

11282



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTONOMA DE MÉXICO**

Facultad de Medicina  
Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas,  
Odontológicas y de la Salud.

Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente

**EFFECTO DE LA ESTIMULACIÓN MAGNETICA TRANSCRANEAL  
REPETITIVA EN LA CORTEZA PREFRONTAL DERECHA E  
IZQUIERDA SOBRE EL UMBRAL Y TOLERANCIA AL DOLOR  
AGUDO EN PACIENTES SANOS.**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TITULO DE  
DOCTOR EN CIENCIAS MEDICAS**

**Presenta:** M en C. Ariel Graff Guerrero

**Tutor:** Dr. Francisco Pellicer Graham.

**Cotutores:** Dr. Oscar Prospero García.

Dr. Rafael Salín Pascual.

**México D.F.**

**Agosto del 2004.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

**Se reconoce y agradece el apoyo financiero a CONACYT  
y a la Secretaría de Salud por el apoyo con las becas de  
posgrado durante los años 2002 y 2003.**



## Índice Temático.

	Página
Índice	I
Resumen en Español	IV
Resumen en Inglés (Abstract)	V
<b>Introducción</b>	<b>1</b>
• Definición y clasificación del dolor	4
• Procesamiento central del dolor	6
• Lateralidad Hemisférica en el Procesamiento del Dolor.	11
• Estimulación Magnética Transcraneal	13
<b>Planteamiento del Problema</b>	<b>19</b>
<b>Hipótesis</b>	<b>19</b>
<b>Objetivos.</b>	<b>20</b>
<b>Material y Métodos.</b>	<b>21</b>
• Sujetos y diseño del estudio.	21
• Diseños de estimulación.	23
• Parámetros de la EMTr.	24
• Medidas experimentales de dolor.	26
• Prueba de Tolerancia al Frío	26
• Umbral Termonociceptivo al Calor	27
• Umbral y Tolerancia al la Mecanonocicepción	28
• Análisis de datos	29
• Método	29
<b>Resultados.</b>	<b>30</b>
• Experimento 1	30
• Experimento 2	32
• Descripción cualitativa	32

<b>Discusión</b>	<b>41</b>
• Medidas de dolor	42
• Estimulación Magnética Transcraneal	43
• Desconexión Funcional por EMTr	44
• Corteza Prefrontal y Dolor	45
• Lateralidad Hemisférica en el Procesamiento del Dolor	46
• Estudios con EMTr y Dolor crónico	47
<b>Conclusiones</b>	<b>49</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>50</b>

## Índice de Figuras, Tablas y Anexos.

<b>Figura 1.</b> Esquema del funcionamiento de la Estimulación Magnética Transcraneal	14
<b>Figura 2.</b> Esquema de los diseños experimentales	25
<b>Figura 3.</b> Cambios en la tolerancia termonociceptiva al frío (CPT) durante la EMTr	35
<b>Tabla 1.</b> Características de los voluntarios agrupados de acuerdo a cada diseño experimental	23
<b>Tabla 2.</b> Puntuación de las subescalas del SCL 90 de los participantes, agrupados de acuerdo a cada paradigma experimental.	31
<b>Tabla 3.</b> Umbral a la termonocicepción al frío (Experimento 1).	34
<b>Tabla 4.</b> Tolerancia a la termonocicepción al frío (Experimento 1).	34
<b>Tabla 5.</b> Intensidad y desagrado a la termonocicepción al frío (Experimento 1).	36
<b>Tabla 6.</b> Umbral a la termonocicepción al frío (Experimento 2).	37

<b>Tabla 7.</b> Tolerancia a la termonocicepción al frío (Experimento 2).	37
<b>Tabla 8.</b> Intensidad y desagrado a la termonocicepción al frío (Experimento 2).	38
<b>Tabla 9.</b> Umbral y tolerancia mecanonociceptiva (Experimento 2).	39
<b>Tabla 10.</b> Intensidad y desagrado a la mecanonocicepción (Experimento 2).	40
<b>Tabla 11.</b> Umbral termonociceptivo al calor (Experimento 2).	41
Formatos del Expediente de Investigación.	Anexo

## **Resumen**

### **Antecedentes y Objetivos.**

La corteza prefrontal dorsolateral (CPF DL) ha sido considerada un componente en la modulación de la información nociceptiva. Sin embargo, la participación exacta de esta estructura en el proceso de percepción algésica no se conoce. El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la participación de la CPF DL en el umbral y la tolerancia al dolor experimental en humanos. Para esto se utilizó a la Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva (EMTr) como herramienta para interferir de forma transitoria la actividad neuronal de esta región.

### **Métodos**

Se aplicó EMTr a 1 Hz al 100% del umbral motor en 180 voluntarios diestros mediante un diseño de grupos paralelos, para diferentes sitios de estimulación con dos paradigmas experimentales. El primer paradigma corresponde a evaluar la percepción de dolor durante la EMTr. El segundo corresponde a evaluar la percepción al dolor inmediatamente posterior a la EMTr.

Los sitios de estimulación fueron la CPF DL derecha e izquierda, la corteza motora (MCx) derecha e izquierda, vertex (Vx) y estimulación simulada (sham).

### **Resultados**

Durante la EMTr de la CPF DL derecha se presentó un incremento en la tolerancia al dolor por frío para la mano izquierda (mediana (rango), 17.35 s (6.0-29.4) a 25.52 s (18.4-73.5),  $p < 0.001$ ) y en la mano derecha (17.02 s. (5.9-29.4) a 22.43 s (10.0-58.4),  $p < 0.001$ ). No se modificó la tolerancia ni el umbral al dolor durante ni posterior a la EMTr en el resto de las regiones cerebrales estimuladas.

### **Conclusiones.**

Estos resultados sugieren que la CPF DL derecha tiene un efecto selectivo en la modulación de la tolerancia al dolor experimental. Además se sugiere una preferencia hemisférica derecha en el procesamiento de la tolerancia al dolor.

## Abstract

### Background and Aims.

Dorsolateral prefrontal cortex (DLPFCx) has been considered a component in a pain modulation pathway. However, the precise participation of this region in pain perception is not completely understood. The aim of this study was to evaluate whether 1-Hz rTMS of DLPFCx increases threshold and tolerance in experimental pain.

### Methods.

The effect of 1-Hz rTMS during 15 min at 100% motor threshold was tested in one hundred and eighty right-handed healthy volunteers, using a parallel-group stimulation design. The stimulation sites were right or left DLPFCx, right or left motor cortex, vertex or sham. rTMS was applied in two experimental contexts: 1) To induce a transitory functional disruption during cold pressor threshold (CPT<sub>h</sub>) and tolerance (CPT<sub>t</sub>), and 2) to evaluate its long-term effect by stimulating before CPT<sub>h</sub>, CPT<sub>t</sub>, pain heat thermal threshold, pain pressure threshold and tolerance were determined.

### Results.

During rTMS of right DLPFCx an increase in left hand CPT<sub>t</sub> (median (range) 17.35 s (6.0-29.4) a 25.52 s (18.4-73.5),  $p < 0.001$ ) and in right hand CPT<sub>t</sub> (17.02 s. (5.9-29.4) a 22.43 s (10.0-58.4),  $p < 0.001$ ) were shown. No other stimulation site modified any of the pain measures during or after rTMS.

### Conclusions.

These results suggest that 1Hz rTMS of right DLPFCx has a selective effect by increasing pain tolerance. Our results also support that pain tolerance es mainly processed in right hemisphere.

## **Introducción**

El conocimiento exacto de la participación de las estructuras cerebrales para entender las bases neurobiológicas del dolor es de fundamental importancia por sus implicaciones prácticas a corto y mediano plazo en el tratamiento y manejo del paciente con dolor.

Los estudios de dolor en humanos y en modelos animales han mostrado que no existe una sola estructura cerebral, cuya destrucción sea suficiente para suprimir por completo la experiencia de dolor o conducta relacionada. Esto propone una integración multiregional del procesamiento central de la experiencia asociada al dolor (Coghill et al., 1994, Coghill et al., 1999).

Este sistema cerebral distribuido (red neuronal) incluye componentes de los sistemas somatosensorial, límbico y tálamocortical que participan en el procesamiento de las dimensiones sensorial-discriminativa, afectivo-motivacional y cognoscitivo-evaluativa de la experiencia del dolor (Melzack, 1999, Price, 2000). Las estructuras cerebrales principales, involucradas en la red neuronal para el procesamiento central del dolor son: Tálamo, cíngulo anterior, corteza somatosensorial primaria, corteza somatosensorial secundaria, ínsula, corteza prefrontal, corteza parietal inferior, corteza motora primaria y secundaria, cerebelo e hipocampo (ver revisiones por Davis, 2000, Peyron et al., 2000, Pridmore et al., 2003).

La participación de cada estructura involucrada en esta red neuronal para la percepción y la modulación de la experiencia dolorosa, no es por completo conocida. La corteza prefrontal ha sido implicada en aspectos afectivos, cognoscitivos y de atención relacionados con dolor (Casey, 1999, Coghill et al., 1999, Peyron et al., 1999, Bornhovd et al., 2002, Lorenz et al., 2002). El interferir la actividad de la corteza prefrontal medial durante la estimulación nociceptiva disminuye la conducta relacionada con el dolor en animales (Hardy, 1985, Pastoriza et al., 1996) y modifica la percepción dolorosa en humanos (Freeman et al., 1950, Kya et al., 2003).

Recientemente, estudios en humanos mediante tomografía por emisión de positrones (siglas en inglés; PET), han propuesto a la corteza prefrontal dorsolateral como una estructura involucrada en la modulación de la experiencia dolorosa (Lorenz et al., 2003). Sin embargo su participación exacta no se conoce.

El estudio de pacientes con lesiones cerebrales ha permitido precisar la función de estructuras como el cíngulo anterior y la insula en la percepción dolorosa (Freeman et al., 1950, Foltz y White, 1962, Hurt y Ballantine, 1974, Berthier et al., 1988). Por medio de la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) es posible producir una "desconexión funcional" en el sitio de estimulación, lo cual nos permite estudiar la participación de estructuras corticales en la experiencia de dolor.

Esta herramienta ha sido desarrollada como una técnica no-invasiva que mediante la aplicación de un campo magnético focalizado de forma intermitente, se induce una pequeña corriente en regiones focales de la corteza cerebral (Kobayashi y Pascual-Leone, 2003). La EMTr ocasiona una interrupción (o interferencia) transitoria de la actividad neuronal, reflejada en cambios del flujo cerebral (Fox et al., 1997, Stallings et al., 1997, Graff-Guerrero et al., 2004a) y la actividad eléctrica de la región estimulada (Pascual-Leone et al., 1994) y de regiones distantes (Paus et al., 1997, Mottaghy et al., 2003). La EMTr induce cambios transitorios en la excitabilidad cortical. La estimulación con trenes de baja frecuencia ( $> 1$  Hz) ocasiona disminución (Wassermann et al., 1996a, Chen et al., 1997) y con alta frecuencia ( $> 1$  Hz) incremento en la excitabilidad cortical (Pascual-Leone et al., 1994).

La EMTr se ha utilizado en el tratamiento de pacientes con trastornos psiquiátricos, como la depresión mayor, en éstos se presenta una mejoría clínica después de estimular la corteza prefrontal dorsolateral durante al menos 5 días (Pascual-Leone et al., 1996, Jimenez-Genchi et al., 2001, Wassermann y Lisanby, 2001). También ha sido utilizada para estudiar la participación de diversas estructuras cerebrales en la percepción (Amassian et al., 1993, Kosslyn et al., 1999), atención (Grosbras y Paus, 2002), lenguaje (Epstein, 1998), aprendizaje y memoria (Grafman y Wassermann, 1999) mediante la estimulación en una sola sesión. De la misma forma se ha utilizado como tratamiento en el dolor crónico (Pridmore y Oberoi, 2000, Lefaucheur et al., 2001a, Lefaucheur et al., 2001b, Canavero et al., 2002, Rollnik et al., 2002, Topper et al., 2003).

## **Definición y clasificación del dolor.**

El sufrimiento por dolor es una de las causas más comunes (Schappert, 1995) y más personales por las cuales un individuo busca atención y ayuda por el médico. No solo para conocer la causa y desaparecer su dolor, la busca también por la incapacidad física que ocasiona y por la preocupación que genera (Gureje et al., 1998).

La experiencia dolorosa no ha sido fácil de definir, aun cuando todos comprendemos el concepto e incluso en algún momento de nuestra historia lo hemos experimentado. La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor (en inglés, IASP), lo define como “una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a un daño real o potencial del tejido, que incluye una serie de conductas relacionadas con el dolor, visibles o audibles, que pueden estar modificadas por el aprendizaje” (Merskey y Bodguk, 1990).

La percepción dolorosa es normal a consecuencia de un daño tisular. El sitio de la lesión y su periferia se convierten en el origen del estímulo doloroso o nociceptivo. Es de esperarse que este dolor modifique algunas de nuestras conductas, denominadas antialgésicas, para favorecer la curación del tejido, considerándose a toda esta secuencia de eventos como normal.

El dolor de forma tradicional ha sido dividido en agudo y en crónico con base a su continuo temporal, proponiéndose de forma arbitraria un punto de corte, 3 ó 6 meses (Turk y Rudy, 1987, Turk y Okifuji, 2002).

Existe otra propuesta en la cual el dolor crónico es considerado cuando sobrepasa el tiempo esperado para la reparación del tejido o cuando está presente sin daño tisular objetivo (Melzack y Casey, 1968). Este tipo de dolor es anormal e incluso se considera una enfermedad *per-se* (Cervero y Laird, 1996). A partir de estas diferencias se pueden considerar al dolor agudo y crónico como fenómenos relacionados pero a la vez independientes por sus mecanismos y repercusiones (Melzack y Casey, 1968, Cervero y Laird, 1996).

El dolor transitorio o experimental es otro tipo de dolor por definir, es aquel secundario a la activación de nociceptores en la ausencia de algún daño tisular significativo. Este tipo de dolor es ubicuo y se presenta con las actividades cotidianas sin ocasionar búsqueda de atención médica y puede también ser inducido de forma experimental. Tiene la característica de terminar cuando desaparece el estímulo nociceptivo (Melzack y Casey, 1968).

La IASP lo incorpora como una experiencia (percepción) en el cual se interrelacionan mecanismos sensoriales y afectivos. El componente sensorial incluye la capacidad de localizar el estímulo, determinar su temporalidad, su intensidad y su cualidad física. El componente afectivo le imparte su característica de desagrado generando conductas de evitación o retirada del estímulo

nociceptivo. El reconocer la importancia del componente afectivo, impide la explicación del fenómeno solamente en términos periféricos (receptores, vías), reconociendo a las estructuras centrales (cerebrales) como fundamentales en su percepción.

### **Procesamiento central del dolor.**

Para el mejor entendimiento de la participación de las estructuras cerebrales (cortico-subcorticales) relacionadas con el procesamiento de la información nociceptiva, se deben distinguir las dimensiones fundamentales: la sensorial-discriminativa, afectivo-motivacional y cognoscitivo-evaluativa de la experiencia del dolor (Melzack, 1999, Price, 2000). Para fines de esta tesis se mencionarán las dimensiones afectivo-motivacional y cognoscitivo-evaluativa como afectivo-cognoscitiva.

La dimensión sensorial-discriminativa, corresponde a la percepción y detección del estímulo nociceptivo con relación a su intensidad, localización, duración, patrón temporal y cualidad. El componente afectivo-cognoscitivo corresponde a la sensación desagradable que se presenta momento a momento, así como a las emociones desencadenadas ante la perspectiva de sufrimiento a largo plazo, llamado componente afectivo secundario del dolor (Price, 2000).

La relación entre estos componentes del dolor se puede entender en parte mediante la comprensión de sus mecanismos neurales fundamentales. Múltiples

vías a partir del nociceptor periférico transmiten la información nociceptiva a estructuras corticales y subcorticales. Estas vías o tractos proyectan desde el asta dorsal de la médula espinal directamente hacia estructuras del tallo cerebral y del sistema límbico. Incluyendo al tracto espinotalámico (Burstein et al., 1987) y espinoparabraquioamigdalino (o espinopontoamigdalino) (Bernard y Besos, 1990). Algunos componentes del espinotalámico proyectan hacia los núcleos talámicos de la línea media (Craig et al., 1989) que a su vez proyectan hacia estructuras como el cíngulo anterior y la insula (Schnitzler y Ploner, 2000). Otros componentes del espinotalámico proyectan a los núcleos somatosensoriales del tálamo (ventralposterolateral (VPL) y ventralposteromedial (VPM)) que a su vez proyectan a la corteza somatosensorial primaria y secundaria (Craig et al., 1994). Las cortezas somatosensorial primaria y secundaria están anatómicamente interconectadas con la región parietal posterior formando una vía de integración somatosensorial en conjunto con otras modalidades como visión y audición que proyectan a su vez hacia la ínsula y de ésta hacia la amígdala e hipocampo (Friedman y Murray, 1986). Este sistema converge en las mismas estructuras límbicas y subcorticales a las cuales llega información del tracto espinoparabraquioamigdalino. La convergencia de información a estructuras límbicas pudiera estar relacionada con el procesamiento del componente afectivo-cognoscitivo del dolor.

Diversas estructuras cerebrales participan o son "activadas" durante el procesamiento de un estímulo doloroso (Davis, 2000, Pridmore et al., 2003). El número de estructuras y su magnitud de participación es variable en función de la

intensidad y características del estímulo. Esta relación directa estímulo-respuesta se observa en estructuras relacionadas con el componente sensorial-discriminativo (corteza somatosensorial primaria, corteza somatosensorial secundaria e ínsula posterior), con el componente afectivo-cognoscitivo (cíngulo anterior, corteza prefrontal ventromedial y dorsolateral) y control motor (área motora suplementaria y cerebelo).

Diversas aproximaciones han sido utilizadas para poder involucrar una estructura precisa en el procesamiento preferencial de alguna de las dimensiones de la experiencia dolorosa. Por ejemplo, por más de cuatro décadas se ha utilizado la cingulectomía y la lesión de la corteza prefrontal para el tratamiento de pacientes con dolor central o intratable, en los cuales desaparece de forma principal el componente afectivo-cognoscitivo (Foltz y White, 1962, Hurt y Ballantine, 1974). Asimismo la estimulación eléctrica de la corteza motora ha sido utilizada para el tratamiento de dolor crónico (Tsubokawa et al., 1991) disminuyendo los componentes sensorial-discriminativo y afectivo cognoscitivo en los pacientes. Otra aproximación ha sido mediante estudios de imágenes funcionales, se ha descrito (Rainville et al., 1997) una correlación directa entre la sensación de desagrado (componente afectivo-cognoscitivo) producida por el dolor y la activación metabólica del cíngulo anterior.

Las vías nociceptivas originadas en el asta dorsal de la médula activan estructuras relacionadas con el sistema autonómico, con alertamiento, endocrino, de escape y miedo (Bernard y Besson, 1990). Estas estructuras incluyen la formación reticular,

substancia gris periacueductal, amígdala, hipotálamo y los núcleos talámicos de la línea media. La activación de estas estructuras ocurren en la fase inicial del dolor, ocasionando miedo, conducta defensiva y respuestas autonómicas relacionadas con el estímulo. Estas respuestas ocurren de forma “automática” con poca participación consciente. Sin embargo el desagrado característico de la percepción de dolor, pudiera ser consecuencia de la integración de esta información a la información nociceptiva consciente (Damasio, 1998).

La activación de las cortezas somatosensorial primaria y secundaria en conjunto con la corteza parietal inferior se ha relacionado con el componente sensorial-discriminativo. La información nociceptiva se integra con otras modalidades sensoriales en la corteza parietal inferior. Esta integración es crítica, en especial al inicio del estímulo nociceptivo, cuando el individuo tiene que decidir una conducta para terminar o limitar el daño. Es decir, requiere evaluar a la sensación nociceptiva con el contexto en el cual se encuentra (otras modalidades sensoriales) y esta evaluación a su vez requiere la integración con el componente afectivo-cognoscitivo. La ínsula ha sido propuesta como la estructura donde se desarrolla esta integración (Craig et al., 2000). Esta interpretación es a partir del efecto de la lesión de esta estructura, por ejemplo, el daño focal en monos ocasiona una ausencia de la conducta de escape a un estímulo nociceptivo, conservando la capacidad para detectar el inicio del estímulo nociceptivo (Dong et al., 1996, Zhang et al., 1999). La lesión de la ínsula en humanos ocasiona un síndrome llamado asimbolia al dolor, en el cual el paciente pierde la capacidad

para conocer el significado de peligro del dolor, conservando la capacidad para identificarlo (Berthier et al., 1988).

La información somatosensorial procedente de las cortezas somatosensorial primaria y secundaria y corteza parietal inferior que converge en la ínsula, llega finalmente al cíngulo anterior. Es en esta región donde podrían integrarse los componentes somáticos y cognoscitivos del estímulo con mecanismos de atención y emocionales (Devinsky et al., 1995).

La duración del estímulo doloroso involucra áreas de la corteza prefrontal relacionadas con la reflexión reiterada de las implicaciones futuras de la persistencia del estímulo (Iadarola et al., 1998, Baron et al., 1999, Lorenz et al., 2002). Los pacientes con lobectomía prefrontal tienen un déficit en la reflexión espontánea hacia su dolor, sin embargo cuando llega a su atención reconocen la amenaza del estímulo (Freeman et al., 1950), a diferencia de los pacientes con asimbolia al dolor.

Esta descripción es consistente con un procesamiento serial y paralelo del estímulo nociceptivo, apoyando una red neuronal muy distribuida en encéfalo para el procesamiento de la experiencia de dolor.

## **Lateralidad Hemisférica en el Procesamiento del Dolor.**

Es bien sabida la alta comorbilidad que se presenta entre el dolor y la depresión, en especial su modalidad crónica (Romano y Turner, 1985) ya sea como causa o como efecto. La coexistencia de mecanismos neuroquímicos comunes para su perpetuación han sido ampliamente estudiados, proporcionando una base teórica para el tratamiento de esta frecuente comorbilidad (Ward et al., 1982).

El hemisferio cerebral derecho ha sido propuesto como parte importante en la percepción dolorosa por diferentes grupos (Haslam, 1970, Hsieh et al., 1996, Min y Lee, 1997) incluso proponiendo su hiperfunción electroencefalográfica (EEG) (reflejado como una disminución en la potencia absoluta entre 8 y 12 Hz) como marcador biológico para un aumento en la sensibilidad al dolor (Pauli et al., 1999). Por otro lado la hiperactividad EEG del hemisferio derecho también ha sido involucrada en la depresión, en estados de evitación afectiva, retirada y disminución en la atención selectiva a estímulos con carga emocional (Otto et al., 1989, d'Alfonso et al., 2000).

Davidson (Davidson, 1992) propone que las regiones corticales anteriores derechas, y sus conexiones subcorticales, en especial con el sistema límbico, juegan un papel importante con relación al procesamiento del dolor y la depresión. Un incremento en la actividad EEG prefrontal derecha se ha asociado a la experiencia de emociones negativas y a la activación de un sistema de retirada (Davidson et al., 1999, Sutton y Davidson, 2000).

De manera reciente se demostró una asociación entre un aumento en la actividad EEG frontal derecha con una disminución del umbral al dolor y un aumento en la presencia de síntomas depresivos (Pauli et al., 1999).

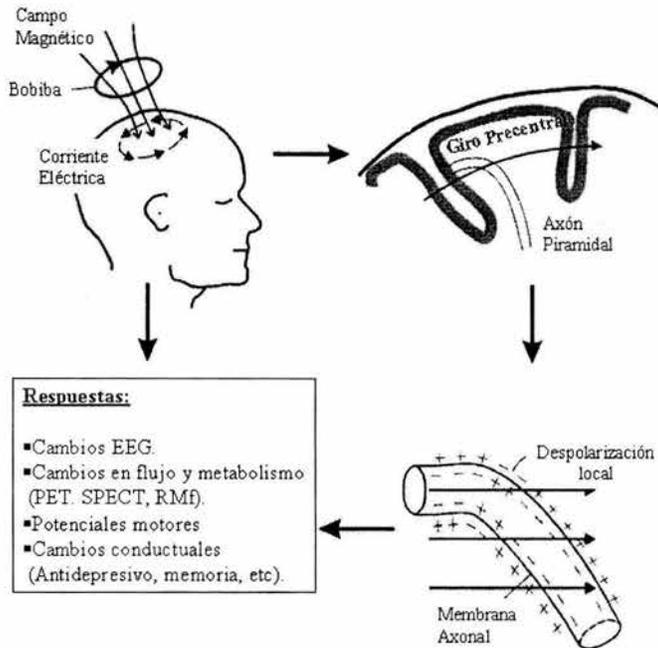
La interferencia frontal izquierda por medio de estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) ocasiona una disminución en el reconocimiento de rostros con significado afectivo de enojo (d'Alfonso et al., 2000), lo anterior se explica por un predominio frontal derecho que ha sido involucrado en un sistema de retirada.

Nuestro grupo, entre otros (George et al., 1995, Pascual-Leone et al., 1996, Jimenez-Genchi et al., 2001), ha utilizado la EMTr en la corteza prefrontal izquierda para el tratamiento de la depresión, con el objetivo de aumentar la excitabilidad frontal izquierda y disminuir el incremento relativo en la excitabilidad frontal derecha. Asimismo hemos mostrado (Graff-Guerrero et al., 2004b), para el caso de la depresión, que el ánimo triste tiene una alta correlación con el giro prefrontal medio derecho sin presentar correlación en otra estructura cerebral. Lo anterior apoya la propuesta de la "lateralidad" en el procesamiento de las emociones negativas y propone a la región prefrontal derecha como un candidato central para su procesamiento.

## **Estimulación Magnética Transcraneal.**

La estimulación magnética transcraneal (EMT) es un procedimiento, por medio del cual se estudia la participación de estructuras corticales en diferentes procesos.

El principio básico de la EMT se centra en la idea básica de concentrar corrientes inducidas en una pequeña área mediante un par de campos magnéticos pulsantes que actúan en oposición. Los equipos de estimulación magnética están compuestos por un sistema de capacitores de alto voltaje que generan pulsos breves de corriente eléctrica hacia una bobina en forma de anillo plano o de ocho, la cual se coloca sobre la superficie de la cabeza (Figura 1). Los flujos de corriente transitorios generan un campo magnético cambiante de 100 a 200 microsegundos de duración y con una intensidad de 1-2 Tesla. Este campo magnético, a su vez, produce corrientes eléctricas en los tejidos cerebrales conductores, subyacentes a la bobina, dando como resultado la despolarización neuronal. La EMT logra esta despolarización neuronal por medio del paso de pulsos de corriente a través de una bobina que induce un campo eléctrico en el tejido. El campo magnético inducido estimula la superficie cortical y ocasiona la despolarización sincrónica de las neuronas en el área estimulada por medio de un efecto sobre el potencial de membrana y los canales sensibles a voltaje (Ueno et al., 1986) (Figura 1).



**Figura 1.** Esquema del funcionamiento de la Estimulación Magnética Transcranial.

En la estimulación magnética, a diferencia de la estimulación eléctrica, el cráneo no actúa como resistencia, lo cual permite que la estimulación sea más focal, aunque, por otro lado, el campo magnético disminuye logarítmicamente conforme se aleja del anillo, limitando el efecto directo de despolarización a 2 cm por debajo de la superficie del cerebro (Barker et al., 1985, Cadwell, 1991).

La estimulación sobre la corteza motora produce despolarización de los axones de las neuronas piramidales, activando grupos de neuronas de las vías motoras, los

cuales pueden ser registrados como potenciales motores evocados y como contracción muscular en los músculos de la mano contralateral al hemisferio estimulado (Barker et al., 1985). Ambos efectos han servido para establecer el umbral motor de cada individuo, definido como la intensidad necesaria para inducir movimiento en el pulgar contralateral en más del 50% de los ensayos de estimulación en la corteza motora primaria (Pridmore et al., 1998); la intensidad de la estimulación magnética habitualmente se expresa como el porcentaje del umbral motor de cada sujeto.

La aplicación de un solo pulso de EMT es conocida como EMT simple y la aplicación rítmica de varios pulsos es llamada EMT repetitiva (EMTr). También se ha convenido en llamar EMTr lenta cuyo la frecuencia de estimulación es menor de 1 estímulo por segundo (1 Hz) y EMTr rápida cuando es mayor (Wassermann et al., 1996a). Lo anterior establecido de acuerdo a su capacidad para disminuir o aumentar la excitabilidad cortical con estimulación lenta o rápida respectivamente.

Durante el tiempo en el cual se aplica la EMTr se ha postulado que se produce una interferencia funcional o "desconexión funcional" transitoria, del locus cerebral que es estimulado (Pascual-Leone et al., 2000). Asimismo posterior a la estimulación se presentan cambios transitorios en la excitabilidad cortical (Pascual-Leone et al., 1994, Wassermann et al., 1996a, Chen et al., 1997). En esta tesis se exploran ambos efectos de la EMTr, la interferencia funcional en el experimento 1 y los cambios en la excitabilidad cortical (disminución) en el experimento 2.

No obstante su característica de procedimiento no invasivo, la EMT puede producir efectos indeseables. La inducción de crisis convulsivas es el efecto indeseable más preocupante de la EMT, se han inducido crisis parciales motoras y generalizadas con EMT simple en varios pacientes con enfermedad vascular cerebral u otras enfermedades del sistema nervioso central (Homborg y Netz, 1989, Kyler, 1990), algunas de las cuales ocurrieron varios minutos después de que había terminado la estimulación.

Hasta 1996 se tenía conocimiento de 8 convulsiones producidas por EMTr de alta frecuencia en 7 estudios independientes en todo el mundo (Wassermann et al., 1996a). En 3 casos ocurrieron en estudios en los cuales la intensidad, frecuencia y duración de la EMTr se encontraba dentro de los lineamientos de seguridad pero con intervalos intertrentes más cortos de los recomendados (Wassermann et al., 1996a). Por el contrario también se ha propuesto para el control de estados epilépticos resistentes al tratamiento farmacológico (Tassinari et al., 2003, Graff-Guerrero et al., 2004), documentando su capacidad para interferir actividad neuronal sincrónica.

Con el propósito de mantener el riesgo de convulsiones en el mínimo posible, se han propuesto límites en los parámetros de estimulación, basados en la experiencia internacional (Wassermann et al., 1996a). En el caso de nuestro trabajo se observaron estos lineamientos de seguridad, además de que se les

realizó a todos los participantes un EEG clínico para descartar la presencia de actividad epileptiforme, previo a la estimulación.

También se han estudiado la posible inducción de efectos neuropsicológicos adversos, en 1993, (Pascual-Leone et al., 1993) se publicaron los resultados de un estudio de seguridad de la EMTr en 9 sujetos normales a quienes se les realizaron evaluaciones antes y después de recibir EMTr en diferentes localizaciones craneales y a diferentes frecuencias e intensidades de los estímulos. En la evaluación neuropsicológica se incluyeron las pruebas de evocación inmediata y a los 20 minutos de la Escala de Memoria de Wechsler Revisada, recuerdo selectivo, fluidez de palabras, la prueba de nominación de Boston, la prueba seriada de tiempo de reacción y la prueba de tareas de identificación. No se presentó ningún efecto significativo de la EMTr; sin embargo, se identifica una tendencia al acortamiento del tiempo de reacción motora y un incremento de la memoria verbal en los sujetos que reciben el mayor número de estímulos a las más altas frecuencias e intensidades.

En otro estudio de seguridad (Wassermann et al., 1996a), se evaluaron los efectos neuropsicológicos de dos diferentes frecuencias de estimulación (1 Hz y 20 Hz). El único hallazgo cognitivo relevante es la tendencia hacia el incremento en la demora de la evocación en los sujetos que reciben estimulación a 20 Hz. Asimismo se han realizado evaluaciones cognitivas en sujetos deprimidos sometidos a EMTr. Lejos de producir efectos adversos, se ha observado mejoría en la memoria verbal y atención auditiva (Avery et al., 1999, Triggs et al., 1999).

También se ha estudiado el efecto de la EMT en el sistema auditivo, esto debido a que se producen picos sonoros de 131-142 dB con estimulación a 2 teslas. Se han reportado cambios permanentes del umbral auditivo y lesiones celulares en el oído interno de conejos expuestos sin protección auditiva (Counter et al., 1991), sin embargo la protección mediante tapones previene estas alteraciones (Counter, 1994). De la misma forma se han descrito la presencia de cambios transitorios en el umbral auditivo de humanos posterior a la estimulación sin protección auditiva (Pascual-Leone et al., 1993). Ante estos efectos se ha recomendado utilizar protecciones de esponja en el oído externo de los sujetos expuestos a estimulación, tanto pacientes como investigadores, medida adoptada en nuestro estudio.

## **Planteamiento del Problema.**

El procesamiento central del dolor se lleva a cabo en una red neuronal ampliamente distribuida, entre los *loci* que conforman esta red se encuentra la corteza prefrontal dorsolateral. Esta ha sido involucrada de forma indirecta en la atención, interpretación-modulación y afecto de la percepción de dolor, sin embargo su función no ha sido estudiada de forma sistemática.

El poder interferir y modificar de forma transitoria la función normal de una región cerebral por medio de la EMTr. Así como cuantificar de forma experimental los componentes principales de la experiencia dolorosa (sensorial y afectiva), nos permite conocer la participación de la corteza prefrontal dorsolateral en la percepción del dolor.

## **Hipótesis.**

La interferencia funcional y la modificación en la excitabilidad cortical de la corteza prefrontal dorsolateral producida por EMTr modificará el umbral (componente sensorial) y la tolerancia (componente afectivo) al dolor experimental.

## Objetivos.

1. Cuantificar los cambios en el umbral al dolor en su modalidad térmica al frío, así como la tolerancia, intensidad y desagrado al dolor en su modalidad térmica al frío, en participantes sanos, durante una sesión de EMTr en la corteza prefrontal dorsolateral derecha e izquierda.
2. Cuantificar los cambios en el umbral al dolor en su modalidad térmica al frío, así como la tolerancia, intensidad y desagrado al dolor en su modalidad térmica al frío, en participantes sanos, durante una sesión de EMTr en varias regiones: Corteza motora derecha e izquierda, como región "estándar" de una región estimuladas para el tratamiento de dolor crónico; vertex, como control activo de una estructura no relacionada con el procesamiento de dolor; y estimulación simulada (Sham), como control de respuesta placebo.
3. Cuantificar los cambios en el umbral al dolor en sus modalidades térmicas (calor y frío) y mecánicas (presión), así como la tolerancia, intensidad y desagrado al dolor en sus modalidades térmicas (frío) y mecánica, en participantes sanos, inmediatamente después de una sesión de EMTr en la corteza prefrontal dorsolateral derecha e izquierda.

4. Cuantificar los cambios en el umbral al dolor en sus modalidades térmicas (calor y frío) y mecánicas (presión), así como la tolerancia, intensidad y desagrado al dolor en sus modalidades térmicas (frío) y mecánica, en participantes sanos, inmediatamente después de una sesión de EMTr en los sitios control descritos en el objetivo 3: Corteza motora derecha e izquierda, vertex y estimulación simulada.

## **Material y Métodos.**

### **Sujetos y diseño del estudio.**

Los Comités de Ética y Científico del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente aprobaron el estudio, además cada participante firmó una carta de consentimiento posterior a recibir una explicación de los objetivos del estudio.

Participaron 180 voluntarios, diestros, con un rango de edad de 18 a 22 años (media = 19, desviación estándar (DE) = 1.1; 99 hombres y 81 mujeres). Los sujetos fueron reclutados del primer año de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México. Se les realizó una entrevista clínica con un cuestionario estructurado para descartar cualquier enfermedad psiquiátrica, médicas, neurológicas y de dolor. Se les aplicó el cuestionarios "Symptoms Check List 90" (SCL-90) (Derogatis et al., 1973) (ver características en la Tabla 1 y Anexo 1). Los sujetos con cualquier enfermedad de acuerdo con la evaluación clínica, así como aquellos con una puntuación mayor a 2 en cualquiera de las subescalas del

SCL-90 fueron excluidos. A todos se les realizó un electroencefalograma clínico, excluyéndose del estudio aquellos que presentaron alguna alteración. Ninguno de los sujetos había participado en un estudio de dolor ni de EMTr.

El estudio consistió en dos diseños (Experimentos 1 y 2), cada uno de ellos con seis grupos experimentales (regiones de estimulación) en un diseño de grupos paralelos. Los sujetos fueron asignados de forma aleatorizada a uno de los grupos de estimulación, siendo ciegos para el grupo asignado. Los coinvestigadores que participaron en la evaluación de los sujetos y en las sesiones de EMTr no tuvieron acceso a la información colectada.

**Tabla 1.** Características de los voluntarios agrupados de acuerdo a cada diseño experimental.

	<b>Edad</b> Media (DE)	<b>Sexo</b> Hombre/mujer
<b>Experimento 1</b>		
CPFDL-I	19.6 (1.1)	8/7
CPFDL-D	18.8 (0.9)	8/7
Sham	19.4 (1.4)	7/8
CM-I	18.9 (0.9)	8/7
CM-D	19.5 (1.5)	9/6
Vertex	19.3 (1.1)	8/7
<b>Experimento 2</b>		
CPFDL-I	18.8 (0.9)	9/6
CPFDL-D	18.6 (0.8)	10/5
Sham	18.9 (1.2)	7/8
CM-I	18.6 (0.9)	9/6
CM-D	18.9 (0.9)	8/7
Vertex	19.0 (0.9)	8/7
Total	19.0 (1.1)	99/81
Comparación	NS	NS

Corteza prefrontal dorsolateral izquierda (CPFDL-I), corteza prefrontal dorsolateral derecha (CPFDL-D), corteza motora izquierda (CM-I), corteza motora derecha (CM-D), vertex (Vx), simulada (Sham). La edad se expresa en media de años y desviación estándar (DE). NS, no significativo en la comparación entre experimentos y grupos.

### **Diseños de estimulación.**

**Experimento 1 (Interferencia).** En este diseño se evaluó el efecto de “desconexión funcional” durante la EMTr para la termonocicepción al frío mediante la prueba de tolerancia al frío, en seis regiones corticales. Las regiones fueron:

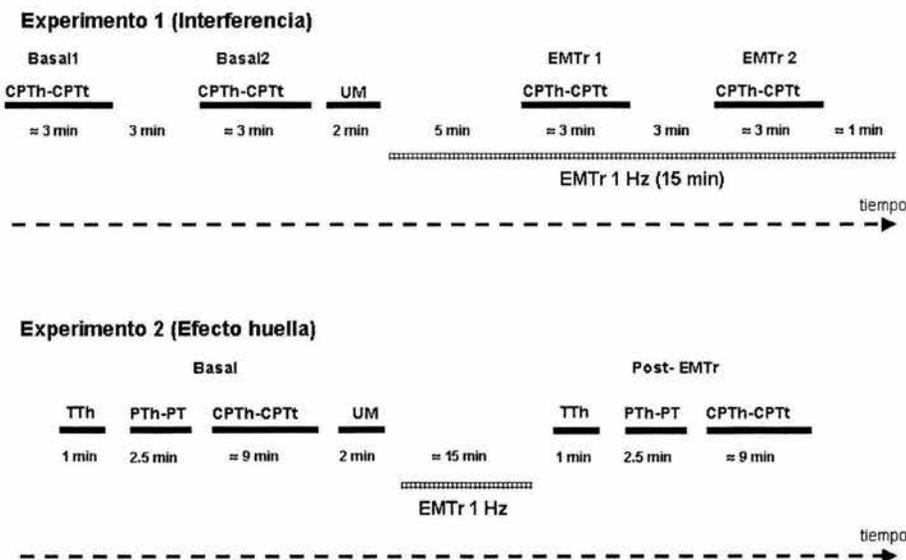
corteza prefrontal dorsolateral izquierda, corteza prefrontal dorsolateral derecha, corteza motora izquierda, corteza motora derecha, vertex, simulada (en inglés, Sham). La secuencia del experimento se describe en la Figura 2.

**Experimento 2 (Efecto huella).** En este diseño se evaluó el efecto en el cambio de la excitabilidad cortical, posterior a la sesión de EMTr, para la termonocicepción al frío, calor y mecanonocicepción. Las regiones de estimulación fueron: corteza prefrontal dorsolateral izquierda, corteza prefrontal dorsolateral derecha, corteza motora izquierda, corteza motora derecha, vertex, simulada (en inglés, Sham). La secuencia del experimento se describe en la Figura 2.

#### **Parámetros de la EMTr.**

Los sujetos fueron estimulados durante una sesión de EMTr a 1 Hz durante 15 minutos (900 pulsos), al 100% del umbral motor utilizando una bobina en forma de 8 (Mc-b70 transducer, Dantec MagPro, Medical A/S, Skovlunde, Denmark.). La estimulación fue en las regiones cortical correspondiente al grupo de estimulación asignado. El umbral motor se determinó de forma visual, incrementando gradualmente la intensidad de estimulación hasta observar movimiento en el pulgar derecho, en cuatro de siete estímulos sobre la corteza motora izquierda. La posición óptima sobre el cráneo para desencadenar los potenciales motores en los músculos de la mano corresponde a la región anterior de la circunvolución precentral (Wassermann et al., 1996b), esta misma posición fue utilizada para estimular las corteza motora izquierda y derecha. Las corteza prefrontal

dorsolateral derecha e izquierda se determinaron 5 cm anteriores en el mismo plano sagital de donde se desencadenó el umbral motor (Pascual-Leone et al., 1996). La estimulación Sham se realizó colocando la bobina 5 cm anterior al vertex con la cara lateral del ala tocando el cráneo en un ángulo de 45°, de tal forma que solo ocasionara contracción de los músculos del cráneo sin dar estimulación a la corteza cerebral (Loo et al., 2000).



**Figura 2.** Esquema de los diseños experimentales.

CPTH: Umbral a la termnocicepción al frío. CPTt: Tolerancia a la termnocicepción al frío. PTh: Umbral mecanociceptivo. PT: Tolerancia mecanociceptiva. TTh: Umbral termnociceptivo al calor.

## **Medidas experimentales de dolor.**

### **Prueba de Tolerancia al Frío.**

El umbral y la tolerancia al frío fueron determinados al sumergir la mano hasta la altura de la muñeca en un recipiente lleno de agua fría con una temperatura promedio de  $8^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 1^{\circ}\text{C}$ ). El dispositivo para prueba de tolerancia al frío consiste en un recipiente con un sistema de circulación para evitar cambios de temperatura alrededor de la mano sumergida. Este dispositivo tiene una cámara para inmersión y otra para colocar el hielo, evitando que esté en contacto directo con la mano y evitar lesiones por frío. La temperatura de la cámara de inmersión es monitorizada de forma constante con un termómetro para mantenerla a  $8^{\circ}\text{C}$  ( $\pm 1^{\circ}\text{C}$ ).

El umbral al frío se define como el tiempo en el cual el sujeto percibe el estímulo como doloroso, es reportado de forma verbal. La tolerancia al frío se define como el tiempo que el sujeto tolera la mano en el agua y la retira (tiempo de retirada). Cada una de las medidas de umbral al frío y tolerancia al frío se obtienen en la misma inmersión y de forma sucesiva. Las medidas que se muestran en las tablas de resultados son el promedio de dos ensayos consecutivos para cada mano y se expresan en segundos. El lado de la mano estimulada es alternado de forma aleatorizada. El tiempo máximo para la tolerancia al frío es de 90 segundos para evitar cualquier accidente cardiovascular.

La intensidad y el desagrado se obtienen posterior a cada inmersión, mediante una escala verbal numérica del 0 (sin dolor) al 10 (extremadamente intenso o desagradable).

La percepción al dolor durante la EMTr (Experimento 1) se evaluó con esta modalidad de dolor experimental debido a su fácil aplicación durante la sesión de estimulación, también a su rápido inicio y fin, cualidad natural, capacidad para inducir dolor leve a moderado y para medir la intensidad y el desagrado del estímulo (Weisenberg et al., 1995, Zillmann et al., 1996, Russ et al., 1999).

#### **Umbral Termonociceptivo al Calor.**

El umbral termonociceptivo al calor se determinó en la cara anterior y tercio medio de ambos antebrazos mediante un dispositivo de termonocicepción (Plantar Test Ugo Basile, Italy). Este dispositivo es capaz de generar estimulación nociceptiva a través de la emisión de un rayo infrarrojo por un orificio de 1mm de diámetro, mismo que se apaga de forma automática al retirar el brazo, registrando el tiempo de retirada en segundos. El tiempo máximo de estimulación permitido será de 20 segundos para evitar daño.

El umbral lo definimos como el tiempo que el sujeto tarda en retirar el antebrazo del estímulo, dando la instrucción de retirarlo al sentir una "molestia dolorosa". La medida se determina con el promedio de tres ensayos consecutivos, alternando el

brazo e iniciando de forma aleatoria. El sujeto es capaz de abandonar la prueba libremente en cualquier momento.

### **Umbral y Tolerancia al la Mecanonocicepción.**

El umbral y la tolerancia meconociceptiva se determinaron en la parte media entre el borde ungueal y la articulación interfalángica distal del dedo meñique sobre su cara dorsal. Se utilizó un algómetro electrónico de presión mediante una prueba tipo Ryall-Selitto modificada (Basile Analgesy-Meter. Italy) Este dispositivo genera una presión que se incrementa de forma constante a razón de 32 g/s sobre un área de 1.3 mm de diámetro.

El umbral meconociceptivo lo definimos como el peso máximo en el cual el sujeto indica sentir "molestia dolorosa". La tolerancia meconociceptivo la definimos como el tiempo de presión con el peso umbral, hasta que la "molestia dolorosa" se hace insoportable. La tolerancia el tiempo máximo será de 30 s. La estimulación se iniciará de forma aleatorizada, siendo secuencial el umbral y la tolerancia, determinándose como el promedio de tres medidas consecutivas. La intensidad y el desagrado se obtienen posterior a cada medida de tolerancia, mediante una escala visual análoga horizontal de 10 cm, en donde el extremo derecho señala "sin dolor" y el derecho "extremadamente intenso o desagradable". El sujeto marca sobre la línea en el punto que corresponde a la intensidad y desagrado de su dolor. La distancia en centímetros desde el origen a la marca del sujeto se utiliza para evaluar estas medidas de severidad.

El orden para la aplicación de los estímulos nociceptivos fue siempre constante (no aleatorizado), como se ilustra en la Figura 2. Lo anterior de acuerdo a un estudio piloto para determinar el orden y de esta forma evitar un efecto de habituación (Condes-Lara et al., 1981) y/o la activación del sistema difuso inhibitorio de la nocicepción (Edwards et al., 2003).

### **Análisis de datos.**

El análisis se realizó con el programa "Statistical Program for the Social Sciences" (versión 10.0; SPSS, Chicago, IL). Los resultados se presentan en medias  $\pm$  desviación estándar (DE) para aquellas variables con distribución normal y en medianas y rango para aquellas sin distribución normal. La comparación de las variables demográficas de la muestra se realizó con un análisis de varianza (ANOVA) para el análisis paramétrico y una prueba de Kruskal Wallis para el análisis no paramétrico. La comparación de las mediciones de dolor en el tiempo de estimulación se realizó mediante un análisis de varianza en rangos de medidas repetidas de Friedman, seguido por una prueba de Tukey como pos-hoc. Se utilizó estadística no paramétrica dado que no se presentó una distribución normal. Se consideró significativo una  $p < 0.05$ .

### **Método.**

Es un estudio experimental, causa-efecto, prospectivo y prolectivo, ciego y controlado con maniobra placebo.

## **Resultados.**

Ninguno de los sujetos presentó efectos adversos a la EMTr. Las características como edad, sexo, lateralidad y la calificación de las subescalas del SCL-90 se presentan en la Tabla 1 y 2. No se presentaron diferencias entre los grupos experimentales para las variables edad, sexo y subescalas del SCL-90. Además no se presentaron diferencias en las medidas de dolor antes de la EMTr entre los grupos en ambos diseños experimentales.

### **Experimento 1.**

La EMTr en la corteza prefrontal dorsolateral derecha incrementó la tolerancia al frío en la mano izquierda de 17.35 s (6.0-29.4) a 25.52 s (18.4-73.5) ( $p < 0.001$ ) y en la mano derecha de 17.02 s. (5.9-29.4) a 22.43 s (10.0-58.4) ( $p < 0.001$ ). La tolerancia al frío de la mano izquierda presentó diferencias entre basal 1 vs. EMTr 2 (20.9, 5.7-26.6 vs. 31.3, 19.0-58.9,  $p < 0.05$ ), basal 2 vs. EMTr 1 (13.8, 6.4-32.2 vs. 23.5, 9.4-91.18,  $p < 0.05$ ) y basal 2 vs. EMTr 2 (13.8, 6.4-32.2 vs. 31.3, 19.0-58.9,  $p < 0.05$ ) (Figura 3). La tolerancia al frío de la mano derecha presentó diferencias entre basal 2 vs. EMTr 2 (14.7, 5.5-33.1 a 28.7, 10.3-44.0,  $p < 0.05$ ) (Figura 3 y Tabla 4). Todos los resultados se presentan en mediana expresada en segundos, valores mínimo y máximo. Ningún otro sitio de estimulación modificó las medidas experimentales de dolor (Tablas 3 y 5).

**Tabla 2.** Puntuación de las subescalas del SCL 90 de los participantes, agrupados de acuerdo a cada diseño experimental.

	Somatización	Obsesivo-Compulsivo	Sensibilidad Interpersonal	Depresión	Ansiedad	Hostilidad	Ansiedad Fóbica	Ideación Paranoide	Psicoticismo
<b>Experimento 1</b>									
CPFDL-I	0.57 (0.47)	0.92 (0.44)	0.61 (0.29)	0.74 (0.30)	0.47 (0.26)	0.65 (0.45)	0.21 (0.29)	0.61 (0.36)	0.16 (0.30)
CPFDL-D	0.77 (0.47)	1.02 (0.34)	0.71 (0.42)	0.64 (0.42)	0.61 (0.36)	0.83 (0.71)	0.25 (0.22)	0.79 (0.62)	0.26 (0.20)
Sham	0.45 (0.41)	0.83 (0.40)	0.50 (0.53)	0.73 (0.40)	0.59 (0.32)	0.43 (0.31)	0.15 (0.26)	0.66 (0.48)	0.20 (0.25)
CM-I	0.49 (0.36)	0.87 (0.49)	0.65 (0.42)	0.69 (0.44)	0.70 (0.47)	0.63 (0.48)	0.22 (0.28)	0.67 (0.59)	0.19 (0.30)
CM-D	0.76 (0.46)	1.02 (0.38)	0.80 (0.31)	0.81 (0.37)	0.64 (0.44)	0.71 (0.52)	0.31 (0.31)	0.70 (0.46)	0.20 (0.24)
Vertex	0.87 (0.64)	1.21 (0.57)	0.93 (0.51)	1.07 (0.55)	0.86 (0.51)	0.77 (0.53)	0.44 (0.43)	0.85 (0.54)	0.44 (0.58)
<b>Experimento 2</b>									
CPFDL-I	0.54 (0.52)	0.86 (0.41)	0.59 (0.51)	0.69 (0.35)	0.52 (0.32)	0.50 (0.51)	0.16 (0.24)	0.61 (0.45)	0.18 (0.25)
CPFDL-D	0.48 (0.48)	0.91 (0.51)	0.52 (0.45)	0.72 (0.38)	0.54 (0.35)	0.38 (0.28)	0.27 (0.26)	0.55 (0.46)	0.15 (0.23)
Sham	0.87 (0.66)	1.16 (0.57)	0.83 (0.56)	1.00 (0.54)	0.83 (0.51)	0.77 (0.55)	0.41 (0.43)	0.84 (0.52)	0.43 (0.59)
CM-I	0.69 (0.48)	0.97 (0.59)	0.72 (0.50)	0.81 (0.59)	0.80 (0.51)	0.64 (0.45)	0.33 (0.32)	0.61 (0.57)	0.24 (0.45)
CM-D	0.63 (0.54)	0.90 (0.41)	0.70 (0.43)	0.73 (0.30)	0.56 (0.26)	0.53 (0.45)	0.25 (0.28)	0.67 (0.47)	0.17 (0.20)
Vertex	0.52 (0.50)	1.00 (0.51)	0.68 (0.32)	0.80 (0.37)	0.68 (0.43)	0.76 (0.56)	0.21 (0.24)	0.79 (0.57)	0.25 (0.30)
Total	0.64 (0.51)	0.97 (0.48)	0.69 (0.44)	0.79 (0.43)	0.65 (0.41)	0.63 (0.49)	0.27 (0.31)	0.69 (0.50)	0.24 (0.36)
Comparación	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

Corteza prefrontal dorsolateral izquierda (CPFDL-I), corteza prefrontal dorsolateral derecha (CPFDL-D), corteza motora izquierda (CM-I), corteza motora derecha (CM-D), vertex (Vx), simulada (Sham). Las puntuaciones se expresa en media de años y desviación estándar (DE). NS, no significativo en la comparación entre experimentos y grupos.

## **Experimento 2.**

Las medidas de dolor experimental: umbral al frío, tolerancia al frío, escala verbal numérica, umbral termnociceptivo al calor, umbral mecanociceptivo, tolerancia mecanociceptivo y escala visual análoga no presentaron cambios posterior a la sesión de EMTr en la corteza prefrontal dorsolateral izquierda, la corteza prefrontal dorsolateral derecha, corteza motora izquierda y derecha, vertex y Sham (Tablas 6 a 11).

### **Descripción cualitativa.**

Durante el desarrollo de los experimentos los participantes no presentaron efectos adversos como cefalea, convulsiones, etc. Sin embargo, la mayoría de los sujetos estimulados en la corteza prefrontal derecha o izquierda describieron inmediatamente posterior a la EMTr percepciones como: extrañeza, despersonalización-desrealización, relajación y tranquilidad. Estas percepciones no fueron mencionadas por los sujetos estimulados en otras regiones. La cuantificación sistemática de experiencias subjetivas posterior a la EMTr deberá incluirse en estudios posteriores.

**Tabla 3.** Umbral a la termonocicepción al frío (Experimento 1).

	CPT <sub>h</sub>		CPT <sub>h</sub>	
	Mano derecha		Mano izquierda	
	Basal	EMTr	Basal	EMTr
<b>CPF<sub>D</sub>L-I</b>	12.25 (5.2-19.0)	10.50 (3.5-38.0)	11.66 (8.5-15.3)	11.00 (8.0-21.5)
<b>CPF<sub>D</sub>L-D</b>	11.00 (7.5-23.1)	13.00 (8.7-31.6)	11.31 (6.1-14.9)	11.59(6.4-22.6)
<b>Sham</b>	11.60 (6.3-25.0)	10.07 (5.9-21.0)	11.18 (6.1-14.9)	10.19 (6.8-17.5)
<b>CM-I</b>	11.70 (7.2-17.8)	10.04 (7.7-19.2)	10.56 (7.5-21.3)	11.38 (7.5-21.1)
<b>CM-D</b>	12.63 (7.7-19.2)	11.00 (8.5-21.4)	10.50 (7.5-21.0)	11.00 (7.5-21.0)
<b>Vertex</b>	11.12 (6.9-17.5)	10.50 (3.5-26.0)	11.32 (6.5-15.7)	10.00 (6.3-30.0)

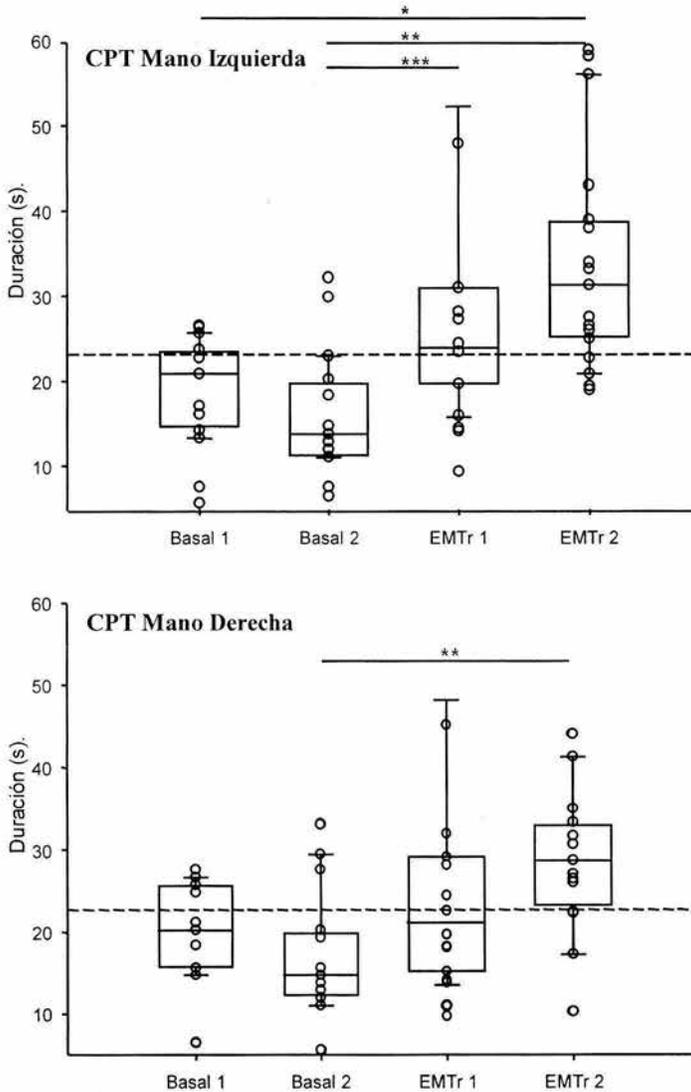
Corteza prefrontal dorsolateral izquierda (CPF<sub>D</sub>L-I), corteza prefrontal dorsolateral derecha (CPF<sub>D</sub>L-D), corteza motora izquierda (CM-I), corteza motora derecha (CM-D), vertex (Vx), simulada (Sham). Las medidas se expresa en medianas y rango (mínimo-máximo). CPT<sub>h</sub>: Umbral a la termonocicepción al frío.

**Tabla 4.** Tolerancia a la termonocicepción al frío (Experimento 1).

	CPT <sub>t</sub>		CPT <sub>t</sub>	
	Mano derecha		Mano izquierda	
	Basal	EMTr	Basal	EMTr
<b>CPF<sub>D</sub>L-I</b>	18.00 (6.0-34.5)	21.50 (9.0-40.0)	16.50 (13.5-29.5)	18.50 (6.5-30.5)
<b>CPF<sub>D</sub>L-D</b>	<b>17.00 (5.9-29.4)</b>	<b>22.40 (10.0-58.4)*</b>	<b>17.35 (6.0-29.4)</b>	<b>25.52 (18.4-73.5)*</b>
<b>Sham</b>	17.50 (6.1-30.4)	17.50 (10.0-34.9)	17.26 (6.0-29.4)	15.30 (8.4-30.8)
<b>CM-I</b>	19.95 (10.9-26.7)	20.34 (8.7-27.6)	16.45 (10.6-29.3)	17.75 (12.1-26.6)
<b>CM-D</b>	20.31 (11.1-27.3)	20.57 (9.0-27.5)	17.65 (11.3-31.3)	19.00 (13.0-28.5)
<b>Vertex</b>	17.28 (6.0-29.5)	19.50 (9.5-28.5)	16.41 (10.6-27.6)	19.50 (7.2-35.5)

Corteza prefrontal dorsolateral izquierda (CPF<sub>D</sub>L-I), corteza prefrontal dorsolateral derecha (CPF<sub>D</sub>L-D), corteza motora izquierda (CM-I), corteza motora derecha (CM-D), vertex (Vx), simulada (Sham). Las medidas se expresa en medianas y rango (mínimo-máximo). CPT<sub>t</sub>: Tolerancia a la termonocicepción al frío.

\* p<0.001 entre basal vs. EMTr.



**Figura 3.** Cambios en la tolerancia a la termonocicepción al frío (CPT) durante la EMTr de la corteza prefrontal dorsolateral derecha. Las gráficas de caja (box) representan la mediana y los percentiles 25 y 75. Las barras de error corresponden al percentil 10 y 90. La línea horizontal punteada corresponde a la mediana global.

- \* Diferencia entre Basal 1 vs. EMTr 2,  $p < 0.05$ .
- \*\* Diferencia entre Basal 2 vs. EMTr 2,  $p < 0.05$
- \*\*\* Diferencia entre Basal 2 vs. EMTr 1,  $p < 0.05$ .

**Tabla 5.** Intensidad y desagrado a la termnocicepción al frío (Experimento 1).

	EVN intensidad Mano derecha		EVN intensidad Mano izquierda	
	Basal	EMTr	Basal	EMTr
<b>CPFDL-I</b>	6.5 (4.0-9.0)	7.0 (4.0-8.5)	6.0 (4.5-9.0)	6.5 (4.0-8.5)
<b>CPFDL-D</b>	6.9 (1.0-9.0)	7.0 (1.0-9.0)	7.9 (1.0-9.0)	6.9 (1.0-9.0)
<b>Sham</b>	6.5 (1.0-8.5)	5.8 (2.0-9.0)	7.1 (1.0-8.0)	6.2 (1.0-9.0)
<b>CM-I</b>	7.4 (2.5-9.0)	6.8 (5.0-9.0)	7.0 (3.0-9.0)	5.9 (4.0-9.0)
<b>CM-D</b>	7.4 (2.5-9.0)	7.0 (4.0-10)	7.0 (3.0-9.0)	6.8 (4.0-9.0)
<b>Vertex</b>	6.9 (1.0-9.0)	5.6 (2.5-9.0)	7.7 (1.0-9.0)	6.3 (3.0-9.0)

	EVN desagrado Mano derecha		EVN desagrado Mano izquierda	
	Basal	EMTr	Basal	EMTr
<b>CPFDL-I</b>	7.0 (3.0-9.5)	7.0 (3.0-8.5)	7.0 (3.0-8.5)	7.0 (2.5-9.0)
<b>CPFDL-D</b>	6.9 (3.0-9.0)	7.1 (3.0-9.0)	6.4 (2.0-9.0)	6.4 (3.0-9.0)
<b>Sham</b>	6.9 (3.5-8.0)	6.2 (2.5-9.0)	6.9 (2.5-10.0)	6.0 (2.0-8.0)
<b>CM-I</b>	7.0 (3.0-9.0)	6.0 (3.0-8.0)	6.4 (2.5-8.5)	6.2 (4.0-9.0)
<b>CM-D</b>	7.5 (3.0-9.5)	6.5 (3.5-8.5)	6.6 (2.5-9.0)	6.5 (4.5-9.5)
<b>Vertex</b>	6.5 (3.0-9.0)	5.0 (1.5-9.0)	6.6 (2.0-9.0)	6.3 (3.0-9.0)

Corteza prefrontal dorsolateral izquierda (CPFDL-I), corteza prefrontal dorsolateral derecha (CPFDL-D), corteza motora izquierda (CM-I), corteza motora derecha (CM-D), vertex (Vx), simulada (Sham). Las medidas se expresa en medianas y rango (mínimo-máximo). EVN: Escala verbal numérica.

**Tabla 6.** Umbral a la termonocicepción al frío (Experimento 2).

	CPT <sub>h</sub>		CPT <sub>h</sub>	
	Mano derecha		Mano izquierda	
	Basal	Post-EMTr	Basal	Post-EMTr
<b>CPF<sub>DL-I</sub></b>	11.82 (5.2-23.1)	9.13 (3.5-38.0)	11.00 (8.6-14.8)	10.19 (5.4-21.5)
<b>CPF<sub>DL-D</sub></b>	9.46 (1.3-14.5)	10.80 (3.0-23.5)	11.00 (6.1-14.9)	10.00 (3.5-20.0)
<b>Sham</b>	11.18 (1.3-14.5)	8.00 (3.5-22.5)	10.58 (5.7-15.0)	10.50 (6.3-36.0)
<b>CM-I</b>	11.75 (5.2-19.2)	12.50 (8.0-19.1)	10.65 (7.5-21.3)	11.00 (7.5-21.1)
<b>CM-D</b>	12.99 (7.7-14.5)	11.00 (5.5-38.0)	11.50 (7.5-21.0)	12.50 (7.5-21.5)
<b>Vertex</b>	12.25 (5.2-17.8)	10.00 (3.5-38.0)	10.66 (7.6-19.1)	11.66 (8.4-21.5)

Corteza prefrontal dorsolateral izquierda (CPF<sub>DL-I</sub>), corteza prefrontal dorsolateral derecha (CPF<sub>DL-D</sub>), corteza motora izquierda (CM-I), corteza motora derecha (CM-D), vertex (Vx), simulada (Sham). Las medidas se expresa en medianas y rango (mínimo-máximo). CPT<sub>h</sub>: Umbral a la termonocicepción al frío.

**Tabla 7.** Tolerancia a la termonocicepción al frío (Experimento 2).

	CPT <sub>t</sub>		CPT <sub>t</sub>	
	Mano derecha		Mano izquierda	
	Basal	Post-EMTr	Basal	Post-EMTr
<b>CPF<sub>DL-I</sub></b>	18.0 (6.0-29.4)	21.69 (9.0-40.0)	18.0 (6.0-29.4)	21.69 (9.0-40.0)
<b>CPF<sub>DL-D</sub></b>	17.57 (6.0-30.4)	17.50 (6.5-28.5)	17.57 (6.0-30.4)	17.50 (6.5-28.5)
<b>Sham</b>	17.28 (6.0-29.5)	15.5 (3.0-42.0)	17.28 (6.0-29.5)	15.5 (3.0-42.0)
<b>CM-I</b>	19.5 (10.9-25.5)	20.0 (9.0-27.6)	19.5 (10.9-25.5)	20.0 (9.0-27.6)
<b>CM-D</b>	18.00 (6.0-27.3)	21.00 (15.0-25.0)	18.00 (6.0-27.3)	21.00 (15.0-25.0)
<b>Vertex</b>	18.00 (6.0-26.7)	19.46 (8.7-40.0)	18.00 (6.0-26.7)	19.46 (8.7-40.0)

Corteza prefrontal dorsolateral izquierda (CPF<sub>DL-I</sub>), corteza prefrontal dorsolateral derecha (CPF<sub>DL-D</sub>), corteza motora izquierda (CM-I), corteza motora derecha (CM-D), vertex (Vx), simulada (Sham). Las medidas se expresa en medianas y rango (mínimo-máximo). CPT<sub>t</sub>: Tolerancia a la termonocicepción al frío.

**Tabla 8.** Intensidad y desagrado a la termonocicepción al frío (Experimento 2).

	EVN intensidad Mano derecha		EVN intensidad Mano izquierda	
	Basal	Post-EMTr	Basal	Post-EMTr
<b>CPFDL-I</b>	6.57 (5.0-9.0)	6.00 (4.0-9.0)	7.14 (4.5-8.0)	6.41 (4.5-8.5)
<b>CPFDL-D</b>	7.0 (1.0-9.0)	6.00 (1.5-8.5)	6.68 (1.0-8.5)	5.50 (1.0-7.5)
<b>Sham</b>	7.43 (1.0-9.0)	6.37 (3.5-8.5)	6.50 (1.0-9.0)	6.50 (3.5-8.5)
<b>CM-I</b>	7.00 (4.0-9.0)	7.0 (4.0-8.5)	7.03 (3.0-9.0)	6.93 (4.0-8.5)
<b>CM-D</b>	7.49 (5.0-8.5)	7.00 (4.0-9.0)	7.00 (3.0-9.0)	7.11 (4.0-8.0)
<b>Vertex</b>	7.44 (2.5-9.5)	7.00 (4.0-9.0)	7.11 (4.0-9.0)	6.50 (3.7-8.6)

	EVN desagrado Mano derecha		EVN desagrado Mano izquierda	
	Basal	Post-EMTr	Basal	Post-EMTr
<b>CPFDL-I</b>	7.43 (4.0-9.5)	6.26 (2.5-8.5)	7.43 (4.0-9.5)	6.26 (2.5-8.5)
<b>CPFDL-D</b>	6.95 (2.5-9.5)	6.00 (1.5-8.5)	6.95 (2.5-9.5)	6.00 (1.5-8.5)
<b>Sham</b>	6.08 (2.5-9.5)	5.50 (3.0-9.0)	6.08 (2.5-9.5)	5.50 (3.0-9.0)
<b>CM-I</b>	7.48 (3.0-9.5)	7.0 (3.0-8.5)	7.48 (3.0-9.5)	7.0 (3.0-8.5)
<b>CM-D</b>	7.50 (4.5-8.5)	6.50 (3.5-8.5)	7.50 (4.5-8.5)	6.50 (3.5-8.5)
<b>Vertex</b>	7.50 (3.0-9.5)	7.00 (4.0-8.5)	7.50 (3.0-9.5)	7.00 (4.0-8.5)

Corteza prefrontal dorsolateral izquierda (CPFDL-I), corteza prefrontal dorsolateral derecha (CPFDL-D), corteza motora izquierda (CM-I), corteza motora derecha (CM-D), vertex (Vx), simulada (Sham). Las medidas se expresa en medianas y rango (mínimo-máximo). EVN: Escala verbal numérica

**Tabla 9.** Umbral y tolerancia mecanonociceptiva (Experimento 2).

	PTh Indice derecho		PTh Indice izquierdo	
	Basal	Post-EMTr	Basal	Post-EMTr
<b>CPFDL-I</b>	10.32 (6.6-15.5)	10.54 (5.8-15.0)	10.00 (6.8-15.5)	10.39 (6.5-15.5)
<b>CPFDL-D</b>	10.54 (5.8-15.5)	10.53 (6.0-15.1)	10.13 (6.5-15.5)	11.34 (6.8-15.6)
<b>Sham</b>	10.83 (6.0-15.5)	10.09 (6.6-16.1)	11.34 (6.8-15.6)	10.22 (4.1-16.1)
<b>CM-I</b>	10.83 (6.6-16.3)	11.09 (6.6-16.3)	12.66 (8.0-18.2)	11.89 (7.6-16.1)
<b>CM-D</b>	10.89 (7.8-16.1)	10.95 (6.6-16.3)	10.22 (8.6-15.9)	13.00 (9.3-16.0)
<b>Vertex</b>	11.23 (7.8-16.6)	10.87 (6.0-16.1)	11.67 (9.6-15.5)	10.46 (6.8-15.9)

	PT Indice derecho		PT Indice izquierdo	
	Basal	Post-EMTr	Basal	Post-EMTr
<b>CPFDL-I</b>	12.60 (5.4-27.0)	11.70 (4.5-27.0)	12.60 (5.4-27.0)	11.70 (4.5-27.0)
<b>CPFDL-D</b>	9.19 (4.5-27.0)	15.00 (4.1-25.3)	9.19 (4.5-27.0)	15.00 (4.1-25.3)
<b>Sham</b>	12.00 (4.1-28.0)	15.00 (8.4-30.0)	12.00 (4.1-28.0)	15.00 (8.4-30.0)
<b>CM-I</b>	14.00 (9.0-28.0)	15.0 (8.4-30.0)	14.00 (9.0-28.0)	15.0 (8.4-30.0)
<b>CM-D</b>	13.0 (8.4-28.8)	14.50 (7.8-30.0)	13.0 (8.4-28.8)	14.50 (7.8-30.0)
<b>Vertex</b>	13.95 (7.8-30.0)	15.00 (4.1-28.8)	13.95 (7.8-30.0)	15.00 (4.1-28.8)

Corteza prefrontal dorsolateral izquierda (CPFDL-I), corteza prefrontal dorsolateral derecha (CPFDL-D), corteza motora izquierda (CM-I), corteza motora derecha (CM-D), vertex (Vx), simulada (Sham). Las medidas se expresa en medianas y rango (mínimo-máximo). PTh: Umbral mecanonociceptivo. PT: Tolerancia mecanonociceptiva.

**Tabla 10.** Intensidad y desagrado a la mecanonocicepción (Experimento 2).

	EVA intensidad Indice derecho		EVA intensidad Indice izquierdo	
	Basal	Post-EMTr	Basal	Post-EMTr
<b>CPFDL-I</b>	5.76 (1.9-8.6)	5.76 (0.9-10.3)	5.78 (2.0-9.2)	5.78 (1.1-9.1)
<b>CPFDL-D</b>	5.76 (0.9-8.0)	5.76 (1.1-10.3)	6.00 (1.1-9.1)	6.00 (1.1-9.1)
<b>Sham</b>	6.00 (1.1-10.3)	6.00 (3.0-8.5)	5.72 (1.1-9.1)	5.10 (4.2-8.0)
<b>CM-I</b>	6.00 (2.0-8.5)	6.00 (3.0-8.5)	5.10 (2.0-8.0)	5.10 (4.2-8.0)
<b>CM-D</b>	6.00 (3.0-8.0)	6.10 (3.0-9.7)	6.00 (5.0-7.0)	5.10 (4.25-8.0)
<b>Vertex</b>	6.00 (2.0-9.7)	5.76 (1.1-9.26)	5.00 (2.0-7.0)	6.00 (1.1-8.0)

	EVA desagrado Indice derecho		EVA desagrado Indice izquierdo	
	Basal	Post-EMTr	Basal	Post-EMTr
<b>CPFDL-I</b>	5.07 (3.0-9.0)	6.00 (1.0-10.0)	5.07 (3.0-9.0)	6.00 (1.0-10.0)
<b>CPFDL-D</b>	6.76 (1.0-10.0)	6.00 (1.8-8.0)	6.76 (1.0-10.0)	6.00 (1.8-8.0)
<b>Sham</b>	5.58 (1.8-10.0)	6.00 (4.0-10.0)	5.58 (1.8-10.0)	6.00 (4.0-10.0)
<b>CM-I</b>	6.60 (3.0-11.0)	6.00 (4.0-8.8)	6.60 (3.0-11.0)	6.00 (4.0-8.8)
<b>CM-D</b>	5.00 (3.0-8.0)	6.60 (4.4-10)	5.00 (3.0-8.0)	6.60 (4.4-10)
<b>Vertex</b>	5.00 (3.0-9.0)	6.00 (1.8-10.0)	5.00 (3.0-9.0)	6.00 (1.8-10.0)

Corteza prefrontal dorsolateral izquierda (CPFDL-I), corteza prefrontal dorsolateral derecha (CPFDL-D), corteza motora izquierda (CM-I), corteza motora derecha (CM-D), vertex (Vx), simulada (Sham). Las medidas se expresa en medianas y rango (mínimo-máximo). EVA: Escala visual análoga para PT.

**Tabla 11.** Umbral termnociceptivo al calor (Experimento 2).

	TTh		TTh	
	Antebrazo derecho		Antebrazo izquierdo	
	Basal	Post-rTMS	Basal	Post-rTMS
<b>CPFDL-I</b>	5.22 (2.6-7.50)	5.40 (2.8-7.7)	5.03 (3.1-6.1)	5.36 (3.3-9.2)
<b>CPFDL-D</b>	5.40 (3.7-7.7)	5.57 (2.8-8.0)	5.36 (3.9-9.2)	5.69 (3.3-9.5)
<b>Sham</b>	5.58 (2.8-8.0)	5.79 (3.9-6.6)	5.87 (3.3-9.5)	5.56 (4.4-7.3)
<b>CM-I</b>	5.65 (4.0-6.6)	5.42 (3.9-6.6)	5.56 (4.5-6.4)	5.56 (4.5-7.3)
<b>CM-D</b>	5.57 (3.9-7.2)	5.79 (4.0-6.6)	5.53 (4.4-6.8)	5.66 (4.5-7.4)
<b>Vertex</b>	5.60 (4.0-7.2)	5.57 (3.8-8.0)	5.87 (4.5-7.4)	5.53 (4.0-9.5)

Corteza prefrontal dorsolateral izquierda (CPFDL-I), corteza prefrontal dorsolateral derecha (CPFDL-D), corteza motora izquierda (CM-I), corteza motora derecha (CM-D), vertex (Vx), simulada (Sham). Las medidas se expresa en medianas y rango (mínimo-máximo). TTh: Umbral termnociceptivo al calor.

## **Discusión.**

Este trabajo muestra que durante la EMTr a 1 Hz (Experimento 1) en la corteza prefrontal dorsolateral derecha, se incrementa la tolerancia al dolor experimental, inducido por medio de la prueba de tolerancia al frío. Este incremento es selectivo en relación con la estimulación en otras regiones corticales como corteza prefrontal dorsolateral izquierda, corteza motora izquierda y derecha. Asimismo la estimulación simulada (Sham) y en el vertex no ocasiona cambio. Además se muestra que posterior a una sesión de EMTr a 1 Hz (Experimento 2) no se presenta ningún cambio en las medidas experimentales de dolor.

Los resultados apoyan de forma parcial nuestra hipótesis de trabajo, debido a que solo se incrementa la tolerancia al dolor durante la sesión de EMTr. Sugiriendo que las medidas psicofísicas de dolor, umbral y tolerancia, se integran en diferente locus cerebral, proponiendo una relación entre la corteza prefrontal dorsolateral derecho y el procesamiento de la tolerancia al dolor. También se ilustra que el efecto de la EMTr solo se presenta durante el tiempo de estimulación, sin tener repercusiones posteriores en el procesamiento central del dolor.

Otra observación a mencionar es que la EMTr en la corteza motora no ocasionó ningún cambio en las medidas de dolor. En nuestro estudio utilizamos dolor experimental (agudo) lo cual podría explicar la ausencia de efecto ya que la corteza motora se ha estimulado para el tratamiento de dolor crónico (Tsubokawa et al., 1991, Nguyen et al., 2000, Velasco et al., 2002)

## **Medidas de dolor.**

Las mediciones psicofísicas más comunes en los estudios de dolor experimental en humanos son el umbral y la tolerancia. El umbral se ha definido como la intensidad mínima necesaria de estimulación nociceptiva para ser percibida como dolorosa y se ha relacionado principalmente con el componente sensorial-discriminativo del dolor. La tolerancia se ha definido como el tiempo máximo que el estímulo percibido como doloroso (umbral) es soportado. Esta se ha relacionado principalmente con el componente afectivo-motivacional y cognoscitivo del dolor (Greenspan et al., 1999).

La importancia de estas mediciones radica en su capacidad para diferenciar aquellas maniobras, como la EMTr, con efectos antinociceptivos y/o efectos sobre el componente afectivo del dolor (Price et al., 1987). Estudios previos han mostrado una alta correlación entre ambas mediciones (Turk et al., 1985). Sin embargo, es posible inducir diferencias de forma experimental entre ambos componentes; por ejemplo los medicamentos ansiolíticos, tranquilizantes o algunas métodos psicológicos (hipnosis) disminuyen el componente de desagrado, sin modificar el componente de intensidad (Price et al., 1980). Asimismo un incremento en el componente afectivo es patente en pacientes cuyo dolor se asocia a condiciones catastróficas como el cáncer (Price et al., 1987). Considerando lo anterior, nuestros resultados proponen que la EMTr de la corteza prefrontal dorsolateral derecha tiene un efecto específico interfiriendo en el

procesamiento central de la tolerancia al dolor, lo cual podría corresponder al componente afectivo-motivacional y cognoscitivo del dolor.

### **Estimulación Magnética Transcraneal.**

La EMTr es un método seguro y no invasivo mediante el cual se puede interferir y modificar la excitabilidad cerebral, de una forma transitoria o de larga duración, de acuerdo a las características de estimulación. Estudios en la literatura han mostrado el efecto de la EMTr al evaluar tareas cognoscitivas; En la mayoría, la estimulación se aplica durante la tarea y ocasiona un efecto de entorpecimiento en su desarrollo (Pascual-Leone y Hallett, 1994, Sabatino et al., 1996, Epstein, 1998, Claus et al., 1999, Grafman y Wassermann, 1999, Kessels et al., 2000, Mull y Seyal, 2001, Robertson et al., 2001). Se debe de señalar, que el efecto de la EMTr modificando una función cognoscitiva solo ocurre durante o inmediatamente después de la estimulación (Flitman et al., 1998, Little et al., 2000). Esto es relevante porque el incremento en la tolerancia al dolor observada por nosotros es exclusiva al periodo de estimulación, sin cambios posteriores. Lo anterior sugiere que la tolerancia no es susceptible de ser modificada a largo plazo con una sola sesión de EMTr, aún cuando se ha reportado que la actividad eléctrica cerebral permanece modificada al menos por 25 minutos posterior a la sesión de estimulación (Schutter et al., 2001).

## **Desconexión Funcional por EMTr.**

La destrucción o ablación de alguna región de la red neural relacionada con el procesamiento del dolor puede modificar la percepción de algunos componentes del dolor, conservando otros. Por ejemplo, la lesión o el bloqueo funcional de la corteza del cíngulo anterior solo disminuye la percepción de desagrado en humanos y disminuye el reconocimiento de la cualidad aversiva del estímulo nociceptivo en animales (Foltz y White, 1962, Hurt y Ballantine, 1974, Vaccarino y Melzack, 1989, Johansen et al., 2001). De la misma forma la estimulación eléctrica del haz del cíngulo anterior acelera la conducta de autotomía relacionada con dolor crónico (Pellicer et al, 1999). La EMTr es una técnica mediante la cual es posible interferir una función cerebral de forma reversible y transitoria, a semejanza de una lesión virtual o "desconexión funcional" de la región estimulada (Grafman y Wassermann, 1999, Hallett, 2000, Pascual-Leone et al., 2000). El incremento selectivo observado en la tolerancia al dolor podría ser explicado por este mecanismo de "desconexión funcional", basados en que las lesiones frontales ocasionan modificación en la percepción del dolor en humanos (Freeman et al., 1950) y la estimulación eléctrica de la corteza prefrontal medial en la rata, disminuye la respuesta mesencefálica al estímulo mecanonociceptivo (Hardy y Haigler, 1985). Asimismo la estimulación magnética transcraneal sobre la corteza prefrontal medial (Kya et al., 2003) disminuye el número de estímulos nociceptivos que son percibidos como dolorosos.

## **Corteza Prefrontal y Dolor.**

El lóbulo frontal se ha relacionado con el procesamiento de los componentes atencionales y cognoscitivos del dolor (Casey, 1999, Coghill et al., 1999, Peyron et al., 1999, Lorenz et al., 2003). Los estudios de imágenes cerebrales han mostrado que la corteza prefrontal medial y el cíngulo anterior participan en la anticipación al dolor (Ploghaus et al., 1999) y la analgesia por placebo (Petrovic et al., 2002); de la misma forma la región orbitofrontal es activada durante la distracción al estímulo doloroso (Petrovic et al., 2000, Bantick et al., 2002). La corteza prefrontal dorsolateral ha sido involucrada en la respuesta emocional al estímulo nociceptivo, en especial cuando se encuentra presente daño tisular (Iadarola et al., 1998, Baron et al., 1999, Lorenz et al., 2002). Esta participación apoya nuestros resultados, al considerar que la “desconexión funcional” de la corteza prefrontal dorsolateral reduce de forma selectiva la tolerancia al dolor.

La corteza prefrontal dorsolateral ha sido relacionada con la vigilancia constante del “mundo externo”, manteniendo de forma conciente la información relevante. Asimismo siendo la responsable de un desarrollo eficiente en alguna tarea, aun cuando se presenten estímulos de interferencia (MacDonald et al., 2000, Bunge et al., 2001, Sakai et al., 2002). El incremento en la tolerancia observado en nuestro estudio no se debe a una completa supresión en la función de la corteza prefrontal dorsolateral, debido a que durante la EMTr no se modificó ninguna otra medición. Este es el caso del umbral al dolor, mismo que requiere una vigilancia constante similar al de la tolerancia. Además solo la tolerancia presenta una pendiente de

incremento constante durante la EMTr, pudiéndose inferir especificidad entre la estimulación de la corteza prefrontal dorsolateral derecha y la tolerancia (procesamiento afectivo-cognoscitivo del dolor).

### **Lateralidad Hemisférica en el Procesamiento del Dolor.**

La selectividad en lateralidad observada durante la estimulación derecha podría ser explicada de acuerdo a la propuesta en la cual el hemisferio izquierdo, en especial frontal, es dominante para el procesamiento de emociones positivas y el derecho para las emociones negativas (Sackeim et al., 1978, Sackeim et al., 1982, Davidson, 1992, Wheeler et al., 1993, Sutton y Davidson, 2000). Además los estudios relacionados a la lateralidad del estímulo doloroso reportan de forma consistente una mayor sensibilidad al dolor (Haslam, 1970, Otto et al., 1989, Schiff y Gagliese, 1994, Pauli et al., 1999, Lugo et al., 2002) y un mayor número de síntomas somáticos (Min y Lee, 1997) en el lado izquierdo del cuerpo, sugiriendo que el hemisferio cerebral derecho está más involucrado en el procesamiento central del dolor. Los estudios con estimulación eléctrica (Ostrowsky et al., 2002) y con lesiones (Nasreddine y Saver, 1997, Canavero y Bonicalzi, 1998) apoyan este procesamiento derecho. Además los estudios de imágenes funcionales con dolor crónico neuropático y cefalea han mostrado que el cíngulo anterior derecho y no el izquierdo se "activa" en pacientes con dolor de forma independiente al lado del dolor en el cuerpo (Hsieh et al., 1995, Hsieh et al., 1996).

La EMTr en sujetos sanos apoya el procesamiento derecho de emociones negativas o relacionadas con aversión y retirada (d'Alfonso et al., 2000, Schutter et al., 2001, Van-Honk et al., 2002). El efecto selectivo sobre el hemisferio derecho observado en nuestros resultados, apoya que la experiencia de dolor es procesada de forma principal en este hemisferio. Lo anterior con base a que la tolerancia se incremento de forma significativa en ambas manos exclusivamente durante la EMTr de la corteza prefrontal dorsolateral derecha.

### **Estudios con EMTr y Dolor crónico.**

El efecto de la EMTr ha sido evaluado en pacientes con dolor crónico, sin embargo hasta donde sabemos en ningún estudio se ha estimulado la corteza prefrontal dorsolateral. Lefaucher et al (Lefaucher et al., 2001a) encontró que la EMTr a 10 Hz en la corteza motora reduce la intensidad al dolor durante más de 8 días con una sola sesión de estimulación. Por el contrario, Topper et al (Topper et al., 2003) mostró una reducción en la intensidad al dolor solo durante la EMTr sobre la corteza parietal, utilizando 1 y 10 Hz, en pacientes con dolor de miembro fantasma. Rollnik et al (Rollnik et al., 2002) no encontró efecto al estimular con 20 Hz la corteza motora en pacientes con dolor crónico resistente al tratamiento farmacológico. Las diferencias en estos estudios podrían ser explicadas por las diferentes localizaciones en la estimulación (corteza motora y parietal), así como por las diferencias en el tipo de dolor (dolor crónico diverso y dolor de miembro fantasma).

La técnica de la EMTr en la corteza prefrontal dorsolateral ha sido utilizada como tratamiento antidepresivo, aprovechando los cambios en la excitabilidad inducidos a largo plazo posterior a varias sesiones de estimulación (días) (Pascual-Leone et al., 1996, Jimenez-Genchi et al., 2001, Wassermann y Lisanby, 2001). El incremento en la tolerancia al dolor observado en nuestros resultados, así como la acción antidepresiva después de varias sesiones de EMTr nos permiten especular para proponer a la corteza prefrontal dorsolateral como un sitio posible a estimular en condiciones de dolor crónico. Es claro que se requieren otros estudios para apoyar esta consideración.

Los resultados deben de ser considerados con cautela para su aplicación clínica. Lo anterior debido a que nuestra población de estudio fue muy homogénea en edad, educación y lateralidad. Además se utilizó dolor agudo y no crónico como modelo.

Nuestros resultados muestran un efecto selectivo de la EMTr a 1 Hz en la corteza prefrontal dorsolateral incrementando la tolerancia al dolor durante la estimulación, sin un efecto posterior. También proponen que la tolerancia y el umbral se procesan en diferentes regiones cerebrales. Es claro que se requieren más estudios explorando diversas localizaciones, intensidades y frecuencias para EMTr antes de proponer su aplicación clínica.

## **Conclusiones.**

- La EMTr (1Hz) en la corteza prefrontal dorsolateral derecha incrementa la tolerancia termnociceptiva al frío exclusivamente durante la estimulación (desconexión funcional).
- No existe efecto sobre la percepción al dolor (calor, frío ni mecánico) posterior a la EMTr en la corteza prefrontal dorsolateral derecha e izquierda, corteza motora derecha e izquierda y Vertex.
- Existe una preferencia hemisférica derecha para el procesamiento de la percepción dolorosa (Tolerancia).
- La corteza motora no modula la percepción del dolor agudo
- No existe efecto placebo con EMTr en la percepción al dolor.

## **Bibliografía.**

- Amassian, V. E., Maccabee, P. J., Cracco, R. Q., Cracco, J. B., Rudell, A. P. y Eberle, L. Measurement of information processing delays in human visual cortex with repetitive magnetic coil stimulation. *Brain Research* 1993, 605, 317-21.
- Avery, D. H., Claypoole, K., Robinson, L., Neumaier, J. F., Dunner, D. L., Scheele, L., Wilson, L. y Roy-Byrne, P. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of medication-resistant depression: preliminary data. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 1999, 187, 114-7.
- Bantick, S. J., Wise, R. G., Ploghaus, A., Clare, S., Smith, S. M. y Tracey, I. Imaging how attention modulates pain in humans using functional MRI. *Brain; a Journal of Neurology* 2002, 125, 310-9.
- Barker, A. T., Jalinous, R. y Freeston, I. L. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985, 1, 1106-7.
- Baron, R., Baron, Y., Disbrow, E. y Roberts, T. P. Brain processing of capsaicin-induced secondary hyperalgesia: a functional MRI study. *Neurology* 1999, 53, 548-57.
- Bernard, J. F. y Besson, J. M. The spino(trigemino)pontoamygdaloid pathway: electrophysiological evidence for an involvement in pain processes. *Journal of Neurophysiology* 1990, 63, 473-90.
- Berthier, M., Starkstein, S. y Leiguarda, R. Asymbolia for pain: a sensory-limbic disconnection syndrome. *Annals of Neurology* 1988, 24, 41-9.
- Bornhovd, K., Quante, M., Glauche, V., Bromm, B., Weiller, C. y Buchel, C. Painful stimuli evoke different stimulus-response functions in the amygdala,

- prefrontal, insula and somatosensory cortex: a single-trial fMRI study. *Brain; a Journal of Neurology* 2002, 125, 1326-36.
- Bunge, S. A., Ochsner, K. N., Desmond, J. E., Glover, G. H. y Gabrieli, J. D. Prefrontal regions involved in keeping information in and out of mind. *Brain; a Journal of Neurology* 2001, 124, 2074-86.
- Burstein, R., Cliffer, K. D. y Giesler, G. J. Direct somatosensory projections from the spinal cord to the hypothalamus and telencephalon. *The Journal of Neuroscience : the Official Journal of the Society For Neuroscience* 1987, 7, 4159-64.
- Cadwell, J. Optimizing magnetic stimulator design. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Supplement* 1991, 43, 238-48.
- Canavero, S. y Bonicalzi, V. Pain after thalamic stroke: right diencephalic predominance and clinical features in 180 patients. *Neurology* 1998, 51, 927; author reply 927-8.
- Canavero, S., Bonicalzi, V., Dotta, M., Vighetti, S., Asteggiano, G. y Cocito, D. Transcranial magnetic cortical stimulation relieves central pain. *Stereotactic and Functional Neurosurgery* 2002, 78, 192-6.
- Casey, K. L. Forebrain mechanisms of nociception and pain: analysis through imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1999, 96, 7668-74.
- Cervero, F. y Laird, J. M. From acute to chronic pain: mechanisms and hypotheses. *Progress in Brain Research* 1996, 110, 3-15.

- Chen, R., Classen, J., Gerloff, C., Celnik, P., Wassermann, E. M., Hallett, M. y Cohen, L. G. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997, 48, 1398-403.
- Claus, D., Foerster, A., Schmitz, J. M., Bochanek, T. y Nouri, S. High-rate transcranial magnetic stimulation: influence on short-term-memory, heart rate and blood pressure changes. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. Supplement* 1999, 50, 408-12.
- Coghill, R. C., Sang, C. N., Maisog, J. M. y Iadarola, M. J. Pain intensity processing within the human brain: a bilateral, distributed mechanism. *Journal of Neurophysiology* 1999, 82, 1934-43.
- Coghill, R. C., Talbot, J. D., Evans, A. C., Meyer, E., Gjedde, A., Bushnell, M. C. y Duncan, G. H. Distributed processing of pain and vibration by the human brain. *J Neurosci* 1994, 14, 4095-4108.
- Condés-Lara, M., Calvo, J. M. y Fernández-Guardiola, A. Habituation to bearable experimental pain elicited by tooth pulp electrical stimulation. *Pain* 1981, 11, 185-200.
- Counter, S. A. Auditory brainstem and cortical responses following extensive transcranial magnetic stimulation. *Journal of the Neurological Sciences* 1994, 124, 163-70.
- Counter, S. A., Borg, E. y Lofqvist, L. Acoustic trauma in extracranial magnetic brain stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1991, 78, 173-84.
- Craig, A. D., Bushnell, M. C., Zhang, E. T. y Blomqvist, A. A thalamic nucleus specific for pain and temperature sensation. *Nature* 1994, 372, 770-3.

- Craig, A. D., Chen, K., Byy, D. y Reiman, E. M. Thermosensory activation of insular cortex. *Nature Neuroscience* 2000, 3, 184-90.
- Craig, A. D., Linington, A. J. y Kniffki, K. D. Cells of origin of spinothalamic tract projections to the medial and lateral thalamus in the cat. *The Journal of Comparative Neurology* 1989, 289, 568-85.
- d'Alfonso, A. A., Van-Honk, J., Hermans, E., Postma, A. y de-Haan, E. H. Laterality effects in selective attention to threat after repetitive transcranial magnetic stimulation at the prefrontal cortex in female subjects. *Neuroscience Letters* 2000, 280, 195-8.
- Damasio, A. R. Emotion in the perspective of an integrated nervous system. *Brain Research. Brain Research Reviews* 1998, 26, 83-6.
- Davidson, R. J. Anterior cerebral asymmetry and the nature of emotion. *Brain and Cognition* 1992, 20, 125-51.
- Davidson, R. J., Abercrombie, H., Nitschke, J. B. y Putnam, K. Regional brain function, emotion and disorders of emotion. *Current Opinion in Neurobiology* 1999, 9, 228-34.
- Davis, K. D. (2000) *En Pain Imaging*, Vol. 18 (Eds, L. C. K. y Catherine, B. M.) IASP, Seattle, pp. 195-210.
- Derogatis, L. R., Lipman, R. S. y Covi, L. SCL-90: an outpatient psychiatric rating scale--preliminary report. *Psychopharmacology Bulletin* 1973, 9, 13-28.
- Devinsky, O., Morrell, M. J. y Vogt, B. A. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain; a Journal of Neurology* 1995, 118 ( Pt 1), 279-306.

- Dong, W. K., Hayashi, T., Roberts, V. J., Fusco, B. M. y Chudler, E. H. Behavioral outcome of posterior parietal cortex injury in the monkey. *Pain* 1996, 64, 579-87.
- Edwards, R. R., Ness, T. J., Weigent, D. A. and Fillingim, R. B. Individual differences in diffuse noxious inhibitory controls (DNIC): association with clinical variables. *Pain* 2003, 106, 427-37
- Epstein, C. M. Transcranial magnetic stimulation: language function. *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society* 1998, 15, 325-32.
- Flitman, S. S., Grafman, J., Wassermann, E. M., Cooper, V., O-Grady, J., Pascual-Leone, A. y Hallett, M. Linguistic processing during repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1998, 50, 175-81.
- Foltz, E. L. y White, L. E. Pain "relief" by frontal cingulotomy. *J Neurosurg* 1962, 19, 98-100.
- Fox, P., Ingham, R., George, M. S., Mayberg, H., Ingham, J., Roby, J., Martin, C. y Jerabek, P. Imaging human intra-cerebral connectivity by PET during TMS. *Neuroreport* 1997, 8, 2787-91.
- Freeman, W., Watts, J. y Robinson, M. (1950) *Psychosurgery in the treatment of mental disorders and intractable pain*, C C Thomas, Springfield, Illinois.
- Friedman, D. P. y Murray, E. A. Thalamic connectivity of the second somatosensory area and neighboring somatosensory fields of the lateral sulcus of the macaque. *The Journal of Comparative Neurology* 1986, 252, 348-73.

- George, M. S., Wassermann, E. M., Williams, W. A., Callahan, A., Ketter, T. A., Basser, P., Hallett, M. y Post, R. M. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport* 1995, 6, 1853-6.
- Graff-Guerrero, A., González-Olvera, J., Ruiz-García, M., Avila-Ordoñez, U., Vaugier, V. y García-Reyna, J. C. rTMS reduces focal brain hyperperfusion in two patients with EPC. *Acta Neurologica Scandinavica* 2004a, 109, 290-2906.
- Graff-Guerrero, A., González-Olvera, J., Mendoza-Espinosa, Y., Vaugier, V. y García-Reyna, J. Correlation between cerebral blood flow and items of Hamilton rating scale for depression in antidepressant naive patients. *Journal of Affective Disorders* 2004b, 80, 55-63.
- Grafman, J. y Wassermann, E. Transcranial magnetic stimulation can measure and modulate learning and memory. *Neuropsychologia* 1999, 37, 159-67.
- Greenspan, J. D., Lee, R. R. y Lenz, F. A. Pain sensitivity alterations as a function of lesion location in the parasylvian cortex. *Pain* 1999, 81, 273-82.
- Grosbras, M. H. y Paus, T. Transcranial magnetic stimulation of the human frontal eye field: effects on visual perception and attention. *Journal of Cognitive Neuroscience* 2002, 14, 1109-20.
- Gureje, O., Von-Korff, M., Simon, G. E. y Gater, R. Persistent pain and well-being: a World Health Organization Study in Primary Care. *Jama : the Journal of the American Medical Association* 1998, 280, 147-51.
- Hallett, M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature* 2000, 406, 147-50.

- Hardy, S. G. Analgesia elicited by prefrontal stimulation. *Brain Research* 1985, 339, 281-4.
- Hardy, S. G. y Haigler, H. J. Prefrontal influences upon the midbrain: a possible route for pain modulation. *Brain Research* 1985, 339, 285-93.
- Haslam, D. R. Lateral dominance in the perception of size and of pain. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology* 1970, 22, 503-7.
- Homberg, V. y Netz, J. Generalised seizures induced by transcranial magnetic stimulation of motor cortex. *Lancet* 1989, 2, 1223.
- Hsieh, J. C., Belfrage, M., Stone-Elander, S., Hansson, P. y Ingvar, M. Central representation of chronic ongoing neuropathic pain studied by positron emission tomography. *Pain* 1995, 63, 225-36.
- Hsieh, J. C., Hannerz, J. y Ingvar, M. Right-lateralised central processing for pain of nitroglycerin-induced cluster headache. *Pain* 1996, 67, 59-68.
- Hurt, R. W. y Ballantine, H. T. Stereotactic anterior cingulate lesions for persistent pain: A report on 68 cases. *Clin. Neurosurg* 1974, 21, 334-351.
- Iadarola, M. J., Berman, K. F., Zeffiro, T. A., Bandas-Smith, M. G., Gracely, R. H., Max, M. B. y Bennett, G. J. Neural activation during acute capsaicin-evoked pain and allodynia assessed with PET. *Brain; a Journal of Neurology* 1998, 121 ( Pt 5), 931-47.
- Jimenez-Genchi, A., Gonzalez-Olvera, J. y Graff-Guerrero, A. Repetitive transcranial magnetic stimulation as adjuvant in antidepressive pharmacologic treatment. *Revista de Investigacion Clínica; Organo Del Hospital de Enfermedades de La Nutrición* 2001, 53, 576-7.

- Johansen, J. P., Fields, H. L. y Manning, B. H. The affective component of pain in rodents: direct evidence for a contribution of the anterior cingulate cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2001, 98, 8077-82.
- Kya, M., Mima, T., Oga, T., Matsushashi, M., Toma, K., Hara, H., Satow, T., Nagamine, T., Rothwell, J. C. y Shibasaki, H. Transcranial magnetic stimulation (TMS) of the sensorimotor cortex and medial frontal cortex modifies human pain perception. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2003, 114, 860-6.
- Kyler, R. Safety of transcranial magnetic stimulation. *Lancet* 1990, 335, 469-70.
- Kessels, R. P., d'Alfonso, A. A., Postma, A. y de-Haan, E. H. Spatial working memory performance after high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the left and right posterior parietal cortex in humans. *Neuroscience Letters* 2000, 287, 68-70.
- Kobayashi, M. y Pascual-Leone, A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurology* 2003, 2, 145-56.
- Kosslyn, S. M., Pascual-Leone, A., Felician, O., Camposano, S., Keenan, J. P., Thompson, W. L., Ganis, G., Sukel, K. E. y Alpert, N. M. The role of area 17 in visual imagery: convergent evidence from PET and rTMS. *Science* 1999, 284, 167-70.
- Lefaucheur, J. P., Drouot, X., Keravel, Y. y Nguyen, J. P. Pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of precentral cortex. *Neuroreport* 2001a, 12, 2963-5.

- Lefaucheur, J. P., Drouot, X. y Nguyen, J. P. Interventional neurophysiology for pain control: duration of pain relief following repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurophysiologie Clinique = Clinical Neurophysiology* 2001b, 31, 247-52.
- Little, J. T., Kimbrell, T. A., Wassermann, E. M., Grafman, J., Figueras, S., Dunn, R. T., Danielson, A., Repella, J., Huggins, T., George, M. S. y Post, R. M. Cognitive effects of 1- and 20-hertz repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: preliminary report. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, and Behavioral Neurology* 2000, 13, 119-24.
- Loo, C. K., Taylor, J. L., Gandevia, S. C., McDarmont, B. N., Mitchell, P. B. y Sachdev, P. S. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in controlled treatment studies: are some "sham" forms active? *Biological Psychiatry* 2000, 47, 325-31.
- Lorenz, J., Cross, D., Minoshima, S., Morrow, T., Paulson, P. y Casey, K. A unique representation of heat allodynia in the human brain. *Neuron* 2002, 35, 383-93.
- Lorenz, J., Minoshima, S. y Casey, K. L. Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain; a Journal of Neurology* 2003, 126, 1079-91.
- Lugo, M., Isturiz, G., Lara, C., Garcia, N. y Eblen-Zajjur, A. Sensory lateralization in pain subjective perception for noxious heat stimulus. *Somatosensory & Motor Research* 2002, 19, 207-12.

- MacDonald, A. W., Cohen, J. D., Stenger, V. A. y Carter, C. S. Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science* 2000, 288, 1835-8.
- Melzack, R. From the gate to the neuromatrix. *Pain* 1999, Suppl 6, S121-6.
- Melzack, R. y Casey, K. (1968) *The skin senses*, Charles C. Thomas, Springfield, IL.
- Merskey, H. y Bodguk, N. (1990) *Classification of chronic pain: syndromes and definitions of pain terms*, I.A.S.P. Press, Seattle, WA. 210.
- Min, S. K. y Lee, B. O. Laterality in somatization. *Psychosomatic Medicine* 1997, 59, 236-40.
- Mottaghy, F. M., Gangitano, M., Horkan, C., Chen, Y., Pascual-Leone, A. y Schlaug, G. Repetitive TMS temporarily alters brain diffusion. *Neurology* 2003, 60, 1539-41.
- Mull, B. R. y Seyal, M. Transcranial magnetic stimulation of left prefrontal cortex impairs working memory. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2001, 112, 1672-5.
- Nasreddine, Z. S. y Saver, J. L. Pain after thalamic stroke: right diencephalic predominance and clinical features in 180 patients. *Neurology* 1997, 48, 1196-9.
- Nguyen, J. P., Lefaucher, J. P., Le-Guerinel, C., Eizenbaum, J. F., Nakano, N., Carpentier, A., Brugieres, P., Pollin, B., Rostaing, S. y Keravel, Y. Motor cortex stimulation in the treatment of central and neuropathic pain. *Archives of Medical Research* 2000, 31, 263-5.

- Ostrowsky, K., Magnin, M., Ryvlin, P., Isnard, J., Guenot, M. y Mauguiere, F. Representation of pain and somatic sensation in the human insula: a study of responses to direct electrical cortical stimulation. *Cerebral Cortex* (New York, N.Y. : 1991) 2002, 12, 376-85.
- Otto, M. W., Dougher, M. J. y Yeo, R. A. Depression, pain, and hemispheric activation. *The Journal of Nervous y Mental Disease* 1989, 177, 210-8.
- Pascual-Leone, A. y Hallett, M. Induction of errors in a delayed response task by repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex. *Neuroreport* 1994, 5, 2517-20.
- Pascual-Leone, A., Houser, C. M., Reese, K., Shottly, L. I., Grafman, J., Sato, S., Valls-Sole, J., Brasil-Neto, J. P., Wassermann, E. M. y Cohen, L. G. Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1993, 89, 120-30.
- Pascual-Leone, A., Rubio, B., Pallardo, F. y Catala, M. D. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* 1996, 348, 233-7.
- Pascual-Leone, A., Valls-Sole, J., Wassermann, E. M. y Hallett, M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain; a Journal of Neurology* 1994, 117 ( Pt 4), 847-58.
- Pascual-Leone, A., Walsh, V. y Rothwell, J. Transcranial magnetic stimulation in cognitive neuroscience--virtual lesion, chronometry, and functional connectivity. *Current Opinion in Neurobiology* 2000, 10, 232-7.

- Pastoriza, L. N., Morrow, T. J. y Casey, K. L. Medial frontal cortex lesions selectively attenuate the hot plate response: possible nocifensive apraxia in the rat. *Pain* 1996, 64, 11-7.
- Pauli, P., Wiedemann, G. y Nickola, M. Pain sensitivity, cerebral laterality, and negative affect. *Pain* 1999, 80, 359-64.
- Paus, T., Jech, R., Thompson, C. J., Comeau, R., Peters, T. y Evans, A. C. Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of the human cerebral cortex. *The Journal of Neuroscience : the Official Journal of the Society For Neuroscience* 1997, 17, 3178-84.
- Pellicer F, López-Avila A, Torres-López E. Electric stimulation of the cingulum bundle precipitates onset of autotomy induced by chronic inflammation in rat. *Eur J Pain* 1999;3:287-293.
- Petrovic, P., Kalso, E., Petersson, K. M. y Ingvar, M. Placebo and opioid analgesia - imaging a shared neuronal network. *Science* 2002, 295, 1737-40.
- Petrovic, P., Petersson, K. M., Ghatan, P. H., Stone-Elander, S. y Ingvar, M. Pain-related cerebral activation is altered by a distracting cognitive task. *Pain* 2000, 85, 19-30.
- Peyron, R., Garcia-Larrea, L., Gregoire, M. C., Costes, N., Convers, P., Lavenne, F., Mauguiere, F., Michel, D. y Laurent, B. Haemodynamic brain responses to acute pain in humans: sensory and attentional networks. *Brain; a Journal of Neurology* 1999, 122 (Pt 9), 1765-80.

- Peyron, R., Laurent, B. y Garcia-Larrea, L. Functional imaging of brain responses to pain. A review and meta-analysis (2000). *Neurophysiologie Clinique = Clinical Neurophysiology* 2000, 30, 263-88.
- Ploghaus, A., Tracey, I., Gati, J. S., Clare, S., Menon, R. S., Matthews, P. M. y Rawlins, J. N. Dissociating pain from its anticipation in the human brain. *Science* 1999, 284, 1979-81.
- Price, D. D. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science* 2000, 288, 1769-72.
- Price, D. D., Barrell, J. J. y Gracely, R. H. A psychophysical analysis of experimental factors that selectively influence the affective dimension of pain. *Pain* 1980, 8, 137-49.
- Price, D. D., Harkins, S. W. y Baker, C. Sensory-affective relationships among different types of clinical and experimental pain. *Pain* 1987, 28, 297-307.
- Pridmore, S., Fernyes-Filho, J. A., Nahas, Z., Liberatos, C. y George, M. S. Motor threshold in transcranial magnetic stimulation: a comparison of a neurophysiological method and a visualization of movement method. *The Journal of Ect* 1998, 14, 25-7.
- Pridmore, S. y Oberoi, G. Transcranial magnetic stimulation applications and potential use in chronic pain: studies in waiting. *Journal of the Neurological Sciences* 2000, 182, 1-4.
- Pridmore, S., Samilowitz, H. y G., O. The Brain and Chronic Pain. *German Journal of Psychiatry* 2003, 6, 8-15.

- Rainville, P., Duncan, G. H., Price, D. D., Carrier, B. y Bushnell, M. C. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 1997, 277, 968-71.
- Robertson, E. M., Tormos, J. M., Maeda, F. y Pascual-Leone, A. The role of the dorsolateral prefrontal cortex during sequence learning is specific for spatial information. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)* 2001, 11, 628-35.
- Rollnik, J. D., Wustefeld, S., Dauper, J., Karst, M., Fink, M., Kossev, A. y Dengler, R. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of chronic pain - a pilot study. *European Neurology* 2002, 48, 6-10.
- Romano, J. M. y Turner, J. A. Chronic pain and depression: does the evidence support a relationship? *Psychological Bulletin* 1985, 97, 18-34.
- Russ, M. J., Campbell, S. S., Kakuma, T., Harrison, K. y Zanine, E. EEG theta activity and pain insensitivity in self-injurious borderline patients. *Psychiatry Research* 1999, 89, 201-14.
- Sabatino, M., Di-Nuovo, S., Sardo, P., Abbate, C. S. y La-Grutta, V. Neuropsychology of selective attention and magnetic cortical stimulation. *International Journal of Psychophysiology : Official Journal of the International Organization of Psychophysiology* 1996, 21, 83-9.
- Sackeim, H. A., Greenberg, M. S., Weiman, A. L., Gur, R. C., Hungerbuhler, J. P. y Geschwind, N. Hemispheric asymmetry in the expression of positive and negative emotions. Neurologic evidence. *Archives of Neurology* 1982, 39, 210-8.
- Sackeim, H. A., Gur, R. C. y Saucy, M. C. Emotions are expressed more intensely on the left side of the face. *Science* 1978, 202, 434-6.

- Sakai, K., Rowe, J. B. y Passingham, R. E. Active maintenance in prefrontal area 46 creates distractor-resistant memory. *Nature Neuroscience* 2002, 5, 479-84.
- Schappert, S. M. The urgency of visits to hospital emergency departments: data from the National Hospital Ambulatory Medical Care Survey (NHAMCS), 1992. *Statistical Bulletin (Metropolitan Life Insurance Company : 1984)* 1995, 76, 10-9.
- Schiff, B. B. y Gagliese, L. The consequences of experimentally induced and chronic unilateral pain: reflections of hemispheric lateralization of emotion. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior* 1994, 30, 255-67.
- Schnitzler, A. y Ploner, M. Neurophysiology and functional neuroanatomy of pain perception. *Journal of Clinical Neurophysiology : Official Publication of the American Electroencephalographic Society* 2000, 17, 592-603.
- Schutter, D. J., Van-Honk, J., d'Alfonso, A. A., Postma, A. y de-Haan, E. H. Effects of slow rTMS at the right dorsolateral prefrontal cortex on EEG asymmetry and mood. *Neuroreport* 2001, 12, 445-7.
- Stallings, L. E., Speer, A. M., Spicer, K. M., Cheng, K. T. y George, M. S. Combining SPECT and Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) - Left Prefrontal Stimulation Decreases Relative Perfusion Locally in a Dose-Dependent Manner. *Neuroimage* 1997, 5, S521.
- Sutton, S. K. y Davidson, R. J. Prefrontal brain electrical asymmetry predicts the evaluation of affective stimuli. *Neuropsychologia* 2000, 38, 1723-33.

- Tassinari, C. A., Cincotta, M., Zaccara, G. y Michelucci, R. Transcranial magnetic stimulation and epilepsy. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2003, 114, 777-98.
- Topper, R., Foltys, H., Meister, I. G., Sparing, R. y Boroojerdi, B. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the parietal cortex transiently ameliorates phantom limb pain-like syndrome. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2003, 114, 1521-30.
- Triggs, W. J., McCoy, K. J., Greer, R., Rossi, F., Bowers, D., Kortenkamp, S., Nadeau, S. E., Heilman, K. M. y Goodman, W. K. Effects of left frontal transcranial magnetic stimulation on depressed mood, cognition, and corticomotor threshold. *Biological Psychiatry* 1999, 45, 1440-6.
- Tsubokawa, T., Katayama, Y., Yamamoto, T., Hirayama, T. y Koyama, S. Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. 1991, 52, 137-9.
- Turk, D. C. y Okifuji, A. Psychological factors in chronic pain: evolution and revolution. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2002, 70, 678-90.
- Turk, D. C. y Rudy, T. E. IASP taxonomy of chronic pain syndromes: preliminary assessment of reliability. *Pain* 1987, 30, 177-89.
- Turk, D. C., Rudy, T. E. y Salovey, P. The McGill Pain Questionnaire reconsidered: confirming the factor structure and examining appropriate uses. *Pain* 1985, 21, 385-97.
- Ueno, S., Lovsund, P. y Oberg, P. A. Effect of time-varying magnetic fields on the action potential in lobster giant axon. *Medical & Biological Engineering & Computing* 1986, 24, 521-6.

- Vaccarino, A. L. y Melzack, R. Analgesia produced by injection of lidocaine into the anterior cingulum bundle of the rat. *Pain* 1989, 39, 213-9.
- Van-Honk, J., Schutter, D. J., d'Alfonso, A. A., Kessels, R. P. y de-Haan, E. H. 1 hz rTMS over the right prefrontal cortex reduces vigilant attention to unmasked but not to masked fearful faces. *Biological Psychiatry* 2002, 52, 312-7.
- Velasco, M., Velasco, F., Brito, F., Velasco, A. L., Nguyen, J. P., Marquez, I., Boleaga, B. and Keravel, Y. Motor cortex stimulation in the treatment of deafferentation pain. I. Localization of the motor cortex. *Stereotactic Functional Neurosurgery* 2002, 79: 146-67.
- Ward, N. G., Bloom, V. L., Dworkin, S., Fawcett, J., Narasimhachari, N. y Friedel, R. O. Psychobiological markers in coexisting pain and depression: toward a unified theory. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1982, 43, 32-41.
- Wassermann, E. M., Grafman, J., Berry, C., Hollnagel, C., Wild, K., Clark, K. y Hallett, M. Use and safety of a new repetitive transcranial magnetic stimulator. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1996a, 101, 412-7.
- Wassermann, E. M. y Lisanby, S. H. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2001, 112, 1367-77.
- Wassermann, E. M., Wang, B., Zeffiro, T. A., Sadato, N., Pascual-Leone, A., Toro, C. y Hallett, M. Locating the motor cortex on the MRI with transcranialmagnetic stimulation. *NeuroImage* 1996b, 3, 1-9.

- Weisenberg, M., Tepper, I. y Schwarzwald, J. Humor as a cognitive technique for increasing pain tolerance. *Pain* 1995, 63, 207-12.
- Wheeler, R. E., Davidson, R. J. y Tomarken, A. J. Frontal brain asymmetry and emotional reactivity: a biological substrate of affective style. *Psychophysiology* 1993, 30, 82-9.
- Zhang, Z. H., Dougherty, P. M. y Oppenheimer, S. M. Monkey insular cortex neurons respond to baroreceptive and somatosensory convergent inputs. *Neuroscience* 1999, 94, 351-60.
- Zillmann, D., De-Wied, M., King-Jablonski, C. y Jenzowsky, S. Drama-induced affect and pain sensitivity. *Psychosomatic Medicine* 1996, 58, 333-41.

# **ANEXO**

## **FORMATOS**

## Carta de consentimiento informado

### Instituto Nacional de Psiquiatría "Ramón de la Fuente"

Titulo del proyecto: **EFFECTO DE LA ESTIMULACIÓN MAGNETICA TRANSCRANEAL REPETITIVA EN LA CORTEZA PREFRONTAL DERECHA E IZQUIERDA SOBRE EL UMBRAL Y TOLERANCIA AL DOLOR AGUDO EN PACIENTES SANOS.**

- a) Tomar parte de este estudio es totalmente voluntario.
- b) Usted puede decidir no tomar parte, o abandonar el estudio en cualquier momento sin ninguna consecuencia.
- c) Los datos obtenidos en este estudio serán confidenciales, de importancia para el conocimiento del funcionamiento cerebral con relación al sistema nociceptivo.

#### **Características del estudio**

Este estudio se ha diseñado para conocer la participación de diferentes estructuras cerebrales en la percepción del dolor en sujetos sanos.

#### **Procedimiento y duración**

Serán cuantificado su umbral y tolerancia al dolor en diversas modalidades, asegurando que estas mediciones no ocasionen daño físico. De la misma forma durante la sesión experimental se le dará Estimulación Magnética Transcranial (EMT) en alguna región de su cabeza. Previo a iniciar el experimento se le realizarán algunas entrevistas y un electroencefalograma como criterio de seguridad para el procedimiento de EMT. Usted tendrá la posibilidad de detener el procedimiento en cualquier momento

La sesión tendrá una duración de 1 hora aproximadamente. El estudio será llevado a cabo por un investigador con experiencia en estas técnicas, quien podrá contestar cualquier pregunta adicional.

### **Riesgos y molestias**

No se han reportado riesgos ni molestias posterior a cuantificar el umbral y tolerancia al dolor, sin embargo se han reportado casos aislados de efectos vagales (desmayos) para lo cual se realizarán las mediciones con usted sentado. Para la EMT se han reportado casos aislados de crisis convulsivas para lo cual solo podrá usted participar si su estudio electroencefalográfico es normal. También se ha reportado de forma poco frecuente cefalea posterior a la sesión de EMT.

### **Beneficios**

El beneficio directo consiste en la realización e de un estudio de electroencefalografía que podría indicar alguna alteración eléctrica (funcional). También tendrá el beneficio indirecto con la oportunidad de ayudar contribuyendo al entendimiento del funcionamiento cerebral durante la percepción al dolor. Ninguno de los procedimientos realizados tienen costo monetario para los participantes.

**Consentimiento del Paciente**

**Fecha:** \_\_\_\_\_

**Nombre y firma:** \_\_\_\_\_

**Nombre y firma del investigador a cargo:** \_\_\_\_\_

**Dr. Ariel Graff**

## EXAMEN FÍSICO

Nombre del Sujeto: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

### a) Variables Clínicas Básicas

**Presión Sanguínea (mm/Hg)**

Recostado ( / ) Parado ( / )

**Pulso (bts/min)**

Recostado ( / ) Parado ( / )

**Peso**

--	--	--

 Kg.

**Estatura:**

--	--

  
Metros      Cm.

**Observaciones:** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Lista de síntomas limitados (SCL-90)

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

**Instrucciones:**

A continuación encontrará una lista de problemas y quejas que la gente tiene a veces. Elija la opción que mejor describa que tanto el problema le molestó a Ud. durante la semana pasada, incluido el día de hoy. Elija solamente una opción para cada problema y no deje vacío ningún punto.

0 = Nunca

1 = Muy pocas veces

2 = Algunas veces

3 = Muchas veces

4 = Siempre

**Con qué frecuencia tiene las sensaciones:**

1. Dolor de cabeza.	0	1	2	3	4
2. Nerviosismo o inestabilidad interior.	0	1	2	3	4
3. Malos pensamientos, ideas o palabras.	0	1	2	3	4
4. Debilidad o mareos.	0	1	2	3	4
5. Pérdida de interés o placer sexual.	0	1	2	3	4
6. Actitud crítica hacia los demás.	0	1	2	3	4
7. Sensación de que alguien puede controlar sus pensamientos.	0	1	2	3	4
8. Cree que a otros se les debe culpar por sus problemas.	0	1	2	3	4
9. Problemas para recordar las cosas.	0	1	2	3	4
10. Preocupación por su descuido o actitud indiferente.	0	1	2	3	4
11. Fácilmente molestarlo o irritarse.	0	1	2	3	4
12. Dolor en el corazón o en el tórax.	0	1	2	3	4
13. Siente miedo en los espacios abiertos o en las calles.	0	1	2	3	4
14. Sentimientos de falta de energía o lentitud.	0	1	2	3	4
15. Pensamientos de acabar con su vida.	0	1	2	3	4
16. Oye voces que los demás no oyen.	0	1	2	3	4
17. Temblor.	0	1	2	3	4
18. Sentimiento de que la mayoría de la gente no es de confianza.	0	1	2	3	4
19. Poco apetito.	0	1	2	3	4
20. Llorar fácilmente.	0	1	2	3	4
21. Se le hace difícil el trato con el sexo opuesto.	0	1	2	3	4
22. Se siente atrapado.	0	1	2	3	4
23. Se asusta de repente sin razón.	0	1	2	3	4

24. Explosiones temperamentales incontrolables.	0	1	2	3	4
25. Tiene miedo de salir solo de casa.	0	1	2	3	4
26. Sentimiento de culpabilidad.	0	1	2	3	4
27. Dolor en la parte inferior de la espalda.	0	1	2	3	4
28. Se siente limitado para hacer las cosas.	0	1	2	3	4
29. Se siente solo.	0	1	2	3	4
30. Tristeza.	0	1	2	3	4
31. Se preocupa demasiado por las cosas.	0	1	2	3	4
32. No tiene interés.	0	1	2	3	4
33. Siente miedo	0	1	2	3	4
34. Se siente herido en sus sentimientos.	0	1	2	3	4
35. Cree que los demás están enterados de sus pensamientos privados.	0	1	2	3	4
36. Cree que los demás no le entienden o que no es simpático.	0	1	2	3	4
37. Cree que la gente no es amigable.	0	1	2	3	4
38. Hace las cosas muy despacio para asegurarse de que están bien hechas.	0	1	2	3	4
39. Siente que el corazón le golpea o esta acelerado.	0	1	2	3	4
40. Náuseas o malestar en el estómago.	0	1	2	3	4
41. Se siente inferior a los demás.	0	1	2	3	4
42. Dolor muscular.	0	1	2	3	4
43. Sentimiento de que está siendo observado o que los demás hablan de usted.	0	1	2	3	4
44. Problemas para quedarse dormido.	0	1	2	3	4
45. Tiene que comprobar lo que hace, una o dos veces.	0	1	2	3	4
46. Dificultad para tomar decisiones.	0	1	2	3	4
47. Siente miedo a viajar en autobús, metro o trenes.	0	1	2	3	4
48. Sensación de ahogo.	0	1	2	3	4
49. Ataques de calor o frío.	0	1	2	3	4
50. Evita ciertas cosas, lugares o actividades por que le asustan.	0	1	2	3	4
51. Se le queda la mente en blanco.	0	1	2	3	4
52. Entumecimiento u hormigueo en partes del cuerpo.	0	1	2	3	4
53. Siente un nudo en la garganta.	0	1	2	3	4
54. Se siente desesperado frente al futuro.	0	1	2	3	4
55. Dificultad para concentrarse.	0	1	2	3	4
56. Sentir debilidad en partes del cuerpo.	0	1	2	3	4
57. Sentirse tenso o excitado.	0	1	2	3	4
58. Pesadez en brazos o piernas.	0	1	2	3	4
59. Pensamientos de muerte o agonía.	0	1	2	3	4
60. Comer en exceso.	0	1	2	3	4

61. Sentirse incómodo cuando la gente le mira o le habla.	0	1	2	3	4
62. Tener pensamientos que no son suyos.	0	1	2	3	4
63. Tener necesidad urgente de golpear, dañar o herir a alguien.	0	1	2	3	4
64. Despertarse pronto por la mañana.	0	1	2	3	4
65. Tener que repetir las mismas acciones tales como tocar, contar, lavar.	0	1	2	3	4
66. Sueño inquieto o alterado.	0	1	2	3	4
67. Tener necesidad de romper o destrozarse cosas.	0	1	2	3	4
68. Tener ideas o creencias, que otros no comparten.	0	1	2	3	4
69. Sentirse muy tímido delante de otras personas.	0	1	2	3	4
70. Sentirse incómodo en las multitudes, como el ir de compras o en el cine.	0	1	2	3	4
71. Sentir que todo cuesta un esfuerzo.	0	1	2	3	4
72. Períodos de terror o pánico.	0	1	2	3	4
73. Sentirse incómodo al comer en público.	0	1	2	3	4
74. Involucrarse en frecuentes discusiones.	0	1	2	3	4
75. Sentirse nervioso cuando se queda sólo.	0	1	2	3	4
76. Que otros no le reconocen méritos apropiados por sus logros.	0	1	2	3	4
77. Sentirse solo aún cuando está con otra gente.	0	1	2	3	4
78. Sentirse tan intranquilo que no podría quedarse quieto.	0	1	2	3	4
79. Sentimiento de inutilidad.	0	1	2	3	4
80. Sentir que las cosas conocidas son extrañas o irreales.	0	1	2	3	4
81. Gritar, o tirar cosas.	0	1	2	3	4
82. Sentir miedo a que pueda desmayarse en público.	0	1	2	3	4
83. Creer que los demás se aprovecharán de usted si les deja.	0	1	2	3	4
84. Tener pensamientos sobre el sexo que le molestan mucho.	0	1	2	3	4
85. Que debe ser castigado por sus pecados.	0	1	2	3	4
86. Sentirse obligado a que las cosas estén hechas	0	1	2	3	4
87. Tener la idea de que algo grave le pasa en el cuerpo.	0	1	2	3	4
88. No sentirse nunca cerca de otra persona.	0	1	2	3	4
89. Culpabilidad.	0	1	2	3	4
90. La sensación de que algo malo está pasando en su mente.	0	1	2	3	4

PROTOCOLO "rTMS Sanos"

**UMBRALES**

**NOMBRE:** \_\_\_\_\_ **FECHA NAC.:** \_\_\_\_\_

**SEXO:** \_\_\_\_\_ **FUM:** \_\_\_\_\_ **LATERALIDAD** \_\_\_\_\_.

Esta tomando algún tipo de **MEDICAMENTO:**                      **SI**      **NO**

**Cual:** \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_.

Tiene alguna enfermedad actualmente o algún problema de dolor:                      **SI**      **NO**

**Cual:** \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_.

***TERMONOCICEPCIÓN***

**RETIRA AL SENTIR UNA MOLESTIA DOLOROSA.**

Índice Izq – Índice Der – Índice Izq- Índice Der / Antebrazo Izq – Antebrazo Der – Antebrazo Izq – Antebrazo Der.

	Primer Estímulo	Segundo Estímulo	Tercer Estímulo		Primer Estímulo	Segundo Estímulo	Tercer Estímulo
<b>Índice Izquierdo</b>				<b>Antebrazo Izquierdo</b>			
<b>Índice Derecho</b>				<b>Antebrazo Derecho</b>			

**MECANONOCICEPCIÓN**

**- AVISA EN EL MOMENTO DE SENTIR UNA MOLESTIA DOLOROSA.**

**- AVISA EN EL MOMENTO EN EL QUE YA NO TOLERES EL DOLOR.**

Meñique Izq – Meñique Der – Tolerancia Meñique Izq- Tolerancia Meñique Der.

La tolerancia será obtenida con el primer umbral.

	Umbral	Umbral	Umbral	Tolerancia	Intensidad	Desagrado
<b>Meñique Izquierdo</b>						

	Umbral	Umbral	Umbral	Tolerancia	Intensidad	Desagrado
<b>Meñique Derecho</b>						

Observaciones:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

# CPT

NOMBRE: \_\_\_\_\_ UM: \_\_\_\_\_

## SIN ESTIMULO

	Primer Estímulo				Segundo Estímulo				Tercer Estímulo			
	U	T	I	D	U	T	I	D	U	T	I	D
Izq												
Der												

## SIMULADO

	Primer Estímulo				Segundo Estímulo				Tercer Estímulo			
	U	T	I	D	U	T	I	D	U	T	I	D
Izq												
Der												

CxPFD (aleatorizar 1 o 2)

	Primer Estímulo				Segundo Estímulo				Tercer Estímulo			
	U	T	I	D	U	T	I	D	U	T	I	D
Izq												
Der												

CxPFI (aleatorizar 1 o 2)

	Primer Estímulo				Segundo Estímulo				Tercer Estímulo			
	U	T	I	D	U	T	I	D	U	T	I	D
Izq												
Der												

## Vertex

	Primer Estímulo				Segundo Estímulo				Tercer Estímulo			
	U	T	I	D	U	T	I	D	U	T	I	D
Izq												
Der												

U= Umbral; T= Tolerancia; I=EVA intensidad; D=EVA desagrado

## POST rTMS

### **TERMONOCICEPCIÓN**

#### **RETIRA AL SENTIR UNA MOLESTIA DOLOROSA.**

Índice Izq – Índice Der – Índice Izq- Índice Der / Antebrazo Izq – Antebrazo Der – Antebrazo Izq – Antebrazo Der.

	Primer Estímulo	Segundo Estímulo	Tercer Estímulo		Primer Estímulo	Segundo Estímulo	Tercer Estímulo
<b>Índice Izquierdo</b>				<b>Antebrazo Izquierdo</b>			
<b>Índice Derecho</b>				<b>Antebrazo Derecho</b>			

### **MECANONOCICEPCIÓN**

#### **- AVISA EN EL MOMENTO DE SENTIR UNA MOLESTIA DOLOROSA.**

#### **- AVISA EN EL MOMENTO EN EL QUE YA NO TOLERES EL DOLOR.**

Meñique Izq – Meñique Der – Tolerancia Meñique Izq- Tolerancia Meñique Der.

La tolerancia será obtenida con el primer umbral.

	Umbral	Umbral	Umbral	Tolerancia	Intensidad	Desagrado
<b>Meñique Izquierdo</b>						
<b>Meñique Derecho</b>						

Observaciones:

---

---

---