0	1	2	Puntuación
Respiración independiente de la vocalización	Normal	- Respiración dificultosa ocasional - Periodo corto de hiperventilación	- Respiración dificultosa ruidosa - Periodo largo de hiperventilación - Respiración de Cheyne-Stokes	
Vocalización negativa	Ninguna	- Gemido o quejido ocasional - Habla de bajo nivel con una calidad negativa o de desaprobación	- Llamado repetido problemático - Gemido o quejido alto - Llanto	
Expresión facial	Sonriendo o inexpresivo	- Triste - Asustado - Ceño fruncido	- Muecas faciales	
Lenguaje corporal	Relajado	- Tenso - Ritmo angustiado - Inquietud	- Rígido - Puños apretados - Rodillas levantadas - Tirando o empujando - Golpeando	
Consolabilidad	Sin necesidad de consolar	- Angustiado o tranquilizado por la voz o el tacto	- Incapaz de consolar, distraer o tranquilizar	
<b>TOTAL:</b>				

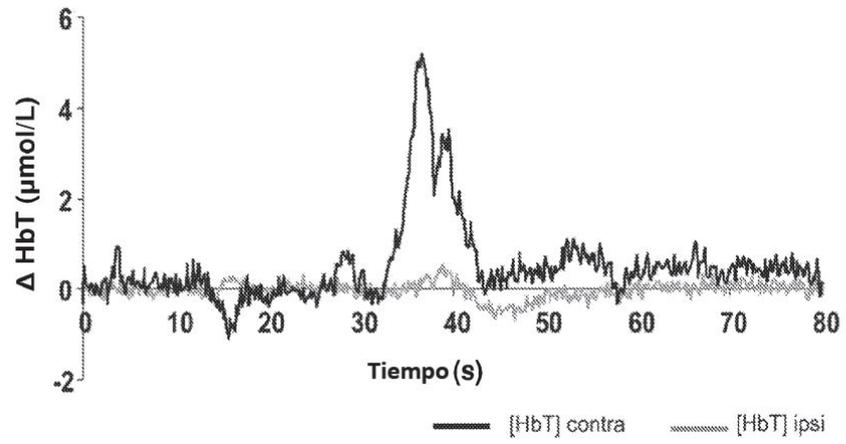
**FIGURA 1F  
(TÉCNICA ANTERIOR)**



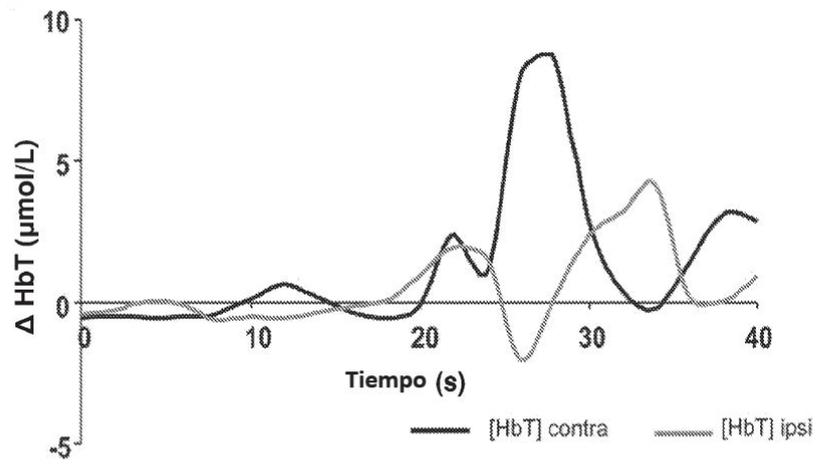
Fibra	Predominio	Mielinización	Diámetro (μm)	Velocidad de conducción (m/s)	Período refractario (ms)	Estimulación	
						(Hz)	(mA)*
C	80 %	No	0,2 - 1,5	0,3 - 1,5	0,4 - 1,0	5	0,01 - 2,00
Aδ	10 %	Sí	5,0 - 12	12 - 30	1,2	250	0,03 - 2,20
Aβ	10 %	Sí	5,0 - 12	30 - 75	2,0 - 10	2000	0,22 - 6,0

\*Sin intervención farmacológica

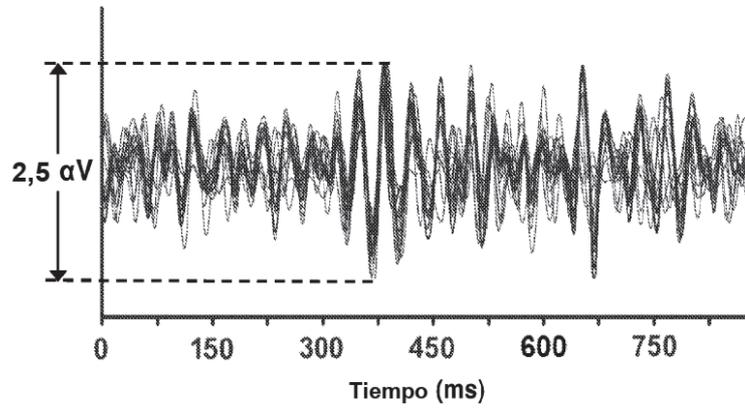
**FIGURA 2**



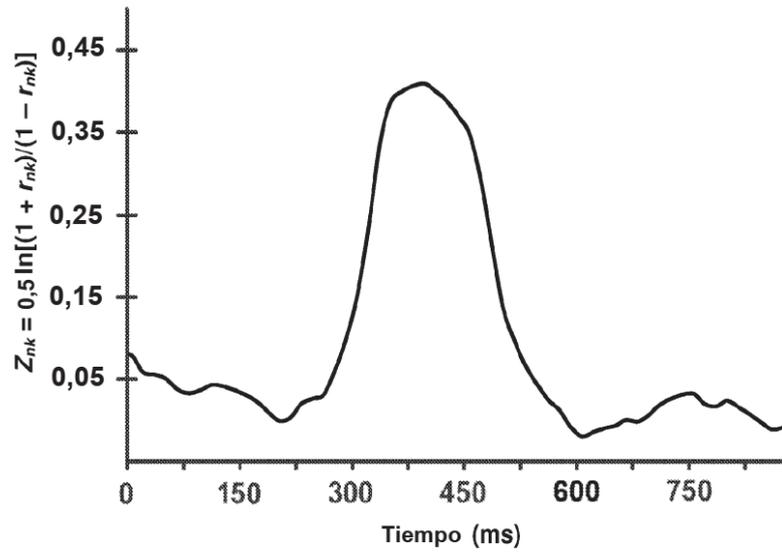
**FIGURA 3A**



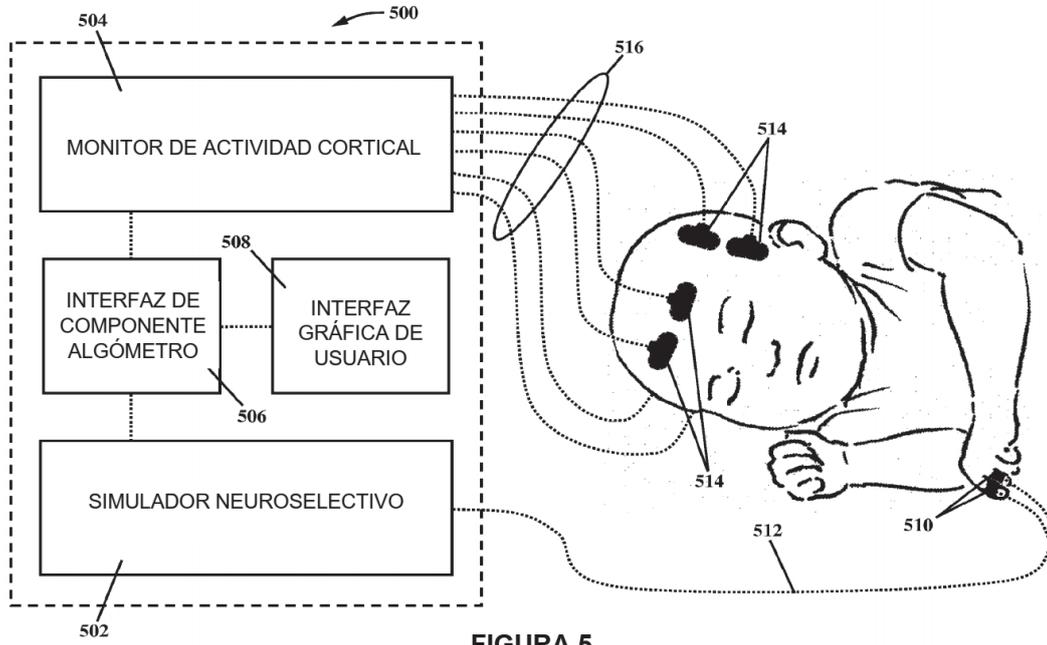
**FIGURA 3B**



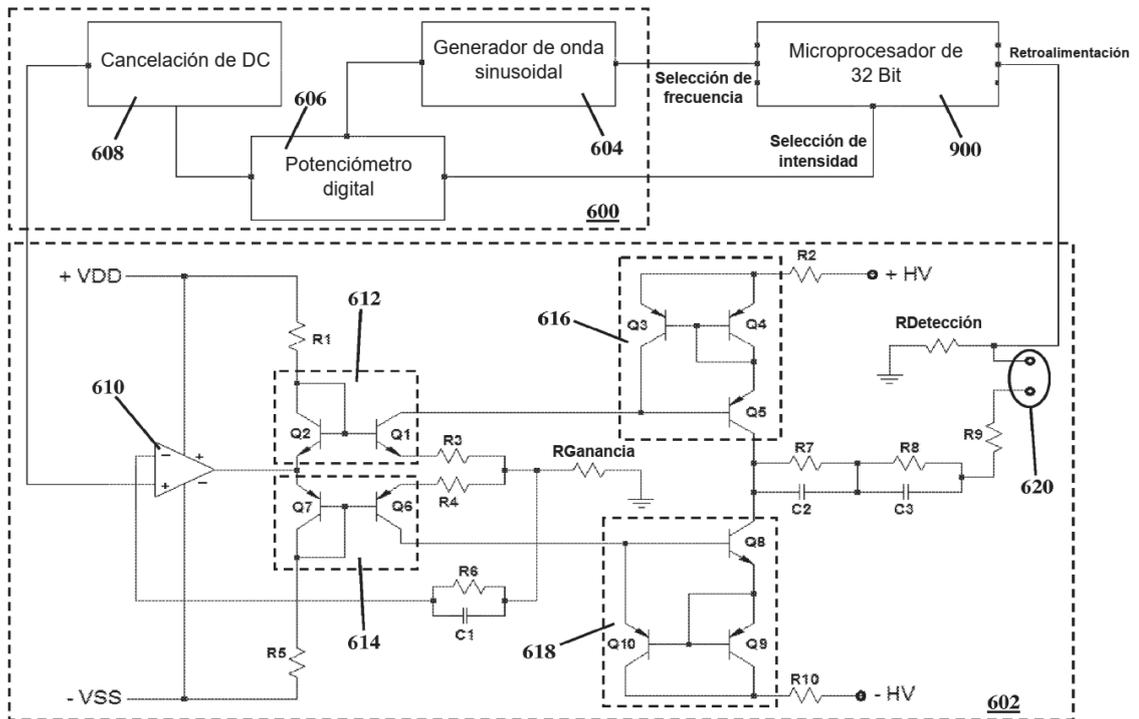
**FIGURA 4A**



**FIGURA 4B**

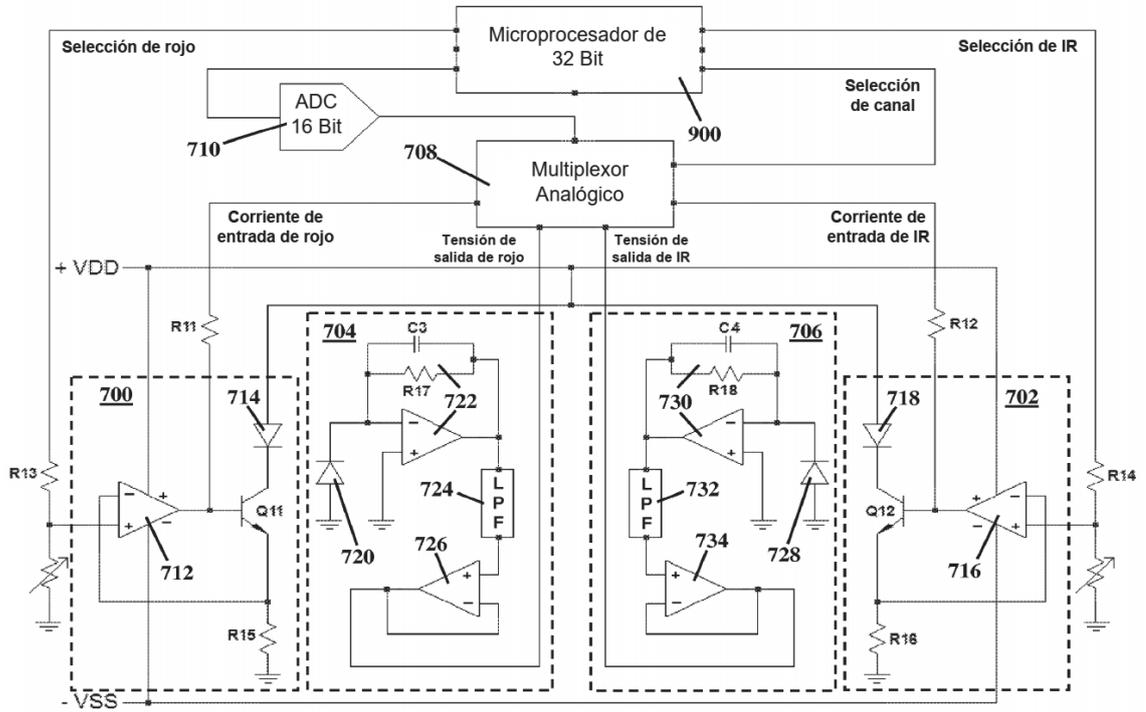


**FIGURA 5**



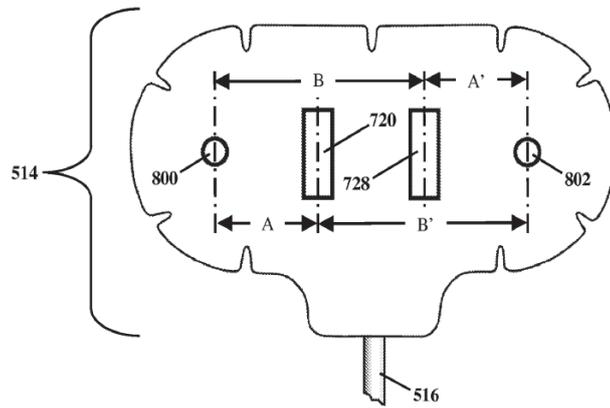
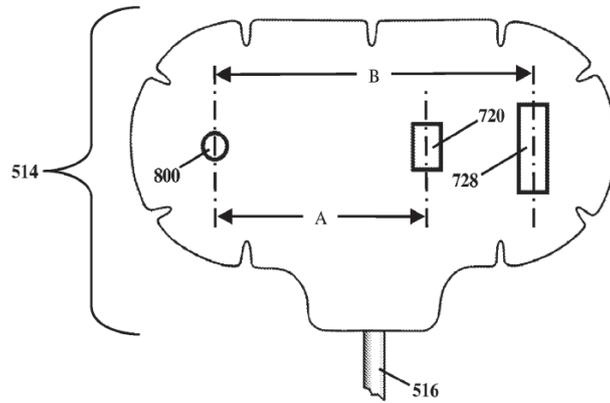
**FIGURA 6**

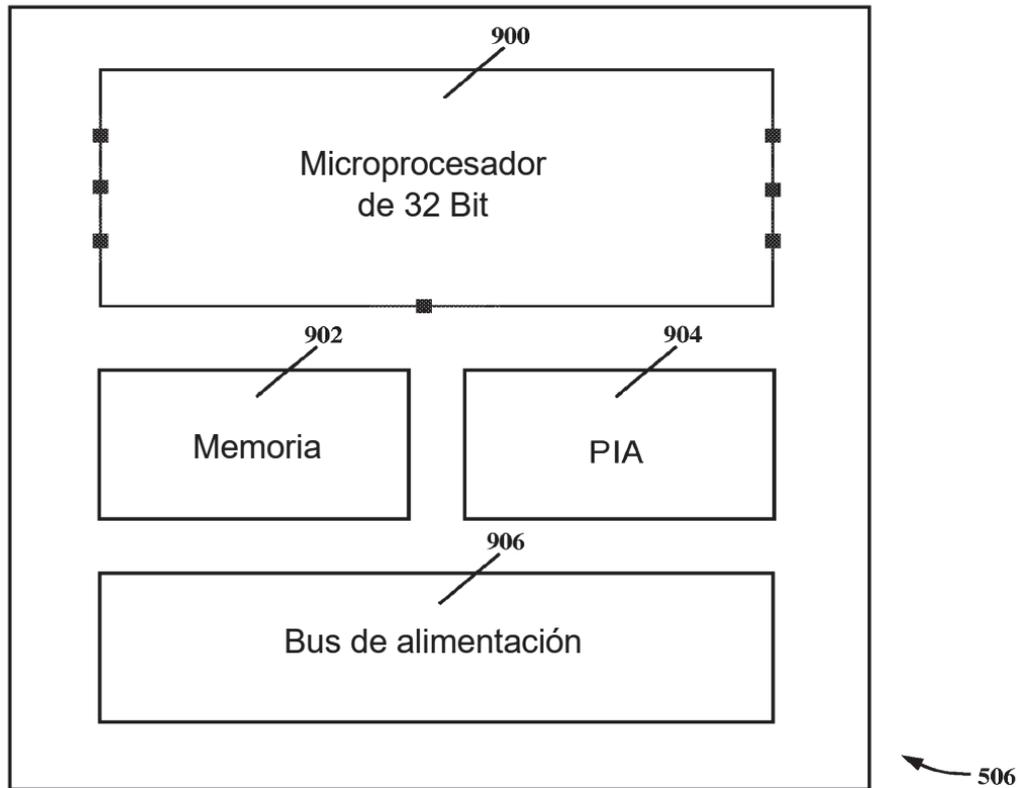
502



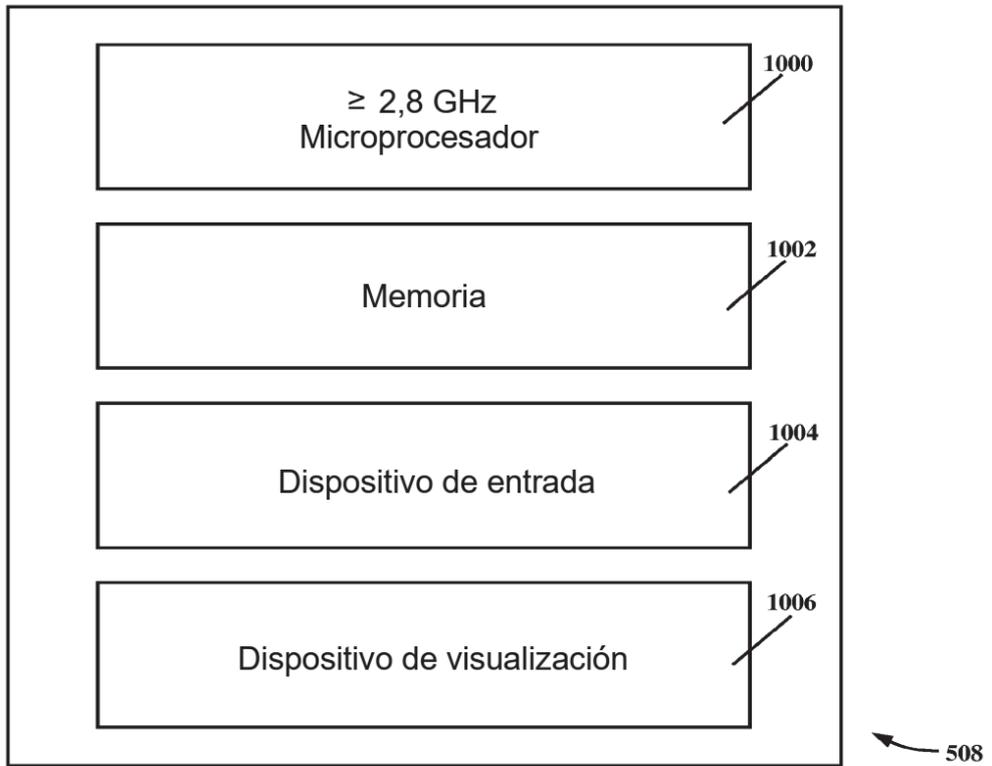
**FIGURA 7**

504

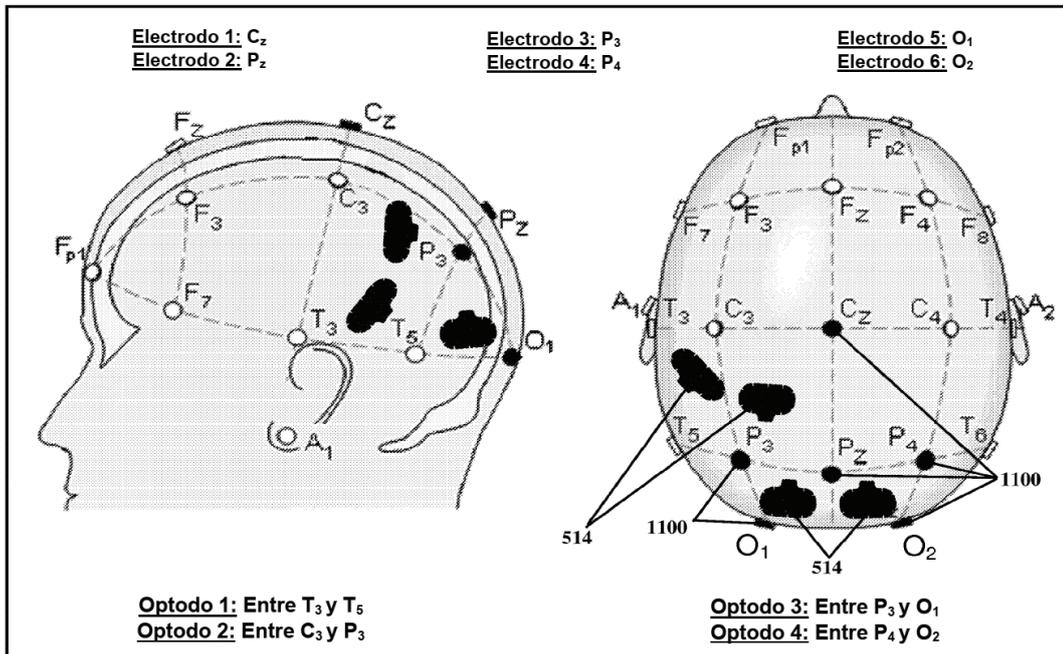




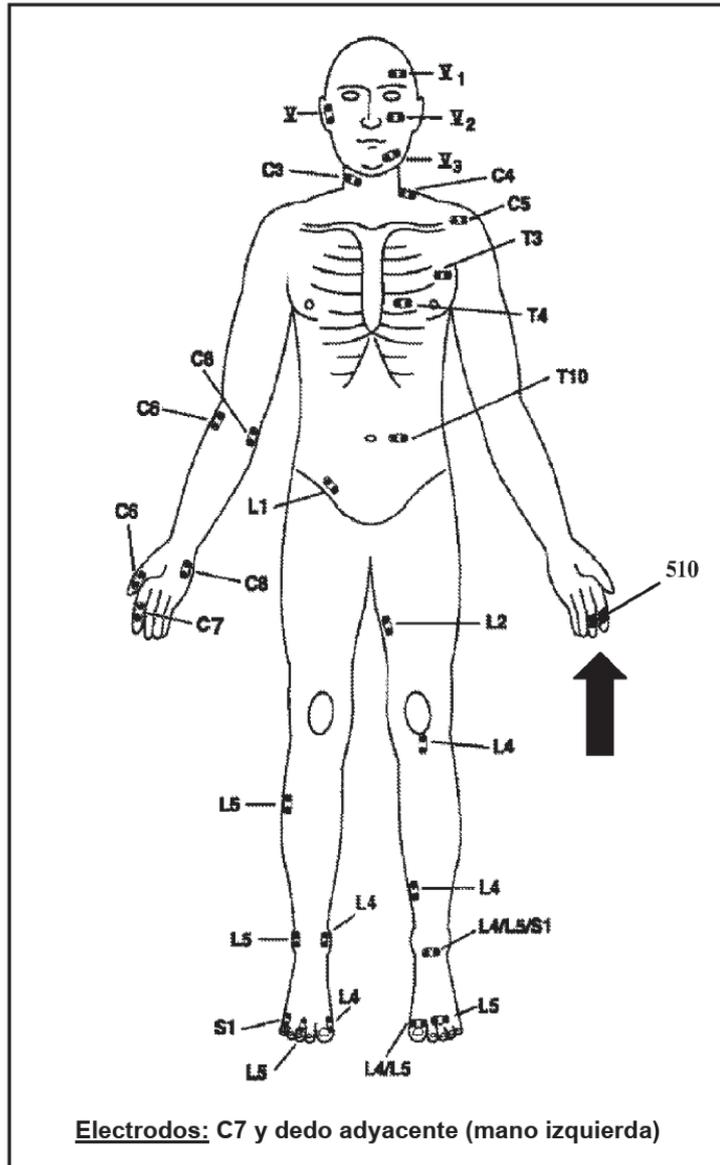
**FIGURA 9**



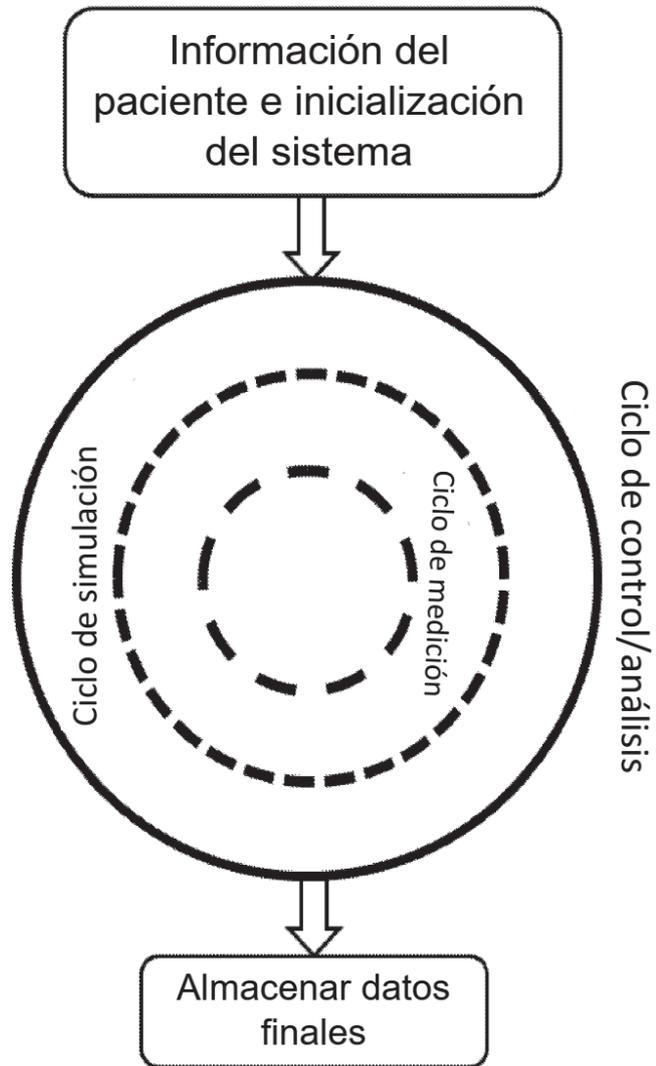
**FIGURA 10**



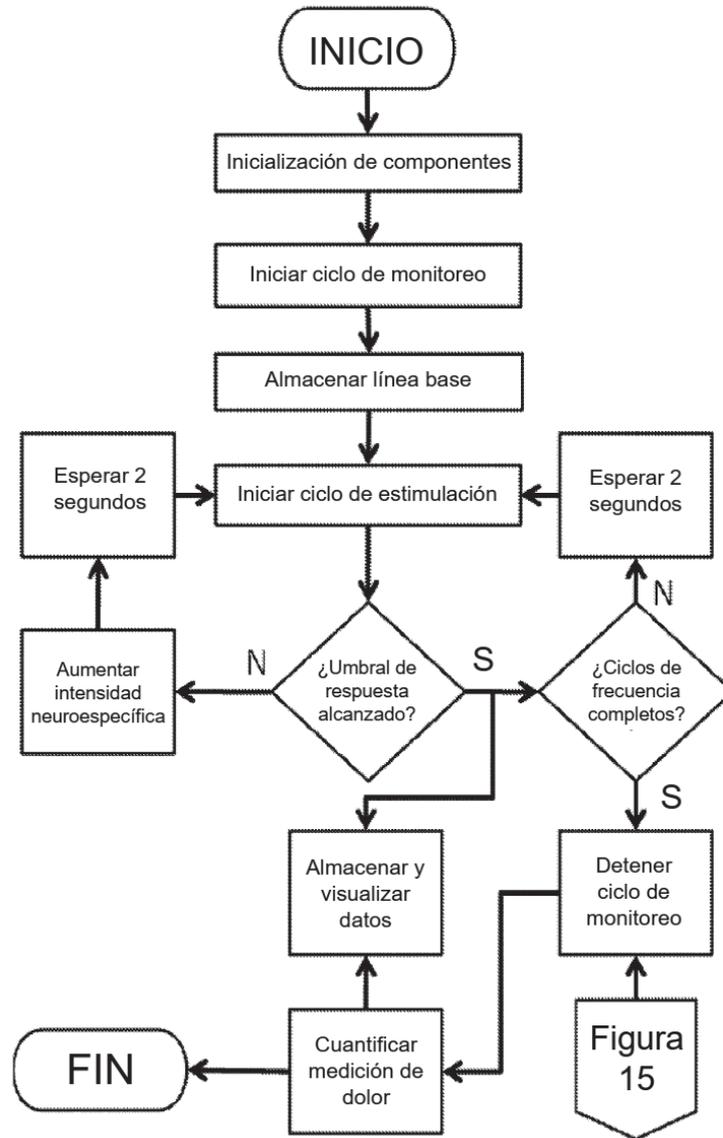
**FIGURA 11A**



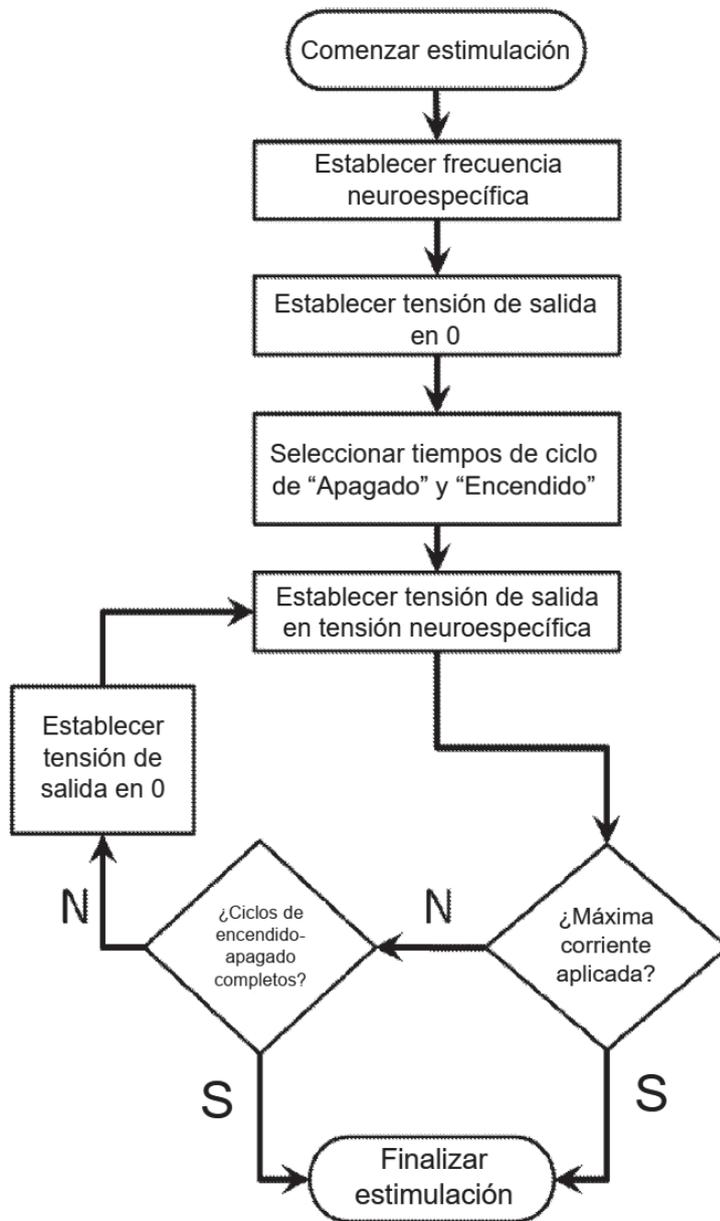
**FIGURA 11B**



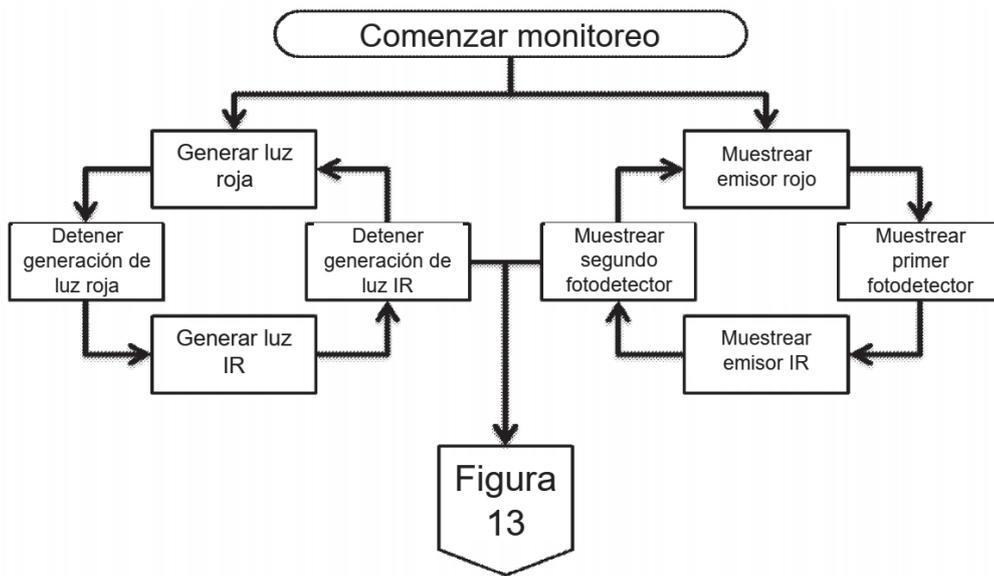
**FIGURA 12**



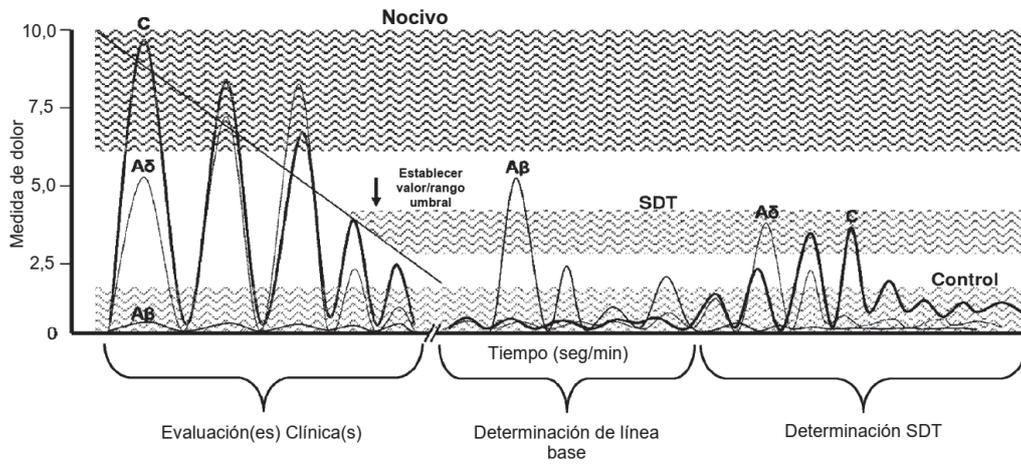
**FIGURA 13**



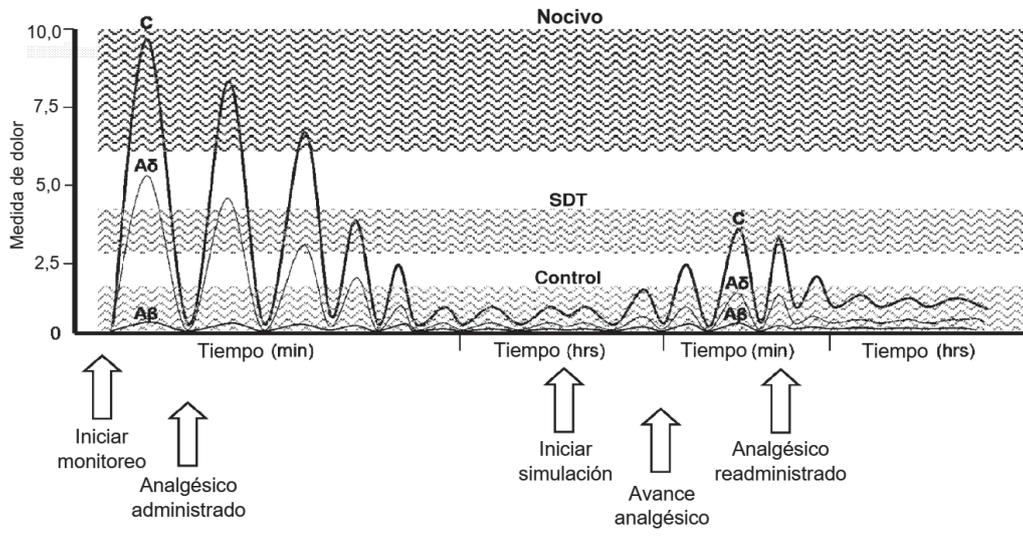
**FIGURA 14**



**FIGURA 15**



**FIGURA 16**



**FIGURA 17**