

Predicción de la respuesta a la estimulación magnética transcranial repetitiva de la corteza motora en el dolor neuropático periférico: Validación de un nuevo algoritmo

Prediction of the response to repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in peripheral neuropathic pain and validation of a new algorithm

Publicado originalmente en la Revista Pain 2025; 166(1): 34-41.

Traducción: Camila Casal

Nadine Attal^{1,*}, Samuel Branders², Alvaro Pereira², Didier Bouhassira².

¹ Hopital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt, France.

² Cognivia, Mont-St-Guibert, Belgium.

Autor para correspondencia: Nadine Attal. Hopital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt, France.

Correo electrónico: nadine.attal@aphp.fr

Cómo citar: Attal N, Branders S, Pereira A, Bouhassira D. Predicción de la respuesta a la estimulación magnética transcranial repetitiva de la corteza motora en el dolor neuropático periférico: Validación de un nuevo algoritmo: Publicado originalmente en la Revista Pain 2025; 166(1): 34-41. Traducción: Camila Casal. NeuroTarget. 2026;20(1):3-14.

Resumen

La estimulación magnética transcranial repetitiva de la corteza motora primaria (M1-rTMS por sus siglas en inglés) induce efectos analgésicos en el dolor neuropático, pero no todos los pacientes son buenos respondedores y aún no se han identificado predictores clínicos de la respuesta. El presente estudio tiene como objetivo desarrollar y validar un algoritmo predictivo simple y fácil de usar para la respuesta individual a M1-rTMS en dolor neuropático periférico, que pueda ser potencialmente aplicable a cualquier condición de dolor crónico. Este estudio se basa en un análisis secundario de un ensayo reciente doble ciego y controlado con placebo, que demostró la eficacia de M1-rTMS de alta frecuencia frente a placebo-rTMS y rTMS de la corteza prefrontal dorsolateral, en 149 pacientes con dolor neuropático periférico. Las variables basales se incluyeron en el modelo sin preselección y se categorizaron en variables sociodemográficas, de dolor y psicológicas. Se definieron buenos respondedores a rTMS a aquellos con $\geq 50\%$ de alivio del dolor a las 25 semanas, evaluado según la mejoría en la escala numérica de dolor del 0 al 10. Se emplearon Regresión Ridge, selección de características y validación cruzada Monte Carlo para construir y validar un modelo predictivo específico para la respuesta a M1-rTMS a las 25 semanas. El algoritmo incluyó 3 variables: 2 psicológicas (síntomas depresivos y grado de magnificación en la Escala de Catastrofización del Dolor) y 1 relacionada con la distribución del dolor (dolor distal en miembro inferior). Demostró 85% de sensibilidad ($P = 0.005$) y 84% de especificidad ($P < 0.0001$) para predecir una buena respuesta a M1-rTMS a las 25 semanas. No fue predictivo de la respuesta a placebo ni a rTMS de la corteza prefrontal dorsolateral. Este algoritmo simple y fácil de usar puede contribuir a individualizar el tratamiento con M1-rTMS en pacientes con dolor neuropático periférico en la práctica clínica y en futuros ensayos clínicos.

Registro del ensayo clínico: NCT02010281.

Palabras clave: rTMS, algoritmo modelo predictivo, dolor neuropático, terapia individualizada.

Abstract

Motor cortex repetitive transcranial magnetic stimulation (M1-rTMS) induces analgesic effects in neuropathic pain, but not all patients are good responders, and no clinical predictors of the response have been identified. The present study aimed to develop and validate a simple and easy-to-use predictive algorithm for the individual response to M1-rTMS in peripheral neuropathic pain that may be potentially applicable to any chronic pain condition. This was based on a secondary analysis from a recent double-blind, placebo-controlled trial demonstrating the efficacy of high-frequency M1-rTMS against placebo-rTMS and rTMS of the dorsolateral prefrontal cortex in 149 patients with peripheral neuropathic pain. Baseline variables were entered in the model without preconception, and categorized into sociodemographic, pain, and psychological variables. Good responders to rTMS were defined based on 50% pain relief on average pain intensity (rated on a 0-10 numerical rating scale) at 25 weeks. Ridge regression, feature selection, and Monte Carlo cross-validation were used to build and validate a predictive model specific for the response to M1-rTMS at 25 weeks. The algorithm included 3 variables: 2 were psychological variables (depressive symptoms, magnification dimension of the Pain Catastrophizing Scale) and 1 was related to pain distribution (distal lower extremity pain). It demonstrated 85% sensitivity ($P = 0.005$) and 84% specificity ($P < 0.0001$) to predict a good response to M1-rTMS at 25 weeks. It was not predictive of the response to placebo or dorsolateral prefrontal cortex-rTMS. This simple and user-friendly algorithm may contribute to individualize treatment with M1-rTMS in patients with peripheral neuropathic pain in routine and in further clinical trials.

Clinical trial registration: NCT02010281.

Keywords: rTMS, Predictive model algorithm, Neuropathic pain, Individualized therapy.

Introducción

El dolor neuropático es una condición de dolor crónico que se trata comúnmente con farmacoterapia. Sin embargo, los fármacos habitualmente utilizados —antidepresivos y antiepilépticos— tienen eficacia limitada y pueden ocasionar efectos adversos dependientes de la dosis. Los analgésicos tópicos también tienen eficacia limitada en el dolor neuropático periférico y no se recomiendan si el área de dolor es extensa.^{21,39}

Se necesitan enfoques terapéuticos alternativos y seguros para el dolor neuropático. Uno de ellos es la neuromodulación cerebral, específicamente la estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS, por sus siglas en inglés).²⁴ La rTMS (1500–3000 pulsos por sesión con frecuencia de estimulación ≥ 10 Hz) ha demostrado eficacia en el dolor neuropático periférico y central, con un excelente perfil de seguridad.^{4,24,47} La corteza motora primaria (M1) se considera el blanco más eficaz para la estimulación, mientras que la estimulación de otras áreas (p. ej., corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC, por sus siglas en inglés) o corteza insular) ha mostrado resultados inconsistentes. Los efectos analgésicos de M1-rTMS probablemente se relacionan con su impacto en controles moduladores centrales, el sistema límbico y la neuroplasticidad cerebral.^{24,27,40,41}

Actualmente, la M1-rTMS se indica como un tratamiento a prueba y error en analgesia. Sin embargo, la rTMS es una terapia que demanda tiempo, es costosa y más de la mitad de los pacientes no responden. Esto resalta la necesidad de desarrollar indicadores fiables de éxito o fracaso terapéutico para rTMS en analgesia. La gestión personalizada del dolor, basada en biomarcadores del dolor o en resultados informados por el paciente, ha sido ampliamente promovida para la farmacoterapia. Aunque algunos estudios han investigado predictores potenciales de la respuesta analgésica a rTMS, los datos son limitados y carecen de consistencia.

En un ensayo multicéntrico reciente, aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego, evaluamos la eficacia de la M1-rTMS, DLPFC-rTMS y placebo-rTMS durante 25 semanas en 152 pacientes con dolor neuropático periférico. Los resultados mostraron que solo M1-rTMS, y no DLPFC-rTMS, fue superior a placebo en la mejoría de la intensidad del dolor y en varios desenlaces secundarios relacionados con el dolor. Basados en un análisis secundario de dicho ensayo, desarrollamos y validamos un algoritmo predictivo simple y de uso práctico que predice específicamente la respuesta al tratamiento activo M1-rTMS en dolor neuropático periférico. Este algoritmo tiene el potencial de aplicarse a cualquier condición de dolor crónico y puede optimizar los resultados terapéuticos evitando tratamientos costosos e innecesarios.

Métodos

Estudio original de estimulación magnética transcraneal repetitiva

Nuestro estudio se basó en el análisis secundario de un estudio previamente publicado, prospectivo, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo sobre rTMS neuronavegado robotizado en dolor neuropático. Participaron un total de 152 hombres y mujeres de 18 a 75 años con dolor neuropático periférico, de intensidad basal $\geq 4/10$ y bajo tratamiento analgésico reglado. De ellos, 149 recibieron al menos una sesión de rTMS⁴ (NCT02010281). Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes y el estudio se realizó conforme a las buenas prácticas clínicas.

Las sesiones de rTMS consistieron en 30 series de pulsos entregados a una frecuencia de 10 Hz durante 10 segundos, con un intervalo de 20 segundos entre series (3000 pulsos por sesión). La intensidad de estimulación se estableció en 80% del umbral motor en reposo correspondiente a la mano. La estimulación se realizó en el hemisferio izquierdo en casos de dolor bilateral o contralateral al área más dolorosa en los casos unilaterales o predominantemente unilaterales. Para mantener el cegamiento, se usó una bobina bifásica Cool-B65 A/P figura de 8 “COIL” de MagVenture, con una bobina activa y otra simulada.

El protocolo de tratamiento incluyó 5 sesiones de rTMS en 5 días laborables consecutivos, seguidas de una sesión semanal durante 3 semanas y luego sesiones cada 2–3 semanas para un total de 15 sesiones de rTMS durante 22 semanas. Cada paciente recibió estimulación activa de M1, DLPFC o placebo (ya sea M1 o DLPFC) en razón 1:1:1. La principal variable evaluada fue el cambio en el ítem “intensidad media del dolor” (ítem 3) del Brief Pain Inventory¹⁵ desde el estado basal hasta 25 semanas (3 semanas después de la última sesión de rTMS) entre los grupos de tratamiento.

Los resultados mostraron que 15 sesiones repetidas de M1-rTMS, pero no DLPFC-rTMS, mejoraron significativamente el desenlace primario en comparación con placebo-rTMS ($P = 0.01$), junto con varios desenlaces secundarios relacionados con el dolor. Para más detalles véase la publicación original.⁴

Variables de desenlace

Definimos 2 variables de desenlace: Las variables continuas correspondieron a la “intensidad media del dolor” medida en la escala numérica de 0 a 10 del Brief Pain Inventory (tomando la diferencia entre los valores basales y los valores obtenidos tras las sesiones de rTMS). Se evaluaron desde el inicio hasta la semana 25 (15 sesiones de rTMS, respuesta de tratamiento completa), desde el día 5 (después de 4 sesiones diarias de rTMS) hasta la semana 25 (11 sesiones de rTMS, respuesta sostenida), y desde el inicio hasta el día 5 (tras 4 sesiones de rTMS, respuesta a corto plazo).¹⁵

Las variables binarias correspondieron a respondedores buenos o moderados (pacientes con $\geq 50\%$ y $\geq 30\%$ de reducción en la intensidad media del dolor, respectivamente, a la semana 25), en línea con las definiciones habituales de respondedores en dolor neuropático.²¹

Población de interés

Construimos nuestro modelo estadístico de predicción sobre la población por protocolo, correspondiente a todos los pacientes que recibieron al menos 4 sesiones de rTMS ($n = 138$) y no sobre la población modificada por la intención de tratar (ITT) ($n = 149$). Esto excluyó solo el 8% de la población inicial y a sólo un paciente del grupo M1-rTMS, que era el objetivo principal de nuestro modelo predictivo. La exclusión de estos pacientes no tuvo prácticamente impacto en los análisis. Además, observamos una marcada disminución del dolor en todos los grupos hasta el día 5 (4 sesiones de rTMS).⁴ Esta disminución inicial probablemente se debió a una respuesta placebo, ya que no hubo diferencias entre grupos.⁴ Por tanto, estos pacientes podrían no ser representativos del resto de la población tratada con rTMS. Debido a la fuerte respuesta placebo inicial, la respuesta tras 4 sesiones es probablemente más predictor de la respuesta placebo que de la respuesta específica a M1-rTMS.

Análisis estadísticos

Las variables basales se introdujeron en el desarrollo de los modelos predictivos multivariados sin selección previa, siempre que abarcasen dimensiones distintas (Tabla 1). Dado que el algoritmo fue construido para aplicarse teóricamente a cualquier condición de dolor crónico, no se incluyeron variables específicas de dolor neuropático (síntomas neuropáticos, etiología y analgésicos concomitantes). Además, prácticamente todos los pacientes tenían medicación analgésica concomitante, a menudo con múltiples fármacos y dosis variadas, lo que dificultaría evaluar el impacto de dichos tratamientos sobre los efectos de rTMS.

En el presente estudio se usaron datos extraídos de una muestra predeterminada de pacientes; por tanto, un análisis formal de potencia no fue aplicable. Aunque los modelos predictivos teóricamente deberían contener un número limitado de variables,²⁶ deliberadamente usamos el espectro completo de variables basales para desarrollar nuestro modelo predictivo. Nuestro modelo pretendía predecir la respuesta al tratamiento con M1-rTMS medida por el desenlace primario.

Para ajustar el modelo, usamos un enfoque lineal de aprendizaje automático con regresión Ridge para controlar el sobreajuste y garantizar la solidez del modelo. La regresión Ridge es un método de regresión lineal que estima coeficientes cuando las variables independientes están altamente correlacionadas.²⁹ Permite incluir más variables que la regresión lineal estándar. Dado que queríamos identificar pacientes que respondieran únicamente al tratamiento activo (M1-rTMS) y mitigar factores no específicos como el efecto placebo, llevamos a cabo una regularización adicional para restringir el modelo a predecir específicamente la respuesta a M1-rTMS. Este método se basó en penalizar la variante de las respuestas predichas para placebo y DLPFC-rTMS, resultando en un modelo con respuesta predicha nula o casi nula para estos grupos (ver Apéndice Suplementario: <http://links.lww.com/>

PAIN/C73).

La selección de características utilizó eliminación recursiva de variables multivariada,³¹ que consiste en eliminar recursivamente variables y construir un modelo con las restantes. Se comenzó ajustando el modelo Ridge con todas las variables predictoras disponibles (Tabla 1). Todas las variables fueron normalizadas y la variable con menor peso era la de menor contribución. La eliminación recursiva construyó modelos sucesivos eliminando la variable de menor peso, permitiendo así eliminar dependencias y colinealidad del modelo.

Para la validación del modelo usamos validación cruzada Monte Carlo (submuestreo aleatorio repetido). Este proceso consistió en dividir repetidamente los datos entre un conjunto de entrenamiento y otro de validación. El conjunto de entrenamiento se empleó para ajustar el modelo y el de validación para calcular el rendimiento. En cada remuestreo, el 90% de los pacientes se asignó aleatoriamente al conjunto de entrenamiento y el 10% al de validación. Para evitar sesgo de selección, las características se seleccionaron basándose en el conjunto de entrenamiento y se utilizó regresión Ridge para ajustar el modelo en ese conjunto.²⁹ Esta validación permite estimar con precisión el error de generalización del modelo, evitando sesgos derivados de aprender y evaluar con los mismos datos. El rendimiento de este modelo para predecir el resultado de variables continuas y la respuesta binaria a la rTMS (respondedores/no respondedores) siempre se evaluó en sujetos "nuevos", que no se utilizaron para el ajuste del modelo. Esto permitió evaluar el rendimiento de generalización del modelo a nuevos pacientes.⁴² Por lo tanto, cualquier sobreajuste del modelo daría como resultado un rendimiento deficiente, lo que garantiza que el mejor modelo no se sobreajuste a los datos. Los intervalos de confianza (IC) y los valores P se ajustaron usando la corrección de Nadeau para el error de generalización.⁴²

La medida principal de rendimiento del modelo fue el coeficiente de correlación de Pearson (reportado con su IC 95% y los valores P) entre la respuesta predicha por el modelo y la respuesta real del paciente.

La capacidad del modelo para predecir el estado de buen o moderado respondedor y no respondedor a las 25 semanas se evaluó mediante área bajo la curva (AUC), especificidad, sensibilidad y tasa de clasificación balanceada (BCR: promedio entre sensibilidad y especificidad). Sensibilidad corresponde a la probabilidad de que los respondedores sean predichos como tales. Especificidad corresponde a la probabilidad de que los no respondedores sean predichos como tales. AUC corresponde a la probabilidad de que los respondedores tengan una puntuación predicha mayor que los no respondedores; 1 indica predicción perfecta y 0.5 predicción aleatoria. También se calcularon y reportaron valores predictivos positivo y negativo. Para evaluar el mejor número de características, se realizaron modelos desde una variable predictor hasta todas las consideradas, obteniendo así un algoritmo predictivo para la respuesta moderada y buena a M1-rTMS.

Tabla 1. Variables basales del estudio controlado aleatorizado original de estimulación magnética transcraneal repetitiva ingresadas en los modelos predictivos multivariados.

Variables sociodemográficas	Variables relacionadas con el dolor y su impacto	Variables psicológicas
Edad (años) (media ± DE)	Intensidad promedio del dolor (BPI) (0-10) (media ± DE)	Magnificación PCS (0-12) (media ± DE)
Sexo (hombres, mujeres)	Duración del dolor (meses) (media ± DE)	Rumia PCS (0-16) (media ± DE)
Índice de masa corporal (media ± DE)	Área del dolor (6 categorías):	Indefensión PCS (0-24) (media ± DE)
	4 extremidades	Síntomas depresivos ($\geq 8/21$ HADS) (sí/no)
	Extremidades inferiores	Síntomas de ansiedad ($\geq 8/21$ HADS) (sí/no)
	Dolor distal en extremidades inferiores	
	Extremidades superiores	
	Tronco	
	Cara/cuello	
	Interferencia del dolor (BPI) (0-70) (media ± DE)	
	Puntuación sensorial SFMPQ (0-33) (media ± DE)	
	Puntuación afectiva SFMPQ (0-12) (media ± DE)	
	Fatiga autoinformada (0-10) (media ± DE)	
	Índice EQ5D-5L (media ± DE)	
	SPL9 (MOS) (media ± DE)	

Las variables se clasifican como continuas (media ± DE) o dicotómicas.
 BPI, Inventario Breve de Dolor (Brief Pain Inventory)¹⁵; HADS, Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (Hospital Anxiety and Depression Scale)⁵⁵; PCS, Escala de Catastrofismo ante el Dolor (Pain Catastrophizing Scale)⁵¹; SFMPQ, Cuestionario de Dolor de McGill - forma corta (McGill Pain Questionnaire short form)³⁷; SPL9, índice de problemas del sueño de la Encuesta de Resultados Médicos (sleep problem index from the Medical Outcome Survey)⁵⁰; EQ5D-5L, cuestionario EuroQol sobre calidad de vida.¹¹

La validez del modelo para predecir específicamente la respuesta a M1-rTMS se evaluó usando el algoritmo de predicción (pacientes predichos como buenos respondedores o no respondedores a M1-rTMS en el conjunto de validación) para determinar el desenlace de intensidad media diaria del dolor desde el inicio hasta la semana 25 en el grupo M1-rTMS comparado con los otros dos grupos (DLPFC-rTMS y placebo-rTMS).

Para manejar valores faltantes, los análisis se basaron en la última observación llevada adelante. Los análisis se realizaron con R versión 4.1.1 por dos estadísticos independientes de Cognivia, Bélgica (<http://www.cognivia.com>). Se consideraron significativos los valores P bilateral <0.05 .

Resultados

Participantes

Nuestro análisis se basó en los pacientes que completaron las 4 sesiones iniciales diarias de rTMS, lo que correspondió a

138 pacientes (92.6% de los 149 pacientes de la población ITT): 48 en el grupo M1, 43 en el grupo DLPFC y 47 en el grupo placebo. Estos grupos fueron comparables en características sociodemográficas y clínicas basales (Tabla 2). Durante los primeros 5 días de tratamiento, la disminución de la intensidad del dolor fue similar en todos los grupos, indicando un efecto placebo.

A las 25 semanas, 93 pacientes permanecieron en el ensayo, pero las pérdidas por abandono fueron menores en el grupo M1-rTMS (21.4%; $P=0.03$ comparado con los otros grupos). Solo el grupo M1-rTMS tuvo una disminución sostenida de la intensidad media del dolor hasta la semana 25 (la disminución fue 1.34 ± 0.28 en el grupo M1-rTMS vs 0.55 ± 0.28 para placebo-rTMS y 0.36 ± 0.29 para DLPFC-rTMS; $P=0.04$). Al final del estudio, 25 pacientes se consideraron respondedores (basado en $\geq 30\%$ de disminución en la intensidad media del dolor comparado con el inicio del tratamiento): 12 para M1-rTMS, 7 para DLPFC-rTMS y 6 para placebo-rTMS. Las comparaciones directas de valores basales entre res-

pondedores y no respondedores a M1-rTMS mediante análisis univariados no encontraron diferencias significativas tras corrección por comparaciones múltiples. (Apéndice complementario, <http://links.lww.com/PAIN/C73>).

Rendimiento de los modelos para predecir la respuesta a la estimulación magnética transcranial repetitiva de la corteza motora primaria

Analizamos el rendimiento de modelos basados en todas las variables basales (Tabla 1) para predecir la respuesta completa al M1-rTMS (cambio en la intensidad media del dolor entre el inicio y la semana 25). Luego aplicamos estos modelos a la respuesta sostenida (día 5–semana 25) y a la respuesta a corto plazo (inicio–día 5) a M1-rTMS y a la respuesta completa a DLPFC-rTMS y placebo-rTMS.

El mejor modelo predictivo para la respuesta completa a M1-rTMS contenía 3 variables basales (coeficiente de correlación de Pearson entre la puntuación predicha y la respuesta a M1-rTMS: 0.58; IC 95%: [0.35–0.74]; $P < 0.001$). Este modelo también predijo la respuesta sostenida a M1-rTMS (coeficiente de correlación 0.57; IC 95%: [0.34–0.74]; $P < 0.001$). En contraste, el modelo fue débilmente predictivo de la respuesta a corto plazo a M1-rTMS (coeficiente 0.28; IC 95%: [0.00–0.52]; $P = 0.06$) y no predijo la respuesta completa a DLPFC-rTMS (coeficiente -0.04 ; IC 95%: [-0.34 a 0.26]; $P = 0.8$) ni a placebo-rTMS (coeficiente 0.14; IC 95%: [-0.15 a 0.41]; $P = 0.34$). Estos datos confirman que el modelo de 3 variables predice específicamente la respuesta completa y sostenida al tratamiento con M1-rTMS.

Nuestro algoritmo incluyó 2 variables psicológicas y 1 variable relacionada con el dolor. La variable psicológica corresponde a las 3 preguntas del subitem “magnificación” de la Escala de Catastrofización del Dolor (PCS): “cuando tengo dolor... me da miedo que el dolor empeore; sigo pensando en otros eventos dolorosos; me pregunto si puede ocurrir algo serio”, cada una valorada de 0 (nada) a 4 (todo el tiempo) (puntuación total 0–12).⁵¹ La otra variable psicológica corresponde a los síntomas de depresión evaluados por la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS, por sus siglas en inglés): 7 preguntas puntuadas de 0 a 3 (puntuación total 0–21). La presencia de síntomas depresivos se establece con puntuación $\geq 8/21$.⁵⁵ La variable relacionada con el dolor corresponde a la presencia o ausencia de dolor distal en miembro inferior (sí: presente, no: ausente). La magnificación del dolor predijo una mayor respuesta terapéutica a M1-rTMS, mientras que el dolor distal en extremidad inferior y los síntomas de depresión predijeron una menor respuesta terapéutica en este algoritmo.

Sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo del algoritmo

Nuestro algoritmo de 3 variables demostró una excelente sensibilidad (85%, $P = 0.005$) y especificidad (84%, $P < 0.001$) y AUC (91.8%, $P < 0.001$) para predecir una buena respuesta a

M1-rTMS ($\geq 50\%$ de alivio del dolor) a las 25 semanas (Tabla 3). También mostró alta especificidad (88%, $P < 0.001$) y buena sensibilidad (75.2%, $P = 0.045$) y excelente AUC (86.6%, $P < 0.001$) para predecir una respuesta moderada a M1-rTMS ($\geq 30\%$ de alivio). Los valores predictivos positivo y negativo del modelo fueron también de buenos a excelentes (Tabla 3).

Desenlace del dolor en cada grupo de tratamiento basado en el algoritmo de predicción

Aplicamos este algoritmo en cada grupo de tratamiento para confirmar su capacidad de predecir el desenlace del dolor específicamente en el grupo M1-rTMS.

Encontramos que solo los pacientes del grupo M1-rTMS predichos como buenos respondedores por el algoritmo ($\geq 50\%$ de alivio del dolor a la semana 25) tuvieron una disminución sostenida de la intensidad del dolor hasta la semana 25, mientras que los pacientes de los grupos DLPFC-rTMS y placebo-rTMS no mostraron cambio en la intensidad media del dolor (Figura 1A). La diferencia entre grupos fue significativa en casi todos los puntos temporales desde la semana 4 hasta la semana 25. En contraste, los pacientes de los 3 grupos con predicción de baja respuesta a M1-rTMS no tuvieron disminución del dolor hasta la semana 25 (Figura 1B).

Puntuación de predicción

La puntuación de predicción del algoritmo de 3 variables se calculó de la siguiente manera: puntuación = dimensión del subitem “magnificación” del PCS [variable continua 0–12] + (síntomas depresivos: [0 – 1] \times -11) (donde 0 = “sin síntomas depresivos” y 1 = “síntomas depresivos” basado en HADS-D $\geq 8/21$) + (dolor distal en miembro inferior [0 – 1] \times -11) (donde 0 = “sin dolor distal en miembro inferior” y 1 = “dolor distal en miembro inferior”).

La puntuación total varía entre -22 y $+12$. Los pacientes que obtienen $\geq 2/12$ tienen mayor probabilidad de responder a M1-rTMS.

Ejemplos de uso de este algoritmo:

- Hombre con neuropatía diabética dolorosa: magnificación PCS 5/12; HADS-D 6/21 (sin síntomas depresivos: 0) y con dolor restringido al dorso de los pies (1 \times -11) obtiene la siguiente puntuación: $5 + 0 - 11 = -6/12$. Tiene baja probabilidad de responder a M1-rTMS.

- Mujer con neuralgia postherpética: magnificación PCS 11/12; HADS-D 4/21 (sin síntomas depresivos: 0) y dolor torácico (sin dolor distal en miembro inferior: 0) obtiene: $11 + 0 + 0 = 11/12$. Se espera que responda a M1-rTMS.

- Mujer con lesión nerviosa postraumática: sin magnificación (0), HADS-D 10/21 (síntomas depresivos: 1 = -11) y dolor en mano derecha (sin dolor distal en miembro inferior: 0) obtiene: $0 - 11 + 0 = -11/12$. Tiene baja probabilidad de responder a M1-rTMS.

Discusión

Este estudio utilizó datos de nuestro ensayo multicéntrico

Tabla 2. Características basales demográficas y del dolor de los pacientes.

Características basales: población por protocolo (n = 138)			
	M1-rTMS (N =48)	DLPFC-rTMS (N=43)	Placebo-rTMS (N=47)
Edad (años)	56.7 (12.4)	56.4 (12.1)	53.0 (12.1)
Mujeres (n, %)	28 (58.3)	23 (47.5)	23 (48.9)
Hombres (n, %)	20 (41.8)	20 (46.5)	24 (45.2)
Duración del dolor (meses)	86.8 (63)	84.8 (92.2)	96.1 (101.3)
Índice de masa corporal	26.8 (4.9)	27.9 (13.8)*	25.4 (4.9)*
Intensidad promedio del dolor (BPI) (0-10)	6.9 (1.5)	6.5 (1.6)	6.9 (1.3)
Inventario de Depresión de Beck (0-39)	37.0 (12.9)	39.5 (13.0)	39.3 (13.5)
Síntomas depresivos en HADS ($\geq 8/21$) (n, %)	23 (47.9)	26 (60.4)	27 (57.4)
Síntomas de ansiedad en HADS ($\geq 8/21$) (n, %)	31 (64.6)	30 (69.7)	31 (65.9)
Puntuación total PCS (0-52)	24.2 (13.1)	27.5 (13.3)	28.3 (13.6)
Magnificación PCS (0-12)	3.9 (3.1)	4.6 (3.5)	5.1 (3.6)
Rumia PCS (0-16)	7.9 (4.7)	9.1 (4.9)	9.7 (4.9)
Indefensión PCS (0-24)	12.3 (6.6)	13.7 (6.4)	1.5 (6.3)
Condición de dolor (n, %)			
Lesión nerviosa traumática/quirúrgica	25 (52.1)	23 (47.5)	24 (51.1)
Polineuropatía diabética/no diabética	14 (29.2)	15 (34.8)	17 (36.2)
Dolor radicular	5 (10.4)	4 (9.3)	6 (12.7)
Neuralgia postherpética	4 (8.3)	1 (2.3)	0
Área corporal del dolor (n, %)			
Extremidades superiores	6 (12.5)	4 (9.3)	8 (17)
Extremidades inferiores	28 (58.3)	27 (62.7)	28 (59.6)
Dolor distal en extremidades inferiores [†]	16 (33.3)	11 (25.6)	10 (21.3)
Tronco	3 (6.2)	4 (9.3)	3 (6.4)
Cara/cuello	8 (16.7)	5 (11.6)	2 (4.2)
4 extremidades	3 (6.2)	3 (6.9)	6 (12.7)
Analgésicos concomitantes (n, %) [‡]	43 (89)	39 (90.6)	44 (93)

Los datos se expresan como media (DE) o número de participantes (% del total). BPI, Inventario Breve de Dolor; DLPFC, corteza prefrontal dorsolateral; HADS, Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria; M1, corteza motora primaria; rTMS, estimulación magnética transcraneal repetitiva; PCS, Escala de Catastrofismo ante el Dolor. * Un dato faltante. † El dolor distal en las extremidades inferiores fue un subgrupo del dolor en las extremidades inferiores. Esta información se recopiló de nuestra publicación original en un mapa corporal. ‡ Excepto los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y el paracetamol.

aleatorizado y controlado con placebo sobre rTMS en dolor neuropático periférico, y mostró efectos analgésicos sostenidos de 15 sesiones de M1-rTMS frente a placebo y DLPFC-rTMS a las 25 semanas.⁴ Nuestro objetivo fue desarrollar un algoritmo que predijera la respuesta a M1-rTMS en dolor neuropático periférico. El algoritmo presentó excelente sensibilidad y especificidad para predecir una respuesta positiva a M1-rTMS a las 25 semanas ($\geq 50\%$ de alivio) y buena sensibilidad con excelente especificidad para una respuesta moderada ($\geq 30\%$ de alivio). No predijo la respuesta a corto plazo (primeros 5 días, similar a placebo) ni la respuesta a

placebo o a DLPFC-rTMS.

Seleccionar los mejores predictores de la respuesta terapéutica es una tarea compleja. En este estudio no realizamos una preselección de variables predictoras potenciales. Los modelos multivariados suelen ofrecer mejores valores predictivos que la selección univariada de variables, la cual hoy se considera inapropiada pese a su uso frecuente en estudios médicos.⁵² Además, por la falta de estudios previos bien realizados, no teníamos ideas preconcebidas sobre los predictores de la respuesta a M1-rTMS. Solo excluimos variables relacionadas con la naturaleza del dolor (etiología o cualidad

Tabla 3. Rendimiento de nuestro algoritmo de 3 variables para predecir la respuesta del 30% y 50% a la estimulación magnética transcranial repetitiva de la corteza motora a las 25 semanas.

Respuesta al dolor	Rendimiento	Estimación (%)	Error estándar	95% IC	95% IC	P
≥ 30% reducción del dolor	AUC	86.6	0.061	74.6	98.7	< 0.001
	Sensibilidad	75.2	0.125	50.6	99.9	0.045
	Especificidad	88	0.067	74.7	100	< 0.001
	BCR	81.6	0.065	68.8	94.4	< 0.001
	VPP	80.7	0.095	62	99.3	0.001
	VPN	87.2	0.064	74.6	99.7	<0.001
≥ 50% reducción del dolor	AUC	91.8	0.047	82.6	100	<0.001
	Sensibilidad	85	0.123	60.7	100	0.005
	Especificidad	84	0.072	69.8	98.1	<0.001
	BCR	84.5	0.065	71.7	97.3	<0.001
	VPP	70.1	0.109	48.6	91.5	0.046
	VPN	96.3	0.31	90.2	100	<0.001

AUC, área bajo la curva; BCR, tasa de clasificación balanceada (promedio entre sensibilidad y especificidad); IC, intervalo de confianza; VPN, valor predictivo negativo; VPP, valor predictivo positivo.

del dolor neuropático) y los analgésicos concomitantes, porque nuestro objetivo era desarrollar un algoritmo aplicable posteriormente a otras condiciones de dolor en las que rTMS ha demostrado eficacia sostenida, como la fibromialgia.^{38,46} Asimismo, prácticamente todos nuestros pacientes estaban tomando múltiples analgésicos concomitantes en dosis variables.

No empleamos métodos clásicos de selección por pasos (stepwise) ni de mejores subconjuntos para identificar predictores, porque esos métodos resultan imprácticos cuando el número de variables es elevado,^{5,10} como en nuestro caso. Usamos regresión Ridge, una regresión lineal penalizada diseñada para admitir un mayor número de variables por sujeto.²⁹ La regresión Ridge es mucho más robusta al sobreajuste que la regresión estándar. Para validar el modelo utilizamos validación cruzada Monte Carlo para obtener la estimación más precisa del error de generalización y evitar sesgos derivados de entrenar y evaluar el modelo con los mismos datos. Además, todos los IC y valores P se ajustaron aplicando una corrección por el error de generalización.⁴² Por tanto, el modelado robusto y la estricta validación redujeron notablemente el riesgo de sobreajuste en nuestro estudio. Finalmente, para asegurar la especificidad del modelo frente a la respuesta a M1-rTMS, implementamos la regresión Ridge con una regularización adicional (shrinkage) que penaliza las respuestas predichas en los pacientes de los grupos placebo y DLPFC-rTMS.

En los últimos años se han desarrollado varios algoritmos para predecir la respuesta a rTMS, especialmente en la depresión mayor. La mayoría utiliza aprendizaje profundo y se basa en características del EEG^{19,35,48}. En estudios de analge-

sia, las estrategias se centran principalmente en evaluar los patrones de estimulación de M1 o las redes y ritmos corticales.¹⁴ Sin embargo, estos enfoques son difíciles de implementar en la práctica clínica habitual y aún no han producido algoritmos predictivos.

En este estudio desarrollamos un algoritmo simple y fácil de usar basado en variables clínicas para el dolor neuropático periférico. El algoritmo incluye 2 variables relacionadas con características psicológicas (síntomas depresivos y magnificación del dolor) y 1 variable relacionada con la zona corporal del dolor.

Aunque nuestro algoritmo se generó mediante una combinación óptima de variables, cada una de ellas también tenía sentido como predictor individual. Así, los síntomas depresivos, presentes en más de la mitad de nuestros pacientes (56%), al igual que en estudios previos,³ se asociaron con una menor respuesta a M1-rTMS en este algoritmo. Esto sugiere que el efecto de la rTMS sobre la intensidad del dolor no se debe a una mejoría del estado de ánimo. La depresión también se ha asociado negativamente con la respuesta a fármacos de acción central, como los opioides, en pacientes con dolor crónico.²⁰

Diagnosticar depresión mayor en pacientes con dolor es difícil y puede requerir instrumentos diagnósticos validados.⁴⁴ En nuestro estudio, los síntomas depresivos se basaron en el punto de corte recomendado ($\geq 8/21$) de la subescala de depresión del HADS, que incluye 7 ítems;⁵⁵ esto resulta mucho más fácil de incorporar en un algoritmo que un diagnóstico psiquiátrico de depresión mayor en pacientes con dolor.⁴⁴ Estos datos podrían indicar que, en pacientes con depresión, es necesario estimular específicamente los blancos corticales

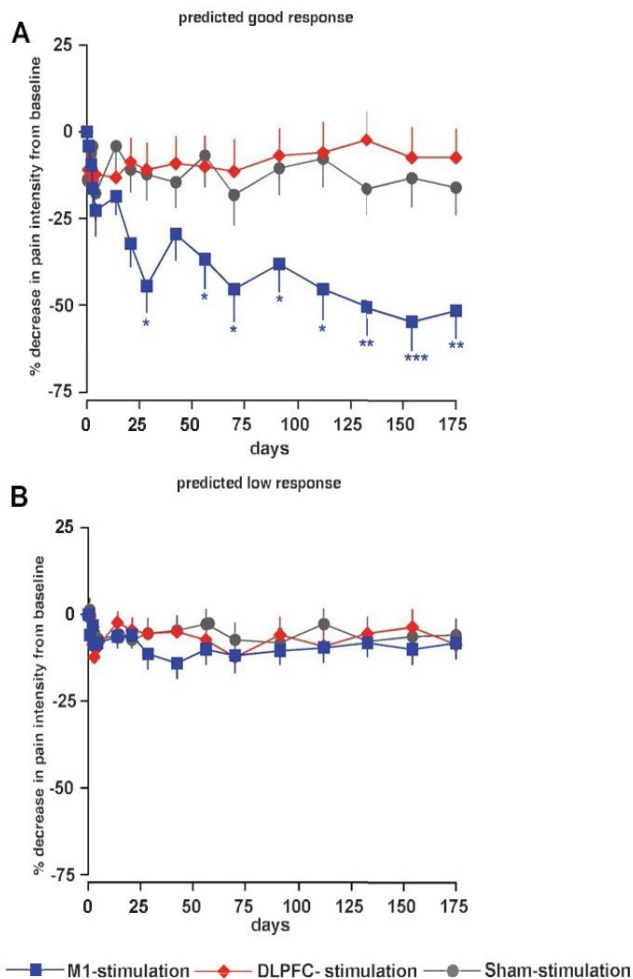


Figura 1. Porcentaje de cambio desde el valor basal hasta la semana 25 en la intensidad promedio del dolor (evaluado con el Inventario Breve de Dolor) en cada grupo de tratamiento basado en nuestro algoritmo de predicción de 3 variables. Las barras superiores e inferiores indican las desviaciones estándar (DE) del cambio. (A) Porcentaje de cambio en la intensidad del dolor desde el valor basal en los grupos M1-rTMS, DLPFC-rTMS y placebo-rTMS basado en la buena respuesta predicha a M1-rTMS por el algoritmo (pacientes en los que se espera tener una reducción del dolor $\leq 50\%$ en la semana 25 o día 175). Solo los pacientes del grupo M1-rTMS predichos como respondedores ($n = 11$) tuvieron una disminución significativa en la intensidad del dolor, mientras que los pacientes de los otros 2 grupos predichos como buenos respondedores (placebo, $n = 9$; DLPFC, $n = 11$) no tuvieron cambios en la intensidad promedio del dolor. La diferencia entre los grupos fue significativa en casi todos los puntos temporales. (B) Porcentaje de cambio en la intensidad del dolor desde el valor basal en los grupos M1-rTMS, DLPFC-rTMS y placebo-rTMS basado en la baja respuesta predicha a M1-rTMS por el algoritmo. Los pacientes del grupo M1-rTMS ($n = 37$), placebo-rTMS ($n = 39$) o DLPFC-rTMS ($n = 32$) no tuvieron cambios en la intensidad del dolor. DLPFC, corteza prefrontal dorsolateral; M1-rTMS, estimulación magnética transcranial repetitiva de la corteza motora.

A: Respuesta buena predicha

B: Respuesta baja predicha

(Eje Y): % de disminución en la intensidad del dolor respecto al valor basal
(Eje X): días

Legenda:

M1-estimulación (Estimulación de la corteza motora)

DLPFC-estimulación (Estimulación de la corteza prefrontal dorsolateral)

Sham-estimulación (Estimulación simulada/placebo)

más relevantes para la depresión con rTMS,¹² (p. ej., DLPFC) para lograr una respuesta terapéutica. Sin embargo, en nuestro ensayo original, la presencia de síntomas depresivos no se asoció con una mayor respuesta analgésica a DLPFC-rTMS.⁴ Como los cambios evocados por rTMS en la actividad cortical dependen del volumen de materia gris,³⁰ nuestro resultado también podría relacionarse con alteraciones previamente descritas en volumen y conectividad de materia gris en pacientes dolorosos con depresión comórbida versus pacientes dolorosos no deprimidos.^{36,54} Otra posibilidad es que la estimulación de M1 con una bobina figura-8 sea demasiado superficial para aliviar el dolor en presencia de síntomas depresivos. De forma interesante, estudios recientes en ratones muestran que la estimulación optogenética o quimiogénica de capas superficiales de M1 (L5) suprime la hipersensibilidad sin alterar el componente afectivo del dolor, mientras que estimular capas más profundas (L6) suprime la valencia emocional negativa.²³ Esto concuerda con los hallazgos de nuestro estudio original,⁴ que mostró que M1-rTMS mejora la dimensión sensorial pero no la esfera afectiva del dolor evaluada por el cuestionario Short-Form McGill³⁷ en comparación con placebo. Desde un punto de vista terapéutico, nuestros datos sugieren que los pacientes con dolor crónico y depresión podrían beneficiarse más de métodos de rTMS que alcancen áreas corticales más profundas y extensas, como la rTMS “profunda” con bobina H.^{9,45,49}

La otra variable psicológica del algoritmo fue la dimensión magnificación del PCS, que mide la amplificación del valor amenazante del dolor (factores como el temor de que el dolor empeore).⁵¹ A diferencia de la depresión, la magnificación se asoció con una mayor respuesta a M1-rTMS, aunque su peso en el algoritmo fue menor que el de la depresión, según la puntuación predictiva. Aunque la catastrofización del dolor suele asociarse con una menor respuesta a los analgésicos, en ocasiones se ha observado lo contrario.^{20,22} En nuestro estudio, solo la dimensión magnificación (evaluada con 3 ítems, escala 0–12) mostró valor predictivo; las otras dimensiones (impotencia y rumiación) no lo hicieron. Es importante señalar que la catastrofización es un constructo complejo¹⁶ y que diferentes dimensiones se han vinculado a alteraciones funcionales y estructurales neuroanatómicas específicas en pacientes con dolor crónico.¹³ La dimensión magnificación puede considerarse un marcador sustituto de amplificación central del dolor o de disfunción en la modulación del dolor, lo que explicaría su asociación con una mejor respuesta a tratamientos que actúan sobre la modulación central del dolor. Estudios previos han mostrado que pacientes con modulación del dolor disfuncional, evaluada por conditioned pain modulation, responden mejor a duloxetine, un antidepresivo que actúa sobre la modulación central del dolor.⁵³ Por tanto, es plausible que los efectos de M1-rTMS sobre el dolor crónico y la dimensión “magnificación” de la catastrofización compartan circuitos neuronales comunes.

Nuestro algoritmo de predicción también incluyó una varia-

ble relacionada con la zona corporal del dolor (dolor en el miembro inferior), la cual se asoció con una menor respuesta a M1-rTMS. Se podría especular que esto refleja una organización somatotópica del efecto de M1-rTMS, dado que en todos los casos se apuntó al “hotspot” de la mano, según las recomendaciones habituales.^{32,34} Sin embargo, estudios previos no han encontrado un efecto analgésico somatotópico de M1-rTMS,^{1,33,43} y nosotros observamos una eficacia similar de M1-rTMS para otras áreas dolorosas. Además, ya habíamos informado previamente los efectos analgésicos de M1-rTMS frente a placebo en pacientes con dolor extendido en las extremidades inferiores.²⁹ Otra posibilidad es que M1-rTMS sea más eficaz para dolores que afectan áreas corporales amplias que para dolores focales. No obstante, pacientes con dolor limitado a áreas pequeñas, como la cara, pueden responder bien a M1-rTMS,²⁸ como ocurrió en nuestro estudio. Finalmente, es posible que en estos casos el dolor dependiera principalmente o exclusivamente de mecanismos periféricos,²⁵ que no son el blanco de M1-rTMS.

Nuestro estudio tiene varias fortalezas. El algoritmo se derivó de un ensayo multicéntrico controlado con placebo de sesiones repetidas de rTMS durante 25 semanas,⁴ y las variables predictivas identificadas fueron clínicamente relevantes y específicas para M1-rTMS activo. Los dolores neuropáticos periféricos de nuestros pacientes eran representativos de la población general con este tipo de dolor, ya que se relacionaban con etiologías habituales (neuropatías dolorosas, neuralgia postherpética, lesiones nerviosas postquirúrgicas y lumbociática). Por ello consideramos que nuestro modelo estadístico es aplicable a la población general con dolor neuropático periférico. También deben reconocerse limitaciones. Nuestros resultados se basan en un análisis post hoc y requieren confirmación en cohortes prospectivas. Dado el tamaño de muestra moderado, no podemos excluir que una muestra mayor hubiera identificado predictores adicionales. Aún no realizamos validación externa del algoritmo y no podemos descartar que estos resultados no sean aplicables a condiciones de dolor no neuropático. Planeamos evaluar prospectivamente el desempeño del algoritmo en un nuevo estudio.

Conclusiones

En este estudio validamos por primera vez un algoritmo simple y de uso práctico con alta sensibilidad y especificidad para predecir la respuesta analgésica a múltiples sesiones de M1-rTMS en dolor neuropático periférico. Este algoritmo puede contribuir a individualizar el tratamiento con M1-rTMS en el dolor neuropático periférico y evitar un tratamiento costoso e ineficaz en pacientes predichos como no respondedores. Tiene potencial aplicabilidad a cualquier dolor crónico, siempre que se someta a validación externa en otra cohorte de pacientes con dolor.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores no tienen conflictos de interés relacionados con el contenido de este artículo. Los datos generados en nuestra investigación están disponibles bajo solicitud razonable.

Agradecimientos

El estudio original fue financiado por una subvención pública de Assistance Publique —Hôpitaux de Paris (Programme Hospitalier de Recherche Clinique, PHRC 2013).

Contenido digital suplementario

El contenido digital suplementario asociado a este artículo puede consultarse en línea en: <http://links.lww.com/PAIN/C73>.

Bibliografía

1. Andre-Obadia N, Magnin M, Simon E, Garcia-Larrea L. Somatotopic effects of rTMS in neuropathic pain? A comparison between stimulation over hand and face motor areas. *Eur J Pain* 2018;22:707–15.
2. Attal N, Ayache SS, Ciampi De Andrade D, Mhalla A, Baudic S, Jazat F, Ahdab R, Neves DO, Sorel M, Lefaucheur JP, Bouhassira D. Repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct-current stimulation in neuropathic pain due to radiculopathy: a randomized sham-controlled comparative study. *PAIN* 2016;157:1224–31.
3. Attal N, Lanteri-Minet M, Laurent B, Fermanian J, Bouhassira D. The specific disease burden of neuropathic pain: results of a French nationwide survey. *PAIN* 2011;152:2836–43.
4. Attal N, Poindessous-Jazat F, De Chauvigny E, Quesada C, Mhalla A, Ayache SS, Fermanian C, Nizard J, Peyron R, Lefaucheur JP, Bouhassira D. Repetitive transcranial magnetic stimulation for neuropathic pain: a randomized multicentre sham-controlled trial. *Brain* 2021;144:3328–39.
5. Austin PC, Steyerberg EW. The number of subjects per variable required in linear regression analyses. *J Clin Epidemiol* 2015;68:627–36.
6. Baron R, Dickenson AH, Calvo M, Dib-Hajj SD, Bennett DL. Maximizing treatment efficacy through patient stratification in neuropathic pain trials. *Nat Rev Neurol* 2023;19:53–64.
7. Bouhassira D, Attal N. Personalized management of neuropathic pain: where do we stand? *Eur J Pain* 2023;27:1084–98.
8. Bouhassira D, Branders S, Attal N, Fernandes AM, Demolle D, Barbour J, Ciampi de Andrade D, Pereira A. Stratification of patients based on the Neuropathic Pain

- Symptom Inventory: development and validation of a new algorithm. *PAIN* 2021;162:1038–46.
9. Bouhassira D, Jazat-Poindessous F, Farnes N, Franchisseur C, Stubhaug A, Bismuth J, Lefaucheur JP, Hansson P, Attal N. Comparison of the analgesic effects of “superficial” and “deep” repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with central neuropathic pain: a randomized sham-controlled multicenter international crossover study. *PAIN* 2024;165:884–92.
 10. Branders S, Pereira A, Bernard G, Ernst M, Dananberg J, Albert A. Leveraging historical data to optimize the number of covariates and their explained variance in the analysis of randomized clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2022;31:240–52.
 11. Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy* 1996;37:53–72.
 12. Brunoni AR, Chaimani A, Moffa AH, Razza LB, Gattaz WF, Daskalakis ZJ, Carvalho AF. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the acute treatment of major depressive episodes: a systematic review with network meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2017;74:143–52.
 13. Christidi F, Karavasilis E, Michels L, Riederer F, Velonakis G, Anagnostou E, Ferentinos P, Kollias S, Efstathiopoulos E, Kelekis N, Kararizou E. Dimensions of pain catastrophizing and specific structural and functional alterations in patients with chronic pain: evidence in medication-overuse headache. *World J Biol Psychiatry* 2020;21:726–38.
 14. Ciampi de Andrade D, Garc'ia-Larrea L. Beyond trial-and-error: individualizing therapeutic transcranial neuromodulation for chronic pain. *Eur J Pain* 2023;27:1065–83.
 15. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singap* 1994;23:129–38.
 16. Craner JR, Gilliam WP, Sperry JA. Rumination, magnification and helplessness: how do different aspects of pain catastrophizing relate to pain severity and functioning? *Clin J Pain* 2016;32:1028–35.
 17. da Cunha PHM, Dongyang L, Fernandes AM, Thibes RB, Sato J, Tanaka H, Dale C, Lapa JDDS, de Moraes ADS, Soares FHC, da Silva VA, Graven-Nielsen T, Teixeira MJ, de Andrade DC. Non-invasive insular stimulation for peripheral neuropathic pain: influence of target or symptom? *Neurophysiol Clin* 2022;52:109–16.
 18. Davis KD, Aghaeepour N, Ahn AH, Angst MS, Borsook D, Brenton A, Burczynski ME, Crean C, Edwards R, Gaudilliere B, Hergenroeder GW, Iadarola MJ, Iyengar S, Jiang Y, Kong JT, Mackey S, Saab CY, Sang CN, Scholz J, Segerdahl M, Tracey I, Veasley C, Wang J, Wager TD, Wasan AD, Pellemounter MA. Discovery and validation of biomarkers to aid the development of safe and effective pain therapeutics: challenges and opportunities. *Nat Rev Neurol* 2020;16:381–400. Copyright © 2024 by the International Association for the Study of Pain. Unauthorized reproduction of this article is prohibited. 40 N. Attal et al. · 166 (2025) 34–41 PAIN®
 19. Ebrahimzadeh E, Dehghani A, Asgarinejad M, Soltanian-Zadeh H. Nonlinear processing and reinforcement learning to predict rTMS treatment response in depression. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2024;337:111764.
 20. Edwards RR, Schreiber KL, Dworkin RH, Turk DC, Baron R, Freeman R, Jensen TS, Latremoliere A, Markman JD, Rice ASC, Rowbotham M, Staud R, Tate S, Woolf CJ, Andrews NA, Carr DB, Colloca L, Cosma-Roman D, Cowan P, Diatchenko L, Farrar J, Gewandter JS, Gilron I, Kerns RD, Marchand S, Niebler G, Patel KV, Simon LS, Tockarshewsky T, Vanhove GF, Vardeh D, Walco GA, Wasan AD, Wesselmann U. Optimizing and accelerating the development of precision pain treatments for chronic pain: IMMPACT review and recommendations. *J Pain* 2022;24:204–25.
 21. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpa' a' M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice AS, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14:162–73.
 22. Flowers KM, Patton ME, Hruschak VJ, Fields KG, Schwartz E, Zeballos J, Kang JD, Edwards RR, Kaptchuk TJ, Schreiber KL. Conditioned openlabel placebo for opioid reduction after spine surgery: a randomized controlled trial. *PAIN* 2021;162:1828–39.
 23. Gan Z, Gangadharan V, Liu S, Ko' rber C, Tan LL, Li H, Oswald MJ, Kang J, Martin-Cortecero J, Ma' nnich D, Groh A, Kuner T, Wieland S, Kuner R. Layer-specific pain relief pathways originating from primary motor cortex. *Science* 2022;378:1336–43.
 24. Garcia-Larrea L, Quesada C. Cortical stimulation for chronic pain: from anecdote to evidence. *Eur J Phys Rehabil Med* 2022;58:290–305.
 25. Haroutounian S, Nikolajsen L, Bendtsen TF, Finnerup NB, Kristensen AD, Hasselstrøm JB, Jensen TS. Primary afferent input is critical for maintaining spontaneous pain in peripheral neuropathy. *PAIN* 2014;155:1272–79.
 26. Harrell FE. Regression modeling strategies: with applications to linear models, logistic regression and survival analysis. New York: Springer-Verlag, 2001.
 27. Henssen D, Giesen E, van der Heiden M, Kerperien M, Lange S, van Cappellen van Walsum AM, Kurt E, van Dongen R, Schutter D, Vissers K. A systematic review of the proposed mechanisms underpinning pain relief by primary motor cortex stimulation in animals. *Neurosci Lett* 2020;719:134489.
 28. Herrero Babiloni A, Guay S, Nixdorf DR, de Beaumont L, Lavigne G. Noninvasive brain stimulation in chronic orofacial pain: a systematic review. *J Pain Res*

- 2018;11:1445–57.
29. Hoerl AE, Kennard RW. Ridge regression: biased estimation for nonorthogonal problems. *Technometrics* 1970;12:55–67.
 30. Kearney-Ramos TE, Lench DH, Hoffman M, Correia B, Dowdle LT, Hanlon CA. Gray and white matter integrity influence TMS signal propagation: a multimodal evaluation in cocaine-dependent individuals. *Sci Rep* 2018;8:3253.
 31. Kuhn M, Johnson K. Feature engineering and selection: a practical approach for predictive models. New York: CRC Press, 2019.
 32. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, Filipovic' SR, Grefkes C, Hasan A, Hummel FC, Jaaskelainen SK, Langguth B, Leoncani L, Londero A, Nardone R, Nguyen JP, Nyffeler T, Oliveira-Maia AJ, Oliviero A, Padberg F, Palm U, Paulus W, Poulet E, Quartarone A, Rachid F, Rektorova' I, Rossi S, Sahlsten H, Schecklmann M, Szekely D, Ziemann U. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014–2018). *Clin Neurophysiol* 2020;131:474–528.
 33. Lefaucheur JP, Hatem S, Nineb A, Me'nard-Lefaucheur I, Wendling S, Keravel Y, Nguyen JP. Somatotopic organization of the analgesic effects of motor cortex rTMS in neuropathic pain. *Neurology* 2006;67:1998–2004.
 34. Lefaucheur JP, Nguyen JP. A practical algorithm for using rTMS to treat patients with chronic pain. *Neurophysiol Clin* 2019;49:301–7.
 35. Li CT, Chen CS, Cheng CM, Chen CP, Chen JP, Chen MH, Bai YM, Tsai SJ. Prediction of antidepressant responses to non-invasive brain stimulation using frontal electroencephalogram signals: cross-dataset comparisons and validation. *J Affect Disord* 2023;343:86–95.
 36. Ma T, Ji YY, Yan LF, Lin JJ, Li ZY, Wang W, Li JL, Cui GB. Gray matter volume abnormality in chronic pain patients with depressive symptoms: a systemic review and meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Front Neurosci* 2022;16:826759.
 37. Melzack R. The short-form McGill Pain Questionnaire. *PAIN* 1987;30:191–7.
 38. 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;152:1478–85.
 39. Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, Alchaar H, Conradi S, Delmotte MH, Lanteri-Minet M, Lefaucheur JP, Mick G, Piano V, Pickering G, Piquet E, Regis C, Salvat E, Attal N. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: systematic review and French recommendations. *Rev Neurol (Paris)* 2020;176:325–52.
 40. Moisset X, de Andrade DC, Bouhassira D. From pulses to pain relief: an update on the mechanisms of rTMS-induced analgesic effects. *Eur J Pain* 2016;20:689–700.
 41. Moisset X, Lefaucheur JP. Non pharmacological treatment for neuropathic pain: invasive and non-invasive cortical stimulation. *Rev Neurol (Paris)* 2019;175:51–8.
 42. Nadeau C, Bengio Y. Inference for the generalization error. *Mach Learn* 2003;52:239–81.
 43. Nahmias F, Debes C, de Andrade DC, Mhalla A, Bouhassira D. Diffuse analgesic effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers. *PAIN* 2009;147:224–32.
 44. Olsson I, Mykletun A, Dahl AA. The Hospital Anxiety and Depression Rating Scale: a cross-sectional study of psychometrics and case finding abilities in general practice. *BMC Psychiatry* 2005;5:46.
 45. Onesti E, Gabriele M, Cambieri C, Ceccanti M, Raccach R, Di Stefano G, Biasiotta A, Truini A, Zangen A, Inghilleri M. H-coil repetitive transcranial magnetic stimulation for pain relief in patients with diabetic neuropathy. *Eur J Pain* 2013;17:1347–56.
 46. Passard A, Attal N, Benadhira R, Brasseur L, Saba G, Sichere P, Perrot S, Januel D, Bouhassira D. Effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex on chronic widespread pain in fibromyalgia. *Brain* 2007;130:2661–70.
 47. Quesada C, Pommier B, Fauchon C, Bradley C, Cre'ac'h C, Murat M, Vassal F, Peyron R. New procedure of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for central neuropathic pain: a placebo-controlled randomized crossover study. *PAIN* 2020;161:718–28.
 48. Shahabi MS, Shalhaf A, Rostami R. Prediction of response to repetitive transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder using hybrid Convolutional recurrent neural networks and raw Electroencephalogram Signal. *Cogn Neurodyn* 2023;17:909–20.
 49. Shimizu T, Hosomi K, Maruo T, Goto Y, Yokoe M, Kagayama Y, Shimokawa T, Yoshimine T, Saitoh Y. Efficacy of deep rTMS for neuropathic pain in the lower limb: a randomized, double-blind crossover trial of an H-coil and figure-8 coil. *J Neurosurg* 2017;127:1172–80.
 50. Stewart AL, Hays RD, Ware JE Jr. The MOS short-form general health survey. Reliability and validity in a patient population. *Med Care* 1988;26:724–35.
 51. Sullivan MJL, Bishop SR, Pivik J. The pain catastrophizing scale: development and validation. *Psychol Assess* 1995;7:524–32.
 52. Sun GW, Shook TL, Kay GL. Inappropriate use of bivariable analysis to screen risk factors for use in multivariable analysis. *J Clin Epidemiol* 1996;49:907–16.
 53. Yarnitsky D, Granot M, Nahman-Averbuch H, Khamaisi M, Granovsky Y. Conditioned pain modulation predicts duloxetine efficacy in painful diabetic neuropathy. *PAIN* 2012;153:1193–98.
 54. Zhou W, Jin Y, Meng Q, Zhu X, Bai T, Tian Y, Mao Y,

Wang L, Xie W, Zhong H, Zhang N, Luo MH, Tao W, Wang H, Li J, Li J, Qiu BS, Zhou JN, Li X, Xu H, Wang K, Zhang X, Liu Y, Richter-Levin G, Xu L, Zhang Z. A neural circuit for comorbid depressive symptoms in chronic pain. *Nat Neurosci* 2019;22:1649–58.

55. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatry Scand* 1983;67:361–70.