



**UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA  
UNIDAD XOCHIMILCO**

**DIVISION DE CIENCIAS BILOGICAS Y DE LA SALUD  
LICENCIATURA QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGICA**

**LUGAR DE REALIZACIÓN:**

**Hospital General Dr. Manuel Gea Gonzales, dentro de la Clínica del  
Trastorno y Movimiento del Sueño**

**TEMA DE SERVICIO SOCIAL:**

**“Caracterización de la excitabilidad cortical en sujetos con traumatismo  
craneoencefálico”.**

**NOMBRE DEL ALUMNO:**


**Arana González Sofia**

**MATRICULA: 2183073138**

**Fecha de inicio: 04 de julio de 2022**

**Fecha de término: 04 de enero de 2023**

**TUTORES ENCARGADOS:**

  
\_\_\_\_\_  
**Dr. Oscar Arias Carrión**  
Investigador en ciencias  
médicas “F”  
unidad de trastornos del  
**movimiento y sueño**  
cedula: 5102115

  
\_\_\_\_\_  
**Dra. Norma Angelica Noguez Méndez**  
Coordinadora de la Lic. De Q.F.B.  
No. Eco. 17902

# Índice

	Pág.
1) Introducción .....	3
2) Marco teórico .....	7
3) Objetivo general .....	9
4) Objetivo específico .....	9
5) Metodología.....	9
6) Actividades realizadas .....	13
7) Metas alcanzadas .....	13
8) Resultados y Conclusión.....	14
9) Recomendaciones .....	16
10) Bibliografía .....	17

## 1) INTRODUCCION

### **Traumatismo craneoencefálico.**

La guía de práctica clínica para la detección y manejo inicial de la lesión craneal traumática aguda en el adulto en el primer nivel de atención, publicada por la Secretaría de Salud, define el traumatismo craneoencefálico (TCE) como un impacto súbito, que involucra un intercambio brusco de energía mecánica entre el cráneo y una superficie, y que provoca lesiones físicas directas sobre el cráneo y su contenido, que se manifiestan en un deterioro de las funciones neurológicas y neuroquímicas de grado variable, acorde con la severidad de la lesión (1). Se acompaña de al menos uno de los siguientes signos clínicos inmediatamente después del evento (2): pérdida o alteración del nivel de conciencia, pérdida de la memoria de eventos inmediatamente antes o después de la lesión, alteraciones en el estado mental al momento de la lesión (confusión, desorientación, bradipsiquia, etc.), déficit neurológico (debilidad, paresia/paraplejia, alteraciones visuales, y afasia, que pueden o no ser transitorias), y lesión intracraneal.

El TCE, es una de las principales causas de muerte y discapacidad en el mundo. Algunas estadísticas en Estados Unidos mencionan una frecuencia tan alta, como uno cada 15 segundos, llegando a 1.7 millones de víctimas por año (3, 4). En México representa el 33% de las muertes en siniestros de tránsito en edades de 15 a 29 años. Datos del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, en su reporte de 2008, mencionan al TCE como la tercera causa de muerte sólo después de las patologías cardiovasculares y de las relacionadas al cáncer, 75% secundarias a accidentes de tránsito (5). Por lo anterior, y a pesar de las medidas aplicadas tanto en su prevención y abordaje clínico diagnóstico, el TCE continúa siendo uno de los principales problemas de salud pública en nuestro país y el mundo.

- Fisiología y fisiopatología del TCE.

La sinapsis es un proceso complejo y altamente especializado que, de manera general, depende de la interacción ya sea eléctrica o química de las membranas pre y post sinápticas. En el caso de la primera, el potencial de acción viaja por continuidad a través del citoplasma de las neuronas, lo que hace que el impulso viaje a gran velocidad y sea bidireccional. En la química, el potencial de acción libera un neurotransmisor (NT) en la membrana presináptica por medio de la activación de canales de  $Ca^{+2}$  voltaje dependientes, el cual interactúa con el receptor postsináptico que posteriormente condiciona la apertura de canales iónicos de  $Na^{+}$ ,  $K^{+}$  y  $Cl^{-}$  (receptor ionotrópico) o que se acopla a proteínas G (receptor metabotrópico). Estos receptores median la respuesta postsináptica de acuerdo con la cantidad y tiempo que el NT interactúe con el receptor. Existen dos tipos de potenciales postsinápticos: el potencial postsináptico excitatorio (PEPS, apertura canales de  $Na^{+}$ ) y el potencial inhibitorio postsináptico (PIPS, incremento de la permeabilidad de  $Cl^{-}$  y  $K^{+}$ ), por lo que el potencial postsináptico solo puede ser excitatorio o inhibitorio. Todos estos cambios iónicos son regulados finamente y se mantienen gracias a la bomba  $Na^{+}/K^{+}$  ATP-asa que mantiene el potencial de membrana entre  $-40$  mV y  $-70$  mV. (6)

Durante las primeras horas del traumatismo craneoencefálico existe una liberación masiva de glutamato, que altera el equilibrio iónico de la membrana postsináptica. Se ha evidenciado un aumento en la liberación de  $K^{+}$  conforme aumenta la gravedad de la lesión (7), acumulación de  $Ca^{+}$  (8), y una posterior captación mitocondrial de éste,

induciendo estrés y alteración mitocondrial (9), además de alteraciones cognitivas que generalmente se recuperan en el transcurso de días o meses posteriores a la lesión (10).

Una más de las vías metabólicas que se ve afectada, posterior al TCE, es la de la glucosa, fuente principal de energía que, a través de la vía glucolítica, proporciona ATP, que posteriormente activara las diferentes bombas iónicas para mantener el potencial de membrana neuronal. Se ha observado que en el periodo agudo del TCE se inician mecanismos para compensar el equilibrio iónico neuronal, por lo que en la fase temprana de lesión existe una hiperglucólisis que intenta compensar la demanda energética neuronal, seguida de un periodo de depresión profunda, debido al aumento en el consumo de NAD<sup>+</sup> como cofactor de reparación del ADN, que generalmente delimita el área de penumbra (11).

### **Clasificación de TCE**

Actualmente la gravedad y clasificación del TCE se basa en los hallazgos clínicos que se encuentran durante la exploración física, ya sea en el sitio donde acontece éste o, en su caso y de manera más objetiva, al ingreso a los servicios de urgencias. Existen varias clasificaciones estandarizadas al día de hoy para el abordaje inicial del TCE, dentro de las que podemos mencionar: la escala de Rancho Los Amigos, propuesta por el Centro Nacional de Rehabilitación Rancho Los Amigos en California, la cual tiene una puntuación posible de uno a ocho puntos, y que se basa en el comportamiento cognitivo conductual del paciente, siendo la puntuación de ocho la mejor posible; la Disability Rating Scale (DRS) que valora la discapacidad del paciente que se presenta con TCE severo, y que va de 0 puntos al paciente que no presenta discapacidad alguna, hasta 30 puntos a quienes da la categoría de muerte; la escala de índice de función cognitiva (IFC) publicada en 1998 por Labi et al., desarrollada como instrumento para valorar la función cognitiva residual después de un TCE, cuenta con una fiabilidad Inter observador del 89% (12). Sin embargo, y a pesar de las diferentes clasificaciones que existen para el TCE, hoy en día la más utilizada y generalizada en los servicios de salud, por su sencillez y rápida valoración, además de que no necesita capacitación alguna para su aplicación, es la escala de coma de Glasgow. Esta escala fue propuesta en 1974 por Teasdale y Jennett, y desde su inicio fue diseñada especialmente para el abordaje de TCE agudo (13). En 1980, gracias a la recomendación de la primera edición de Advanced Trauma and Life Support (ATLS), su utilización se globalizó. El puntaje que se obtiene en esta escala depende de la valoración de 3 parámetros al ingreso: apertura ocular, respuesta verbal y actividad motora.

TCE leve: La persona puede o no haber tenido alteración del estado de alerta. Generalmente es asintomático y puede incluir algunos síntomas como cefalea, mareo, náuseas, amnesia o alteraciones del comportamiento las cuales suelen resolver en horas o días, pero que también pueden cronificarse y ser un factor de riesgo para enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer (14), encefalopatía traumática crónica (15) y la enfermedad de Parkinson (16). Se asocia frecuentemente a síntomas psiquiátricos y disfunción cognitiva (17). Es el tipo de TCE más frecuente, ocurriendo entre el 76 al 83% de los casos (18).

TCE moderado: Comparte criterios tanto del TCE leve como del severo, ya sea porque se presenta algún tipo de alteración neurológica o por que ésta se perpetúa más allá del tiempo esperado para un TCE leve. La conciencia permanece alterada por más de 24 horas y la amnesia puede persistir hasta por 1 semana. Dentro de su abordaje usualmente se cumplen criterios para realizar estudios de imagen específicos, dentro

de los que se encuentran la tomografía axial computarizada (TAC) o la resonancia magnética nuclear (RMN). Además, la mayoría requerirá ingreso hospitalario, si bien no en una unidad de cuidados intensivos, sí en un área que pueda brindar una monitorización continua y adecuadas medidas de neuroprotección.

TCE severo: Conlleva lesión de estructuras craneales, encefálicas o meníngeas las cuales ocasionan deterioro funcional del paciente, que lo predisponen a requerir apoyo para mantener las funciones vitales básicas, dentro de las que se encuentran una vía aérea permeable, ventilación, circulación y perfusión adecuadas. Normalmente los pacientes que sufrieron este tipo de TCE tienen anomalías en los estudios de gabinete como hemorragias parenquimatosas, hematomas subdurales y epidurales, hidrocefalia, crecimiento ventricular, etc. La alteración de la conciencia persiste por más de 24 horas. El abordaje inicial de este tipo de TCE frecuentemente irá guiado por las guías más actuales de reanimación como son el ACLS y ATLS. Posteriormente tendrán múltiples manejos intrahospitalarios que incluirán profilaxis para la prevención de secuelas como son la epilepsia o de las lesiones neurológicas que se presentaran (19).

### **Abordaje del traumatismo craneoencefálico**

El abordaje del TCE es complejo, y a pesar de la implementación de nuevas guías y recomendaciones para su tratamiento, continúa siendo un problema de salud emergente con una alta morbi-mortalidad y elevados costos que se derivan de las secuelas de este, ya que generalmente afecta a pacientes con edades comprendidas entre la segunda y cuarta décadas de la vida (4). Globalmente, el TCE ha sido abordado por los servicios pre-hospitalarios y hospitalarios, en base a la puntuación que obtienen en la escala de coma de Glasgow (13). Esta escala ha sido ampliamente utilizada desde su publicación por su sencillez, disponibilidad, y posterior generalización al ser incorporada en las guías de la Advanced Trauma and Life Support (13). Con ella, de manera rápida y sistemática, todo paciente que sufre un TCE puede englobarse en alguna de las tres clasificaciones que en la actualidad se utilizan para brindar y estandarizar la atención del TCE de manera eficiente.

#### ➤ Abordaje del TCE leve.

Se considera dentro de la clasificación de TCE leve a todo aquel paciente que acude o que se refiere con el antecedente de haber sufrido una contusión a nivel de la bóveda craneal y que, a su llegada, o dentro de la evaluación primaria, presenta un puntaje en la escala de coma de Glasgow de 13 a 15 puntos. Generalmente su cuadro clínico es poco específico y conlleva síntomas sutiles como cefalea de intensidad leve a moderada; como característica presenta respuesta al tratamiento sintomático. El abordaje de este grupo de pacientes está encaminado a la detección de factores de riesgo, así como a la vigilancia de los datos de deterioro neurológico que pudiera presentar y que en su caso ameritaría vigilancia intrahospitalaria y re-clasificación del TCE. Dentro de los factores de riesgo que se recomienda deberían de dar paso a estudios de imagen complementarios, como la tomografía simple de cráneo o radiografías, se pueden mencionar los siguientes: impacto de alta energía, mayores de 65 años, coagulopatías, pérdida del estado de alerta mayor a 5 minutos, así como datos de hipertensión intracraneana como vomito en proyectil, cefalea intensa, o signos que sugieran fractura de la base de cráneo (otorragia o rinorraquia). (20)

El paciente con TCE leve que, posterior a la valoración inicial y exploración física dirigida, no presenta descenso en el puntaje de la escala de coma de Glasgow, ni factores de riesgo, se recomienda dar de alta con datos de alarma y reposo relativo a

domicilio, posterior a mantenerlo en vigilancia por al menos 4 horas en los servicios de urgencias (21). En caso de presentar alteración en el puntaje de escala de coma de Glasgow o alguno de los factores de riesgo, se recomienda realizar estudios de imagen complementarios como tomografía simple de cráneo o radiografías del mismo; si el resultado del estudio se refiere como normal, se recomienda brindar egreso con datos de alarma, reposo y vigilancia en domicilio, posterior a haber mantenido vigilancia neurológica con valoración de la escala de coma de Glasgow horaria por al menos 6 horas.

➤ Abordaje del TCE moderado

Se engloba dentro de grupo traumatismo craneoencefálico moderado a todo aquel paciente que durante su valoración inicial presenta una puntuación en la escala de coma de Glasgow de 12 a 9 puntos, además de que a la exploración física se acompaña de fractura abierta o deprimida de cráneo, signos de fractura de base de cráneo (signo de Battle, ojos de mapache, rinorraquia u otorraquia). También puede referir la presencia de crisis convulsivas post traumatismo, sin antecedente de epilepsia diagnosticada, presencia de déficit neurológico (dificultad en la comprensión, el habla, la lectura, la escritura, sensibilidad, motricidad, visión, o la marcha), presencia de vómito en proyectil, cefalea intensa que no responde a tratamiento sintomático, o algún otro dato de hipertensión intracraneana. (22, 23)

Para el abordaje de TCE moderado se recomienda realizar estudios de imagen complementarios como la tomografía simple de cráneo o resonancia magnética nuclear, con el fin de evidenciar lesiones intra o extracraneales que ameriten tratamiento quirúrgico, o bien, vigilancia neurológica y medidas de neuroprotección. Existe la recomendación de mantener bajo vigilancia intrahospitalaria y monitorización continua a este grupo de pacientes por la menos 12 a 24 horas. Se deberá realizar medición de Glasgow cada hora con el fin de detectar alteraciones o disminución en su puntuación, y en caso de presentarse, iniciar tratamiento oportuno como lo marcan las guías actuales de ATLS. Será necesaria la valoración por parte de los servicios de neurología y neurocirugía con un manejo conjunto y multidisciplinario en apego a las recomendaciones actuales.

➤ Abordaje del TCE severo

Se define como TCE severo aquel que dentro de la evaluación inicial obtiene un puntaje menor o igual a 8 puntos en la escala de coma de Glasgow. Frecuentemente este tipo de TCE es secundario a impactos de muy alta energía por lo que se acompaña de lesiones que pueden comprometer la vía aérea, ya sea por un problema en la autonomía respiratoria, secundario a un daño a nivel cerebral, o por circunstancias mecánicas asociadas a este tipo TCE. Su manejo inicial está condicionado y se lleva en apego a las recomendaciones del protocolo ATLS, así como a las recomendaciones que brindan guías actuales (Guidelines Brain Trauma Foundation). Si el estado clínico del paciente lo permite, se deberá de realizar una tomografía axial computarizada e iniciar medidas de neuroprotección, estabilización, así como monitorización del paciente neurocrítico (22, 24). Posteriormente, se recomienda interconsulta a los servicios de neurología y neurocirugía para el tratamiento dirigido a las diversas patologías intra y extracraneales que se pudieran encontrar, por ejemplo, hemorragias subaracnoideas, epidurales, subdurales e intraparenquimatosas, además de lesiones del parénquima cerebral y estructuras internas como contusiones cerebrales, infartos cerebrales y otras.

Como parte de las recomendaciones actuales de tratamiento, sostén y vigilancia, se consideran como medidas generales las siguientes (1, 24):

- Mantener la cabecera a 30 grados, evitando la rotación y flexo-extensión del cuello, con fines de mejorar el retorno venoso.
- Garantizar una presión arterial media mayor de 90 mmHg, y en caso de ser necesario, utilizar apoyo vasoactivo, siendo de primera elección la noradrenalina.
- Mantener niveles de oxígeno (SatO<sub>2</sub> > 95%), así como valores de hemoglobina mayores de 10 g/dl, y evitar valores de PaCO<sub>2</sub> menores de 35 mmHg.
- Administración de analgesia de manera temprana.
- Mantener niveles de glicemia entre 80 mg/dL y 180 mg/dL, por su relación con el aumento de la mortalidad. (25)
- Se recomienda mantener cifras de sodio plasmático entre 140 y 155 mEq/L.
- Mantener temperatura por debajo de 38°C.
- Se recomienda administrar profilaxis anticomicial durante los 7 primeros días, siendo fenitoína, el ácido valpróico y levetiracetam las de primera línea.

Además de las medidas anteriormente mencionadas para el abordaje del TCE severo, existen las particulares para cada una de las lesiones que pudieran presentarse y que forman parte del tratamiento quirúrgico, las cuales serán evaluadas por las áreas de neurología y neurocirugía.

## 2) Marco teórico

La TMS se ha utilizado eficazmente para evaluar la excitabilidad cortical y la integridad de las vías nerviosas involucradas en diversos padecimientos del sistema nervioso central, tales como enfermedad vascular cerebral de tipo isquémico (26), en el síndrome de negligencia espacial (27), esclerosis múltiple (28), esclerosis lateral amiotrófica, espondiloartropatía cervical, lesión medular (29) y TCE (30). Todos estos son padecimientos en los cuales la lesión pivote es sobre la vía motora y en la cual se puede encontrar alterada desde la corteza motora primaria, la suplementaria, hasta la arquitectura de las estructuras neuronales intracorticales, la del tracto corticoespinal y corticonuclear, de las fibras transcallosas, de las raíces nerviosas y los nervios motores periféricos que inervan los músculos (29).

### 2.1 Umbral motor (MT, motor threshold)

El primer parámetro que resulta necesario obtener para hacer un uso clínico de la TMS es el umbral motor. Éste se define clásicamente como la intensidad mínima en la salida del estimulador magnético transcraneal necesaria para provocar un potencial motor (MEP) medible, con una amplitud mayor de 50 µV en músculos en reposo o de 200 µV en músculos activos, en al menos cinco de diez intentos (31). Pequeños cambios intrínsecos en la excitabilidad de las neuronas del tracto corticoespinal introducen cierta incertidumbre en la estimación del umbral motor, y si bien esto es inevitable, otros factores técnicos que también influyen en su determinación sí pueden ser controlados, tales como la posición y orientación de la bobina, el estado de actividad del músculo, el estado de alerta del sujeto y el ruido ambiental (estímulos visuales, auditivos, etc.).

Este parámetro probablemente refleja el grado de excitabilidad de la membrana neuronal ya que su valor aumenta con los medicamentos que bloquean los canales de

sodio dependientes de voltaje y disminuye con agentes glutamatérgicos tipo no-NMDA, mientras que no se ve afectado por sustancias que alteran la transmisión de glutamato GABA o NMDA (32).

## 2.2 Potencial motor evocado (MEP, motor evoked potential)

Se llama así a la respuesta eléctrica registrada en el músculo objetivo, generalmente usando electrodos de superficie, y que es provocada por un estímulo magnético sobre la corteza motora primaria (33). Su utilidad clínica está basada en la medición de su tamaño (amplitud o área), que se encuentra influenciado por mecanismos tanto inhibitorios como excitatorios. Se ha descrito que los agonistas de GABA que se unen al receptor GABAA disminuyen la amplitud del MEP (34), mientras que agonistas glutamatérgicos que se unen a los receptores AMPA la incrementan (35). La amplitud del MEP se relaciona con la excitabilidad de la corteza y refleja la integridad del tracto corticoespinal, así como las raíces nerviosas y la conducción a lo largo de la vía motora periférica hacia los músculos (29, 36).

## 2.3 Tiempo de conducción central motor (CMCT, central motor conduction time)

Es una estimación del tiempo que tarda un estímulo en viajar por las fibras corticomusculares desde la corteza central motora hasta la asta anterior medular (37). Se obtiene restando al tiempo de latencia del MEP, es decir, el tiempo que tarda en recorrer el estímulo desde la corteza motora hasta el músculo, el tiempo de latencia de la motoneurona inferior o espinal al músculo (32). El CMCT tiende a encontrarse prolongado en procesos patológicos desmielinizantes y cuando hay pérdida axonal como en la esclerosis múltiple y la esclerosis lateral amiotrófica (29).

## 2.4 Periodo de silencio (SP, silent period)

Cuando se da un estímulo sobre M1 durante una contracción muscular tónica, se puede observar un periodo de cese de la actividad eléctrica registrada sobre el músculo inmediatamente después del MEP, que dura algunas decenas de milisegundos antes de que la actividad electromiográfica retorne. A este lapso se le llama periodo de silencio (31). Se teoriza que se genera gracias a distintos mecanismos inhibitorios, como la activación de las células de Reinshaw, el periodo de refracción de las motoneuronas espinales, etc. pero principalmente por procesos inhibitorios de la misma corteza motora con la finalidad de autorregulación, la cual es mediada por la activación de receptores GABAB primordialmente, y de GABAA a diferentes intensidades del estímulo (33). De ahí que la duración de este periodo es mayormente alterada sólo por mecanismos corticales. El SP se incrementa proporcionalmente con la intensidad del estímulo. El nivel de contracción muscular no modifica significativamente este periodo, mas sí puede ser modulado por otros mecanismos que modifican la excitabilidad cortical, como la hiperventilación, la privación de sueño, la fatiga muscular o después de la rTMS de alta frecuencia (32).

## 2.5 Curva de recuperación o curva estímulo-respuesta (CR, E-R)

A medida que se incrementa la intensidad del estímulo magnético, una mayor cantidad de neuronas serán reclutadas, aumentando, a su vez, la amplitud del potencial motor evocado. La relación entre la magnitud del estímulo y la amplitud del MEP puede ser descrita por una curva sigmoidea que recibe el nombre de curva estímulo-respuesta y que puede dividirse en tres segmentos. El primero es una parte relativamente plana con un valor que corresponde a la amplitud del MEP en el umbral motor. A continuación, se encuentra una parte ascendente que corresponde a un crecimiento casi lineal de la



amplitud del MEP con relación al incremento de la intensidad del estímulo, y que generalmente coincide con intensidades que van del 120% al 140% del umbral motor en reposo. Finalmente, a mayores intensidades de estimulación, la CR se aplana, es decir, la amplitud del MEP no se incrementa más, aunque se incremente la intensidad del estímulo (38).

### **3) Objetivo general**

Caracterizar la excitabilidad de la corteza cerebral motora primaria con estimulación magnética transcraneal en pacientes que presentaron traumatismo craneoencefálico leve, moderado y severo, comparándola con la de sujetos sanos.

### **4) Objetivos específico**

a) Reclutar el grupo de sujetos control y el grupo de pacientes con antecedente de TCE leve, moderado y severo (grupo de TCE).

b) Aplicar los cuestionarios neuropsicológicos al grupo de sujetos control y realizarles un registro de TMS (obtención de la curva de recuperación y otros parámetros de excitabilidad cortical).

c) Obtener de la curva de recuperación y otros datos de excitabilidad corticomotora (registro de TMS) en los pacientes del grupo de TCE, así como aplicarles los cuestionarios neuropsicológicos.

d) Realizar un registro de TMS, así como una evaluación neuropsicológica de seguimiento, a los grupos de TCE leve, moderado y severo, a los 3 y 6 meses posteriores de la primera valoración.

e) Comparar los parámetros de excitabilidad cortical entre los tres grupos de TCE y el grupo control, para determinar si existe correlación entre dicha excitabilidad y el nivel de daño cerebral.

f) Comparar los parámetros de excitabilidad cortical iniciales contra los de 3 y 6 meses, para cada uno de los tres grupos de TCE, con el fin de evaluar si tales características pueden ser de utilidad para valorar el progreso en la recuperación de la lesión.

### **5) METODOLOGIA**

#### **OBTENCION DE MEP`S, MEDIANTE EL USO DE TMS.**

- Reclutamiento del grupo control.

Se solicitó apoyo de personas presumiblemente sanas (estudiantes, trabajadores, colaboradores, familiares y acompañantes de los pacientes, etc.) que acuden a nuestra unidad, y se les invitó a participar en el estudio, explicándoles el objetivo y procedimiento de este. A los interesados, se les dio lectura y explicó la carta de consentimiento informado para firmar y se les dio indicaciones para comenzar con el estudio.

- Reclutamiento de los sujetos con TCE.

En el momento en que el paciente esté por egresar del hospital, toda vez que el médico tratante lo considera apto para ser dado de alta, y si éste cumple con los criterios de inclusión, será abordado por uno de los investigadores, quien es residente de urgencias,

el cual lo invitará a participar en el protocolo. Se le explicará de manera general el objetivo y el procedimiento del estudio, y en caso de estar interesado, se le leerá y explicará la carta de consentimiento informado para que la firme. Posteriormente, se realizará la integración del expediente clínico y se le referirá a la Unidad de Trastornos del Movimiento y Sueño.

- Procedimiento para todos los grupos (control y TCE)

Una vez en la Unidad de Trastornos del Movimiento y Sueño, se le agendará una cita para la realización de la historia clínica, la aplicación de las escalas neuropsicológicas y la evaluación mediante estimulación magnética transcraneal (preferentemente para el día siguiente). También se le darán las indicaciones pertinentes para el estudio: no ingerir depresores o excitadores del SNC o sustancias que puedan alterar el metabolismo neuronal como café, chocolate, etc., además de dormir adecuadamente y venir acompañados por un familiar).

El día de la cita se corroborará que el sujeto:

- No haya ingerido ningún fármaco o sustancia que altere la actividad del SNC
- Que haya dormido bien
- Que haya comido y que esté acompañado por un familiar.

De lo contrario, se reagendará su cita. En seguida, se realizará la historia clínica en donde se interrogará al sujeto para conocer datos personales, antecedentes heredofamiliares, etc. Tanto la historia clínica, como la exploración física y las pruebas neuropsicológicas serán llevadas a cabo en el área de consulta de la Unidad de Trastornos del Movimiento y Sueño por personal calificado (médicos y psicólogos pasantes de servicio social), bajo la supervisión del investigador principal, y tomarán un tiempo aproximado de una hora y media.

Finalmente se realizará la valoración de la vía corticoespinal mediante TMS.

Para ello, se le pidió al sujeto:

- Que deje cualquier objeto metálico que tenga consigo (aretes, collares, anillos, etc.) así como aparatos electrónicos (teléfono móvil, reloj, etc.) con el fin de evitar interferencias en el registro electromiográfico o que los dispositivos sean dañados por el pulso electromagnético del equipo de TMS.
- Se le pedirá a la persona que se siente en un reposet, en una posición cómoda.
- Se limpiará con alcohol el área de la piel en donde se colocarán los electrodos de superficie para el registro de electromiografía.
- Para ambos miembros superiores, se colocará un electrodo de registro sobre el primer músculo interóseo dorsal, en la región en la que se une a la falange del segundo dedo; otro electrodo de referencia, sobre el músculo braquiorradial; y un tercer electrodo de tierra, sobre la región proximal del cúbito.
- Se le colocará un gorro de tela (del tipo utilizado para electroencefalografía), a manera de cofia, para retener el cabello, al igual que unos anteojos en los que están montados cuatro marcadores, necesarios para que el neuronavegador ubique la posición y orientación de la cabeza del sujeto.
- Se le darán instrucciones para que, durante el estudio o cuando se le pida “relajar”, mantenga las manos sobre sus muslos, en posición de supino y libres de tensión, y que, cuando se le solicite “contraer”, presione el dedo índice contra el pulgar.

- Se buscará el área motora primaria del hemisferio izquierdo, colocando la bobina del equipo de TMS sobre la región que se encuentra aproximadamente a 2 cm delante del vértex craneal y 1.5 cm lateralmente (aproximadamente sobre C3 o C4, en el sistema 10-20 de EEG).
- Empezando con una intensidad del 50% de la salida del aparato, se dará un estímulo en dicha región, buscando generar un potencial motor.
- Se variará la posición y orientación de la bobina, así como la potencia del estímulo hasta lograr generarlo.
- Una vez encontrado el sitio de estimulación, éste se registrará en el software del neuronavegador, para poder regresar a dicho punto cuando sea necesario. La bobina del estimulador se fijará entonces con la ayuda de un soporte para evitar que se mueva durante el procedimiento.
- Posteriormente se calculará el umbral motor (MT) en reposo del sujeto, siendo éste la menor intensidad del estímulo magnético capaz de generar al menos cinco de diez MEPs con una amplitud mayor a 50  $\mu$ V.

A continuación, se obtendrán 20 potenciales motores al 100% del MT y un tiempo entre estímulos de 6 segundos. Posteriormente se irá aumentando la potencia de salida del equipo con incrementos del 10% del MT y se obtendrán 10 MEPs para cada nivel de potencia, igualmente con un intervalo interestímulo de 6 segundos, hasta alcanzar el 180% del MT o hasta llegar al máximo de la salida del equipo.

Finalmente se obtendrán otros 20 MEPs al 100% del MT, con el mismo intervalo interestímulo, pero ahora con el músculo en contracción. Para ello, se le pedirá al sujeto presionar el sensor de un pinzómetro digital (dispositivo para medir la fuerza) entre sus dedos índice y pulgar, primero con su máxima fuerza, que será registrada como el 100%, y luego, al 30% de ésta durante la obtención de los MEPs, o al porcentaje de fuerza necesario para poder observar el periodo de silencio. Este mismo procedimiento se repetirá para el hemisferio derecho. Cada MEP se registrará automáticamente en un equipo de cómputo de la unidad y se guardará en un archivo por cada individuo para su posterior visualización y análisis.

Este estudio será realizado por alguno de los investigadores en el área de Estimulación Magnética Transcraneal de la Unidad de Trastornos del Movimiento y Sueño, y tomará un tiempo aproximado de 40 minutos.

## **ESTUDIO DE TEMBLOR**

Este estudio será llevado a cabo por alguno de los investigadores, este estudio tiene como objetivo registrar los movimientos musculares que pueden llevarse a cabo por enfermedades como el Parkinson. Este será registrado y analizado por el investigador encargado.

Este estudio se lleva a cabo de la siguiente manera:

- Se le solicita al paciente que descubra ambos brazos hasta la altura de los codos.
- Posteriormente se le limpiará la zona del brazo donde se ubican el extensor largo y extensor corto del pulgar, así como la zona opuesta.
- Una vez limpia la zona, en el brazo derecho se colocarán 5 electrodos, dos estarán ubicados en la zona del extensor largo y extensor corto, otros dos

- estarán ubicados en la zona opuesta y, por último, un quinto electrodo que funcionará como electrodo de tierra, el cual estará colocado en hueso del codo.
- Para el brazo izquierdo se seguirán los mismos pasos, con la excepción de que no será necesario colocar un electrodo de tierra.
  - Una vez colocados los electrodos en ambos brazos, se procederá a colocar dos aceleradores, cada uno en la zona de la muñeca para registrar el movimiento causado por el temblor.
  - El estudio será realizado en lapsos de tiempo donde se le pedirá al paciente realizar una serie de acciones para obtener datos importantes.
  - Durante los primeros 5 minutos se registrará la actividad en reposo de los brazos, a continuación, se le pedirá al paciente que levante los brazos durante 3 minutos, después serán colocadas 3 pesas de diferentes pesos (0.5, 1 y 1.5 Kg), cada una será cargada por un periodo de 3 minutos.
  - Una vez finalizado el tiempo con todas las pesas, se le pedirá que baje los brazos y se quedara en reposo durante 3 minutos, y se dará por terminado el estudio.

## **MÉTODO PARA ESTIMULACION MAGNETICA TRANSCRANEAL REPETITIVA**

### **Participantes**

- 25 sujetos sanos entre 20-36 años.
- 25 sujetos con EP en etapas 1-5 de Hoehn & Yahr.
- 25 adultos mayores sanos (grupo control).

### **Materiales**

- Estimulador Magnético Transcraneal, marca Magstim, modelo Rapid<sup>2</sup> con bobina de estimulación en forma de 8 de 70mm de diámetro y 2 canales de electromiografía.
- Equipo de neuronavegación.
- Amplificador de Bioseñales marca g.tec, modelo g.USBamp de 32 canales de electroencefalografía.
- Instrumentación para aplicar tareas motoras y cognitivas.

### **Estrategia experimental**

1. La caracterización neurofisiológica bajo protocolos de rTMS excitatorios e inhibitorios de la dlPFC en sujetos jóvenes sanos se realizó con el objetivo de establecer los protocolos de rTMS que presenten un mayor efecto neuromodulador en las áreas de interés. Para lograrlo, se ubicó la región correspondiente a la dlPFC usando un sistema de localización basado en el sistema 10-20 de electroencefalografía.
2. La actividad muscular se registró utilizando electrodos de superficie colocados sobre el Primer Músculo Interóseo (FDI). Posteriormente, mediante Estimulación Magnética Transcraneal (TMS) y un sistema de neuronavegación, se localizó el punto en M1 que, tras emitir un pulso simple de TMS, evoca un Potencial Motor

Evocado (MEP) de máxima amplitud en el FDI contralateral, a una intensidad de estímulo determinada. Por último, se calculó el Umbral Motor en Reposo (UMR) para cada individuo y a partir de éste se construyó una curva estímulo-salida hasta alcanzar el 180% del UMR y se obtuvo el valor S50, al cual se ha alcanzado el 50% de la máxima amplitud de los MEPs y es diferente para cada individuo.

3.

Luego de esto, para cada individuo se realiza un registro pre rTMS que consiste en pulsos simples de TMS a intensidades correspondientes al S50, el objetivo es obtener un comportamiento basal. Seguido de esto, se aplica un protocolo de rTMS excitatorio o inhibitorio a la dIPFC, denominado *Theta Burst*. Por último, se lleva a cabo un registro post rTMS con la finalidad de comparar el efecto excitatorio o inhibitorio en M1, producto de la modulación en dIPFC por *Theta Burst* (39).

## 6) Actividades realizadas

Durante el periodo de servicio se siguió con el cronograma establecido, realizando las actividades en periodos de tiempo que se establecieron:

- Comenzando por la lectura del protocolo, en donde se familiarizo con este, y poder de esta forma poder aportar ideas.
- Una vez que se realizó la lectura, se procedió a aprender a ocupar los equipos que serían necesarios para realizar las pruebas y metodologías que se establecieron previamente en el protocolo, esta capacitación duro un aproximado de 1 mes.
- De igual manera se hizo la capacitación de lectura de curvas de TMS, las cuales eran necesario saber, para la correcta interpretación de resultados que se generaran posteriormente.
- Posterior a la capacitación, se apoyó a la atención de pacientes, realizando los procedimientos de TMS y estudio de Temblor.
- De la misma manera se estuvo trabajando para establecer la correcta metodología de realización para el protocolo, esto trabajando con voluntarios.
- Durante la duración del servicio social, se apoyó a la validación de un programa que ayudara a la lectura de curvas obtenidas de TMS, esto se realizo validando todas las curvas de forma manual, para corroborar con el programa la fiabilidad de este.
- Durante el servicio también se capacito en el uso de equipo de temblor, para apoyar en esta área de estudio de igual manera.

## 7) Metas alcanzadas

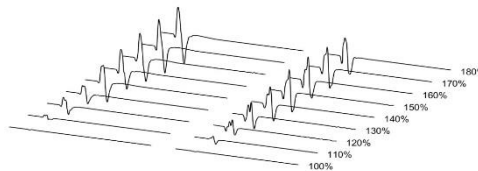
Se logro:

- a) La estandarización de la metodología a ocupar en el protocolo, gracias a la ayuda de voluntarios.
- b) Terminar con los registros para la validación del programa de lectura de curvas obtenidas por el TMS.

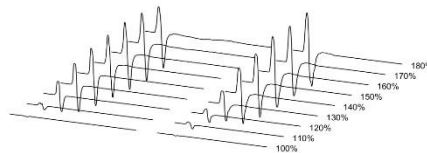
c) Aprender y perfeccionar el uso de los equipos dentro de la unidad para el apoyo en la atención a los pacientes y para la correcta aplicación durante el protocolo.

## 8) Resultados y Conclusión

La realización y apoyo en este protocolo dejó un conocimiento más amplio sobre otros métodos de análisis en cuanto a patologías asociadas a los trastornos del sueño, así mismo se logró entender como las gráficas de TMS, ayudan a la identificación de problemas neurológicos, como se muestra en las Figuras 1 y 2, en donde vemos una gráfica de una persona normal (Figura 1), se observa, que cuando los hemisferios de la persona están en correcto funcionamiento, estos requieren un estímulo mínimo, dando como resultado una interpretación más fácil de diagnosticar como normal, mientras que en la gráfica de una persona afectada (Figura 2) con parkinsonismo “moderado o grave”, se necesita una estimulación mayor, ya que dependiendo del hemisferio más afectado, ha perdido movilidad en ese brazo, y tiende a tener movimientos involuntarios propios de la enfermedad.



*Imagen 1: TMS de paciente normal*



*Imagen 2: TMS de paciente con parkinsonismo.*

Para el programa de validación, se entendió el cómo está conformada una curva de TMS, en donde vemos tres zonas; latencia (color verde), silencio (color morado), y amplitud (color amarillo). Donde, latencia se refiere al tiempo que dura una señal generada por el impulso, periodo de silencio, se refiere al tiempo que el musculo tarda en recuperarse al aplicar fuerza entre su pulgar y el índice, y por último la amplitud, refiriéndose a el tamaño de la señal generada, dando a entender el porcentaje empleado para el impulso.

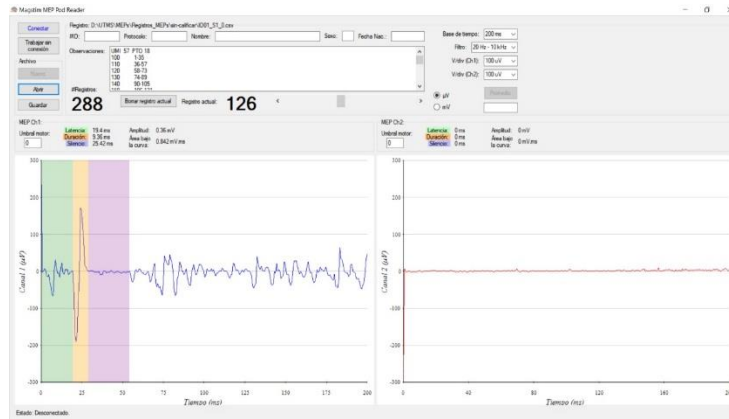


Imagen 3: Gráfica de validación de TMS.

Para el estudio de temblor, se obtienen dos gráficas, una para los electrodos en el antebrazo izquierdo y otra para el antebrazo derecho, en donde podremos ver divisiones visibles, las que corresponden a lo que se busca medir, tiempos de; reposo, supino, cargas con diferentes pesos y reposo.

Dependiendo del paciente, la actividad muscular en los diferentes periodos medidos, serán representados por diferentes colores, siendo el color azul para la poca o nula actividad, el amarillo para cuando se comienza a tener alguna actividad y el color rojo en donde notaremos en la gráfica la mayor actividad muscular. Como se mencionó anteriormente, la finalidad de este estudio es saber si el paciente presenta actividad involuntaria en las extremidades, en la figura 4, vemos que en el antebrazo derecho no tenemos ningún tipo de actividad, ya sea en reposo o sometiéndolo a algún estrés, mientras que en la figura 5, en el antebrazo izquierdo, es donde se ve una mayor actividad cuando el paciente es sometido a algún tipo de estrés, en este particular caso, mientras se le coloco las pesas, es cuando se nota mucho más el movimiento involuntario, en reposo es poco perceptible.

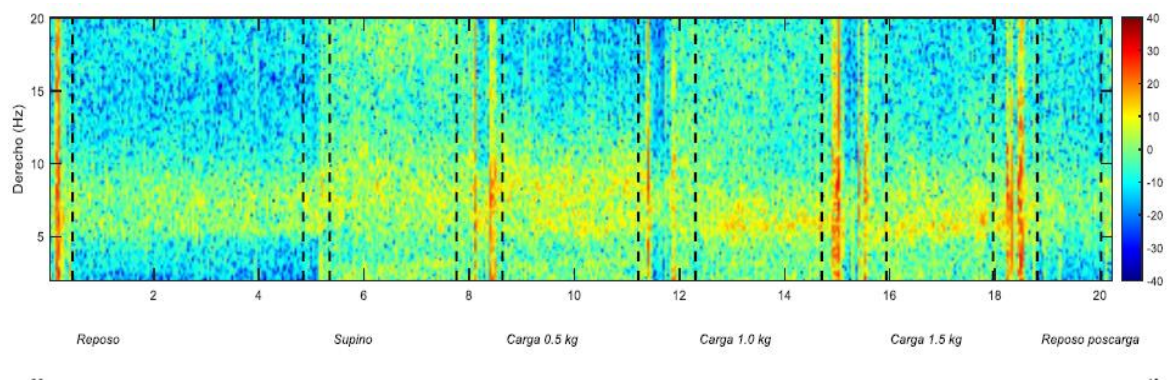


Imagen 4: Gráfica de estudio de temblor antebrazo derecho.

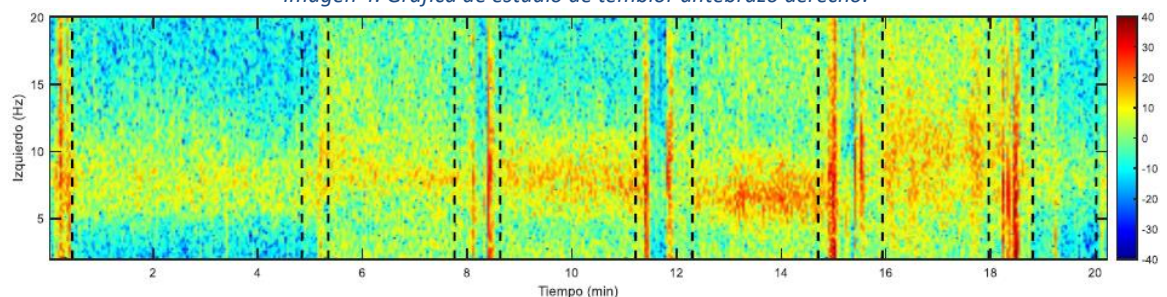
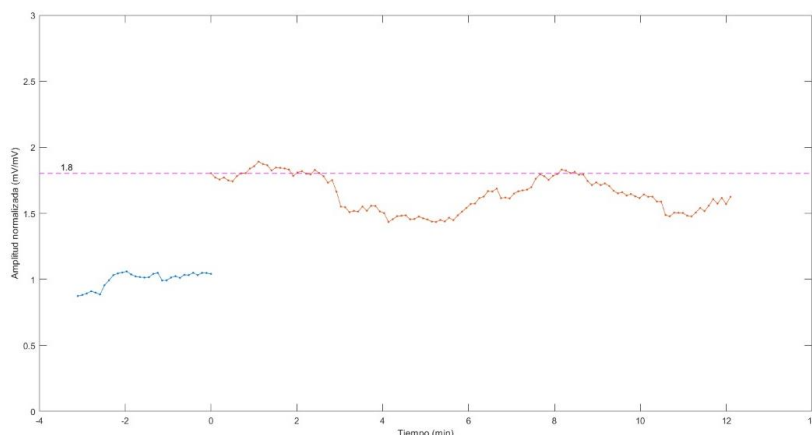


Imagen 5: Gráfica de estudio de temblor antebrazo izquierdo.

Para el apoyo en el protocolo de TMS repetitivo, se obtiene una gráfica algo distinta a las anteriores Figura 6, en esta se obtiene una gráfica donde podemos ver los primeros pulsos (puntos azules) y los puntos después de la terapia ( puntos rojos), con estos datos se sabrá si se obtuvo un resultado inhibitorio o excitatorio, sin embargo este procedimiento está en proceso de ser estandarizado aun, ya que hace falta realizarlo con más voluntarios, sin embargo, con los primeros procesos, se puede estar teniendo ya una idea de cómo se podrá ir estandarizando más adelante.



*Imagen 6: TMSr*

La continúa investigación de diferentes métodos de diagnóstico y de diferentes tratamientos, ayudará a que los pacientes con TCE, puedan ser mejor tratados, ya que un diagnóstico prontamente echo, ayuda no solo a su tratamiento, sino a diagnosticar algún otro padecimiento.

Entender de forma eficiente todo lo que se realizó en este protocolo, ayudará a que los investigadores tengan una mejor idea de cómo avanzar y que técnicas ocupar a la hora de diagnosticar otras enfermedades, como se vio en este reporte, los estudios que se realizan para diagnosticar, también servirán como una forma de tratamiento para enfermedades como el Parkinson, por lo que es importante saber cómo aplicar estos métodos de diagnóstico.

## **9) Recomendaciones**

Se aconseja continuar con el proyecto, debido a que al ser un tema de alta importancia para la comunidad del sector salud, puede ayudar a mejorar los tratamientos que se les da a los pacientes con estas afecciones, así como ayudar a entender mejor que pasa durante estos episodios de dolor en los pacientes.

Por otro lado la inclusión de diferentes métodos a el proyecto, puede ayudar a agilizar algunos tratamientos o bien, cambiar por completo el panorama con el que se tenía respecto a el padecimiento, por lo que también es recomendable estar en constante monitoreo de cómo reaccionan los pacientes a estos tratamientos, que si bien no son invasivos, pueden llegar a ocasionar algún tipo de incomodidad al paciente, como dolor de cabeza o causar cansancio lo que podría llegar a ser perjudicial para el estudio. Y, por último, se aconseja continuar y terminar el proyecto de TMSr, ya que este cuenta con una finalidad interesante, ya que es utilizar el equipo no solo para diagnóstico, sino como como terapia, haciendo que el avance en la terapia de ayuda para pacientes que llegan a consulta, y que los fármacos queden como una opción y no como la principal forma de ayudar.



## 10) Bibliografía

1. SS. Detección y manejo inicial de la lesión craneal traumática aguda en el adulto en el primer nivel de atención. Secretaría de Salud. Gobierno de México., 2013.
2. Benedict S, Belanger H, Ceperich S, Cifu D, Cornis-Pop M, Lew H, et al. Veterans Health Initiative: Traumatic Brain Injury [Internet] (acceso 7 de octubre de 2019). US Department of Veterans Affairs. Disponible: <https://www.research.va.gov/topics/tbi.cfm>; 2010.
3. Prins M, Greco T, Alexander D, Giza CC. The pathophysiology of traumatic brain injury at a glance. *Disease models & mechanisms*. 2013;6(6):1307-15.
4. WHO. Informe sobre la situación mundial de la Seguridad Vial 2015. Geneva: World Health Organization. 2015:1-12.
5. Julio César C, Torres Norma C, Lozano J, Zúñiga Carrasco I. Aspectos clínicos y epidemiológicos del trauma craneo encefálico en México. *Vigilancia Epidemiología*. 2008;26:1-4.
6. Katsura K-i, Kristián T, Siesjö BK. Energy metabolism, ion homeostasis, and cell damage in the brain. Portland Press Limited; 1994.
7. Katayama Y, Becker DP, Tamura T, Hovda DA. Massive increases in extracellular potassium and the indiscriminate release of glutamate following concussive brain injury. *Journal of neurosurgery*. 1990;73(6):889-900.
8. Osteen CL, Moore AH, Prins ML, Hovda DA. Age-dependency of <sup>45</sup>calcium accumulation following lateral fluid percussion: acute and delayed patterns. *Journal of neurotrauma*. 2001;18(2):141-62.
9. Jou MJ, Peng TI, Hsu LF, Jou SB, Reiter RJ, Yang CM, et al. Visualization of melatonin's multiple mitochondrial levels of protection against mitochondrial Ca<sup>2+</sup>-mediated permeability transition and beyond in rat brain astrocytes. *Journal of pineal research*. 2010;48(1):20-38.
10. Sun DA, Deshpande LS, Sombati S, Baranova A, Wilson MS, Hamm RJ, et al. Traumatic brain injury causes a long-lasting calcium (Ca<sup>2+</sup>)-plateau of elevated
11. Marklund N, Sihver S, Hovda DA, Långström B, Watanabe Y, Ronquist G, et al. Increased cerebral uptake of [<sup>18</sup>F] fluoro-deoxyglucose but not [<sup>1-14</sup>C] glucose early following traumatic brain injury in rats. *Journal of neurotrauma*. 2009;26(8):1281-93.
12. Fernández-Salguero PF, de Vargas CER, Chacón JB. Traumatismos craneoencefálicos. Escalas de valoración para la medida de resultados en rehabilitación. *Rehabilitación*. 2002;36(6):408-17.
13. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness: a practical scale. *The Lancet*. 1974;304(7872):81-4.
14. Lye TC, Shores EA. Traumatic brain injury as a risk factor for Alzheimer's disease: a review. *Neuropsychology review*. 2000;10(2):115-29.
15. McKee AC, Cantu RC, Nowinski CJ, Hedley-Whyte ET, Gavett BE, Budson AE, et al. Chronic traumatic encephalopathy in athletes: progressive tauopathy after repetitive head injury. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 2009;68(7):709-35.

16. Hutson CB, Lazo CR, Mortazavi F, Giza CC, Hovda D, Chesselet M-F. Traumatic brain injury in adult rats causes progressive nigrostriatal dopaminergic cell loss and enhanced vulnerability to the pesticide paraquat. *Journal of neurotrauma*. 2011;28(9):1783-801.
17. Na K-S, Jung H-Y, Lee SI, Kim S-G. Mediating effects of cognitive effort and depression on intelligence, memory, and executive functions in individuals with mild traumatic brain injury. *Psychiatry investigation*. 2014;11(2):112.
18. Chapman JC, Diaz-Arrastia R. Military traumatic brain injury: a review. *Alzheimer's & Dementia*. 2014;10(3):S97-S104.
- 19\*.13. ATLS. *Advanced Trauma Life Support*. 2018.
20. Mower WR, Hoffman JR, Herbert M, Wolfson AB, Pollack Jr CV, Zucker MI, et al. Developing a decision instrument to guide computed tomographic imaging of blunt head injury patients. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2005;59(4):954-9.
21. Kintz S, Hibbs V, Henderson A, Andrews M, Wright HH. Discourse-based treatment in mild traumatic brain injury. *Journal of communication disorders*. 2018;76:47-59.
22. Carney N, Totten AM, O'reilly C, Ullman JS, Hawryluk GW, Bell MJ, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. *Neurosurgery*. 2017;80(1):6-15.
23. Dash HH, Chavali S. Management of traumatic brain injury patients. *Korean journal of anesthesiology*. 2018;71(1):12.
24. Stocchetti N, Taccone FS, Citerio G, Pepe PE, Le Roux PD, Oddo M, et al. Neuroprotection in acute brain injury: an up-to-date review. *Critical care*. 2015;19(1):186.
25. Nice-Sugar Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(13):1283-97
26. Pape TL-B, Rosenow J, Lewis G. Transcranial magnetic stimulation: a possible treatment for TBI. *The Journal of head trauma rehabilitation*. 2006;21(5):437-51.
27. Bjoertomt O, Cowey A, Walsh V. Spatial neglect in near and far space investigated by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Brain*. 2002;125(9):2012-22.
28. Liepert J, Mingers D, Heesen C, Bäumer T, Weiller C. Motor cortex excitability and fatigue in multiple sclerosis: a transcranial magnetic stimulation study. *Multiple Sclerosis Journal*. 2005;11(3):316-21.
29. Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *The Lancet Neurology*. 2003;2(3):145-56.
30. Bashir S, Vernet M, Yoo W-K, Mizrahi I, Theoret H, Pascual-Leone A. Changes in cortical plasticity after mild traumatic brain injury. *Restorative neurology and neuroscience*. 2012;30(4):277-82.
31. Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen L, Daskalakis Z, Di Iorio R, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an IFCN Committee. *Clinical Neurophysiology*. 2015;126(6):1071-107.
32. Chen R, Cros D, Curra A, Di Lazzaro V, Lefaucheur J-P, Magistris MR, et al. The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clinical neurophysiology*. 2008;119(3):504-32.

33. Paulus W, Peterchev AV, Ridding M. Transcranial electric and magnetic stimulation: technique and paradigms. *Handb Clin Neurol*. 116: Elsevier; 2013. p. 329-42.
34. Inghilleri M, Berardelli A, Marchetti P, Manfredi M. Effects of diazepam, baclofen and thiopental on the silent period evoked by transcranial magnetic stimulation in humans. *Experimental brain research*. 1996;109(3):467-72.
35. Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, Saturno E, Dileone M, Mazzone P, et al. The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. *Clinical neurophysiology*. 2004;115(2):255-66.
36. Ridding M, Rothwell J. Stimulus/response curves as a method of measuring motor cortical excitability in man. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control*. 1997;105(5):340-4.
37. Leon-Sarmiento FE, Granadillo E, Bayona EA. Present and future of the transcranial magnetic stimulation. *Investigacion clinica*. 2013;54(1):74-89.
38. Groppa S, Oliviero A, Eisen A, Quartarone A, Cohen L, Mall V, et al. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clinical Neurophysiology*. 2012;123(5):858-82.
39. Beam, W., Borckardt, J. J., Reeves, S. T. & George, M. S. (2009). An efficient and accurate new method for locating the F3 position for prefrontal TMS applications. *Brain Stimulation*, 2(1), 50-54. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.09.006>