

# Estimulación magnética transcraneana profunda en el dolor central

## *Deep transcranial magnetic stimulation in central pain*

Lauro Figueira Pinto, MD<sup>1</sup>; Dr. Daniel Ciampi de Andrade, MD<sup>2</sup>;  
Prof. Dr. Marco Antonio Marcolin, MD<sup>3</sup>; Prof. Dr. Manoel Jacobsen Teixeira, MD<sup>4</sup>



Manoel Jacobsen Teixeira, MD, PhD  
Neurocirujano

*<sup>1</sup>Investigador ejecutante; <sup>2</sup>Investigador responsable; <sup>3</sup>Colaborador; <sup>4</sup>Investigador supervisor  
Hospital de Clínicas, Universidad de Sao Paulo, Brasil*

---

### DOLOR CRÓNICO: UN DOLOR FRECUENTE

El dolor es, según el concepto de la Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (IASP), una "experiencia sensitiva y emocional desagradable comúnmente descrita en términos de lesiones tisulares reales o potenciales.

Según esta definición el dolor es una percepción multidimensional, que compromete aspectos sensitivos-discriminativos, cognitivos-evaluadores y afectivo-motivacionales.

Se verifica de esta forma que los individuos con dolor, especialmente aquellos con cuadros crónicos, presentan señales, síntomas y comportamientos específicos que tornan al dolor crónico, una enfermedad en sí misma.<sup>2</sup>

Mientras el dolor agudo con frecuencia resulta del daño tisular producido por noxas identificables, el dolor crónico, en oposición, perdura por más tiempo de lo necesario para que los tejidos se restablezcan.<sup>2,3</sup> Debido a que es difícil determinar el tiempo exacto de reparación del tejido dañado, hay divergencias en el

criterio temporal para establecer el diagnóstico de dolor crónico, siendo los períodos mayores a 3 y 6 meses los más utilizados.<sup>3</sup>

Un estudio reciente (Município de São Paulo - EPI-DOR - São Paulo, 2009) mostró una prevalencia de dolor crónico del 28,7%, si se usa el criterio de duración superior a 3 meses, valor que fue semejante a lo observado en otras regiones del mundo.

Dada la alta prevalencia y el gran impacto económico en la calidad de vida de las personas, el dolor crónico se volvió un problema de salud pública que merece investigación en el desarrollo de nuevos procedimientos diagnósticos y terapéuticos.

---

### MECANISMOS DEL DOLOR Y SÍNDROMES DOLOROSOS

Podemos dividir el dolor, en cuanto a su causa, en dolor fisiológico, por exceso de nocicepción, neuropático, mixto y disfuncional.

En el dolor fisiológico hay activación de nociceptores (receptores especializados en la captación de estímulos

dolorosos) con la conducción de dicho estímulo hecha a través de una vía neural íntegra y con una adecuada interpretación.

Podemos citar como ejemplo el dolor que una persona siente al ser pinchada con un alfiler cuando se explora la sensibilidad dolorosa.

En el dolor por exceso de nocicepción hay una activación exagerada de los receptores que conducen el estímulo por una vía neural normal. Al persistir esta situación a lo largo del tiempo pueden suceder alteraciones periféricas y centrales (modulación o sensibilización), pero siempre en condiciones de integridad de la vía sensitiva.

Ejemplos típicos de esta situación son el dolor de la artritis reumatoide o los traumas de los tejidos blandos.

En el dolor neuropático no hay estímulo de nociceptores, sino una lesión propia de la vía sensitiva que genera el dolor. Dicha lesión puede ser periférica, como es el caso de la polineuropatía diabética, o bien central, por ejemplo en los casos de dolores a consecuencia de Accidente Vascular Encefálico (DC pAVE), en el dolor como consecuencia de lesiones adquiridas de la médula espinal (DC pLM).

En el dolor mixto hay una suma de los mecanismos de dolor por exceso de nocicepción y de dolor neuropático, como por ejemplo en casos de hernia discal o en el dolor relacionado con el cáncer.

Finalmente, en el dolor funcional no hay una activación excesiva de nociceptores ni tampoco lesión de las vías sensitivas, sino que el paciente presenta un dolor que es producido por alteraciones de la función de los sistemas reguladores del dolor. Este último mecanismo parece ser el responsable del dolor en la fibromialgia, las cefaleas primarias, del síndrome de ardor bucal, entre otras.

### **DOLOR NEUROPÁTICO (DNE)**

El dolor neuropático es definido por la IASP como “el dolor iniciado o causado por una lesión o disfunción primaria del sistema nervioso”.<sup>4</sup> Las críticas de que esta definición fue objeto, llevaron a un grupo de especialistas interesados en el tema (NeuPSIG) a proponer una revisión de este concepto, estableciendo que dolor neuropático “es aquel que surge como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somatosensitivo”.<sup>5</sup> En virtud de este nuevo concepto, se considera dolor neuropático cuando hay:

1. Presencia de dolor con distribución topográfica fija y adecuada;
2. Historia sugestiva de lesión o enfermedad neurológica relevante;
3. Presencia de signos y/o síntomas positivos y/o negativos en el área de dolor y

4. Confirmación de la lesión o enfermedad neurológica por medio de exámenes complementarios.

El dolor neuropático puede deberse a una lesión del sistema nervioso central – SNC (encéfalo y médula espinal) o del sistema nervioso periférico – SNP (raíces, troncos nerviosos y nervios periféricos).

Las principales causas de dolor central son los accidentes vasculares encefálicos (DC pAVE), los traumatismos de cráneo y medulares, enfermedades inflamatorias, desmielinizantes, siringomielia, siringobulbia, las infecciones y los tumores del SNC.

Por su parte, el dolor neuropático por lesión del SNP puede ser causado por lesiones traumáticas, inflamatorias (asociadas o no a las enfermedades reumatológicas sistémicas), alteraciones metabólicas (como en la diabetes mellitus) y las enfermedades infecciosas (neuralgia postherpética y hanseniana).

Dentro del grupo de pacientes con dolor crónico, aquellos con dolor neuropático central, sea éste por causa de accidentes vasculares encefálicos (DC pAVE), o por lesiones medulares (DC pLM), poseen un muy difícil manejo clínico y una respuesta poco favorable a los tratamientos actualmente disponibles.

Existe por consiguiente la necesidad de encontrar nuevas estrategias terapéuticas para estas enfermedades.

### **DOLOR CENTRAL POSTACCIDENTES VASCULARES ENCEFÁLICOS (DC PAVE)**

Con el crecimiento de la expectativa de vida y el consiguiente envejecimiento de la población, los accidentes cerebro vasculares encefálicos (ACV) se han vuelto una de las principales causas de morbimortalidad en el Brasil y en todo el mundo. La incidencia del ACV es de 150 nuevos casos cada 100.000 habitantes.

Una parte de estas personas morirá a consecuencia de este evento mientras que el resto quedará con secuelas.

Después de un ACV, cerca del 30% (11-55%) de los pacientes evolucionan con dolor crónico.<sup>4</sup> La mayor parte de ellos presentará dolor por exceso de nocicepción de origen músculo-esquelético, en particular en el dolor relacionado con la espasticidad, el síndrome del hombro doloroso y en el síndrome doloroso miofascial. Un porcentaje menor, alrededor del 5 a 10% de los pacientes, evolucionarán con DC pACV.<sup>4</sup>

A DC pACV es causado por la interrupción de la vía espino-tálamo-cortical en cualquier punto, manifestándose por dolor en forma de quemazón, tanto superficial (en la piel) como profunda (en los músculos y huesos), y estará localizado contralateralmente a la lesión que se produzca en el SNC.

En algunos pacientes puede ocurrir la pérdida paradójica de la sensibilidad dolorosa (explorada por pinchazos de alfiler) mientras en otros el dolor puede ser evocado por estímulos táctiles o térmicos no dolorosos (alodinia).

La estimulación dolorosa repetitiva puede causar un incremento del dolor en individuos con DC pACV – cuadro que se denomina de hiperpatía.

Se cree que ocurre una suma temporal del estímulo por un mecanismo análogo al fenómeno de “Wind up” observado en las pruebas experimentales de laboratorio.

Las alteraciones de la sensibilidad térmica acompañan virtualmente todos los casos de DC pACV.<sup>6</sup> Se cree que tal situación guarda relación con la fisiopatología de este síndrome: una pérdida de inhibición que la sensibilidad térmica tiene normalmente sobre la sensibilidad dolorosa (ver más adelante).

El DC pACV puede ser diagnosticado por los criterios contenidos en la Tabla 1

TABLA 1: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA DOLOR CENTRAL pACV	
<b>Criterios absolutos</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor localizado en el área corporal correspondiente a la lesión del SNC.</li> <li>• Historia sugestiva de ACV e inicio del dolor después del evento.</li> <li>• Evidencia de lesión del SNC: en una imagen y/o por examen neurológico.</li> <li>• Otras causas de dolor descartadas o altamente improbables.</li> </ul>	
<b>Criterios relativos</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sin relación con el movimiento, inflamación u otra lesión tisular.</li> <li>• Alodinia o disestesia al tacto o frío.</li> <li>• Descripciones típicas: tales como dolor en quemazón, frío doloroso, shock eléctrico, dolor exquisito, puntadas o agujonazos.</li> </ul>	

Modificado de: Jensen et al. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. *Lancet Neurology* 2009; 8: 857-68.

Según la Guía de las Sociedades de Neurología Europeas, la amitriptilina, la gabapentina y la pregabalina son consideradas como drogas de primera línea para el tratamiento del dolor neuropático de origen central. La lamotrigina mostró resultados conflictivos y, a su vez, los opioides parecen ser ineficaces.<sup>14,15</sup>

Muchos pacientes necesitarán combinación de drogas para su tratamiento e, incluso de ese modo, hasta el 50% no responderán a ningún tratamiento disponible.

La Estimulación Magnética Transcraneana para DC pAVE, utilizando los blancos tradicionales, tales como el córtex motor, fracasó en mostrarse útil para el alivio para estos pacientes, en un estudio realizado por nuestro grupo aún en fase de publicación.

Por ello, hay una gran necesidad de desarrollo de nuevas terapéuticas para el tratamiento de esta enfermedad.

## DOLOR CENTRAL POSTLESIÓN MEDULAR (DC PLM)

Las lesiones medulares pueden causar gran cantidad de secuelas neurológicas, siendo grandes causantes de incapacidad.

Se recuerdan en general las secuelas motoras que llevan a la inmovilidad y a las alteraciones esfinterianas.

Sin embargo, el dolor neuropático producto de estas lesiones, puede ser fuente de enorme sufrimiento para el paciente.

Se estima que el 60 al 70% de los pacientes con lesión medular desarrollarán dolor crónico, que puede interferir de modo significativo en el tratamiento de rehabilitación y en su calidad de vida.<sup>37-39</sup>

En un tercio de estos pacientes el dolor es tan intenso, que ellos prefieren el alivio de este dolor a la propia recuperación motora.<sup>37</sup>

Luego de una lesión medular el paciente puede presentar dolor músculo-esquelético, dolor visceral y, finalmente, dolor neuropático (periférico y central). Estos cuadros pueden incluso coexistir en un mismo enfermo.<sup>37</sup> Ver Tabla 2.

TABLA 2: CLASIFICACIÓN DEL DOLOR CRÓNICO POST LESIÓN MEDULAR	
<b>Dolor muscular y esquelético</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• por inestabilidad ósea y ligamentaria del raquis</li> <li>• por espasmos musculares y/o síndrome doloroso miofascial</li> <li>• por sobrecarga del área sá</li> </ul>
<b>Dolor visceral</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• por retención urinaria o fecal</li> <li>• por infecciones a repetición (por ejemplo infección urinaria)</li> </ul>
<b>Dolor neuropático</b>	<b>Por arriba del nivel de la lesión</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• por neuropatías compresivas (*)</li> </ul>
	<b>A nivel de la lesión</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• por lesión de las raíces nerviosas (*)</li> <li>• por lesión medular (**)</li> </ul>
	<b>Por debajo del nivel de la lesión</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• por deaferentación (**)</li> </ul>

(\*) Dolor neuropático por lesión periférica (\*\*) Dolor neuropático central  
 Modificado de SIDDALL et. al. Pain Following Spinal Cord Injury: Clinical Features, Prevalence, and Taxonomy. Technical Corner from IASP Newsletter.

Esta clasificación de mecanismos de dolor, conforme se ha discutido anteriormente, es fundamental para que se establezca un tratamiento específico y individualizado para cada paciente.

Se verifica que los pacientes con lesión medular tienen tendencia a presentar como dolor más intenso y de más difícil tratamiento que el dolor neuropático por deaferentación, por debajo del nivel lesional (DC pLM). Este dolor central tiende a ser inclusive de manejo más difícil que el dolor central producto del accidente vascular encefálico (DC pAVE)<sup>37,38</sup>

Las medicaciones usadas para el tratamiento del DC pLM son semejantes a las empleadas en la DC pAVE. La EMT convencional también fracasó en demostrar beneficio para esta población de pacientes.<sup>37</sup>

Aún con un tratamiento optimizado, cerca del 60% de los pacientes continuarán con dolores, por lo que es necesaria la investigación de nuevos métodos de evaluación y terapéuticos para estos enfermos.<sup>37</sup>

## **PAPEL DE LAS ESTRUCTURAS PROFUNDAS EN LA MODULACIÓN DEL DOLOR**

### **La ínsula y la vía lámina I-espino-tálamo-cortical.**

Existe evidencia creciente que las sensaciones dolor y temperatura transitan por vías diferentes de aquellas del tacto fino o discriminativo. De acuerdo a esta teoría, las fibras de pequeño diámetro (A $\delta$  y C) penetrarían en la médula llegando a la lámina, lugar donde harían sinapsis y ascenderían luego por el tracto espinotalámico lateral para entonces llegar a la parte posterior del núcleo ventromedial del tálamo. Desde allí, las fibras llegarían, principalmente, a la parte posterior de la ínsula y no al córtex parietal, el área sensitiva primaria considerada clásica. Esta vía se denomina en la literatura "lámina I-espino-tálamo-cortical" o "vía interoceptiva" en contraste con la vía exteroceptiva relacionada con el tacto.<sup>6</sup>

La ínsula está ligada a áreas relacionadas no solamente al procesamiento de la sensibilidad (córtex sensitivo primario y secundario), sino también en las regiones ligadas a la memoria (giro parahipocampal), a la atención (córtex prefrontal), a los afectos (amígdalas) y al control de la homeostasis (córtex cingular anterior y tronco cerebral).

Estas conexiones permiten que ella actúe como un relevo modulando las dimensiones cognitivo-evaluativas, afectiva-motivacional y sensitivo-discriminativa del dolor.<sup>6,7</sup>

Según la teoría de la inhibición termosensitiva, el dolor central sería la resultante de la pérdida del control inhibitorio descendente del córtex interoceptivo (de la ínsula) sobre regiones del tronco cerebral relacionadas a la termorregulación y al dolor, después de una de la vía lámina-I-espino-tálamo-cortical en cualquier nivel (por ejemplo, un ACV).

Corroborar esta teoría el hecho de que virtualmente todos los pacientes con ACV que desarrollan un cuadro de dolor central presentan alteraciones asociadas a la sensibilidad térmica.

Esta propuesta interpreta el dolor central como una disfunción termorregulatoria y enfatiza el concepto de que el dolor no es solamente un sentido, sino también una alerta, que señala un desequilibrio de la homeos-

tasis.<sup>6</sup> En este contexto la estimulación de la ínsula podría actuar reequilibrando la relación entre dolor y sensibilidad térmica, y de este modo mejorar el dolor en estos pacientes.

### **Estructuras profundas relacionadas al dolor, motivación y afectos**

El dolor no es sólo una percepción o una sensación. Al contrario, es una experiencia compleja, e incluye el sufrimiento y comportamientos, que son condicionados por la manera como una persona lidia con esta situación adversa.<sup>2,3</sup>

La interpretación del dolor y la modulación de estos comportamientos es también compleja, lo que incluye diversos procesos, tales como la interpretación del estímulo, grado de relación con los afectos y emociones, relación con experiencias pasadas, racionalización de la situación y, por último, la motivación de cada individuo.<sup>40-44</sup>

Muchos estudios neurofuncionales han demostrado patrones de activación alterados en diversas estructuras frente a estímulos dolorosos, tales como el córtex prefrontal, el córtex orbitofrontal, el córtex cingular y sus conexiones con el sistema límbico y el área tegmental ventral del mesencéfalo.<sup>40-44</sup>

Es posible que la neuromodulación refuerce positivamente estos circuitos favoreciendo así el modo en que el individuo lidia con el dolor, tornando a éste menos penoso y más tolerable.

## **ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEANA**

El conocimiento de que las corrientes eléctricas pueden alterar las funciones corticales no es nuevo. De hecho, la electroconvulsoterapia (ECT) está presente en el arsenal terapéutico para trastornos psiquiátricos hace más de 50 años, mostrándose aún eficaz, a pesar de los efectos adversos inherentes al procedimiento.<sup>16</sup>

En las últimas décadas hubo un refinamiento de estas técnicas, pudiéndose destacar especialmente, la Estimulación Magnética Transcraneana (EMT). Esta técnica, desarrollada en los años ochenta, es capaz de modular la actividad cerebral, por medio de la estimulación de áreas corticales limitadas, con efectos colaterales mínimos.<sup>16</sup>

Esta técnica emplea una bobina que recibe una corriente eléctrica alterna.

El cambio constante de orientación de esta corriente alterna genera un campo electromagnético potente, capaz de atravesar el scalp craneano y originar una corriente eléctrica restringida a pequeñas áreas corticales.<sup>8-10</sup> (Figura 1).





**Figura 1:** La máquina de estimulación magnética transcraneana crea una corriente eléctrica alternada variable con trayecto circular en la bobina (flecha curva roja mayor). Esta corriente genera un fuerte campo electromagnético (flecha curva azul) capaz de originar una corriente eléctrica dentro del cerebro (flecha curva roja menor) y producir su estimulación.

La corriente eléctrica generada puede originar potenciales de acción que se manifestarán de diversos modos, dependiendo éste de cuáles sean las áreas corticales estimuladas, de las intensidades de corriente liberadas, de la frecuencia de los impulsos y del formato de la bobina.

Los impulsos liberados en el córtex motor primario pueden, por ejemplo, provocar actividad muscular visible u ostensible a través de una electroneuromiografía de superficie. De hecho, éste es un paso esencial en el empleo de la EMT, puesto que establece el umbral

motor, esto es la intensidad de pulso capaz de provocar una activación muscular en más del 50% de las pruebas realizadas. En los estudios terapéuticos se utilizaron valores de intensidades para los impulsos calculados a partir del umbral motor en cada paciente.

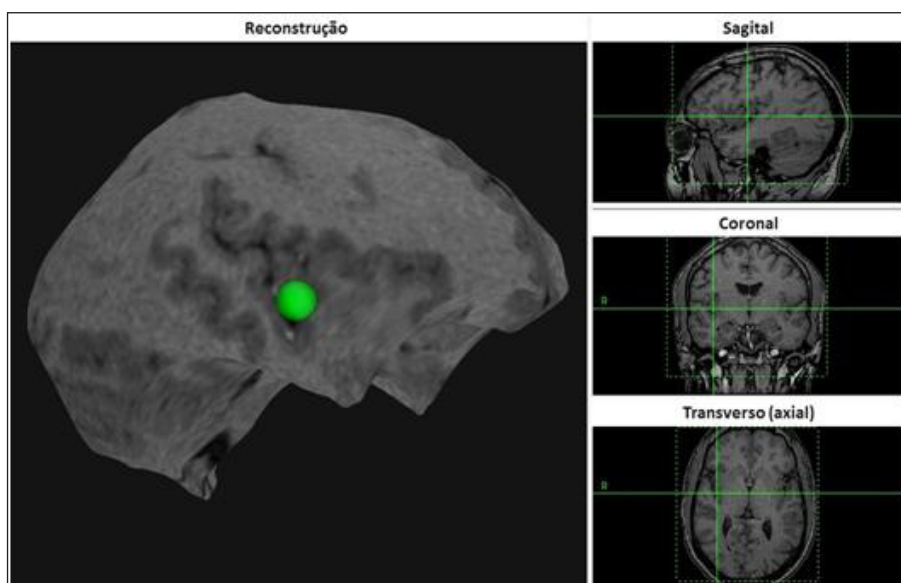
La EMT puede ser empleada con impulsos aislados, impulsos apareados o con impulsos repetitivos (EMTr), siendo esta última forma la más estudiada y empleada.

La frecuencia de los impulsos en la EMTr es decisiva en el modo como la actividad cortical es modulada. De esta forma, cuando las corrientes son de baja frecuencia (menores o iguales a 1 Hz) provocan inhibición, mientras que las de alta frecuencia (iguales o mayores a 10 Hz) provocan el incremento de la actividad cortical.<sup>8</sup>

Otro importante aspecto a ser señalado es la duración de los efectos de la EMTr. Mientras una sesión aislada puede modular la actividad cortical por pocos minutos u horas, las sesiones repetidas pueden llevar a efectos prolongados, de meses de duración.<sup>12,17,18</sup>

El formato de la bobina también interfiere en el modo en el cual la corriente es liberada. Las bobinas con forma de número ocho liberan corrientes más limitadas que aquellas de formato circular. Las bobinas en doble cono y en H1 (Deep TMS System - Brainsway™) pueden, a su vez, estimular lugares más profundos.<sup>8</sup>

La H1-coil, particularmente, fue desarrollada para la activación eficiente de la estructura neuronal cortical y sub-cortical de las regiones prefrontal y cingular, con preferencia en el hemisferio izquierdo. De esta forma puede estimular los circuitos neuronales ligados al control de la motivación y a los mecanismos de recompensa y placer, en el área del córtex prefrontal y de las fibras que unen el córtex cingular con el núcleo accumbens y el área tegmental ventral.

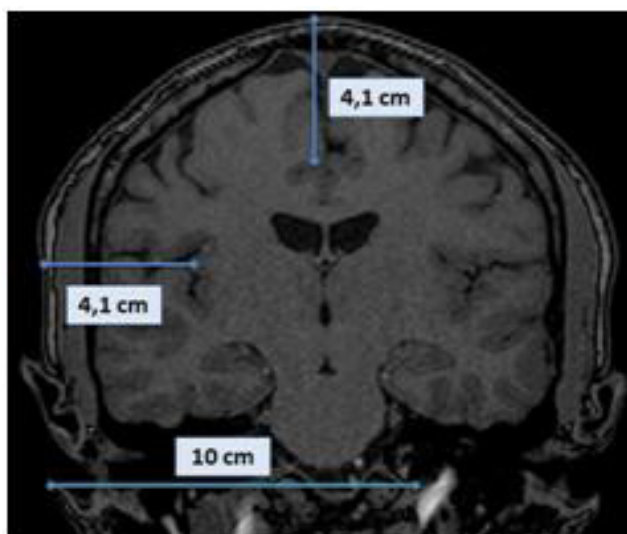


**Figura 2:** Figura obtenida por neuronavegación mostrando la marcación de la insula posterior en reconstrucción (figura de la izquierda), y su posición en los cortes sagital, coronal y transverso (axial).

## ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEANA Y NEURONAVEGACIÓN

El desarrollo de la neuronavegación con EMT, que ha ocurrido en los últimos años, abrió una perspectiva interesante. Ahora es posible visualizar las áreas en que la corriente eléctrica será liberada, siendo posible no sólo mapear el córtex de forma no invasiva, sino también testear nuevos blancos para la estimulación.<sup>8</sup> (Figura 2).

Utilizando la neuronavegación podemos verificar que la distancia entre la bobina de estimulación y la ínsula es semejante a la encontrada entre la bobina y el córtex motor de la pelvis (Figura 3).



**Figura 3:** Cortes coronales del encéfalo mostrando la semejanza de la medida de las distancias entre la bobina del estimulador y el córtex motor de la pélvis y la ínsula.

Con estos datos podemos afirmar que si la estimulación de la bobina es capaz de llegar al córtex motor de la pélvis, generando una actividad motora identificable por la contracción del músculo grácil, ésta sería capaz de llegar hasta el córtex de la ínsula, estimulándolo.

## USO CLÍNICO DE LA ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEANA

Muchos estudios clínicos han mostrado efectos terapéuticos interesantes de la EMTr en diferentes condiciones neurológicas y psiquiátricas tales como la depresión,<sup>16, 20</sup> la epilepsia,<sup>19</sup> la rehabilitación de las lesiones neurológicas,<sup>21</sup> la enfermedad de Parkinson,<sup>22</sup> el acúfeno<sup>23</sup> y en el dolor crónico.<sup>11</sup>

Cuando la EMTr es utilizada en el tratamiento del

dolor crónico, los blancos más estudiados son el córtex motor primario (área motora primaria: M1) y el córtex prefrontal dorsolateral.

Se cree que la activación de las áreas ligadas directa o indirectamente al córtex motor sea el motivo real del éxito de este tipo de estimulación<sup>8-11</sup> y que hay mecanismos relacionados con la liberación de opioides endógenos, por lo menos cuando el blanco es el área motora primaria.<sup>24</sup>

A pesar de que se vienen desarrollando desde hace más de 25 años, los estudios del empleo de la EMT en el campo del dolor son ahora iniciales. Hay sin embargo, estudios fundamentando su uso en la fibromialgia,<sup>18</sup> en el dolor neuropático<sup>11</sup> y en el síndrome de dolor regional complejo,<sup>25</sup> entre otras patologías.

El estudio realizado por nuestro grupo, con los datos aún no publicados, demostró que la EMTr es ineficaz para el tratamiento del dolor central post ACV, cuando se usa el córtex motor primario como blanco.

El uso combinado de neuronavegación y bobinas para estimulación de regiones profundas abre perspectivas nuevas para estudios con diferentes blancos terapéuticos. Estas nuevas regiones pueden ser decisivas para el tratamiento de condiciones dolorosas aún pobremente controladas, como lo es el dolor neuropático de origen central.

## Seguridad

La estimulación magnética transcraneana raramente puede presentar efectos adversos que dependen de la intensidad y la frecuencia de la corriente y que pueden ser minimizados si se siguen protocolos mínimos ya establecidos.<sup>13</sup> El efecto adverso más común es una cefalea leve y de corta duración debido a la contracción muscular, lo cual sucede en el 5 al 20% de los pacientes. Esta cefalea puede ser fácilmente resuelta con analgésicos comunes como el paracetamol.<sup>8</sup>

Las crisis epilépticas son los eventos adversos más temidos, pero ocurren de forma excepcionalmente rara. Es por esto que no es recomendado como una buena práctica el uso de la EMT en pacientes con historia previa o predisposición a la epilepsia.

El riesgo de eventos epilépticos es prácticamente nulo cuando se utilizan intensidades y frecuencias bajas (estímulos por debajo del umbral motor o infraluminares y de 20 Hz o menores).

Se recomienda también evitar el empleo concomitante de medicaciones que reduzcan el umbral epileptogénico.

Hay posibilidad de pérdida auditiva inducida por el sonido provocado por el aparato, en especial cuando la estimulación es realizada de forma repetitiva y prolongada. En estas condiciones es recomendable la protección auricular.<sup>8,13</sup>

Otros eventos adversos, tales como las lesiones cerebrales, la alteración del pulso, de la presión y de los niveles hormonales, son hipotéticos y no fueron confirmados hasta ahora con el uso clínico y experimental de la EMT.<sup>8</sup>

Otra contraindicación al uso de la EMT se relaciona con la potencia del campo magnético generado que puede afectar o dislocar materiales ferromagnéticos tales como marcapasos cardíacos, clips de aneurismas, cuerpos extraños, prótesis y ortesis metálicas intracraneanas y intraoculares (excepto las obturaciones dentales).<sup>8,13</sup> La presencia de estos materiales es, por lo tanto, contraindicación a su realización.

En general la EMT es bien tolerada, causando efectos adversos leves en una pequeña porción de pacientes, y que además, son fácilmente controlables.

## Objetivos

### Primarios

A) Determinar si la EMTr de la ínsula, mediante el uso de la bobina de doble cono, con frecuencia facilitadora (10 Hz) reduce el dolor y mejora la calidad de vida de los pacientes con dolor central (DC pACV y DC pLM), evaluado por medio de las siguientes escalas:

- 1) Evaluación del dolor
  - a. Escala Análoga Visual (EAV) de dolor<sup>27</sup>
  - b. Impresión global de cambio del dolor, informada por el paciente (PGIC)<sup>26,27</sup>
  - c. Inventario Breve de Dolor (BPI)<sup>27,29</sup>
  - d. McGill simplificado
  - e. DN4<sup>28</sup>
  - f. Inventario de Síntomas de Dolor Neuropático (NPSI) <sup>(30)</sup>

2) Evaluación del humor y de calidad de vida

- a. Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HAD)<sup>31</sup>
- b. Evaluación de la calidad de vida (SF12)<sup>32</sup>

B) Evaluar si la EMTr sobre cíngulo anterior, utilizando la bobina H1, en frecuencia facilitadora (10 Hz) reduce el dolor y mejora la calidad de vida de los pacientes con dolor central (DC pACV y DC pLM), evaluado por medio de las siguientes escalas:

- 1) Evaluación del dolor
  - a. Escala Análoga Visual (EAV) de dolor<sup>27</sup>
  - b. Impresión global de cambio del dolor, informada por el paciente (PGIC)<sup>26,27</sup>
  - c. Inventario Breve de Dolor (BPI)<sup>27,29</sup>
  - d. McGill simplificado
  - e. DN4<sup>28</sup>
  - f. Inventario de Síntomas de Dolor Neuropático (NPSI)<sup>30</sup>

2) Evaluación del humor y de calidad de vida

- a. Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HAD)<sup>31</sup>
- b) Evaluación de la calidad de vida (SF12)<sup>32</sup>

C) Comparar la eficacia de las estimulaciones realizadas para la ínsula y para el giro cingular íngulo.

### Secundarios

Como objetivos secundarios se evaluarán:

D) Si la EMTr de la ínsula utilizando frecuencia facilitadora (10 Hz) modifica alguno de los siguientes parámetros del examen cuantitativo de la sensibilidad (QST) en pacientes con Dolor Central Post ACV (protocolo en el ANEXO III):

- 1) Umbral de percepción (LP)
  - a. Al estímulo mecánico táctil (LP-EMT);
  - b. Al estímulo térmico frío (LP-ETF);
  - c. Al estímulo térmico caliente (LP-ETQ).

Umbral de dolor (LD) – dolor experimental

- a. Al estímulo mecánico táctil (LP-EMT);
- b. Al estímulo térmico frío (LP-ETF);
- c. Al estímulo térmico caliente (LP-ETQ) Escala Visual Analógica (EVA)

2) Umbral de dolor a los estímulos supraliminales de dolor (dolor experimental).

- a. al estímulo supraliminar de dolor mecánico táctil (EVA-ESLDMT);
  - b. a. al estímulo supraliminar de dolor al estímulo térmico frío (EVA-ESLDTF);
  - c. a. al estímulo supraliminar de dolor al estímulo térmico caliente (EVA-ESLDTQ).

E) Cambios de la excitabilidad cortical a través de las siguientes medidas (protocolo en el ANEXO IV):

- 1) Inhibición Intracortical Corta (IICC);
- 2) Facilitación Intracortical (FIC);
- 3) Curva de respuesta a un estímulo.

F) Evaluación de otros efectos (según cuestionario contenido en el anexo V).

G) Evaluación cognitiva

- 1) Mini Mental Test (MMT)<sup>33</sup>
- 2) Extensión de dígitos en orden directa (EDD) e indirecta (EDI)<sup>34</sup>
- 3) Test de fluencia verbal semántica (FVS)<sup>35</sup>
- 4) Test de rastros A (TTA) y B (TTB)<sup>35</sup>
- 5) Test de interferencia de colores de Stroop (TICS)<sup>36</sup>



## MATERIALES Y MÉTODOS

### Lugar y período de realización

La prueba clínica será llevada a cabo por integrantes del Centro de dolor en el Hospital de Clínicas de la Universidad de San Pablo, teniendo su inicio en el segundo semestre del 2011, y está prevista su finalización a fines del 2014

Cada paciente será evaluado durante un cuatrimestre, tiempo necesario para la finalización de todas las etapas del proyecto.

### Método de selección de los pacientes

Serán seleccionados 90 pacientes con dolor central, de los cuales 45 con dolor central postACV (DC pACV) y 45 pacientes con dolor central después de lesión medular (DC pLM) que serán distribuidos en tres grupos: Activo direccionado a la ínsula (EMT-Ínsula); Activo direccionado para el giro del cíngulo (EMT-Cíngulo); y Placebo o Sham (EMT-Sham).

Serán seleccionados también 45 pacientes con ACV sin cuadro de dolor (ACV SD). Estos pacientes servirán de control para la excitabilidad cortical de los pacientes del grupo DC pAVE y serán cotejados por edad, área cerebral afectada por el ACV y por el grado de compromiso funcional.

El número de pacientes de cada grupo fue calculado a partir de la magnitud del efecto (effect size), obtenidos en estudios anteriores, en especial los realizados por nuestro grupo. En éstos se comprobó que serían necesarios 30 pacientes por grupo para demostrar una diferencia de, al menos, 30% de reducción en la intensidad del dolor en relación al grupo Sham.

Todos los pacientes deberán cumplir los criterios de elegibilidad para la prueba clínica, contenidos en la Tabla 3.

### Diseño del estudio

El diseño del estudio será el de una prueba clínica controlada, aleatorizado, doble ciego, paralelo, con dos ramas activas y un sham.

Todos los voluntarios realizarán una RNM de cerebro con volumetría, procedimiento fundamental para la neuronavegación.

Los noventa pacientes con dolor central (45 con DC pLM y 45 con DC pAVE) serán distribuidos en 3 grupos (Figura 4).

- 1) Activo dirigido a la ínsula con bobina de doble cono (EMT-Ínsula): 30 pacientes;
- 2) Activo dirigido a la ínsula con bobina (EMT-Cíngulo): 30 pacientes;
- 3) Sham o placebo (EMT-Sham): 30 pacientes.

CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD PARA LA PRUEBA CLÍNICA
Antecedente de ACV isquémico o hemorrágico, con cuadro de dolor posterior a esos eventos (*)
Libre aceptación de participar en la prueba.
Firmar el correspondiente Consentimiento Informado (CI) contenido en el ANEXO I
Ser mayor de 18 años e legalmente responsable
No presentar contraindicaciones a la realización de resonancia magnética cranial (RNM) y/o a la EMT (**)
No tener historia previa de epilepsia o de crisis epilépticas
No haber presentado ningún traumatismo craneano importante en los últimos 6 meses
No presentar cuadro cognitivo y/o comportamental importante, que perjudique la verificación de la eficacia y seguridad del método
Para las mujeres: no estar embarazada (***)

(\*) Serán excepciones a esta regla los pacientes con ACV isquémico o hemorrágico sin dolor (AVE SD) que servirán de control en la prueba excitabilidad cortical. (\*\*) No tener material ferromagnético implantado, como clips de aneurisma intracraneano o marcapasos cardíaco. Las obturaciones y prótesis dentarias no son consideradas contraindicaciones. (\*\*\*) A las mujeres en edad fértil se les realizará un test de embarazo. Si éste fuera positivo, la voluntaria no será incluida en el estudio.

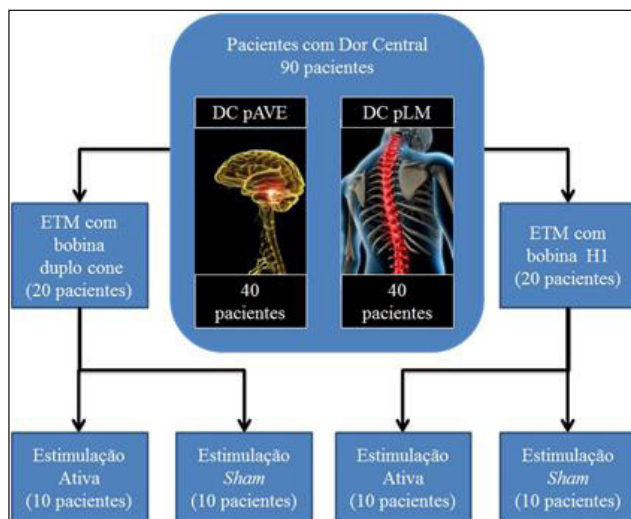


Figura 4. Método de randomización de los voluntarios.

Cada paciente seleccionado para un grupo permanecerá hasta el final del estudio en el mismo, no estando prevista relocalización alguna (es decir, los grupos serán paralelos, sin cross-over).

Los 30 pacientes del grupo EMT-Sham servirán como control del estudio.

De éstos, 15 recibirán estimulaciones con una bobina Sham semejante a la bovina de doble cono y 15 recibirán estimulaciones con la propia bobina H1 en posición "estimulación falsa". En ambas situaciones los pacientes oirán sonidos semejantes a los de la EMT activa sin recibir estimulación alguna, situación que garantizará el cegamiento del paciente.





a 10 Hz, completando 1.000 pulsos en total. Cada tren durará 10 segundos con un intervalo de 50 segundos, durando cada sesión alrededor de 10 minutos.

### Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se evaluarán por medio de los tests t de Student ou Mann-Whitney para la estadificación de datos no paramétricos, y a través de tests t de student y análisis de varianza para los casos de datos paramétricos. La normalidad será medida a través del test de Kolmogorov-Smirnoff. Se empleará el software estadístico SAS (Statistical Analysis System) versión ocho.

### REFERENCIAS

- 1) Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy. *Pain*. 1979 Jun;6(3):249.
- 2) Tracey I; Bushnell MC. How Neuroimaging Studies Have Challenged Us to Rethink: Is Chronic Pain a Disease? *The Journal of Pain*, Vol 10, No 11 (November), 2009: pp 1113-1120.
- 3) Breen J. Transitions in the Concept of Chronic Pain. *Adv Nurs Sci* 2002;24(4):48-59
- 4) Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain. Seattle, WA: IASP Press; 1997.
- 5) Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 2008; 70:1630-5.
- 6) Craig AD. How do you feel? Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Nature Reviews Neuroscience* 3, 655-666 (August 2002).
- 7) Starr CJ, Sawaki L, Wittenberg GF, Burdette JH, Oshiro Y, Quevedo AS, Coghill RC. Roles of the Insular Cortex in the Modulation of Pain: Insights from Brain Lesions. *J. Neurosci.*, March 4, 2009 - 29(9):2684 -2694
- 8) Lefaucheur JP. Methods of therapeutic cortical stimulation. *Neurophysiol Clin*. 2009 Feb;39(1):1-14. Epub 2008 Nov 29.
- 9) Fregni F, Freedman S, Pascual-Leone A. Recent advances in the treatment of chronic pain with non-invasive brain stimulation techniques. *Lancet Neurol*. 2007 Feb;6(2):188-91.
- 10) Barker AT, Jalinous R, Freeston II. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985 May 11;1(8437):1106-7.
- 11) Chen R, et al. rTMS for Suppressing Neuropathic Pain: A Meta-Analysis. *J Pain*. 2009 Dec;10(12):1205-16. Epub 2009 May 23.
- 12) Khedr EM, Kotb H, Kamel NF, Ahmed MA, Sadek R, Rothwell JC. Longlasting antalgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:833-838.
- 13) Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998 Jan;108(1):1-16.
- 14) Jensen et al. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. *Lancet Neurology* 2009; 8: 857-68.
- 15) Jensen et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *European Journal of Neurology* 2010; 17: 1113-1123.
- 16) Rosa MA, Gattaz WF, Pascual-Leone A, Fregni F, Rosa MO, Rumi DO, Myczkowski M, Silva MF, Mansur C, Rigonatti SP, Jacobsen Teixeira M, Marcolin MA. Comparison of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in unipolar non-psychotic refractory depression: a randomized, single-blind study. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2006 Dec;9(6):667-76. Epub 2006 Aug 21.
- 17) Mhalla A, De Andrade DC, Baudic S, Perrot S, Bouhassira D. Alteration of cortical excitability in patients with fibromyalgia. *Pain*. 2010 Jun;149(3):495-500. Epub 2010 Mar 31.
- 18) Mhalla A, Baudic S, De Andrade DC, Gautron M, Perrot S, Teixeira Mj, Attal N, Bouhassira D. Long-term maintenance of the analgesic effects of transcranial magnetic stimulation in fibromyalgia. *Pain*. 2011 Jul;152(7):1478-85. Epub 2011 Mar 11.
- 19) Fregni F, Thome-Souza S, Berman F, Marcolin MA, Herzog A, Pascual-Leone A, Valente KD. Antiepileptic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with cortical malformations: an EEG and clinical study. *Stereotact Funct Neurosurg*. 2005;83(2-3):57-62. Epub 2005 Jun 30.
- 20) Rumi Do, Gattaz WF, Rigonatti SP, Rosa MA, Fregni F, Rosa MO, Mansur C, Myczkowski MI, Moreno RA, Marcolin MA. Transcranial magnetic stimulation accelerates the antidepressant effect of amitriptyline in severe depression: a double-blind placebo-controlled study. *Biol Psychiatry*. 2005 Jan 15;57(2):162-6.
- 21) Mansur CG, Fregni F, Boggio PS, Riberto M, Gallucci-Neto J, Santos CM, Wagner T, Rigonatti SP, Marcolin MA, Pascual-Leone A. A sham stimulation-controlled trial of rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neurology*. 2005 May 24;64(10):1802-4.
- 22) Dias AE, Barbosa ER, Coracini K, Maia F, Marcolin MA, Fregni F. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on voice and speech in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2006 Feb;113(2):92-9.
- 23) Marcondes RA, Sanchez TG, KIL MA, Ono CR, Buchpiguel CA, Langguth B, Marcolin MA. Repetitive transcranial magnetic stimulation improve tinnitus in normal hearing patients: a double-blind controlled, clinical and neuroimaging outcome study. *Eur J Neurol*. 2010 Jan;17(1):38-44. Epub 2009 Jul 9.
- 24) De Andrade DC, Mhalla A, Adam F, Teixeira MJ, Bouhassira D. Neuropharmacological basis of rTMS-induced analgesia: the role of endogenous opioids. *Pain*. 2011 Feb;152(2):320-6. Epub 2010 Dec 10.
- 25) Picarelli H, Teixeira MJ, De Andrade DC, Myczkowski MI, Luvisotto TB, Yeng LY, Fonoff EY, Pridmore S, Marcolin MA. Repetitive transcranial magnetic stimulation is efficacious as an add-on to pharmacological therapy in complex regional pain syndrome (CRPS) type I. *J Pain*. 2010 Nov;11(11):1203-10. Epub 2010 Apr 28.
- 26) Farrar JT, Young Jr JP, Lamoreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 94 (2001) 149-158.
- 27) Dworkin RH, et al. Interpreting the Clinical Importance of Treatment Outcomes in Chronic Pain Clinical Trials: IMMPACT Recommendations. *The Journal of Pain*, Vol 9, No 2 (February), 2008: pp 105-121.
- 28) Santos JG, Brito JO, Andrade DC, Kaziyama VM, Ferreira KA, Souza I, Teixeira MJ, Bouhassira D, Baptista AF. Translation to Portuguese and Validation of the Douleur Neuropathique 4 Questionnaire. *The Journal of Pain*, Vol 11, No 5 (May), 2010: pp 484-490
- 29) Ferreira KA, Teixeira MJ, Mendonza TR, Cleeland CS. Validation of brief pain inventory to Brazilian patients with pain. *Support Care Cancer*, DOI 10.1007/s00520-010-0844-7.
- 30) Bouhassira D, Attal N, Fermanian J. et al. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain*

- 2004, 108(3): 248-57.
- 31) Marcolino JAM, Mathias Last, Piccinini Filho L, Guaratini AA, Suzuki FM, Alli LAC. Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão: Estudo da Validade de Critério e da Confiabilidade com Pacientes no Pré-Operatório. *Rev Bras Anesthesiol*, 2007; 57: 1: 52-62.
- 32) Singh A, Gnanalingham K, Casey A, Crockard A. Quality of Life Assessment Using the Short Form-12 (SF-12) Questionnaire in Patients With Cervical Spondylotic Myelopathy: Comparison With SF-36. *SPINE* Volume 31, Number 6, pp 639–643.
- 33) Bertolucci PH, Brucki SM, Campacci SR, Juliano Y. The mini mental state examination in a general population: impact of educational status. *Arq. Neuropsiquiatr.* 1994; 52: 1-7.
- 34) Wechsler D. Wechsler memory scale – Revised. San Antonio. Psychological corporation; 1997.
- 35) Bertolucci PHF, Okamoto IH, Brucki SMD, Siviero MO, Toniolo Neto J, Ramos LR. Applicability Of The Cerad Neuro Psychological Battery To Brazilian Elderly. *Arq. Neuro-Psiquiatr.* vol.59 no.3A São Paulo Sept. 2001.
- 36) Stroop R. Studies of interference in a serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology.* 1935; 18:643-62.