

1. TÍTULO DEL PROYECTO

Eficacia de la estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) en la mejora de la fatiga, alteraciones cognitivas y dolor neuropático en pacientes con Síndrome Tóxico por Aceite de Colza: un estudio piloto.

IP: Dr. Julián Benito-León (jbenitol67@gmail.com).

Equipo investigador:

Dr. Joubin Keyhani (keybendix@bendixconsulting.com).

Dr. José Lapeña Motilva (joselapemo@gmail.com).

Dr. Àlex Escolà-Gascón (aescola@icade.comillas.edu).

Dra. M Antonia Nogales Morán

(mariaantonia.nogales@salud.madrid.org).

2. RESUMEN

Resumen

El presente estudio piloto tiene como objetivo evaluar la eficacia terapéutica de la estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) en pacientes con diagnóstico confirmado de Síndrome Tóxico por Aceite de Colza (STC). Esta enfermedad crónica multisistémica, identificada en España en 1981, sigue afectando a miles de personas décadas después de la exposición, con síntomas persistentes como fatiga severa, dolor neuropático, disfunción cognitiva y alteraciones en la calidad de vida. Dado que no existen tratamientos específicos aprobados para abordar estas secuelas neurológicas, se hace necesario explorar opciones terapéuticas innovadoras, seguras y basadas en evidencia.

La intervención propuesta consiste en la aplicación de 15 sesiones de rTMS sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda (DLPFC), una región cerebral implicada en la regulación de funciones ejecutivas, atención, emociones y procesamiento del dolor. El tratamiento será administrado mediante un protocolo estandarizado de alta frecuencia (10 Hz), con parámetros ajustados individualmente, en un entorno clínico controlado y cumpliendo con las guías internacionales de seguridad.

Se evaluarán variables clínicas relevantes como fatiga, atención, funciones ejecutivas, dolor neuropático y calidad de vida, utilizando instrumentos psicométricos validados en distintos momentos: línea basal, postratamiento inmediato y seguimiento a 1, 6 y 12 meses. Este estudio busca aportar evidencia preliminar sobre el impacto funcional y sintomático del rTMS en el STC, sentando las bases para futuras investigaciones controladas a mayor escala y contribuyendo al diseño de estrategias terapéuticas específicas para esta población históricamente desatendida.

Summary

This pilot study aims to evaluate the therapeutic efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in patients with a confirmed diagnosis of Toxic Oil Syndrome (TOS). This chronic multisystem condition, first identified in Spain in 1981, continues to affect thousands of individuals decades after exposure, with persistent symptoms such as severe fatigue, neuropathic pain, cognitive dysfunction, and impaired quality of life. Since there are no currently approved treatments targeting these neurological sequelae, it is essential to explore innovative, safe, and evidence-based therapeutic options.

The proposed intervention consists of 15 sessions of rTMS applied over the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), a brain region involved in executive control, attention, emotion regulation, and pain processing. Treatment will follow a standardized high-frequency protocol (10 Hz), tailored to individual motor thresholds, and administered in a controlled outpatient setting in accordance with international safety guidelines. Participants will be randomly assigned to two sequential groups (Group A and Group B) to optimize scheduling, as the center has access to only one rTMS device.

Key clinical variables—including fatigue, attention, executive functions, neuropathic pain, and quality of life—will be assessed using validated psychometric tools at baseline, immediately post-treatment, and during follow-ups at 1, 6, and 12 months. This pilot study aims to generate preliminary evidence on the functional and symptomatic effects of rTMS in TOS, laying the groundwork for future large-scale

controlled trials and contributing to the development of targeted therapeutic strategies for this historically underserved population.

3. MARCO TEÓRICO Y JUSTIFICACIÓN CLÍNICA

El Síndrome Tóxico por Aceite de Colza (STC) es una enfermedad multisistémica crónica derivada de la ingestión de aceite de colza adulterado con anilina, originalmente destinado a uso industrial. Identificado en España en 1981, afectó a más de 20.000 personas y provocó más de 300 muertes en su fase aguda. A largo plazo, los pacientes han presentado un espectro persistente de síntomas físicos y neurológicos, incluyendo mialgias, neuropatía periférica, disfunción cognitiva, dolor crónico y fatiga severa.

Estudios recientes han demostrado que, incluso más de cuatro décadas después de la exposición, los pacientes con STC continúan mostrando déficits en funciones ejecutivas, atención y velocidad de procesamiento, acompañados de altos niveles de fatiga crónica, ansiedad y depresión. Estos síntomas afectan significativamente la funcionalidad y calidad de vida, y parecen estar mediados por alteraciones neurobiológicas persistentes, probablemente relacionadas con disfunción de redes subcorticales y cortico-subcorticales.

En este contexto, la estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) ha emergido como una herramienta terapéutica no invasiva con eficacia demostrada en el tratamiento de síntomas similares en otras patologías neurológicas. Ensayos clínicos han evidenciado beneficios del rTMS en la mejora de la fatiga en esclerosis múltiple (Ahmadpanah et al. 2023), en la disfunción ejecutiva y atencional en pacientes post-COVID (Manganotti et al., 2022) y en el tratamiento del dolor neuropático (Lefaucheur et al., 2020).

Asimismo, una revisión sistemática publicada por Capone et al. (2021) destaca que la rTMS aplicada sobre la corteza dorsolateral prefrontal izquierda puede modular redes cerebrales asociadas a la motivación, el control cognitivo y el procesamiento del dolor, con implicaciones clínicas relevantes para pacientes con cuadros de fatiga central o deterioro cognitivo subcortical.

Dado que no existen actualmente tratamientos específicos aprobados para las secuelas neurológicas del STC, la rTMS representa una alternativa prometedora que justifica su evaluación en estudios controlados con objetivos tanto sintomáticos como funcionales.

4. OBJETIVOS

Objetivo primario

- Evaluar la eficacia del tratamiento con rTMS en la reducción de la fatiga crónica en pacientes con STC.

Objetivos secundarios

- Valorar la mejora en atención y funciones ejecutivas tras el tratamiento.
- Evaluar el impacto del tratamiento sobre el dolor neuropático y la calidad de vida.

5. METODOLOGÍA

5a. Diseño del estudio

Se plantea un estudio piloto, de diseño abierto y longitudinal, en el que se evaluarán los efectos de la estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) en una cohorte de pacientes con diagnóstico confirmado de Síndrome Tóxico por Aceite de Colza (STC). Se incluirán un total de 30 participantes, seleccionados de forma consecutiva según criterios clínicos establecidos.

Cada sujeto recibirá un protocolo de intervención consistente en 15 sesiones de rTMS administradas en días consecutivos (5 sesiones por semana durante tres semanas). Las evaluaciones se llevarán a cabo en tres momentos temporales: (1) línea basal, antes de iniciar el tratamiento; (2) inmediatamente después de finalizar las 15 sesiones; y (3) seguimiento a 4 semanas postintervención, a los 6 meses y a los 12 meses, con el objetivo de valorar la persistencia del efecto terapéutico.

Las variables principales a estudiar incluirán medidas de fatiga, función cognitiva (especialmente atención y funciones ejecutivas), dolor neuropático y calidad de vida percibida. Todas las evaluaciones se realizarán utilizando instrumentos psicométricos validados y protocolos estandarizados de neuromodulación.

Justificación de la mejoría esperada con rTMS

La rTMS actúa modulando la excitabilidad cortical y la conectividad funcional de redes cerebrales implicadas en la fatiga, cognición y dolor. Se espera una mejoría clínica en los participantes por los siguientes mecanismos neurofisiológicos:

1. Modulación del DLPFC: La estimulación de alta frecuencia (10 Hz) aumenta la actividad de la corteza prefrontal dorsolateral izquierda, mejorando la atención, la motivación y el control ejecutivo.
2. Reducción de la fatiga: Estudios previos en esclerosis múltiple y síndrome post-COVID demuestran disminución significativa de la fatiga al normalizar redes dopaminérgicas fronto-estriatales.
3. Mejora cognitiva: La rTMS potencia la plasticidad sináptica y la sincronización neuronal, favoreciendo la velocidad de procesamiento y la función ejecutiva.
4. Reducción del dolor neuropático: Modula la actividad tálamo-cortical y reduce la hipersensibilidad asociada al dolor crónico.
5. Regulación emocional: La activación del circuito prefrontal-límbico contribuye a disminuir síntomas ansioso-depresivos, mejorando la calidad de vida percibida.

En conjunto, la rTMS favorece la reorganización funcional del cerebro, promoviendo una mejoría integral de la fatiga, la cognición y el dolor neuropático.

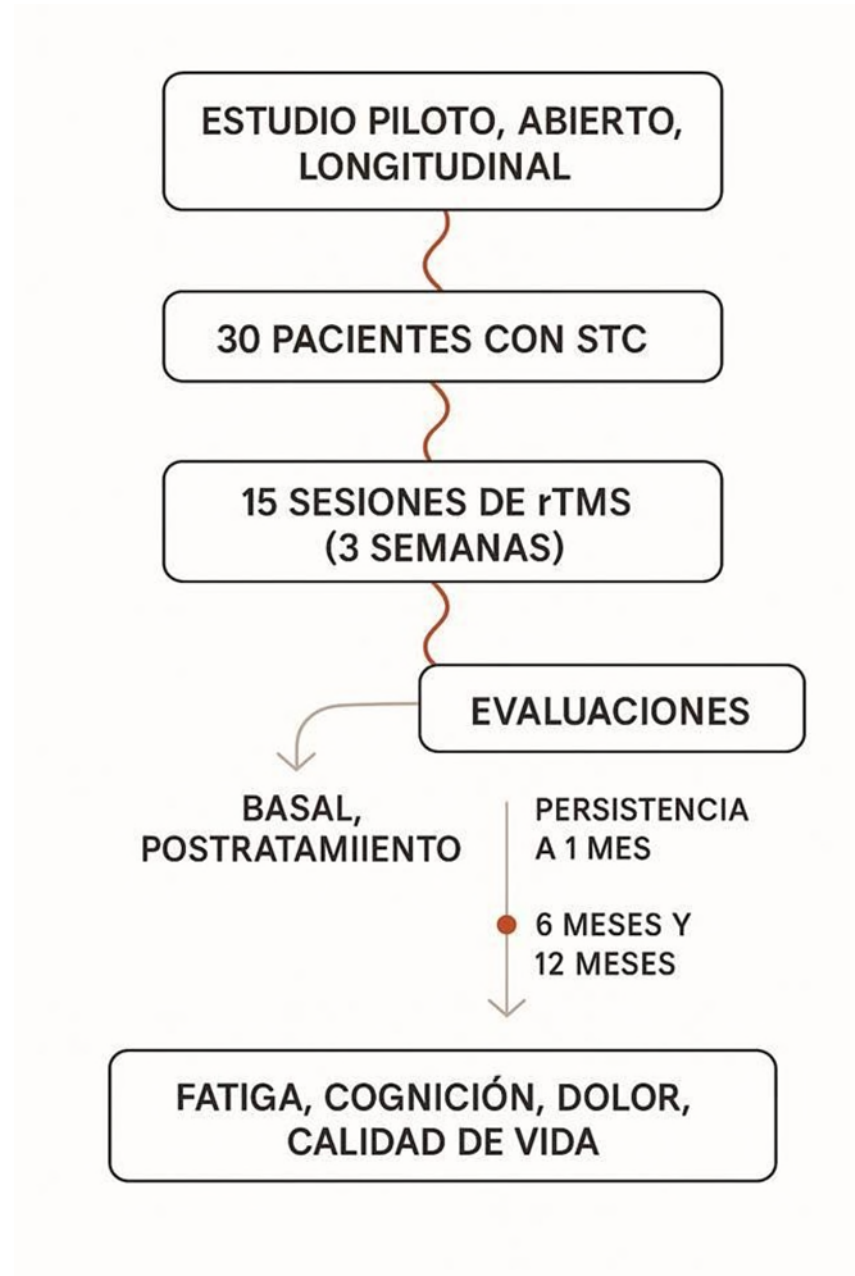


Figura 1. Esquema del diseño del estudio. Estudio piloto, abierto y longitudinal con 30 pacientes con diagnóstico confirmado de Síndrome Tóxico por Aceite de Colza (STC). Se administrarán 15 sesiones de estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) durante tres semanas. Las evaluaciones se realizarán en cuatro momentos: basal, postratamiento, y seguimiento a 1, 6 y 12 meses, incluyendo medidas de fatiga, función cognitiva, dolor neuropático y calidad de vida.

5b. Protocolo de evaluación clínica

Con el objetivo de evaluar el impacto del tratamiento con estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) en pacientes con Síndrome Tóxico por Aceite de Colza (STC), se empleará un protocolo de evaluación clínica multidimensional. Este incluirá instrumentos psicométricos validados para medir cambios en función cognitiva, fatiga, dolor crónico, calidad del sueño, estado emocional y percepción de calidad de vida. Las evaluaciones se administrarán en los siguientes momentos: basal, postratamiento (semana 4) y seguimiento a 1, 6 y 12 meses.

Evaluación neurocognitiva

- Addenbrooke's Cognitive Examination – III (ACE-III), versión española validada: útil para detectar deterioro cognitivo leve y moderado, y permite un perfil detallado de atención, memoria, fluidez verbal, lenguaje y funciones visuoespaciales (Matías-Guiu et al., 2018).
- Trail Making Test (TMT) A y B: permite evaluar velocidad de procesamiento, atención sostenida (Parte A) y control ejecutivo/cambio de tarea (Parte B) (Reitan, 1958).
- Symbol Digit Modalities Test (SDMT): sensible a alteraciones subcorticales y utilizado como marcador de velocidad cognitiva en esclerosis múltiple, lupus y COVID persistente (Smith, 1982).

Fatiga y calidad de vida

- Fatigue Severity Scale (FSS): escala autoinformada de 9 ítems que valora la repercusión funcional de la fatiga en la vida cotidiana.
- Escala de Impacto Diario de la Fatiga (D-FIS, versión en español): utilizada en enfermedades neurológicas crónicas para cuantificar el impacto de la fatiga en motivación, cognición y funcionamiento físico.
- Escala Termométrica de Fatiga (0-100): instrumento gráfico autoinformado para valorar el estado de fatiga actual.
- EuroQoL-5D (EQ-5D): mide percepción de salud global, incluyendo movilidad, autocuidado, actividades diarias, dolor/malestar y ansiedad/depresión, junto con una escala visual análoga (EVA) de salud percibida.

Evaluación del dolor

- Cuestionario del Dolor de McGill (MPQ): permite una descripción cualitativa y cuantitativa del dolor crónico, distinguiendo componentes sensoriales, afectivos y evaluativos (Melzack, 1975).

Estado emocional

- Beck Depression Inventory II (BDI-II): instrumento ampliamente validado para detectar y cuantificar síntomas depresivos.
- Beck Anxiety Inventory (BAI): escala autoinformada que valora la intensidad de síntomas ansiosos, útil para establecer comorbilidades emocionales frecuentes en TOS.

Calidad del sueño

- Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI): cuestionario validado que evalúa calidad del sueño, latencia, duración y somnolencia diurna en el último mes (Buysse et al., 1989).

5c.Descripción de la intervención con rTMS

La intervención terapéutica se basa en la aplicación de estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda (DLPFC), utilizando el dispositivo M100 ultimate fabricado por SHENZHEN YINGCHI TECHNOLOGY CO., LTD Block B, 2/F, Juyou Entrepreneurship Center (Phoenix City Building), 15 Sci-tech North 1st Road, Songpingshan Community Xili, Nanshan District 518057 Shenzhen. El diseño y la producción del sistema de EMT son realizados por Shenzhen Yingchi Technology Co.,Ltd. de acuerdo con los requisitos de las normas de seguridad internacionales: IEC 60601--1, IEC 60601-1- 2standards .

El DLPFC ha sido ampliamente validado como diana terapéutica en rTMS debido a su implicación funcional en redes cerebrales asociadas al control ejecutivo, la regulación emocional, la motivación y la modulación del dolor. Esta región ha mostrado eficacia terapéutica en condiciones como la depresión resistente, el deterioro cognitivo leve, la fatiga en esclerosis múltiple y el síndrome post-COVID, entre otras (George *et al.*, 2010; Lefaucheur *et al.*, 2020).

Se empleará un protocolo de estimulación de alta frecuencia (10 Hz), de tipo excitatorio, aplicado en la región DLPFC izquierda, en línea con la evidencia disponible para el tratamiento de síntomas cognitivos y afectivos. La estimulación se administrará a una intensidad del 100% del umbral motor individual, determinado mediante estimulación monopulso del músculo abductor corto del pulgar, utilizando el método estándar de identificación del "hot spot" cortical (Rossini *et al.*, 2015; Lefaucheur *et al.*, 2020).

Cada sesión tendrá una duración aproximada de 15 a 20 minutos y será de 1.500 pulsos, distribuidos en trenes de estimulación de 4 segundos con inter-trenes de 26 segundos. Se administrará un total de 15 sesiones, distribuidas en tres semanas

consecutivas a razón de cinco sesiones semanales (preferentemente en días laborables consecutivos, ajustado según tolerancia y adherencia).

El procedimiento se llevará a cabo en régimen ambulatorio, en un entorno clínico supervisado (**Centro de Neurorehabilitación La Salle**), por personal entrenado en neuromodulación no invasiva y cumpliendo estrictamente con las guías internacionales de seguridad para rTMS (Rossi *et al.*, 2009; Lefaucheur *et al.*, 2014).

Las sesiones de estimulación magnética transcraneal (TMS) se realizarán en la Clínica Universitaria La Salle de Madrid. Dado que el centro dispone de un único equipo de TMS, y con el objetivo de garantizar la calidad del procedimiento, la seguridad de los participantes y la viabilidad logística del estudio, los sujetos serán divididos en dos grupos secuenciales de 15 participantes cada uno (Grupo A y Grupo B). Esta división permitirá administrar las sesiones sin solapamientos, respetando los tiempos técnicos de calibración del dispositivo, la atención individualizada y el registro riguroso de eventos adversos.

Los participantes serán asignados a cada grupo mediante un procedimiento de aleatorización simple, utilizando un generador de números aleatorios previamente definido. Este método garantiza la asignación equitativa y libre de sesgos, contribuyendo a la validez interna del estudio. El Grupo A completará todo el protocolo (evaluación basal, intervención, evaluación postratamiento y seguimiento) antes del inicio del tratamiento del Grupo B, siguiendo un diseño escalonado que optimiza el uso de los recursos clínicos disponibles.

5d. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

Los participantes deberán cumplir **todos** los siguientes requisitos para ser admitidos en el protocolo de estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS):

1. Diagnóstico clínico confirmado de Síndrome del Aceite Tóxico (TOS):
Confirmado mediante historia clínica detallada y evaluación por especialista, en base a los criterios diagnósticos establecidos por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) y la literatura científica asociada. Estos criterios incluyen:
 - Antecedente de exposición documentada o probable a aceite desnaturalizado.
 - Presencia de síntomas multisistémicos persistentes, entre los que se incluyen: fatiga crónica, mialgias, neuropatía sensitiva o motora,

alteraciones cognitivas, disnea no explicada por patología pulmonar estructural, eosinofilia y afectación musculoesquelética.

- Exclusión de otras causas orgánicas que justifiquen el cuadro clínico. (Carrascal *et al.*, 2001; Instituto de Salud Carlos III, 2003).
- 2. Edad comprendida entre 18 y 80 años:
Se selecciona este rango etario por razones de seguridad, eficacia y prevalencia del TOS en cohortes envejecidas, compatibles con estudios de neuromodulación.
- 3. Capacidad de comprender y firmar el consentimiento informado:
De acuerdo con los principios éticos de la Declaración de Helsinki y las normativas nacionales sobre investigación biomédica.
- 4. Estabilidad clínica y ausencia de enfermedades agudas o descompensadas.
- 5. Compromiso para completar el protocolo:
Disponibilidad para asistir a las sesiones y cumplir con las pautas de seguimiento clínico.

Criterios de exclusión

Contraindicaciones absolutas (según Rossi *et al.*, 2009; Lefaucheur *et al.*, 2014):

- Implantes metálicos o electrónicos en cabeza/cuello (marcapasos, estimuladores, clips, etc.).
- Epilepsia activa o antecedentes de crisis sin control terapéutico.
- Tumores cerebrales activos o lesiones estructurales significativas.
- Embarazo conocido o sospechado.

Contraindicaciones relativas (requieren valoración clínica):

- Trastornos psiquiátricos graves no estabilizados.
- Consumo activo de sustancias psicoactivas.
- Uso de fármacos que reducen el umbral convulsivo (p.ej., bupropión, tramadol).
- Migrañas con aura mal controladas.

- Incapacidad para tolerar el procedimiento.

Implicaciones de participar en el estudio:

Participar implica acudir a 15 sesiones de tratamiento distribuidas en tres semanas, más evaluaciones clínicas antes, después y durante el seguimiento. No interfiere con la atención médica habitual ni supone ningún coste económico para el participante.

1. Justificación del tamaño muestral (30 pacientes)

El presente estudio se plantea como un estudio piloto cuyo objetivo principal es obtener evidencia preliminar sobre la seguridad, viabilidad y eficacia terapéutica de la estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) en pacientes con Síndrome Tóxico por Aceite de Colza (STC). La selección de 30 pacientes se justifica por los siguientes motivos:

1. Naturaleza exploratoria: No existen estudios previos en esta población; se busca estimar tamaños del efecto para futuros ensayos controlados.
2. Referencia metodológica: Estudios piloto similares en rTMS incluyen entre 20 y 40 pacientes (Ahmadpanah et al., 2023; Manganotti et al., 2022).
3. Factibilidad: Dado que el centro cuenta con un único equipo de rTMS, la inclusión de 30 pacientes (dos grupos de 15) permite asegurar la calidad, seguridad y viabilidad logística.
4. Potencia estadística: Con 30 sujetos, se obtiene una potencia $\geq 80\%$ para detectar efectos de tamaño medio (Cohen's $d \approx 0.6$) en medidas de fatiga o cognición.

Por tanto, 30 pacientes constituyen una muestra adecuada para un estudio piloto riguroso y viable que sienta las bases para futuras investigaciones multicéntricas.

5e.Aspectos éticos

El presente estudio será desarrollado en estricto cumplimiento de los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki (Asociación Médica Mundial, 1964, y sus sucesivas actualizaciones, incluyendo la enmienda de Edimburgo, 2000), así como conforme a las normas de Buena Práctica Clínica (BPC) y la legislación vigente en materia de protección de datos personales.

Consentimiento informado

Todos los participantes recibirán una explicación completa y comprensible del estudio, tanto de forma oral como escrita, en el marco de una consulta de preselección individualizada. Durante esta sesión, se les entregará la hoja de información al participante y el documento de consentimiento informado, con un plazo mínimo de una semana para su lectura y reflexión, antes de decidir su participación. Los participantes podrán formular preguntas en cualquier momento y recibirán respuesta por parte del investigador principal o el equipo clínico.

El consentimiento informado incluirá:

- Descripción detallada del procedimiento y objetivos del estudio.
- Riesgos y beneficios potenciales.
- Derechos del participante, incluido el derecho a retirarse en cualquier momento, sin necesidad de justificar su decisión ni que ello afecte a su atención médica habitual.
- Aceptación (opcional y revocable) para la recolección y uso de datos clínicos y resultados con fines científicos, garantizando el anonimato.

Asimismo, se solicitará un consentimiento adicional específico para la posible publicación de resultados, asegurando que no se incluirá ninguna información que permita la identificación personal de los sujetos.

Protección de datos personales

El tratamiento de los datos personales se realizará conforme al Reglamento General de Protección de Datos (RGPD) de la Unión Europea (2016/679) y a la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales (LOPDGDD).

- Todos los datos clínicos y personales se codificarán mediante un código de inclusión no reversible, que permitirá garantizar el anonimato de los participantes.
- Solo tendrán acceso a la tabla de correspondencias entre código y datos personales el investigador principal (IP), el coordinador del estudio y, en su caso, el responsable de gestión informática bajo compromiso de confidencialidad.
- Los datos serán almacenados en soportes seguros, cifrados y con acceso restringido durante 15 años bajo la responsabilidad de la entidad privada que realiza el estudio en colaboración acorde a la legislación vigente en materia de documentos sanitarios y manteniendo el anonimato y la confidencialidad de la información.

Justificación ética del estudio

La intervención propuesta (rTMS) se encuentra avalada por guías clínicas internacionales y por estudios previos en condiciones médicas similares, por lo que se considera que presenta riesgo mínimo para los participantes. El procedimiento será supervisado por profesionales cualificados en neuromodulación y se seguirán protocolos de seguridad rigurosos, incluyendo monitoreo de eventos adversos

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lapeña-Motilva et al. *Cognitive Functioning in Survivors of Toxic Oil Syndrome*. Preprints 2025. doi:10.20944/preprints202504.2084.v1
2. FDA. Premarket Notification for BTL-99-OC. 510(k) K230657. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/pmn.cfm>
3. Manganas LN et al. *rTMS for fatigue in multiple sclerosis: a randomized trial*. Neurology. 2020.
4. Leocani L et al. *Neuromodulation for cognitive rehabilitation in neurological conditions*. Curr Opin Neurol. 2021.
5. Capone F et al. *rTMS and cognitive function: mechanisms and clinical evidence*. Brain Sci. 2021.
6. Ahmadpanah M, Amini S, Mazdeh M, et al. Effectiveness of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Add-On Therapy to a Standard Treatment in Individuals with Multiple Sclerosis and Concomitant Symptoms of Depression—Results from a Randomized Clinical Trial and Pilot Study. *J Clin Med*. 2023;12(7):2525. doi:10.3390/jcm12072525.
7. George, M. S., Lisanby, S. H., Avery, D., et al. (2010). Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Archives of General Psychiatry*, 67(5), 507–516.
8. Lefaucheur, J. P., Aleman, A., Baeken, C., et al. (2020). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology*, 131(2), 474–528.
9. Rossini, P. M., Burke, D., Chen, R., et al. (2015). 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. *Clinical Neurophysiology*, 126(6), 1071–1107.
10. Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., Pascual-Leone, A. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology*, 120(12), 2008–2039.
11. Lefaucheur, J. P., André-Obadia, N., Antal, A., et al. (2014). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of rTMS. *Clinical Neurophysiology*, 125(11), 2150–2206.
12. Carrascal, M. T., Navarro, C., Del Rey, Calero, J., et al. (2001). **Guía clínica del Síndrome del Aceite Tóxico**. Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo.
13. Instituto de Salud Carlos III (2003). Informe sobre la situación clínica de los afectados por el Síndrome del Aceite Tóxico a largo plazo. Madrid: ISCIII
14. Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., Pascual-Leone, A. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 120(12), 2008–2039.
15. Lefaucheur, J. P., André-Obadia, N., Antal, A., et al. (2014). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of rTMS. *Clinical Neurophysiology*, 125(11), 2150–2206.
16. Buysse, D. J., et al. (1989). The Pittsburgh Sleep Quality Index. *Psychiatry Research*, 28(2), 193–213.
17. Hsieh, S., et al. (2013). Validation of the Addenbrooke's Cognitive Examination III. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 36(3-4), 242–250.
18. Matías-Guiu, J. A., et al. (2018). Validación de la versión española del Addenbrooke's Cognitive Examination III. *Neurología*, 33(7), 437–444.
19. Melzack, R. (1975). The McGill Pain Questionnaire. *Pain*, 1(3), 277–299.
20. Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test. *Perceptual and Motor Skills*, 8(3), 271–276.
21. Smith, A. (1982). Symbol Digit Modalities Test. Los Angeles: Western Psychological Services.
22. Haefeli, M., & Elfering, A. (2006). Pain assessment. *European Spine Journal*, 15(Suppl 1), S17–S24.

ANEXO 1. Consentimiento informado.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA ESTUDIO CON rTMS

Título del proyecto:

Eficacia de la estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) en la mejora de la fatiga, alteraciones cognitivas y dolor neuropático en pacientes con Síndrome Tóxico por Aceite de Colza: un estudio piloto.

Investigadora principal:

Dr. Julián Benito-León / Dr. Joubin Keyhani

Información para el participante:

Se le invita a participar en un estudio sobre un tratamiento no invasivo llamado estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS), que ha mostrado eficacia en otras patologías neurológicas, **dicho tratamiento se le realizara en el Centro Universitario de Neurorehabilitacion de La Salle**. Este estudio pretende evaluar si puede mejorar síntomas como fatiga, dolor neuropático y deterioro cognitivo en personas con diagnóstico de Síndrome Tóxico por Aceite de Colza (STC).

El tratamiento con rTMS puede contribuir a reducir la fatiga, mejorar la atención, la motivación y el estado de ánimo, así como disminuir el dolor neuropático, según evidencia en patologías neurológicas afines.

¿En qué consiste el procedimiento?

El tratamiento consta de 15 sesiones de rTMS sobre la corteza prefrontal dorsolateral izquierda. Durante las sesiones, se utilizará un dispositivo con una bobina que emite campos magnéticos similares a los de una resonancia magnética. La duración es de aproximadamente 20 minutos por sesión. En la primera sesión se determinará su umbral motor individual, ajustando los parámetros para su seguridad y comodidad.

Riesgos potenciales:

- Puede sentir molestias en el cuero cabelludo, dolor de cabeza leve o contracción de músculos faciales. Estos efectos suelen ser transitorios y tratados con analgésicos

comunes.

- Existe un riesgo bajo de convulsiones (estimado en menos del 0.1%).
- No debe recibir rTMS si tiene implantes metálicos en la cabeza o cerca del área de estimulación.
- Se recomienda el uso de tapones para los oídos durante el procedimiento para proteger la audición.

Confidencialidad y voluntariedad:

Su participación es voluntaria. Puede retirarse en cualquier momento sin justificar su decisión. Sus datos serán tratados conforme a la normativa de protección de datos personales y codificados para proteger su identidad.

Aspectos legales y protección de datos

Este estudio se desarrollará conforme a los principios éticos de la Declaración de Helsinki, a las Normas de Buena Práctica Clínica (BPC) y a la legislación vigente en materia de investigación biomédica en seres humanos.

El tratamiento de los datos personales se realizará conforme al Reglamento General de Protección de Datos (RGPD) de la Unión Europea (2016/679) y a la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales (LOPDGDD).

Los datos clínicos serán codificados mediante un identificador irreconocible. Solo el investigador principal y el equipo autorizado tendrán acceso a la correspondencia entre los datos personales y el código asignado, bajo compromiso de confidencialidad. Los resultados podrán ser utilizados para fines científicos y de publicación, sin que se incluya ninguna información que permita identificarle.

Se garantiza al participante el derecho de acceso, rectificación, cancelación y oposición respecto a sus datos, así como el derecho a revocar el consentimiento otorgado, dirigiéndose al investigador principal.

En caso de duda o reclamación, puede contactar con el Comité de Ética del centro correspondiente.

Declaración de consentimiento:

Declaro que he recibido, leído y comprendido la información proporcionada. He tenido oportunidad de realizar preguntas, que han sido respondidas satisfactoriamente. Acepto participar libremente en el estudio y someterme al procedimiento de rTMS.

- ☐ Consiento el uso de mis datos codificados con fines científicos.
- ☐ Consiento la publicación anónima de los resultados obtenidos.

Nombre del paciente: _____

DNI/NIE: _____

Firma del paciente: _____ Fecha: _____

_____/_____/_____

Nombre del representante legal (si aplica): _____

Firma: _____ Fecha: ____/____/_____

Nombre del médico/investigador: _____

Firma: _____ Fecha: ____/____/_____

Revocación del consentimiento informado

D./Dña.: _____, con DNI: _____, revoco el consentimiento prestado para la realización del tratamiento de estimulación magnética transcraneal (rTMS), otorgado en fecha ____ de _____ de _____.

Nombre del paciente: _____ Firma: _____

Nombre del representante legal (si aplica): _____ Firma: _____

Nombre del médico/investigador: _____ Firma: _____

Fecha: ____/____/_____

Listado de abreviaturas:

rTMS: Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva

STC / TOS : Síndrome Tóxico por Aceite de Colza

DLPFC: Corteza Prefrontal Dorsolateral Izquierda

FSS: Fatigue Severity Scale

D-FIS: Escala de Impacto Diario de la Fatiga

EQ-5D: EuroQol-5D (calidad de vida)

MPQ: McGill Pain Questionnaire

BDI-II: Beck Depression Inventory-II

BAI: Beck Anxiety Inventory

PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index

ACE-III: Addenbrooke's Cognitive Examination III

SDMT: Symbol Digit Modalities Test

TMT: Trail Making Test

EVA: Escala Visual Analógica

RGPD: Reglamento General de Protección de Datos

LOPDGDD: Ley Orgánica de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales

Hot spot: punto de estimulación cortical optimo o punto motor optimo

IP: Investigador Principal

BPC: Buena Práctica Clínica