

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN FISIOTERAPIA



UNIVERSITAS
Miguel Hernández

**CAMBIOS EN LA NEUROPLASTICIDAD DEL SISTEMA
SOMATOSENSORIAL TRAS NEUROMODULACION PERCUTANEA**

AUTOR: Iván Ruiz Del Portal Fernández

Nº EXPEDIENTE: 2180

TUTOR: Juana Gallar Martínez

COTUTOR: Enrique Velasco Serna

DEPARTAMENTO Y ÁREA: Departamento de Fisiología

CURSO ACADÉMICO: 2019-2020

ÍNDICE

1.- RESUMEN	3
1.- ABSTRACT	4
2.- INTRODUCCIÓN	5
2.1 Hipótesis del trabajo	7
2.2 Objetivos	7
3.- MATERIAL Y MÉTODO	8
3.1 Diseño	8
3.2 Sujetos	8
3.3 Procedimiento y desarrollo de mediciones e intervención	9
3.4 Análisis estadístico	13
4.- RESULTADOS	14
4.1 Variables relacionadas con la percepción sensorial	14
4.2 Fuerza y reclutamiento motor	14
4.3 Test de Neurodinámica	14
4.4 Correlación intensidad-resistencia	15
5.- DISCUSIÓN	16
6.- CONCLUSIÓN	18
7.- ANEXOS	19
8.- BIBLIOGRAFÍA	32

1.- RESUMEN

1.1 Introducción

Se ha realizado un estudio piloto experimental de intervención clínica aleatorizada a triple ciego de medidas repetidas sobre sujetos sanos.

Se pretende esclarecer los efectos fisiológicos de la neuromodulación percutánea ecoguiada para interpretar sus resultados clínicos y concretar sus posibilidades de aplicación.

1.2 Material y método

Se evaluó el efecto de tres protocolos de estimulación antes del tratamiento, justo después, y pasadas 24 horas separados al menos 2 semanas entre sí.

Para medir el impacto en el sistema motor y sensorial de dicha técnica evaluamos en diferentes territorios inervados por el mediano: sensibilidad táctil y al dolor punzante, umbral de dolor a la presión, reclutamiento de unidades motoras, fuerza máxima y fásica, umbral eléctrico de sensibilidad, dolor y contracción.

Los tres protocolos que se utilizaron fueron: aguja sin corriente, alta frecuencia (AF-BI) y baja frecuencia (BF-AI).

1.3 Resultados

Todos los protocolos generan cambios en las variables relacionadas con la percepción sensorial. Estos cambios son especialmente significativos en BF-AI, generando una disminución del umbral mecánico y de sensación de molestia evocada tras realizar el protocolo y a las 24 horas ($p < 0,01$).

La fuerza máxima y fásica se ven reducidas en el placebo y en AF-BI hasta 24 horas después ($p < 0,05$). Dicho efecto es prevenido por la estimulación BF-AI ($p > 0,1$).

1.4 Conclusiones

La Neuromodulación percutánea ecoguiada permite inducir plasticidad a corto y largo plazo (al menos 24h) en el sistema somatosensorial siendo dependiente de los parámetros de tratamiento utilizados.

1.5 Palabras clave

Neuroplasticidad, neuromodulación percutánea, sistema somatosensorial, dolor, sistema motor.

1.- ABSTRACT

1.1 Introduction

A pilot experimental study of randomized, triple-blind, repeated measures clinical intervention in healthy subjects has been performed.

The aim is to clarify the physiological effects of Ecoguided percutaneous neuromodulation to interpret their clinical results and specify their application possibilities.

1.2 Material and method

The effect of three stimulation protocols was evaluated before treatment, just after, and after 24 hours separated at least 2 weeks apart.

To measure the impact on the motor and sensory systems of this technique we evaluated in different territories innervated by the median nerve: tactile sensitivity and pinprick pain, pressure pain threshold, electrical sensitivity and painful thresholds, motor unit recruitment, maximum force and phasic and electrical threshold of sensitivity, pain and contraction.

The three protocols that were used were: needle without current, high frequency (HF-LI) and low frequency (LF-HI).

1.3 Results

All the protocols generate changes in the variables related to sensory perception. These changes are especially significant in BF-AI, generating a decrease in the mechanical threshold and a feeling of discomfort evoked after performing the protocol and at 24 hours ($p < 0.01$).

The maximum and phasic force is significantly reduced in the placebo and AF-BI protocols up to 24 hours later ($p < 0,05$). This effect is prevented by BF-AI stimulation ($p < 0.1$).

1.4 Conclusions

Ecoguided percutaneous neuromodulation allows to induce plasticity in the short and long term (at least 24h) in the somatosensory system being dependent on the treatment parameters used.

1.5 Keywords

Neuroplasticity, percutaneous neuromodulation, somatosensory system, pain, motor system.

2.- INTRODUCCIÓN

Por lo general, el dolor se denomina “crónico” cuando presenta una evolución de 6 meses (Russo y Brose, 1998). En la actualidad, existe un profundo interés en la cronicidad del dolor y en los factores que la propician, como por ejemplo, los factores psicológicos y sociales (Kendall, 1999).

Los datos disponibles parecen sugerir que el dolor crónico podría deberse no solo a los cambios inflamatorios locales tras una lesión aguda sino a mecanismos más complejos de plasticidad neural en los circuitos del sistema nervioso encargados de su procesamiento y discriminación. (Woolf C. J., 2011; Treede R. D., 2016).

Las conexiones neuronales de nuestro sistema nervioso central están en continuo cambio y las neuronas no solamente tienen la capacidad de transmitir y procesar información, sino que también pueden almacenar información durante periodos de tiempos prolongados a través de cambios dependientes del uso en la fuerza sináptica. Hay estudios que sugieren que estos mismos mecanismos de plasticidad se producen en las vías del dolor y que constituyen la base neurofisiológica de una parte de la sintomatología asociada al dolor crónico, como la hiperalgesia, la alodinia y las alteraciones de la analgesia endógena.

El descubrimiento de la plasticidad sináptica a largo plazo en los sistemas nociceptivos ofrece una explicación relativamente simple y directa a una serie de fenómenos clínicamente relevantes (Sandkühler J., 2000).

Las fibras aferentes de alto umbral (fibras C, y A-delta) transmiten la información de los estímulos nocivos codificada por los nociceptores periféricos y terminan principalmente en el asta dorsal superficial (I/II) de la médula espinal. Conocer estos circuitos permite entender mejor el dolor, por ejemplo: los mecanorreceptores de bajo umbral, cuyas fibras son principalmente tipo A-beta, forman circuitos inhibitorios locales en la medula que pueden modular la transmisión nociceptiva de la médula espinal y podrían ser muy importantes para la analgesia producida por la estimulación de las fibras A-beta (Dubuisson D. 1989).

Algunos trabajos (Schaible H.-G., 2006; Klein T. y cols., 2004; Randic M. y cols., 1993; Sdrulla A.D. y cols., 2015), describen plasticidad sináptica en forma de potenciación y/o depresión en el asta dorsal superficial inducida por estimulación de la neurona periférica.

La potenciación a largo plazo (LTP) y la depresión a largo plazo (LTD) son cambios duraderos de la actividad sináptica (Randic y cols., 1993; Rygh y cols., 1999). La LTP se puede obtener con una corta latencia después de la aplicación de un tren de alta frecuencia de estímulos eléctricos supraumbral. Sin embargo, la LTD también se puede provocar con un estímulo natural, pero con un curso de tiempo más lento (Rygh y cols., 1999), es decir, estimulaciones de alta frecuencia y/o intensidad en trenes habitualmente producen potenciación, mientras que estimulaciones constantes durante largos periodos de tiempo producen depresión.

La neuromodulación percutánea ecoguiada, la cual es una técnica fisioterapéutica y anestesiológica que consiste en la introducción de agujas esterilizadas, no biseladas, sólidas y de punta roma, como las utilizadas en acupuntura o punción seca adyacente al nervio periférico. Este proceso se lleva a cabo de manera ecoguiada con el fin de ser precisos y minimizar los efectos adversos durante el proceso de introducción y posterior tratamiento. A continuación, se conecta la aguja a un dispositivo eléctrico generador de corrientes, ajustable en frecuencia, ancho de pulso e intensidad para obtener el efecto de la corriente eléctrica de manera más selectiva y eficaz, con el objetivo de inducir cambios en el procesamiento del dolor llevado a cabo en el sistema nervioso periférico y central (Wilson R. D. y cols 2014; Chae J. y cols., 2013).

Los puntos a favor de la aplicación percutánea de la corriente respecto a la transcutánea son; reducir la impedancia o resistividad de los tejidos, sobre todo los más superficiales y conseguir una mayor especificidad del flujo eléctrico en la zona de aplicación. Por otro lado, permite la estimulación de nervios periféricos en puntos distantes a las zonas sensibilizadas por el dolor permitiendo abordarlas sin causar más daño en zonas ya susceptibles a la hiperalgesia o alodinia.

En cuanto a los parámetros de estimulación empleados en la técnica, está demostrado que un intervalo de baja frecuencia tiene un efecto positivo sobre la activación del sistema endógeno analgésico y el sistema neuromuscular (Somers D. L. y cols 2009). Actualmente no existe un consenso claro, pero se han establecido una serie de parámetros derivados de la experiencia clínica. En nervios mixtos, las frecuencias por encima de 10 Hz suelen producir contracciones tetanizantes que generan percepción de dolor o de “rampa” al paciente, por lo que se utilizan preferentemente las frecuencias bajas. En nervios cutáneos sensoriales, las frecuencias entre 80-120 Hz parecen tener un efecto positivo no doloroso, por lo que se utilizan un barrido de frecuencias como tratamiento de elección.

En la ejecución de la técnica de la neuromodulación percutánea a nivel clínico, se ha observado que la estimulación de alta intensidad suele generar una sensación de picor o de molestia leve, que podría estar relacionada con la activación de las fibras nociceptivas y del prurito (mayormente fibras C) que posteriormente producirán la activación del sistema endógeno analgésico (tanto medular como descendente del tronco encefálico). Por otro lado, al utilizar una intensidad menor se obtiene como resultado una sensación de hormigueo agradable (presumiblemente debido a la activación de fibras no nociceptivas de calibre A-beta).

Dado que dichos protocolos de uso común se basan en evidencia principalmente empírica, es de interés tratar de analizar los mecanismos fisiológicos en los que se basa la efectividad de la técnica. La bibliografía previamente citada sugiere que una parte de sus efectos podría deberse en la inducción de plasticidad sináptica en el sistema somatosensorial. Comprobar dicha propuesta permitiría trasladar la abundante bibliografía referente a la plasticidad inducida que existe en el campo de la neurofisiología al mundo clínico de la fisioterapia, más específicamente a la parametrización y dosificación de los protocolos de tratamiento en neuromodulación percutánea.

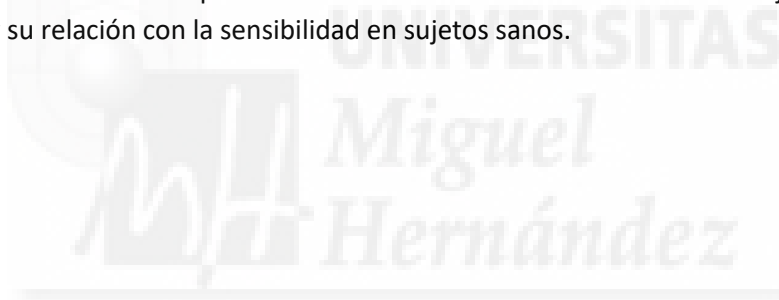
2.1 Hipótesis del trabajo

En el estudio piloto se propone que la neuromodulación percutánea ecoguiada es una herramienta eficaz para inducir plasticidad de forma selectiva en vías táctil y dolorosa del sistema somatosensorial. Dicha plasticidad tendría consecuencias observables en variables cuantitativas sensoriales y motoras de relevancia para la funcionalidad del sujeto intervenido.

2.2 Objetivos

El objetivo principal de este estudio es evaluar y esclarecer los efectos fisiológicos sobre la fuerza, el reclutamiento motor y la sensibilidad táctil y dolorosa de la neuromodulación percutánea ecoguiada bajo estos enfoques de tratamiento (potenciación sináptica de la inhibición sobre la vía del dolor vs depresión sináptica directa de la vía del dolor) en sujetos sanos, para determinar si efectivamente permiten alterar el procesamiento nociceptivo del circuito.

Como objetivos secundarios tenemos: establecer la seguridad de la neuromodulación percutánea ecoguiada de cara a posteriores aplicaciones en condiciones patológicas y, por otro lado, describir los cambios producidos en la resistencia eléctrica del tejido durante el tratamiento y su relación con la sensibilidad en sujetos sanos.



3.- MATERIAL Y MÉTODO

3.1 Diseño

Se trata de un estudio experimental de intervención clínica aleatorizada a triple ciego de medidas repetidas sobre sujetos sanos. Todos los sujetos pasaron, de forma aleatoria, por los tres grupos: intervención 1 (GI 1), intervención 2 (GI 2) y control (GC). De esta manera, aleatorizaremos el orden de intervenciones de cada sujeto, para comparar los efectos inducidos por cada intervención de manera intrasujeto.

Además, el miembro superior donde se aplicó la intervención fue aleatorizado también, y todas las intervenciones se realizaron en dicho brazo para ese sujeto. La única persona que conocía la asignación era el encargado de programar los parámetros de estimulación eléctrica, quien no intervino en ninguna de las otras fases de la investigación para evitar posibles sesgos.

Al tratarse de sujetos sanos, la función de la intervención control o grupo control era evitar los efectos asociados al efecto placebo. Para ello, les realizamos una intervención lo más parecida a los dos grupos intervención.

3.2 Sujetos

El estudio se realizó con sujetos sanos, con una muestra constituida por jugadores/as amateurs de clubes locales de baloncesto de la provincia de Alicante, deportistas amateurs de las localidades de Novelda, Alicante y Elche, estudiantes del grado de Fisioterapia y Fisioterapeutas de la provincia de Alicante, todos ellos con un rango de edad de entre 18 y 45 años. Todos los sujetos formaron parte de los 3 grupos y rotaron por ellos en un orden temporal aleatorizado: grupo control (GC), grupo intervención 1 (GI 1) y grupo intervención 2 (GI 2).

Previamente, todos los sujetos fueron informados sobre el estudio y se les proporcionó el consentimiento informado (anexo 1) donde tenían toda la información necesaria. Además, se les presentó un cuestionario para la recogida de datos demográficos (anexo 2).

Respecto a los criterios de selección, se requería cumplimentar el consentimiento informado, cumplir con los criterios de inclusión y evitar los de exclusión (anexo 3).

Por último, los criterios para la retirada del estudio de los sujetos eran; que el sujeto enferme o necesite medicación incompatible con el estudio, la retirada del consentimiento informado voluntariamente, cualquier contratiempo en el ámbito profesional que impida la asistencia a las sesiones de intervención, el incumplimiento de los criterios de inclusión o exclusión antes y/o durante la participación en el estudio.

3.3 Procedimiento y desarrollo de mediciones e intervención

En primer lugar, nos aseguramos de que los sujetos cumplieran todos los criterios para poder participar en el estudio.

En segundo lugar, previo a las mediciones e intervención, los sujetos fueron informados sobre el estudio, se les entregó un consentimiento informado con los datos para que lo rellenasen y se les pasó un cuestionario demográfico para la recogida de datos.

Las mediciones a continuación descritas se realizaron justo antes de la intervención, inmediatamente después y pasadas 24 horas.

3.3.1 Umbral de detección mecánica con los filamentos de Von Frey.

Comenzamos con las variables táctiles y dolorosas medidas mediante filamentos de Von Frey y un algómetro. SE evaluaron sobre el pulpejo del 2º y 3ºer dedo, eminencia tenar y canal del mediano a la altura de la muñeca. El sujeto permaneció con los ojos cerrados para que no pudiera ver cuándo cuando se le aplica el estímulo y así evitar el sesgo de la medición.

Durante las mediciones los sujetos permanecieron sentados en una posición cómoda con el brazo apoyado y relajado en una toalla sobre la mesa.

Las variables medidas fueron el umbral de sensibilidad al tacto entre 0,008 g y 300 g (Fruhstorfer y cols., 2001; Von Frey, 1896). Se empezó testando con los filamentos más ligeros y progresivamente se avanzó en busca del mínimo necesario para producir una sensación positiva. De esta forma testamos la sensibilidad fina.

Se realizaron 5 estímulos por zona, separados por un segundo de intervalo, aumentando la presión de forma uniforme hasta que el filamento se doblaba. Se toma como positivo cuando el sujeto nos indica que ha sentido correctamente 3 de los 5 estímulos. Siempre que tenemos duda ante el resultado, se repite la medición de nuevo, extrayendo la media de ambas medidas (Chaplan S.R. y cols., 1994).

3.3.2 Umbral e intensidad relativa de dolor mecánico de pinchazo con los filamentos de Von Frey.

Para esta medición utilizamos el mismo protocolo de medición que hemos descrito anteriormente para la detección mecánica, es decir, mismas zonas y forma de evaluar.

Sin embargo, ahora el sujeto debe avisarnos cuando note la mínima sensación de molestia ante el pinchazo producido por el filamento romo del Von Frey.

Además del umbral, se utilizó uno de los filamentos más grande (180gr) para inducir dolor en forma de pinchazo y se pidió al sujeto que evaluase la intensidad del dolor del 1 al 10.

3.3.3 Umbral de dolor a la presión.

Se realizó mediante un algómetro de presión (Baseline Dolorimeter, 25 pound gauge (2.27 kg) #12-1442) validado (Ylinen J., 2007). De esta forma medimos el umbral de la percepción dolorosa a la presión en los puntos nombrados anteriormente en las mediciones con los filamentos de Von Frey.

Posicionamos el cabezal del algómetro de forma perpendicular a la piel y aumentamos la presión gradualmente en 1 kg/segundo hasta que el sujeto nos indicó verbalmente que notaba la mínima sensación de dolor. El peso máximo en Kg en este procedimiento se considera el umbral de dolor a presión (Rolke R. y cols., 2006).

Se realizaron 2 mediciones de cada punto de forma alterna entre puntos, de tal forma que no evaluamos una misma zona dos veces seguidas. Dejamos al menos 30 segundos de descanso entre la primera y la segunda medición (Kregel J. y cols., 2013) y nos quedamos con la media de las 2 mediciones de cada punto.

3.3.4 Fuerza máxima y fuerza fásica

Pasamos a explicar la medición de las variables de fuerza medidas con un dinamómetro de mano digital inalámbrico (K-Force KF-CEDTv1-FR Grip) y un electromiógrafo (mDurance; Shimmer3 EXG Unit).

Se evaluó la fuerza de agarre máxima y fuerza fásica del sujeto mediante un test de dinamometría de presión de la mano

Para ello el paciente ya no tiene los ojos tapados, se encuentra en bipedestación, con dos electrodos colocados en la cara palmar del antebrazo, donde el más craneal irá adyacente a la flexura del codo en la línea media y el más caudal en el segundo tercio del antebrazo. Por otro lado, colocamos dos electrodos más en la cara dorsal del antebrazo, donde el más craneal irá en la zona de la musculatura epitrocleea cercana a la epitrocleea, y el más caudal en el segundo tercio distal del antebrazo. Una toalla entre el cuerpo y el brazo con el codo flexionado a 90° y dinamómetro en mano.

Desde esta posición pedimos al paciente que realice una prensión máxima voluntaria con la mano sobre el dinamómetro durante 5 segundos. Realiza 3 repeticiones con descanso entre ellas de 30 segundos. Se tomó el promedio de los tres esfuerzos de fuerza máxima (RaviChandran N. y cols., 2020) y para la fuerza fásica se obtuvo el primer pico de fuerza antes de que la tendencia de crecimiento de la fuerza cambiase de un patrón exponencial a uno lineal.

3.3.5 Electromiografía

Esta medición la hicimos de forma conjunta a la anteriormente descrita, con el electromiógrafo.

Medimos la capacidad de reclutamiento de unidades motoras de forma sincronizada para generar una contracción muscular durante el test descrito anteriormente. Tras la adquisición, la señal bruta de EMG se procesó de forma automática con el software del aparato.

3.3.6 Tensión neural

El sujeto en decúbito supino sobre una camilla, cabeza neutra, se le realizaron tres test de tensión neural sobre el mediano, donde los puntos de tensión serán el hombro, el codo y la muñeca homolateral.

Nos quedamos con la media de estas tres mediciones, siendo nuestra referencia el rango articular del codo en flexo-extensión, el cual obtendremos con un goniómetro manual. (Shacklock, 2007).

3.3.7 Excitabilidad de la vía y sensibilidad al estímulo eléctrico

Durante esta medición y la intervención, los sujetos se encuentran en una posición en decúbito lateral, con el brazo a testar en flexión y abducción apoyado en una toalla sobre la camilla.

Se programó una estimulación continua con una baja frecuencia de 2 Hz a 100uA de intensidad como estímulo test. La intensidad se incrementó progresivamente hasta que el sujeto nos avisó de que era capaz de percibir el estímulo (umbral de detección a la estimulación directa del nervio), nos volvía a avisar cuando dicha estimulación fue mínimamente molesta (umbral doloroso a la estimulación directa del nervio) y por último nos avisó cuando notó una contracción muscular (umbral de contracción muscular a la estimulación directa del nervio). Después, se repitió la evaluación a 100 Hz.

De esta forma, medimos la excitabilidad de la vía con el mismo estímulo con el que se realizó la intervención, anotando la intensidad y la resistencia del tejido de cada uno de los momentos en los que el sujeto debía avisarnos.

3.3.8 Protocolo de estimulación

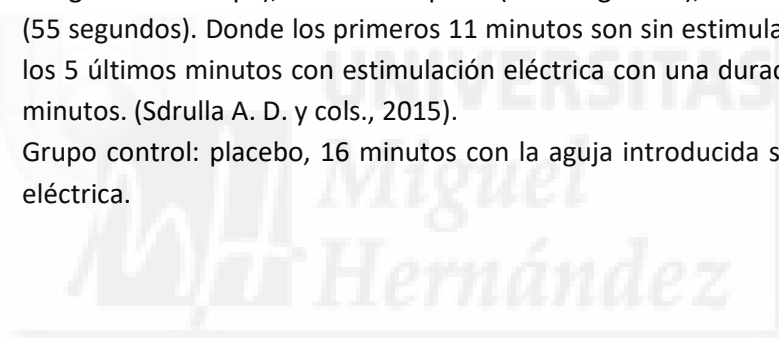
La técnica que realizamos es conocida como neuromodulación percutánea, una intervención de estimulación nerviosa periférica mínimamente invasiva, la cual consiste en la introducción de una aguja de punción seca, sólida, con punta roma y cónica de aleación hipoalérgica de acero quirúrgico, con unas dimensiones de 0.16 x 25 mm (Domingo A y cols., 2013).

La zona en la que se realizó la punción es en la cara medial del brazo a intervenir, concretamente en la zona adyacente al nervio mediano. Nos ubicamos en el tramo donde dicho nervio quede accesible a la aguja sin riesgo de poder dañar otras estructuras como arterias, venas, otros nervios y el mínimo número de músculos. Para cerrar el circuito eléctrico, utilizamos un electrodo adhesivo de amplia superficie ubicado en la cara externa del brazo a dos dedos del acromion.

Seguidamente, estimulamos la aguja con una pinza de cocodrilo conectada a un estimulador eléctrico con unos parámetros preestablecidos, los cuales dependerán de las fibras que queramos activar y qué forma de plasticidad queramos inducir en ellas, siempre tratando de inhibir la vía nociceptiva.

La intervención consta de dos fases, siendo la primera común a los tres grupos y la segunda diferente entre ellos.

- Fase 1: en primer lugar, con el ecógrafo visualizamos el nervio mediano en su recorrido por la cara medial del brazo a intervenir, y seguidamente introducimos una aguja de punción seca 0.16 x 25 mm adyacente al nervio.
A continuación, con el aparato apagado conectamos la pinza de cocodrilo (polo negativo) a la aguja y un electrodo adhesivo (polo positivo). Esto lo realiza el mismo fisioterapeuta que tomó las medidas.
- Fase 2: consiste en aplicar uno de los protocolos de estimulación eléctrica con los parámetros establecidos para cada uno de los grupos. La fase 2 se realiza por otro terapeuta cuya función fue programar la intervención siendo la única persona con conocimiento de la asignación
 - Grupo intervención 1: Frecuencia (2 Hz), intensidad (con contracción muscular visible y mínimamente dolorosa hasta acomodación con subida consecutiva hasta mínimo dolor) y una duración total (16 minutos). (Klein T y cols., 2004).
 - Grupo intervención 2: Frecuencia (100 Hz), Tren de impulso (5 x 5 segundos más 1 segundo de rampa), anchura del pulso (2 milisegundos), intervalo entre trenes (55 segundos). Donde los primeros 11 minutos son sin estimulación eléctrica y los 5 últimos minutos con estimulación eléctrica con una duración total de 16 minutos. (Sdrulla A. D. y cols., 2015).
 - Grupo control: placebo, 16 minutos con la aguja introducida sin estimulación eléctrica.



3.4 Análisis estadístico

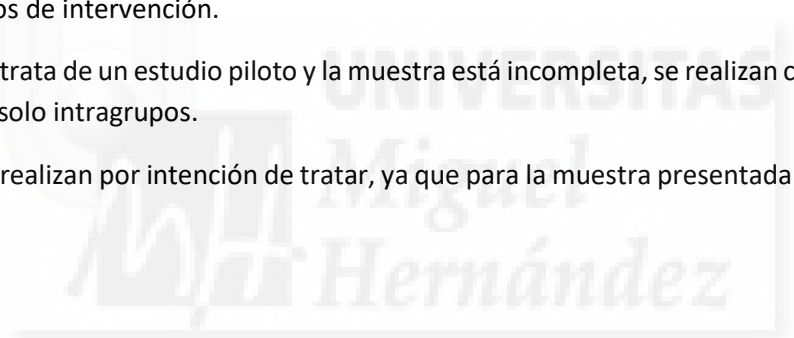
Para reducir la variabilidad inter-sujeto en las distintas variables a valorar, especialmente las variables subjetivas de percepción de dolor, se apuesta por un estudio de medidas repetidas en el que todos los sujetos pasen por todos los tratamientos con al menos 2 semanas de diferencia, tiempo suficiente para evitar una superposición de efectos entre ellas siguiendo un orden aleatorio.

Por tanto, y dado que existen tres tratamientos, se utiliza un modelo de análisis de la varianza para medidas repetidas (ANOVA de medidas repetidas) o, en el caso de la no normalidad de los datos, el test no-paramétrico de Friedmann.

De resultar este primer test significativo, como análisis post-hoc para diferencias pareadas entre los distintos momentos en el tiempo se utiliza la corrección de Bonferroni sobre una prueba T para muestras emparejadas o sobre el test de rangos de Wilcoxon en caso de la no normalidad. Se realiza de forma secundaria un análisis de correlación entre las distintas variables utilizando modelos de regresión lineal de Pearson, para tratar de hallar pares de variables que cambien de forma conjunta en respuesta al tratamiento o predictores a priori del efecto de dicho tratamiento, que puedan ayudar a cribar en la clínica a pacientes susceptibles de recibir cada uno de los tipos de intervención.

Puesto que se trata de un estudio piloto y la muestra está incompleta, se realizan comparaciones entre grupos, solo intragrupos.

Los análisis se realizan por intención de tratar, ya que para la muestra presentada se produjeron 0 dropouts.



4.- RESULTADOS

4.1 Variables relacionadas con la percepción sensorial

Tras realizar cualquiera de los protocolos se generan cambios en el umbral de detección mecánico (*grafico 1. Umbral detección mecánica en gramos con Filamentos de Von Frey*). El protocolo **placebo** apenas genera un cambio no significativo pasadas 24 horas, en cambio, el protocolo con corriente **AF-BI** genera un aumento significativo en el umbral de detección para estímulo mecánico medido con Von Frey tanto en post inmediato como 24 horas después ($p < 0,05$), y el protocolo con corrientes **BF-AI** genera una disminución no significativa en el umbral de detección para estímulo mecánico medido con Von Frey tanto en post como a las 24 horas.

También podemos observar que todos los protocolos generan cambios en la intensidad de la percepción dolorosa al pinchazo (*grafica 2. Sensación de molestia evocada en escala NSR con filamento Von Frey*). El protocolo **placebo** genera un aumento significativo tanto en post como a las 24 horas ($p < 0,01$), sin embargo, los protocolos **AF-BI** y **BF-AI** la disminuyeron tanto en post como a las 24 horas, especialmente significativo en **BF-AI** ($p < 0,01$).

4.2 Fuerza y reclutamiento motor

La fuerza máxima (*grafica 3. Fuerza máxima en Kg con dinamómetro*) tiende a disminuir en todos los protocolos tanto en post como pasadas 24 horas, esta reducción solo fue significativa en **AF-BI** a las 24 horas ($p < 0,1$).

Con la fuerza fásica (*grafica 4. Fuerza fásica en Kg con dinamómetro*) ocurre lo mismo que con la fuerza máxima, disminuye en todos los protocolos. Este decremento es especialmente significativo en el **placebo** y **AF-BI** a las 24 horas ($p < 0,05$). En cambio, el **BF-AI** genera una disminución mínima de la fuerza fásica no significativa ($P > 0,05$).

Respecto al reclutamiento motor de extensores (*gráfica 5. Ratio electromecánico de extensores en uV/kg con EMG y dinamómetro*) el protocolo **BF-AI** genera una disminución del ratio electromecánico (número de unidades motoras necesarias para generar una fuerza) pasadas 24 horas ($p < 0,1$). Sin embargo, en el reclutamiento motor de flexores (*gráfica 6. Ratio electromecánico de flexores en uV/kg con EMG y dinamómetro*) no observamos ningún cambio significativo.

4.3 Test de Neurodinámica

Todos los protocolos aumentan el ROM del test para nervio mediano (*grafica 7. Test de Neurodinámica para nervio mediano en grados con goniómetro*) tanto post como pasadas 24 horas. Este cambio es una tendencia para **BF-AI**, y significativo para **placebo** y **AF-BI** ($p < 0,1$) y ($p < 0,05$) respectivamente.

4.4 Correlación intensidad-resistencia

Observamos como la resistencia al paso de la corriente eléctrica esta inversamente relacionada con la intensidad de estimulación ($p < 0.05$; *grafica 8, 9 y 10. Correlación de intensidad-resistencia en μA -Ohm de sensación, dolor y contracción*). Esto significa que los sujetos que presentaban menor resistencia eléctrica al paso de la corriente necesitaban intensidades mayores de estimulación para empezar a percibir cualquiera de las sensaciones evaluadas: sensibilidad, dolor y contracción.



5.- DISCUSIÓN

En el presente estudio, los resultados revelan cambios significativos en la sensibilidad táctil, dolorosa y en las variables motoras tras un protocolo de neuromodulación percutánea.

Los cambios en la intensidad de las percepciones ante estímulos evocadores de dolor son comunes a otras técnicas similares como la electroacupuntura (*Baeumler, P. I. y cols 2014*) en la que existe una reducción del dolor al pinchazo post tratamiento, al igual que en nuestro estudio el protocolo BF-AI disminuye el dolor en escala NSR a las 24 horas. Podríamos decir que intervenciones con corrientes eléctricas generan un mismo resultado de reducción de la sensibilidad dolorosa, quizá producido por la inhibición descendente de las fibras nociceptivas. (*Ossipov MH y cols 2014*)

Por otra parte, nuestro placebo es similar en principios de aplicación a la punción seca. Según el ensayo clínico de (*Dıraçoğlu, D. y cols 2012*) existe una disminución del dolor post punción en la escala EVA y la algometría en paciente con dolor miofascial en ATM, tras aplicar punción seca. En cambio, en nuestro estudio el protocolo produce un aumento del dolor evocado en escala NSR a las 24 horas. Por esto podemos decir que existe una diferencia de resultados observable. Esto puede ser debido a que nuestra intervención se produce adyacente a un tronco periférico generando un aumento de la sensibilidad táctil y dolorosa. También se debe tener en cuenta que nuestros sujetos estaban sanos mientras que los pacientes de ATM presentaban dolor basal susceptible de ser inhibido.

Además, respecto a la punción seca, en este meta-análisis de (*Mansfield Cody P.T y cols 2017*) no existe una mejoría de fuerza post punción. Sin embargo, en nuestro estudio la fuerza post disminuye en todos los protocolos, especialmente en *placebo* a las 24 horas ($p < 0,05$) que podría estar provocado por la posible inflamación generada próxima al nervio y el aumento de la percepción al dolor, a pesar de que más del 90% de los sujetos refería no tener dolor local postpunción.

Finalmente, como hemos visto en los resultados el protocolo BF-AI disminuye el dolor y la sensibilidad mecánica además de evitar efectos adversos en la fuerza derivados de la introducción de la aguja. También vemos como necesitamos una mayor intensidad para generar un mismo voltaje en el tejido cuando la resistencia es menor, probablemente porque al reducirse la resistencia del tejido la corriente se propaga en un campo mayor, y por tanto de menor densidad, disminuyendo la posibilidad de generar un potencial de acción en un punto concreto del trayecto nervioso.

Como limitaciones del estudio debemos nombrar el tamaño muestral reducido dado que este es un estudio piloto. Además, los días perdidos de mediciones por diferentes causas como lesión de uno de los compañeros y cuarentena por coronavirus.

Respecto a las mediciones, no hemos tenido gran dificultad ya que disponíamos de material y espacio suficiente. Además, teníamos todo muy regulado y estipulado desde un primer momento, ajustándonos estrictamente al protocolo experimental autorizado por el comité de ética. Cabe mencionar que al ser un estudio en población sana destinado a conocer la influencia de la técnica en el sistema somatomotor, sus resultados no deben extrapolarse de forma directa a sujetos patológicos.

A medida que realizábamos el estudio, tomábamos medidas y analizábamos los resultados nos surgieron diferentes preguntas las cuales podrían proponerse como futuras líneas de investigación. Por ejemplo: ¿cuánto tiempo dura esta inhibición del dolor y de la fuerza física, realizando una medición pasadas 48 horas?, ¿Cómo afectan estos protocolos a sujetos patológicos?, ¿introducir un G4 con corrientes mixtas de alta y baja frecuencia podría ofrecer mejores resultados? (*Ghoname E.S. y cols 1999*)



6.- CONCLUSIÓN

Gracias a los resultados obtenidos, podemos decir que *la Neuromodulación percutánea ecoguiada* permite inducir plasticidad a largo plazo (al menos, 24h) en el sistema somatosensorial.

También cabe señalar que la introducción de una aguja cerca de un nervio disminuye la fuerza máxima y fásica durante al menos 24h. este efecto es reducible si se aplica conjuntamente una estimulación de baja frecuencia y alta intensidad (BF-AI).

Por todo esto, nuestra recomendación clínica, de momento, sería el protocolo de tratamiento BF-AI en casos de dolor, ya que obtiene resultados beneficiosos en la disminución del dolor, afectando en menor medida la fuerza máxima de la musculatura inervada.



7.- ANEXOS

Anexo 1. Consentimiento informado

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE.

TÍTULO DEL ESTUDIO: Efecto de la Neuromodulación percutánea sobre la plasticidad en el sistema somatosensorial.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Patricia Beltrá López. Fisioterapeuta en FISADE (San Juan de Alicante, Alicante). Nº COFCV: 6563. Tel: 638594795; e-mail: beltralopezpatricia@gmail.com.

CENTROS: Francisco Ortega Rehabilitación Avanzada, S.L.

INTRODUCCIÓN.

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por un Comité Ético de Investigación de medicamentos, de acuerdo con la legislación vigente, Ley de Investigación Biomédica 14/2007.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA.

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su fisioterapeuta ni se produzca perjuicio alguno sobre usted.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.

La neuromodulación percutánea ecoguiada es una técnica que consiste en la introducción de agujas esterilizadas, no biseladas, sólidas y de punta roma, como las utilizadas en acupuntura o punción seca en la proximidad del nervio periférico.

Este proceso se lleva a cabo de manera ecoguiada con el fin de ser precisos y minimizar los efectos adversos durante el proceso de introducción y posterior tratamiento. A continuación, se conecta la aguja a un dispositivo eléctrico de corrientes TENS, ajustable en frecuencia, ancho de pulso e intensidad para obtener el efecto de la

corriente eléctrica de manera más selectiva y eficaz, seleccionando el nervio periférico según la sintomatología y la zona de inervación afectada presentada, con el objetivo de inducir cambios en el procesamiento del dolor llevado a cabo en el sistema nervioso periférico y central.

Los puntos a favor de la aplicación percutánea respecto a la transcutánea son reducir la impedancia o resistividad de los tejidos, sobre todo los más superficiales y conseguir una mayor especificidad del flujo eléctrico en la zona de aplicación. Por otro lado, la estimulación de nervios periféricos en puntos distales a las zonas sensibilizadas por el dolor permite abordarlas sin causar dolor en estas zonas ya susceptibles a la hiperalgesia o alodinia.

Este estudio espera reclutar unos 30 sujetos a lo largo de 4 meses. A todos los participantes se les realizarán 3 intervenciones diferentes distribuidas en el tiempo. Cada intervención estará espaciada en el tiempo al menos 2 semanas. Además, se les realizará una medición pre-intervención, otra inmediatamente después de la intervención y otra a las 24 horas de cada intervención realizada.

A usted se le invita a participar porque cumple con los requisitos de inclusión y no cumple ninguno de exclusión. Con este estudio pretendemos observar los efectos sobre la fuerza, la electromiografía y los umbrales de percepción táctiles y dolorosos de la neuromodulación percutánea ecoguiada en sujetos sanos, y establecer su seguridad de cara a posteriores aplicaciones clínicas.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO.

Usted no recibirá ninguna compensación económica por ello. Usted podría obtener algún beneficio respecto a los posibles efectos sobre la fuerza, la electromiografía y los umbrales de percepción táctiles y dolorosos por la aplicación de la neuromodulación percutánea. Sin embargo, es **posible que no obtenga ningún beneficio** para su salud por participar en este estudio. Este estudio pretende mejorar el conocimiento sobre la neuromodulación percutánea y precisar sus efectos en personas sanas, y así valorar su posterior tratamiento ante patologías.

Inconvenientes y riesgos: usted tendría que venir un total de 6 veces para la realización de medidas e intervenciones. Se le realizará un total de tres intervenciones.

Los riesgos adversos secundarios, con una duración máxima de alrededor de 24 horas, son los siguientes:

- o Edema, hematoma y dolor local leve: efecto colateral por la introducción de la aguja.
- o Posible sensación de hormigueo no doloroso en la zona intervenida, como resultado de la administración de la corriente eléctrica.

Dichos eventos, los cuales no requieren intervención médica ni farmacológica, se resuelven de forma espontánea y no causan discapacidad más allá de un leve disconfort.

Si los efectos adversos perduran más de 24 horas o fueran más intensos de lo esperado, se administrará crioterapia local. De forma sistemática, tras la intervención se aplicará una hemostasia, es decir, presión tolerable en la zona del pinchazo, para evitar el posible edema y hematoma local. Si hiciera falta, se tratarán los efectos adversos secundarios citados con terapias conservadoras, propias de la fisioterapia.

Además, podrían aparecer algunos efectos adversos secundarios de mayor gravedad, los cuales es muy improbable que sucedan, pero que debemos tener en cuenta para poder actuar y prevenir, tales como:

- Desmayo, temblor, sudoración: como respuesta vasovagal a la punción.
- Daño del paquete vasculonervioso: por una mala aplicación de la técnica. Para reducir la posibilidad de este tipo de evento, la investigadora que ejecuta la técnica ha sido formada en ella previamente a nivel de experto y la técnica se ejecutará de forma ecoguiada para evitar el paquete vasculonervioso. Dadas las dimensiones de la aguja que vamos a utilizar, y puesto que es de punta roma, este daño no sería de gravedad en el caso de producirse.

Si se diera la circunstancia de alguno de estos efectos adversos se trasladaría al sujeto afecto al centro médico más cercano con carácter inmediato para su adecuada atención sanitaria.

Por otro lado, a todos los sujetos se les proporcionará un número de teléfono y un correo electrónico donde se podrán poner en contacto con la responsable del proyecto e investigadora principal, ante cualquier duda o contratiempo.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y en el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo.

Los datos se recogerán en un fichero de investigación del centro y se tratarán única y exclusivamente en el marco de su participación en este estudio.

De acuerdo con lo que establece la legislación de protección de datos, usted puede ejercer los derechos de acceso, rectificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a la responsable del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo la investigadora del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

El acceso a su información personal quedará restringido a la investigadora/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Médica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de estos de acuerdo con la legislación vigente.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad.

COMPENSACIÓN ECONÓMICA.

Este estudio no contempla ninguna compensación económica.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE.

Cualquier nueva información referente a la neuromodulación percutánea y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, que se descubra durante su participación, le será comunicada por su terapeuta lo antes posible.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis de datos.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor y los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo la investigadora del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

El acceso a su información personal quedará restringido a la investigadora/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Médica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de estos de acuerdo con la legislación vigente.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad.

COMPENSACIÓN ECONÓMICA.

Este estudio no contempla ninguna compensación económica.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE.

Cualquier nueva información referente a la neuromodulación percutánea y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, que se descubra durante su participación, le será comunicada por su terapeuta lo antes posible.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis de datos.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor y los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

Tanto durante su participación en el estudio como cuando acabe su participación recibirá el mejor tratamiento disponible.

Hoja de Consentimiento de Participante.

Título del estudio: Efecto de la Neuromodulación percutánea sobre la plasticidad en el sistema somatosensorial. (Versión 2, 14/11/2019)

Yo, (nombre y apellidos del participante)

-
- He leído y comprendido la hoja de información que se me ha entregado sobre el estudio.
 - He podido hacer preguntas sobre el estudio.
 - He recibido suficiente información sobre el estudio.
 - He hablado con:
.....
 - Conozco y asumo los riesgos y/o secuelas que pudieran derivarse de mi participación.
 - Comprendo que puedo retirarme del estudio:
 - o Cuando quiera.
 - o Sin tener que dar explicaciones.
 - o Sin que esto repercuta en mis cuidados fisioterápicos.
 - De conformidad con lo que establece la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, y del Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo, declaro haber sido informado de la existencia de un fichero o tratamiento de datos de carácter personal, de la finalidad de la recogida de éstos y de los destinatarios de la información
 - Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del participante

Firma del investigador

Fecha: ___/___/___

Fecha: ___/___/___

Revocación del consentimiento:

D./D^a, con DNI:.....

REVOCO el consentimiento anteriormente dado para la realización de este procedimiento por voluntad propia, y asumo las consecuencias derivadas de ello.

Firma del paciente

Fecha ___/___/___



Anexo 2. Cuestionario demográfico

CUESTIONARIO DEMOGRÁFICO.

Nombre y apellidos (código):

Edad:

Sexo:

Localidad:

Profesión:

Antecedentes patología:

Dominancia de la mano (diestro/zurdo):

Deporte (¿Desde cuándo?)

Hábitos tóxicos (fumar, etcétera):

Fármacos:

¿Alguna experiencia previa con Neuromodulación/punción seca/EPI? ¿Cuál?

¿Dolor en miembro superior?

¿Dolor generalizado?

¿Hiperqueratosis manos? (Callos) ¿En qué zona?

Criterios de inclusión (marque con una X):

- Mayor de 18 años.
- Deportista amateur.
- Estar sano.

Criterios de exclusión (marque con una X):

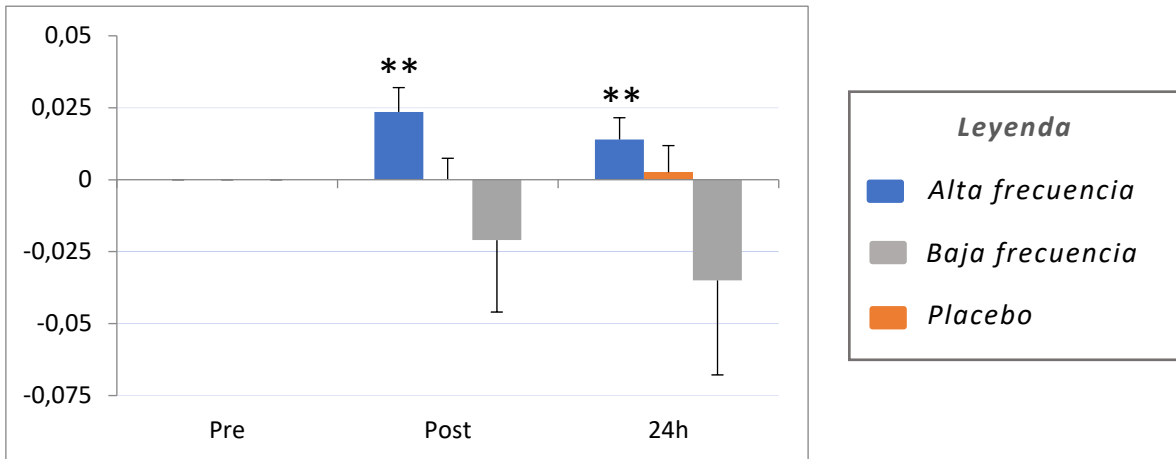
- ¿Ha padecido o padece alguna patología dolorosa de miembro superior en los últimos 30 días?
- ¿Padece alguna enfermedad que contraindique la estimulación eléctrica y/o la punción, con las características de nuestro estudio, como dificultades de coagulación, alergias, etcétera?
- ¿Padece alguna enfermedad como diabetes, cáncer, neurológicas, depresión, fibromialgia, etcétera?
- ¿Consume algún fármaco una semana antes y/o durante el estudio: antiagregantes, anticoagulantes, antidepresivos, antiepilépticos, neuropentín, ¿pregabalina?
- ¿Ha consumido AINES 48 horas antes de la primera medición y/o durante el estudio?
- ¿Ha consumido opioides una semana antes a la primera medición y/o durante el estudio?
- ¿Padece miedo a las agujas?
- ¿Realiza deporte a nivel profesional?
- ¿Padece alguna patología o medicación susceptible de inducir inmunodepresión?
- ¿Está o cree estar embarazada?

Anexo 3. Criterios de inclusión y exclusión.

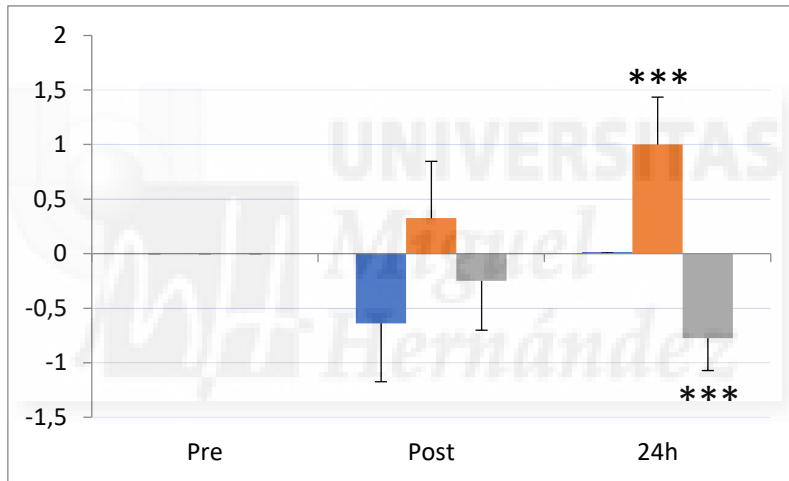
- Criterios de inclusión:
 - Mayores de 18 años.
 - Ser deportista amateur.
 - Estar sano

- Criterios de exclusión:
 - Padecer o haber padecido alguna patología dolorosa de miembro superior en los últimos 30 días.
 - Padecer alguna enfermedad que contraindique la estimulación eléctrica y/o la punción, con las características de nuestro estudio, como dificultades de coagulación, alergias, etcétera.
 - Padecer enfermedades como diabetes, cáncer, neurológicas, depresión, fibromialgia, etcétera.
 - Consumir fármacos una semana antes y/o durante el estudio: antiagregantes, anticoagulantes, antidepresivos, antiepilépticos, neuropentin, pregabalina.
 - Consumir AINES 48 horas antes de la primera medición y/o durante el estudio.
 - Consumir opioides una semana antes de la primera medición y/o durante el estudio.
 - Balenofobia (fobia a las agujas).
 - Realizar deporte a nivel profesional.
 - Patologías o medicación susceptible de inducir inmunodepresión.
 - Estar embarazada.

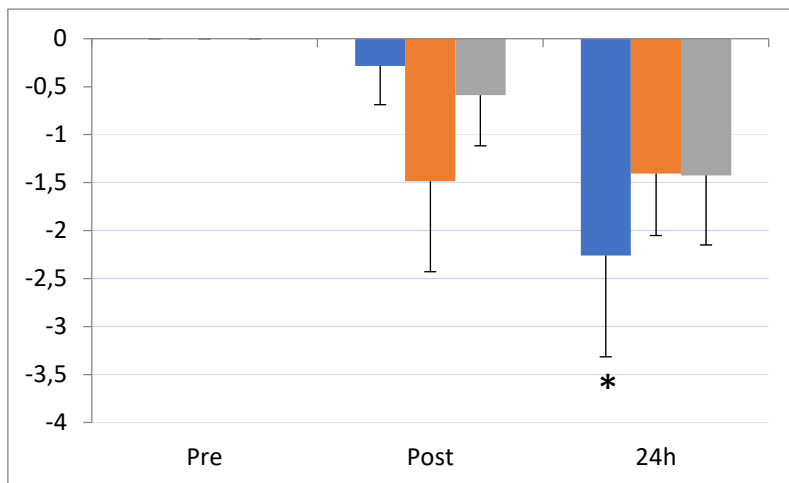
Grafica 1. Umbral detección mecánica en gramos con Filamentos de Von Frey



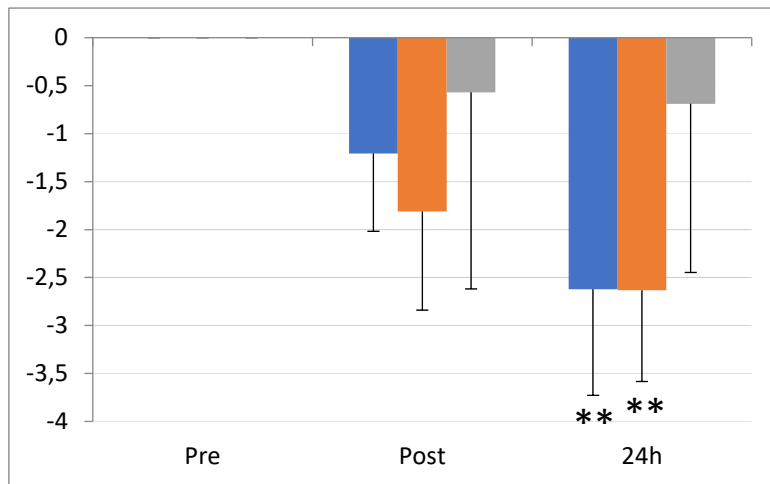
Grafica 2. Sensación de molestia evocada en escala NSR con Filamento Von Frey



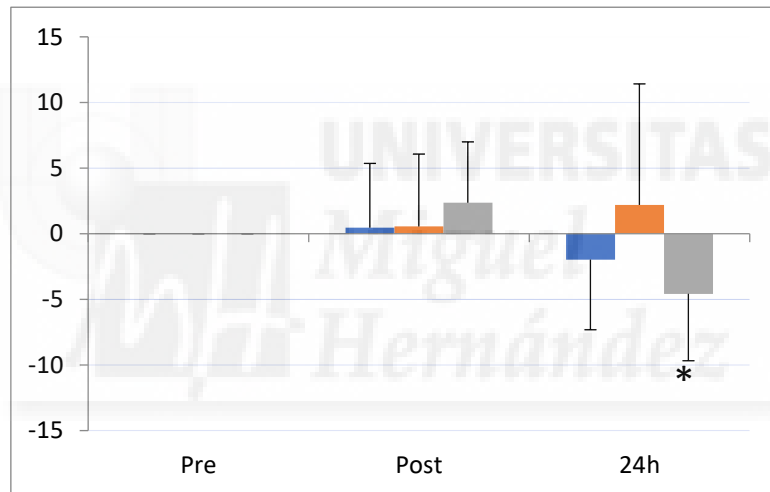
Grafica 3. Fuerza máxima en Kg con dinamómetro



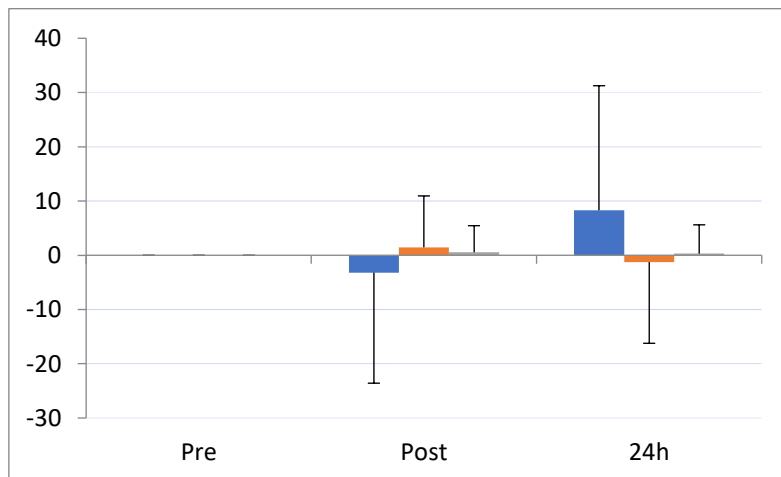
Grafica 4. Fuerza fásica en Kg con dinamómetro



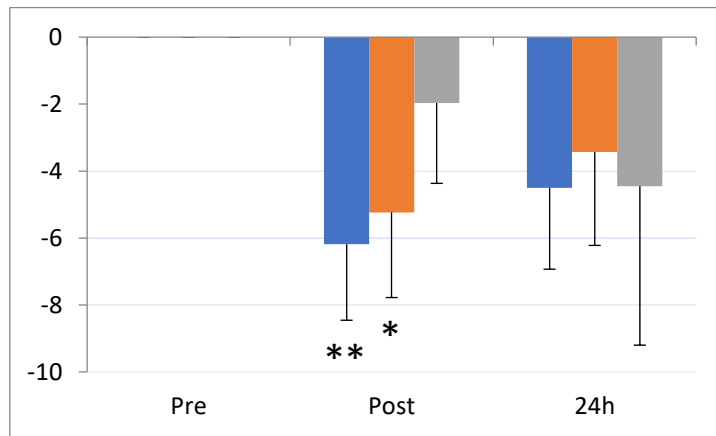
Grafica 5. Ratio electromecánico de flexores en uV/Kg con EMG y dinamómetro



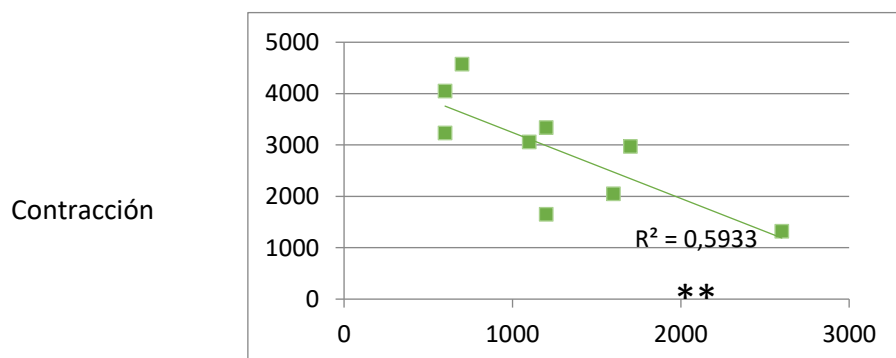
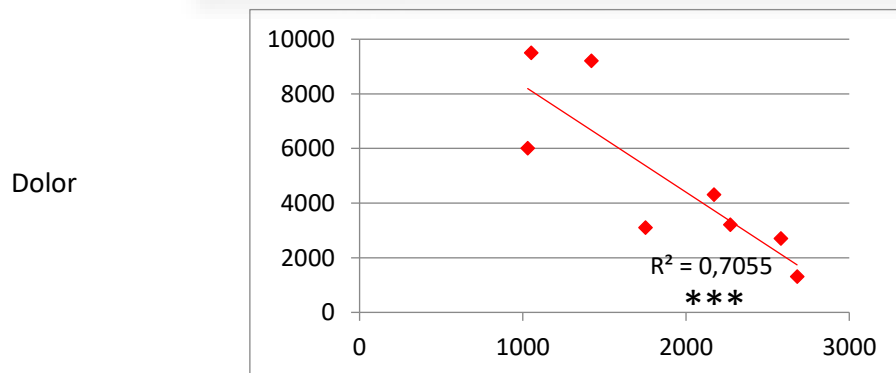
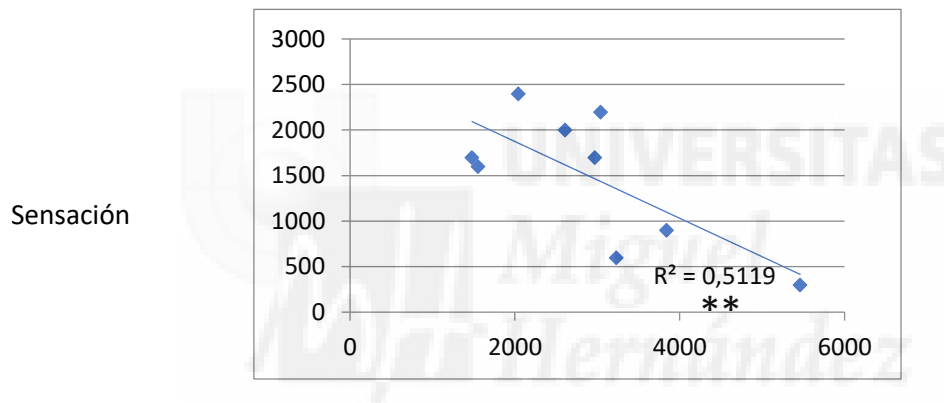
Grafica 6. Ratio electromecánico de extensores en uV/Kg con EMG y dinamómetro



Grafica 7. Test de Neurodinámica del nervio mediano en grados con goniómetro



Grafica 8, 9 y 10. correlación de intensidad-resistencia en uA-Ohm de sensación, dolor y contracción



8.- BIBLIOGRAFÍA

1. Russo CM¹, Brose WG. Chronic pain. *Annu Rev Med.* 1998;49:123-33.
2. Kendall NA¹. Psychosocial approaches to the prevention of chronic pain: the low back paradigm. *Baillieres Best Pract Res Clin Rheumatol.* 1999 Sep;13(3):545-54.
3. Woolf CJ¹. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain.* 2011 Mar;152(3 Suppl):S2-15.
4. Treede RD¹. Gain control mechanisms in the nociceptive system. *Pain.* 2016 Jun;157(6):1199-204.
5. Sandkühler J¹. Learning and memory in pain pathways. *Pain.* 2000 Nov;88(2):113-8.
6. Dubuisson D¹. Effect of dorsal-column stimulation on gelatinosa and marginal neurons of cat spinal cord. *J Neurosurg.* 1989 Feb;70(2):257-65.
7. Schaible HG¹. Peripheral and central mechanisms of pain generation. *HEP* 2006 177:3–28
8. Klein T¹, Magerl W, Hopf HC, Sandkühler J. Perceptual correlates of nociceptive long-term potentiation and long-term depression in humans. *J Neurosci.* 2004 Jan 28;24(4):964-71.
9. Randić M¹, Jiang MC, Cerne R. Long-term potentiation and long-term depression of primary afferent neurotransmission in the rat spinal cord. *J Neurosci.* 1993 Dec;13(12):5228-41.
10. Sdrulla AD¹, Xu Q, He SQ, Tiwari V. Electrical stimulation of low-threshold afferent fibers induces a prolonged synaptic depression in lamina II dorsal horn neurons to high-threshold afferent inputs in mice. *Pain.* 2015 Jun;156(6):1008-17.
11. Rygh LJ¹, Svendsen F, Hole K, Tjølsen A. Natural noxious stimulation can induce long-term increase of spinal nociceptive responses. *Pain,* 01 Sep 1999, 82(3):305-310
12. Wilson RD¹, Harris MA, Gunzler DD, Bennett ME, Chae J. Percutaneous peripheral nerve stimulation for chronic pain in subacromial impingement syndrome: a case series. *Neuromodulation.* 2014 Dec;17(8):771-6; discussion 776.
13. Chae J¹, Wilson RD, Bennett ME, Lechman TE. Single-lead percutaneous peripheral nerve stimulation for the treatment of hemiplegic shoulder pain: a case series. *Pain Pract.* 2013 Jan;13(1):59-67.
14. Somers DL¹, Clemente FR. Contralateral high or a combination of high- and low-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation reduces mechanical allodynia and alters dorsal horn neurotransmitter content in neuropathic rats. *J Pain.* 2009 Feb;10(2):221-9.
15. Fruhstorfer H, Gross W, Selbmann O. von Frey hairs: new materials for a new design. *Eur J Pain.* 2001;5(3):341-2.
16. Cohnstein, W. Max von Frey: Untersuchungen über die Sinnesfunktionen der menschlichen Haut. Erste Abhandlung: Druckempfindung und Schmerz. *Abhandlungen der mathematisch-physischen Klasse der Königl. Sächsischen Gesellschaft der Wissenschaften.* Bd. 23. No. 3. S. 169-266. 1896. P. 23

17. Chaplan, S. R., Bach, F. W., Pogrel, J. W., Chung, J. M. Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw. *J Neurosci Methods*. 1994 Jul;53(1):55-63.
18. Ylinen J. Pressure algometry. *Aust J Physiother*. 2007;53(3):207.
19. Rolke R, Magerl W, Campbell KA, Schalber C. Quantitative sensory testing: a comprehensive protocol for clinical trials. *Eur J Pain*. 2006 Jan;10(1):77-88.
20. Kregel, J., van Wilgen, C. P., & Zwerver, J. Pain assessment in patellar tendinopathy using pain pressure threshold algometry: an observational study. *Pain*. 2013 Nov;14(11):1769-75.
21. RaviChandran N, Aw K, McDaid A. Characterizing the Motor points of Forearm Muscles for Dexterous Neuroprotheses. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2020 Jan;67(1):50-59.
22. Shacklock M. *Neurodinámica clínica: un nuevo sistema de tratamiento musculoesquelético*. Madrid: Elsevier. 2007
23. Domingo, A., Mayoral, O., Monterde, S., & Santafé, M. M. Neuromuscular damage and repair after dry needling in mice. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:260806.
24. Klein, T., Magerl, W., Hopf, H. C., Sandkühler, J. Perceptual correlates of nociceptive long-term potentiation and long-term depression in humans. *J Neurosci*. 2004 Jan 28;24(4):964-71.
25. Sdrulla, A. D., Xu, Q., He, S. Q., Tiwari, V. Electrical stimulation of low-threshold afferent fibers induces a prolonged synaptic depression in lamina II dorsal horn neurons to high-threshold afferent inputs in mice. *Pain*. 2015 Jun;156(6):1008-17.
26. Dıraçoğlu D¹, Vural M, Karan A, Aksoy C. Effectiveness of dry needling for the treatment of temporomandibular myofascial pain: a double-blind, randomized, placebo controlled study. *J Back Musculoskelet Rehabil*. 2012;25(4):285-90.
27. Gattie E, Cleland JA, Snodgrass S. The Effectiveness of Trigger Point Dry Needling for Musculoskeletal Conditions by Physical Therapists: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2017 Mar;47(3):133-149.
28. Baeumler PI¹, Fleckenstein J¹, Takayama S², Simang M³. Effects of acupuncture on sensory perception: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Dec 12;9(12): e113731.
29. Ossipov MH, Morimura K, Porreca F. Descending Pain Modulation and Chronification of Pain. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2014 Jun;8(2):143-51.
30. E S Ghoname, W F Craig, P F White. The Effect of Stimulus Frequency on the Analgesic Response to Percutaneous Electrical Nerve Stimulation in Patients With Chronic Low Back Pain. *Anesth Analg*. 1999 Apr;88(4):841-6.