



Facultad de Psicología

Trabajo de
Fin de Grado

Modalidad 1
“Trabajos de revisión bibliográfica”

Raquel Pérez González

El uso de la
estimulación
transcraneal de corriente
directa (tDCS) en el
tratamiento del dolor
crónico: una revisión
sistemática

María Teresa Carrillo de la Peña

Grado en Psicología

Año 2017

Índice

Resumen.....	3
Abstract.....	4
Introducción	5
Método	9
1. Criterios de inclusión.....	9
2. Fuentes de información	10
3. Búsqueda	10
4. Proceso de recolección de datos	11
5. Datos.....	11
6. Riesgo de sesgo en los estudios individuales	12
7. Resumen de variables resultado	15
8. Método de análisis planeado	16
9. Riesgo de sesgo a través del estudio.....	16
Resultados	17
1. Selección de estudios.....	17
2. Características del estudio	18
3. Riesgo de sesgo entre estudios	23
4. Resultado de estudios individuales.....	24
5. Síntesis de resultados.....	25
Discusión.....	26
Conclusiones	30
Referencias bibliográficas.....	31

Resumen

El dolor crónico actualmente es un problema a nivel mundial debido al gran número de personas que se ven afectadas por él. La principal problemática que afecta a los pacientes de dolor crónico es que en muchas ocasiones los tratamientos farmacológicos no son todo lo eficaces que se espera en la reducción del dolor. El objetivo de esta revisión sistemática es investigar la literatura existente sobre el tratamiento del dolor crónico mediante la estimulación transcraneal por corriente directa (tDCS) anódica o catódica para comprobar sus niveles de eficacia. Para ello, se realizó una búsqueda de bibliografía sistemática a partir de la cual se seleccionaron un total de 9 ensayos clínicos que utilizan este tratamiento en distintos tipos de dolor crónico. Tras la revisión de los artículos se observó que el tratamiento mediante tDCS anódica lleva a reducciones significativas de los niveles de dolor de los participantes, mientras que el tratamiento de tDCS catódica, si bien también ha conllevado resultados significativos, necesita ser más ampliamente estudiado. Por lo tanto, y gracias a los pocos efectos secundarios observados, se concluye que el tratamiento mediante estimulación transcraneal por corriente directa puede ser una alternativa eficaz y segura a los tratamientos farmacológicos, aunque son necesarios futuros estudios para profundizar en sus mecanismos de acción y analizar sus resultados a largo plazo.

Palabras clave:

tDCS, estimulación cerebral no invasiva, dolor crónico, fibromialgia, dolor neuropático,.

Número de palabras del trabajo:

8338.

Abstract

Chronic pain is nowadays a worldwide problem due to the huge amount of people that are affected by it. The main problem that affects chronic pain patients is that pharmacological treatments are not effective enough in reducing pain levels. The objective of the present systematic review is to investigate the existing literature about the use of anodal or cathodal transcranial direct current stimulation in the treatment of chronic pain to prove its efficacy levels. A total of 9 clinical trials where this treatment was used to treat different kinds of chronic pain are reviewed. After performing the review, it is shown that anodal tDCS leads to significative reductions of participants' levels of pain, while cathodal tDCS, even though has also lead to significative reductions of pain, needs to be more studied. Therefore, and thanks to the few side effects that were observed, the conclusion of this systematic review is that tDCS can be a good and safe alternative to pharmacological treatments, although future researches are needed to deepen in its action mechanisms and long-term results.

Keywords:

tDCS, non-invasive neurostimulation, chronic pain, fibromyalgia, neuropathic pain.

Introducción

Hoy en día el padecimiento de dolor crónico por parte de gran número de personas es un problema a nivel mundial. En Europa, un estudio afirma que uno de cada cinco europeos, un 19% de la población total, sufre dolor crónico (Torralba et al., 2014). Este tipo de dolor no se asocia a ningún tipo de especialidad de la medicina, ya que puede tener su origen en múltiples afecciones pertenecientes a diferentes disciplinas (cáncer, esclerosis múltiple, fibromialgia, etc.). Debido a esto, el dolor crónico es una de las más frecuentes causas de consulta en atención primaria, siendo de allí los pacientes derivados a diferentes consultas en un proceso largo y tedioso hasta dar con la causa del dolor, o como se ha dicho previamente, terminar por no encontrar una causa subyacente que explique dicho dolor.

La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor define el dolor como “una experiencia sensitiva y emocional desagradable asociada a una lesión tisular real o potencial, o descrita en términos de la misma”. En función de su duración, el dolor puede ser clasificado como agudo o crónico. Se habla de dolor agudo cuando éste es limitado en el tiempo, mientras que se define el dolor crónico como aquel dolor que es experimentado a diario durante al menos tres meses en un periodo de seis meses. El dolor crónico puede mantenerse incluso aunque las causas que lo desencadenaron hayan desaparecido. Existen numerosas causas que provocan este tipo de dolor, siendo muchas de ellas enfermedades para las que hoy por hoy no existe una cura conocida. Es común incluso que la causa del dolor crónico sea desconocida, que no se pueda asociar a ninguna enfermedad subyacente. Esto, unido a su elevada prevalencia, lleva a la necesidad de estudiar diversos tratamientos mediante los cuales mejorar la calidad de vida de las personas afectadas mediante el alivio de los síntomas. En concreto en esta revisión sistemática nos centraremos en el dolor crónico provocado por la fibromialgia, la esclerosis múltiple, la migraña y el dolor neuropático.

El uso de la estimulación transcraneal de corriente directa (tDCS) en el tratamiento del dolor crónico: una revisión sistemática

La fibromialgia es una enfermedad con una prevalencia entre el 2% y el 5% de la población adulta (Villamar et al., 2013) que causa dolor musculoesquelético difuso crónico cuya etiología es todavía desconocida. La evidencia sugiere que se produce por una alteración en el procesamiento sensorial y nociceptivo en el sistema nervioso central (SNC), posiblemente debido a una plasticidad desadaptativa en los circuitos neurales relacionados con el dolor.

La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria progresiva y crónica del sistema nervioso central. Aunque la esclerosis múltiple se consideraba una enfermedad no dolorosa, recientemente esta concepción ha cambiado, conociéndose actualmente que el dolor en pacientes de esta enfermedad tiene una prevalencia de entre un 29% y un 86% (Mori et al., 2010). El dolor neuropático relacionado con la esclerosis múltiple es comúnmente tratado farmacológicamente usando antiepilépticos como la carbamazepina, pero esta vía de tratamiento no resulta satisfactoria en el alivio del dolor.

La migraña es un tipo de dolor de cabeza que aparece junto con síntomas como náuseas, vómitos o sensibilidad a la luz o al sonido. Existen dos tipos de migraña, la migraña con aura y la migraña sin aura. Se denomina aura al conjunto de síntomas neurológicos que aparecen comúnmente precediendo a la migraña, y que pueden considerarse como una advertencia de que va a producirse un ataque de migraña. Los síntomas que incluye el aura pueden ser visuales (visión borrosa, visión de túnel, dolor ocular), así como náuseas, dificultad para concentrarse, debilidad, entumecimiento o bostezos exagerados.

Por último, se habla de dolor neuropático para referirse a aquél que tiene su causa en una enfermedad que afecta al sistema somatosensorial, o en un daño del mismo. Esto provoca que estímulos que normalmente no serían dolorosos (temperatura, tacto) se conviertan en dolorosos. Aparecen además sensaciones de frío o calor intensos, pinchazos o entumecimiento.

Sin entrar en detalles de las posibles diferentes causas del dolor crónico, cabe mencionar que los tratamientos farmacológicos más comunes están reflejados en la escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Puebla Díaz, 2005). En esta escala se clasifica el dolor en tres niveles: leve, moderado y grave, y se asigna un tipo de medicamento a cada uno de estos escalones. En el tratamiento del dolor leve se recomienda por lo tanto la utilización de analgésicos no opioideos como los AINE (antiinflamatorios no esteroideos); en el tratamiento

El uso de la estimulación transcraneal de corriente directa (tDCS) en el tratamiento del dolor crónico: una revisión sistemática

del dolor moderado se utilizan los denominados opiáceos débiles, tales como el tramadol, la codeína o la hidrocodona; y en el tratamiento del dolor grave se utilizan los opiáceos fuertes: morfina, fentanilo u oxycodona. En los últimos años ha proliferado además el uso de medicamentos antidepresivos, antiepilépticos y ansiolíticos como fármacos coadyuvantes en el tratamiento del dolor. Los principales problemas que presentan los tratamientos farmacológicos son la cantidad de medicamento que deba ser administrado a los pacientes para que estos sientan alivio y la habituación a la acción analgésica de los mismos, siendo además este alivio en muchas ocasiones insuficiente, así como el alto grado de dependencia que provocan los opiáceos, y la innumerable cantidad de efectos secundarios a los que se ven expuestos los pacientes. A menudo además el tratamiento del dolor crónico requiere de diversas medicaciones, por lo que las combinaciones de medicamentos aumentan las posibilidades de sufrir efectos secundarios o incompatibilidades entre fármacos. Por último, la larga duración de los síntomas hace que sea común el desarrollo de resistencia a los medicamentos usados como tratamiento. Las terapias mediante estimulación no invasiva surgen de la necesidad de investigar nuevos tratamientos que disminuyan el dolor sin efectos secundarios en el paciente.

Al hablar de tratamiento por estimulación no invasiva cabe mencionar la estimulación eléctrica transcutánea, la estimulación magnética transcraneal repetitiva o la estimulación por corriente directa transcraneal, proporcionando todas ellas un efecto analgésico al ser administradas utilizando los parámetros correctos. La estimulación magnética transcraneal repetitiva ha demostrado ser un tratamiento eficaz del dolor (Lefaucheur et al., 2008; O'Connell et al., 2010; Knijnenik et al., 2016), mientras que la estimulación transcraneal por corriente directa (transcraneal direct current stimulation o tDCS) constituye todavía un tratamiento novedoso cuyos beneficios están siendo investigados en diversos estudios. Por ello, esta revisión sistemática trata de reunir toda la literatura publicada en lo referente al tratamiento del dolor crónico con estimulación transcraneal por corriente directa, siendo el objetivo del estudio determinar si se trata de una alternativa eficaz frente a otros métodos de neuromodulación o a tratamientos farmacológicos, y contrastar sus ventajas y desventajas en relación a los mismos. Concretamente, en este trabajo nos centramos en ensayos que estudian su eficacia sobre el dolor causado por la fibromialgia, la migraña, la esclerosis múltiple y el dolor neuropático.

El funcionamiento de la estimulación transcraneal por corriente directa se basa en la aplicación de dos electrodos sobre la superficie de la piel, funcionando uno de ellos como

El uso de la estimulación transcraneal de corriente directa (tDCS) en el tratamiento del dolor crónico: una revisión sistemática

cátodo y otro como ánodo. La corriente directa aplicada en los ensayos clínicos puede tener una intensidad de entre 0,5mA y 3mA, y es necesaria una duración mínima de 5 minutos para que la estimulación tenga efectos biológicos. La corriente directa aplicada fluye de ánodo a cátodo y conlleva cambios en la excitabilidad cortical (aumentándola o disminuyéndola) dependientes de su dirección e intensidad. La corriente anódica (electrodo positivo) provoca excitación de la actividad neuronal en la corteza cerebral sobre la que está colocado, mientras que la corriente catódica (electrodo negativo) provoca inhibición de la actividad neuronal en la corteza cerebral sobre la que está situado. Su eficacia como tratamiento analgésico ha sido estudiada actuando sobre áreas cerebrales como el córtex motor primario, el córtex visual primario o el córtex prefrontal dorsolateral.

En la actualidad existe un buen número de ensayos clínicos en los que se trata de probar la eficacia de la estimulación transcraneal por corriente directa en el tratamiento del dolor crónico. Por lo tanto, esta revisión sistemática busca encontrar evidencias en la literatura existente de que este tipo de estimulación no invasiva puede ser una alternativa eficaz en el tratamiento del dolor crónico.

Método

1. Criterios de inclusión

Para su inclusión en esta revisión sistemática se seleccionaron estudios en lengua inglesa, de los cuales se tuviera acceso al documento completo y cuya temática fuera la investigación de los efectos del tratamiento mediante tDCS en pacientes con historia de dolor crónico debido a diversas enfermedades. Se incluyeron solo ensayos clínicos, escogiendo aquellos donde se realiza una comparación de la percepción del dolor de los pacientes antes y después del tratamiento con tDCS, es decir, aquellos que establecen una línea base previa al tratamiento y realizan un seguimiento después del fin de éste. De este modo es posible comparar los resultados de las variables estudiadas antes y después de la aplicación de la tDCS, pudiendo comprobar si el tratamiento ha sido eficaz o no.

Los ensayos debían cumplir el enfoque PICOS en cuanto al diseño del estudio, enfoque que nos ayuda a obtener información precisa y relevante de los ensayos a incluir en la revisión sistemática de forma estructurada. Su nombre se debe a las iniciales de population (P), intervention (I), comparator (C), outcomes (O) y study design (S). Así, este enfoque nos ayuda a definir las características del grupo de participantes en el estudio y de la intervención que se realiza, así como la forma de administrar el tratamiento placebo al grupo control, las variables resultado que serán tenidas en cuenta y el diseño del estudio. Siguiendo por lo tanto las directrices del enfoque PICOS, se establece que los participantes en los estudios deberán sufrir de dolor crónico neuropático o debido a enfermedades tales como la fibromialgia, la migraña o la esclerosis múltiple, y no se establecerán diferencias por edad o sexo. En cuanto a la intervención, los ensayos deberán estudiar los posibles beneficios de la tDCS tanto anódica como catódica para el tratamiento del dolor crónico, estudiando los mismos sobre dos grupos, uno al que le será administrada la tDCS como tratamiento activo, y otro al que se le administrará tratamiento placebo. De este modo, el grupo control deberá tener las mismas características que el grupo en tratamiento activo: los participantes deben haber sido aleatorizados de forma

ciega entre ambos grupos para evitar sesgos tanto en los propios participantes como en los evaluadores. Las variables resultado principales deberán ser escalas estandarizadas tales como la VAS (visual analogue scales) o la NRS (numeric rating scales), en las que se pueda recoger y evaluar la percepción de dolor de los participantes. En resumen, y para terminar con los datos que nos permite identificar el enfoque PICOS, los estudios incluidos en la revisión sistemática deberán ser ensayos clínicos aleatorizados de forma ciega, donde los datos se puedan comparar entre un grupo de tratamiento activo y un grupo control. Este último punto corresponde a la última parte del enfoque PICOS, el diseño de los estudios (study design).

2. Fuentes de información

Los estudios fueron seleccionados a través de la búsqueda en la base de datos PubMed. PubMed es un motor de búsqueda que reúne el acceso a más de 27 millones de publicaciones de MEDLINE, revistas científicas y libros de acceso en línea. Los estudios seleccionados tras la búsqueda en PubMed fueron artículos en inglés y español, sin límite temporal. La búsqueda fue llevada a cabo entre el 9 y el 20 de marzo de 2017.

3. Búsqueda

Para realizar la búsqueda de ensayos en PubMed se utilizaron las siguientes palabras clave: tDCS, fibromyalgia, non-invasive stimulation, neuromodulation, rTMS, chronic pain, migraine, chronic pain treatment, stroke, low back pain, multiple sclerosis, neuropathic pain, randomized controlled trials. Los comandos de búsqueda fueron los siguientes:

1. Fibromyalgia
3. tDCS
5. Non-invasive stimulation
7. Tdcs or neuromodulation or rTMS or non-invasive stimulation
8. Chronic pain or fibromyalgia or migraine
11. Chronic pain treatment
12. Stroke or low back pain or multiple sclerosis
13. Neuropathic pain
14. Randomized controlled trials

Tras la búsqueda en PubMed los resultados fueron exportados al gestor de referencias Mendeley, que facilitó la eliminación de duplicados, y de éste se exportaron al software Rayyan

Raquel Pérez González

que facilita el proceso de revisión sistemática. Se encontraron un total de 203 artículos, entre los cuales se resolvieron 6 duplicados. Tras la lectura de los resúmenes, se seleccionaron un total de 31 estudios cumplían los criterios de inclusión. Se excluyeron 172 artículos que incluían ensayos realizados en animales o ensayos de caso único, así como aquellos que o bien hacían restricciones de sexo entre sus participantes o bien no los elegían y distribuían de forma aleatoria. Asimismo, se descartaron los artículos que no trataban sobre tDCS, habiendo obtenido muchos resultados sobre distintos tratamientos mediante neuroestimulación, tanto invasivos como no invasivos y combinaciones de los mismos.

4. Proceso de recolección de datos

Para la extracción de datos se procedió a la lectura de los resúmenes de los estudios obtenidos tras la búsqueda en PubMed por parte de un solo investigador. Al no ser posible la investigación paralela por parte de dos investigadores, los resultados no pudieron ser contrastados.

5. Datos

Los datos se extrajeron siguiendo el enfoque PICOS, es decir, se elaboró una tabla de evidencias con información sobre la población participante en el ensayo y sus características, el tipo de intervención que se realizó (si se trataba a los pacientes con estimulación transcraneal con corriente directa anódica o catódica, la duración del periodo de establecimiento de línea base en la percepción de dolor, y la duración del seguimiento tras el tratamiento), las características del grupo control, los resultados evaluados en el ensayo, y el diseño del estudio. Se comprobó además que la evaluación de la percepción del dolor de los pacientes tanto antes como después del tratamiento hubiera sido realizada a través de una medida estandarizada, como son el VAS (visual analogue scales) o el NRS (numeric rating scales).

Los 9 artículos incluidos en esta revisión sistemática son ensayos clínicos en los que se utilizó la estimulación por corriente transcraneal directa (anódica o catódica) para intentar lograr una reducción en los niveles de dolor de los participantes, que se trataba de dolor crónico resistente a los medicamentos debido a diferentes enfermedades (fibromialgia, migraña, esclerosis múltiple o dolor crónico neuropático).

6. Riesgo de sesgo en los estudios individuales

Se analizará cada estudio y sus resultados con la ayuda de la herramienta para la evaluación del riesgo de sesgo de Cochrane. Esta herramienta es la recomendada por el Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones, y la información para su utilización se puede encontrar en su octavo capítulo “Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos”. Dicha herramienta nos permite evaluar los riesgos de sesgo de generación de la secuencia, ocultación de la asignación, cegamiento, datos de resultados incompletos, notificación selectiva de los resultados y otros sesgos. El Manual Cochrane ha sido elaborado por numerosos colaboradores, y aporta recomendaciones para ayudar a realizar la síntesis de los ensayos clínicos aleatorizados. Su mayor fuente de apoyo es la Colaboración Cochrane, una organización internacional que prepara, mantiene y promueve el acceso a revisiones sistemáticas que ayuden a tomar decisiones sanitarias bien fundamentadas.

La evaluación del riesgo de sesgo es necesaria para asegurar que los resultados de la revisión sistemática responden correctamente a la pregunta que condujo a la investigación, es decir, que la revisión posee validez interna. El Manual Cochrane describe el sesgo como un error sistemático en los resultados o inferencias de la revisión sistemática, y explica que se habla de riesgo de sesgo y no de sesgo ya que los resultados de los estudios pueden no estar sesgados a pesar de que existan defectos en el método.

La herramienta para la evaluación del riesgo de sesgo de Cochrane se vale de una evaluación basada en dominios. Así, evalúa el riesgo de sesgo de selección, que incluye la generación de la secuencia y el ocultamiento de la asignación; el riesgo de sesgo de realización, que incluye el cegamiento de los participantes y del personal; el riesgo de sesgo de detección, que incluye el cegamiento de los evaluadores del resultado; el riesgo de sesgo de desgaste, que incluye la compleción de los datos de resultado; y el riesgo de sesgo de notificación, que incluye la notificación selectiva de los resultados. El riesgo de sesgo en los diferentes dominios anteriormente mencionados se evaluará con ayuda del Manual Cochrane, asignando a cada uno de ellos, según los criterios a continuación descritos, la etiqueta de bajo riesgo, alto riesgo o riesgo poco claro.

En cuanto a la generación aleatoria de la secuencia, se produce por una generación inadecuada de la secuencia de aleatorización. Por lo tanto, el riesgo se considerará bajo cuando

los investigadores hayan llevado a cabo el proceso de generación de la secuencia mediante un componente aleatorio (un generador de números aleatorios por ordenador, el lanzamiento de una moneda, un sorteo de tarjetas...). Por el contrario, el riesgo será considerado alto cuando el proceso de generación de la secuencia haya sido llevado a cabo mediante un componente no aleatorio (secuencia generada mediante la fecha de ingreso, la fecha de nacimiento, asignación según la disponibilidad de la intervención, etc.).

La ocultación de la asignación puede verse sesgada por la ocultación inadecuada de las asignaciones. En este caso, se considerará que existe un riesgo bajo de sesgo cuando los participantes y sus reclutadores son ciegos a la asignación gracias a la utilización de uno de los siguientes métodos: asignación central, envases del fármaco numerados de forma secuencial, todos ellos con la misma apariencia, o sobres cerrados numerados de forma secuencial. El riesgo será considerado alto en aquellos casos en los que los investigadores o los participantes puedan prever la asignación. Serían ejemplos de riesgo de esta circunstancia que se utilizara un esquema de asignación al azar abierto, sobres de asignación sin protección, alternancia, rotación, fecha de nacimiento o número de historia clínica.

En el caso del cegamiento de los participantes y del personal, podría producirse sesgo debido a que los participantes y el personal supieran cuáles son las intervenciones asignadas a cada participante. Así, el riesgo será considerado bajo cuando se asegure el cegamiento de los participantes y del personal del estudio, o bien cuando los revisores consideren que, aunque no se haya realizado ningún cegamiento, no es probable que el resultado esté influido a causa de esto. Por el contrario, el riesgo será considerado alto cuando no se ha realizado cegamiento y los revisores consideren que es probable que los resultados estén influidos por este hecho, o a pesar de haber intentado llevar a cabo el cegamiento de participantes y personal, éste puede haberse visto comprometido.

En cuanto al cegamiento de los evaluadores de los resultados, el sesgo se produciría si los evaluadores tuvieran conocimiento de cuál es la intervención asignada a cada participante. En este caso, los criterios para considerar el riesgo de sesgo bajo o alto son los mismos que en el punto anterior, “cegamiento de los participantes y del personal”.

El uso de la estimulación transcraneal de corriente directa (tDCS) en el tratamiento del dolor crónico: una revisión sistemática

En el caso de los datos de resultado incompletos, se produciría un sesgo de desgaste en función de la cantidad de datos de resultado incompletos, su naturaleza o su manejo. Se considerará que existe un riesgo bajo para este punto cuando no existan datos de resultado ausentes, no es probable que la causa de que falten datos de resultado se relacione con el resultado verdadero, los datos de resultado que falten se equilibren respecto a los números entre los grupos de intervención, en los datos de resultado dicotómicos la proporción de resultados faltantes comparados con el riesgo de evento observado no sea suficiente para tener una repercusión importante en la estimación del efecto de la intervención, en los datos de resultado continuos, el posible tamaño del efecto entre los resultados faltantes no es suficiente para que tenga repercusión sobre el tamaño del efecto observado. Por último, el riesgo será considerado bajo si los datos faltantes han sido imputados de forma adecuada. Por el contrario, el riesgo será considerado alto cuando sea probable que las razones de que los datos falten estén relacionadas con el resultado verdadero, cuando en el caso de resultados dicotómicos la proporción de resultados faltantes comparados con el riesgo de evento observado es suficiente para inducir un sesgo clínicamente relevante en la estimación del efecto de la intervención, cuando para datos de resultado continuos el posible tamaño del efecto entre los resultados faltantes es suficiente para inducir un sesgo relevante en el tamaño del efecto deseado o cuando la imputación de datos ha sido inapropiada.

En el caso de la notificación selectiva de los resultados, el sesgo es causado por una notificación selectiva incompleta. Así, se considerará que el riesgo es bajo cuando el protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados del estudio fueron descritos de forma preespecificada, o a pesar de que el protocolo no esté disponible, está claro que las publicaciones incluyen todos los resultados esparcidos, incluidos los preespecificados. Sin embargo, el riesgo será considerado alto en caso de que no se describan todos los resultados primarios del estudio preespecificados, uno o más de los resultados primarios fueran descritos con mediciones, métodos de análisis o subgrupos de datos que no se preespecificaron, uno o más de los resultados primarios no se preespecificaron, uno o más de los resultados preespecificados de interés para la revisión se describa de forma incompleta o la publicación del estudio no incluyó resultados para uno resultado clave que era de esperar que se describiera en esta clase de estudios.

El uso de la estimulación transcraneal de corriente directa (tDCS) en el tratamiento del dolor crónico: una revisión sistemática

Para finalizar, en el apartado “otros sesgos” se incluyen sesgos debidos a problemas no tratados en los puntos anteriores, y se evaluará con riesgo bajo si el estudio parece estar libre de otras fuentes de sesgo. Por el contrario, el riesgo de otros sesgos se considerará alto cuando exista una fuente potencial de sesgo relacionada con el diseño específico utilizado en el estudio, exista un desequilibrio inicial extremo, se haya señalado la presencia de fraude o exista algún otro problema.

Para todos los apartados anteriores, se considerará que existe “riesgo poco claro” cuando no haya información suficiente para evaluar dicho apartado, o el estudio no haya abordado ese punto.

7. Resumen de variables resultado

La principal medida de resultados fue la reducción de la percepción de dolor de los pacientes, medida mediante VAS o NRS. La escala VAS o Escala Visual Analógica fue ideada por Scott Huskinson en 1976, y se trata de la medida para la evaluación del dolor más frecuentemente utilizada. Consiste en una línea de 10 centímetros que puede ser presentada tanto en vertical como en horizontal, y presenta indicaciones solamente en sus dos extremos, marcando uno de ellos “no dolor” y el opuesto “el peor dolor imaginable”. Así, los pacientes no disponen de ningún número o palabra descriptiva a lo largo de la línea, siendo libres de indicar la intensidad de su sensación de dolor sin necesidad de describirlo de forma específica. Tanto la validez como la fiabilidad de este método han sido demostradas en numerosos estudios.

La NRS o Escala Numérica fue ideada por Downie en 1978, y se trata también de una de las formas de evaluación de la intensidad del dolor más frecuentemente utilizadas. Mediante esta escala el dolor es medido solo en función de su intensidad, siendo tratado como un concepto unidimensional. En la Escala Numérica el paciente debe asignar al dolor un valor numérico entre dos puntos extremos, siendo el 0 ningún dolor y el 10 el peor dolor imaginable.

En los estudios además se reflejan medidas de resultados secundarias tales como la forma corta del cuestionario de McGill, el Basic Personality Inventory, Fibromyalgia Impact Questionnaire, Forma corta del 36 Health Survey, Patient Global Assessment o Clinical Global

Impresión. Estas medidas de resultados no son tenidas en cuenta en esta revisión sistemática ya que no se utilizan en todos los estudios por igual.

8. Método de análisis planeado

Dado el carácter narrativo de esta revisión sistemática, no se plantea la realización de un análisis adicional como el meta-análisis.

9. Riesgo de sesgo a través del estudio

La presente revisión sistemática fue llevada a cabo en su totalidad por un solo investigador, siendo lo más aconsejable que este tipo de estudios se realicen entre dos investigadores independientes y ciegos entre ellos, de manera que el riesgo de sesgo sea lo menor posible.

Resultados

1. Selección de estudios

Una vez se clasificaron los estudios y se seleccionaron 31 se procedió a la búsqueda del texto completo para su revisión. De los 31 artículos previamente seleccionados, se obtuvo acceso a 27 textos completos. De los cuatro restantes, tres no fueron accesibles, y el cuarto fue descartado por no encontrarse en lengua inglesa. Así pues, se realizó la lectura de 27 artículos, tras la cual se decidió incluir un total de 9 en esta revisión sistemática. Se descartaron 18 artículos por diversos motivos, a saber: que además de tratamiento mediante tDCS incluían tratamiento con estimulación invasiva; que implicaban la autoadministración del tratamiento por parte de los participantes, de modo que el método de administración no podría ser comparado entre unos casos y otros; o que combinaban el tratamiento mediante tDCS con otros tratamientos (por ejemplo, estimulación eléctrica periférica), ya que al tratarse de tratamientos combinados la acción del tratamiento mediante tDCS no es clara. Se excluyeron además los ensayos realizados con rTMS, seleccionando únicamente el tratamiento mediante tDCS. Por último, se descartaron artículos que a pesar de tratar únicamente sobre el tratamiento mediante tDCS, no aportaban los datos necesarios para su estudio e inclusión en esta revisión sistemática.

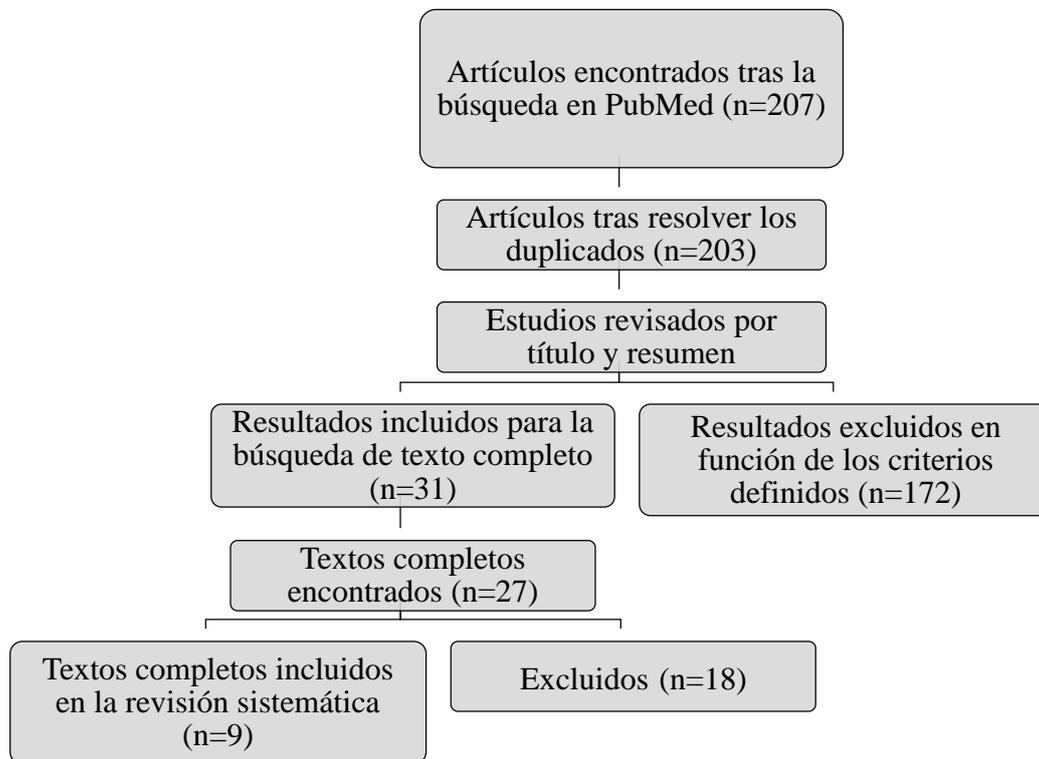


Fig. 1. Diagrama de flujo. Representación de la búsqueda y selección de estudios.

2. Características del estudio

Los nueve estudios incluidos en esta revisión sistemática son ensayos clínicos aleatorizados publicados en lengua inglesa.

A randomized, sham-controlled, proof of principle study of tDCS for the treatment of pain in fibromyalgia. Fregni et al. 2006.

Este ensayo clínico incluyó a 32 participantes, todas ellas mujeres, cuya media de edad era de 53.4 años y habían sido diagnosticadas de fibromialgia. Se llevó a cabo un tratamiento de estimulación transcraneal por corriente directa anódica sobre el córtex motor primario (M1) o el córtex prefrontal dorsolateral (CPF DL). Para esto se aleatorizó a las 32 participantes en tres grupos: el primero de ellos, de 11 participantes recibió tDCS activa sobre el córtex motor primario; el segundo de los grupos constó de otras 11 participantes que recibieron tDCS activa sobre el córtex prefrontal dorsolateral; y a las 10 restantes se les administró tDCS placebo. El

El uso de la estimulación transcraneal de corriente directa (tDCS) en el tratamiento del dolor crónico: una revisión sistemática

tratamiento en cada sesión fue de 20 minutos, y fue administrado durante cinco días consecutivos. La línea base había sido establecida en las dos semanas previas al comienzo del tratamiento, y tras la finalización del mismo se llevó a cabo un seguimiento que se extendió durante 21 días más. La intensidad del dolor de las participantes fue evaluada mediante la escala visual analógica (VAS).

Anodal transcranial current direct stimulation of the motor cortex ameliorates chronic pain and reduces short intracortical inhibition. Antal et al. 2010.

El ensayo incluyó a 21 participantes, los cuales habían sido pacientes del departamento de neuropsicología clínica de Göttingen, Alemania, y padecían dolor crónico a causa de neuralgia trigeminal, dolor tras un ataque cerebrovascular, dolor de espalda o fibromialgia. Los participantes recibieron tratamiento de estimulación transcraneal por corriente directa anódica durante cinco días consecutivos: 5 de ellos recibieron tratamiento activo de tDCS anódica, 4 recibieron solo tratamiento mediante tDCS placebo y los 12 restantes recibieron un tratamiento tanto de tDCS activa como de tDCS placebo. El establecimiento de la línea base previa al tratamiento se realizó mediante un seguimiento las cuatro semanas anteriores al comienzo de éste, a través de registros subjetivos del dolor del paciente mediante la escala visual analógica (VAS). Una vez finalizado el periodo el tratamiento se llevó a cabo un seguimiento que se prolongó durante cuatro semanas más. La medida principal de resultados fue la escala visual analógica (VAS).

Effects of anodal transcranial direct current stimulation on chronic neuropathic pain in patients with Multiple Sclerosis. Mori et al. 2010.

Este ensayo clínico incluyó a 19 participantes de edades comprendidas entre los 23 y los 68 años de edad que habían sido diagnosticados de esclerosis múltiple y padecían dolor neuropático crónico resistente a la medicación. Los participantes debían referir una puntuación mínima de 40mm en la escala visual analógica (VAS) durante el periodo de establecimiento de línea base para poder ser incluidos en el estudio. Los participantes se repartieron de forma aleatoria en dos grupos, uno de 10 personas que recibieron tratamiento de estimulación transcraneal por corriente directa anódica activa, y otro de 9 pacientes que recibieron tDCS placebo. La duración de las sesiones fue de 20 minutos y se realizaron durante 5 días consecutivos. Tras la finalización del tiempo de tratamiento se llevó a cabo un seguimiento que

El uso de la estimulación transcraneal de corriente directa (tDCS) en el tratamiento del dolor crónico: una revisión sistemática

se extendió durante 3 semanas más, y durante el cual se realizó una vez por semana una evaluación del dolor mediante la escala visual analógica (VAS).

Cathodal transcranial direct current stimulation of the visual cortex in the prophylactic treatment of migraine. Antal et al. 2011.

Este ensayo clínico incluyó a 26 participantes de entre 20 y 53 años, y el tratamiento fue llevado a cabo en Göttingen, Alemania. Los participantes en el estudio habían sido diagnosticados de migraña con aura, migraña sin aura o migraña crónica. Recibieron el tratamiento de estimulación transcraneal por corriente directa catódica a lo largo de 6 semanas, en sesiones de 15 minutos de duración 3 días a la semana. Durante las primeras tres semanas todos los participantes recibieron solo tratamiento placebo, y durante las últimas tres semanas los participantes fueron divididos en dos grupos de manera ciega, de modo que trece de ellos recibieron tratamiento de estimulación transcraneal por corriente directa catódica y los trece restantes, tratamiento de tDCS placebo. Previamente al comienzo del ensayo se realizó el establecimiento de línea base mediante autoregistros que los pacientes llevaron a cabo durante las 8 semanas previas al tratamiento. Se midieron la frecuencia, la intensidad y la duración de los ataques de migraña. Tras la finalización del tratamiento se realizó un seguimiento de otras 8 semanas de duración.

Transcranial current direct stimulation induced analgesia and electrical fields in pain-related neural networks in chronic migraine. Dasilva et al. 2012.

Este ensayo clínico incluyó a 13 participantes de entre 18 y 60 años que habían sido diagnosticados de migraña crónica. El tratamiento consistió en la aplicación de estimulación transcraneal por corriente directa anódica sobre el córtex motor en días alternos durante 4 semanas (excluyendo los fines de semana), en sesiones de una duración de 20 minutos. Los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos: uno de ellos recibió tDCS activa e incluyó a 8 de los participantes, y el otro recibió tDCS placebo e incluyó a los 5 restantes. Se estableció la línea base durante la semana previa al comienzo del tratamiento, y el seguimiento tras éste fue de 4 meses de duración. La escala visual analógica (VAS) fue utilizada para registrar la intensidad de sensación de dolor de los participantes.

El uso de la estimulación transcraneal de corriente directa (tDCS) en el tratamiento del dolor crónico: una revisión sistemática

Focal modulation of the primary motor cortex in fibromyalgia using 4x1 – ring High Definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS): immediate and delayed analgesic effects of cathodal an anodal simulation. Villamar et al. 2013.

Este ensayo clínico incluyó a 18 participantes de edades comprendidas entre los 18 y los 64 años de edad que habían sido diagnosticados de fibromialgia. Los participantes recibieron tratamiento de estimulación transcraneal por corriente directa anódica, catódica o placebo. El diseño del estudio consistió en una primera sesión donde se administró el 2010 American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for FM, se obtuvo el consentimiento informado de los participantes y se llevó a cabo la evaluación de línea base. En las tres siguientes visitas se administró el tratamiento de tDCS anódica, catódica o placebo, en sesiones de 20 minutos de duración. En la quinta y última sesión se realizó la evaluación final. La evaluación del dolor en este ensayo clínico se llevó a cabo mediante la escala numérica (NRS).

Transcranial current direct stimulation to lessen neuropathic pain after spinal cord injury: a mechanistic PET study. Yoon et al. 2013.

Este ensayo clínico incluyó a 16 participantes de una media de edad de 44 aquejados de dolor neuropático crónico tras una lesión de la médula espinal. El tratamiento administrado fue la aplicación dos veces al día de estimulación transcraneal por corriente directa anódica sobre el córtex motor primario (M1) durante 10 días en sesiones de 20 minutos cada una. Tanto el día anterior al comienzo del tratamiento como el día posterior a la finalización de éste se realizó una tomografía por emisión de positrones (PET) para evaluar posibles anomalías en el cerebro y para obtener información anatómica. Los pacientes fueron repartidos de forma no aleatoria en dos grupos; uno de ellos recibió tDCS activa y en él fueron incluidos 10 participantes, mientras que en el grupo que recibió tratamiento de tDCS placebo fueron incluidos 6 participantes. Para evaluar la intensidad de la sensación de dolor de los participantes se utilizó la escala visual analógica (VAS).

Transcranial current direct stimulation as a treatment for patients with fibromyalgia: a randomized controlled trial. Fagerlund et al. 2015.

Este ensayo clínico incluyó a 48 participantes (45 de ellos mujeres) con una media de edad de 49 años que habían sido diagnosticados de fibromialgia. El tratamiento consistió en la aplicación de estimulación transcraneal por corriente directa anódica sobre el córtex motor

El uso de la estimulación transcraneal de corriente directa (tDCS) en el tratamiento del dolor crónico: una revisión sistemática

primario (M1) en sesiones de 20 minutos de duración a lo largo de 5 días consecutivos. La línea base fue establecida durante el mes previo al comienzo del tratamiento, y una vez terminado el tratamiento se realizó un seguimiento que se prolongó un mes más. Los participantes fueron repartidos de forma aleatoria y ciega, formándose así dos grupos de 24 personas. Uno de estos grupos recibió tDCS activa mientras que al otro se le administró tDCS placebo. Para medir los niveles de dolor de los participantes se les enviaba un mensaje de texto tres veces al día con varias preguntas que debían responder utilizando la escala numérica (NRS).

Prefrontal transcranial direct current stimulation decreases pain in patients with Multiple Sclerosis. Ayache et al. 2016.

El ensayo incluyó a 16 participantes de entre 18 y 70 años de edad que habían sido diagnosticados de esclerosis múltiple y padecían dolor crónico neuropático. El tratamiento llevado a cabo fue de estimulación transcraneal por corriente directa anódica sobre el córtex prefrontal dorsolateral izquierdo. La intervención se realizó en dos bloques de tratamiento separados uno del otro por 3 semanas, consistiendo cada uno en 3 días consecutivos de tDCS anódica activa o placebo. Así, se administró el tratamiento durante 3 días consecutivos, se realizó un descanso de 3 semanas, y pasado este tiempo se administró el tratamiento durante 3 días consecutivos más. Los participantes fueron repartidos de forma aleatoria y ciega tanto para los evaluadores como para los propios participantes. La única persona que estuvo al tanto de si el tratamiento era activo o placebo fue el facultativo encargado de la correcta administración del mismo. La escala de medida de la evolución del dolor fue la escala visual analógica (VAS).

3. Riesgo de sesgo en los estudios estudios

	Generación aleatoria de secuencia	Ocultación de asignación	Cegamiento de participantes y personal	Cegamiento de evaluadores de resultados	Datos de resultado incompletos	Notificación selectiva de resultados	Otros sesgos
<i>Fregni et al. (2006)</i>	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo poco claro	Riesgo poco claro	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo
<i>Antal et al. (2010)</i>	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo
<i>Mori et al. (2010)</i>	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo poco claro	Riesgo poco claro	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo
<i>Antal et al. (2011)</i>	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo alto	Riesgo bajo
<i>Dasilva et al. (2012)</i>	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo poco claro	Riesgo poco claro	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo
<i>Villamar et al. (2013)</i>	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo
<i>Yoon et al. (2013)</i>	Riesgo alto	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo
<i>Fagerlund et al. (2015)</i>	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo
<i>Ayache et al. (2016)</i>	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo	Riesgo bajo

Fig. 2. Riesgo de sesgo en los estudios. El riesgo en cada uno de los dominios se evalúa como bajo, alto o poco claro. Los criterios para la asignación de cada uno de estos valores están descritos en el punto "Riesgo de sesgo a través del estudio" del apartado "Métodos".

4. Resultado de estudios individuales

	<i>Tipo de dolor</i>	<i>Participantes y estimulación</i>	<i>Posición del electrodo</i>	<i>Duración del tratamiento</i>	<i>V. resultado principal</i>	<i>Resultados</i>
<i>Fregni et al. (2006)</i>	Fibromialgia	32 participantes, todas mujeres. Estimulación activa: 22/32	M1 o CPFDL	5 sesiones en días consecutivos	VAS	r.s. de la intensidad del dolor influida por el tiempo ($p<0,0001$) y el grupo ($p=0,007$)
<i>Antal et al. (2010)</i>	Diversas enfermedades	21 participantes Estimulación activa: 17/21	M1	5 sesiones en días consecutivos	VAS	r.s. de la intensidad del dolor ($P<0,03$)
<i>Mori et al. (2010)</i>	Esclerosis múltiple	19 participantes Estimulación activa: 10/19	M1	5 sesiones en días consecutivos	VAS	r.s. de la intensidad del dolor ($p<0,001$)
<i>Antal et al. (2011)</i>	Migraña	26 participantes, 23 de los cuales eran mujeres Estimulación activa: 13/26	V1	Sesiones 3 días a la semana durante 6 semanas	Frecuencia de los ataques de migraña, días relacionados con la migraña, duración de la migraña e intensidad del dolor	r.s. de la intensidad del dolor ($p=0,02$) Resultados no significativos en frecuencia de los ataques de migraña, días relacionados con la migraña y la duración de migraña
<i>Dasilva et al. (2012)</i>	Migraña	13 participantes Estimulación activa: 8/13	M1	Sesiones en días alternos durante 4 semanas	VAS	r.s. de la intensidad del dolor ($p=0,02$)
<i>Villamar et al. (2013)</i>	Fibromialgia	18 participantes Estimulación activa: N/A	M1	3 sesiones	NRS	r.s. del dolor tras ambos tratamientos (anódica $p=0,031$ y catódica $p=0,001$)
<i>Yoon et al. (2013)</i>	Dolor crónico neuropático	16 participantes Estimulación activa: 10/16	M1	10 días	VAS	r.s. de la intensidad del dolor ($p=0,016$)
<i>Fagerlund et al. (2015)</i>	Fibromialgia	48 participantes, 45 mujeres Estimulación activa: 24/48	M1	5 sesiones en días consecutivos	NRS	r.s. de la intensidad del dolor ($p=0,012$)
<i>Ayache et al. (2016)</i>	Esclerosis múltiple	16 participantes Estimulación activa: 8/16	CPFDL	3 sesiones en días consecutivos y otras 3 sesiones en días consecutivos tres semanas después	Escala Visual Analógica (VAS)	r.s. de la intensidad del dolor ($p=0,024$)

Fig. 3. Resultado de estudios individuales. No se hicieron diferencias por sexo ni edad, por lo que solo se reflejan en la tabla los casos específicos en los que una variable resulta diferenciadora. (r.s.: reducción significativa).

5. Síntesis de resultados

Los 9 ensayos clínicos incluidos en esta revisión sistemática fueron realizados en centros de investigación de diferentes países europeos y americanos, y dan información sobre un total de 209 pacientes de edades comprendidas entre los 18 y los 70 años de edad. Todos los estudios proporcionan datos sobre las variaciones en la intensidad del dolor y otros síntomas relacionados con el dolor crónico. De los 209 participantes en los estudios, 166 (79,4%) fueron mujeres y 43 fueron hombres (20,6%).

Las localizaciones empleadas para la colocación de los electrodos fueron el córtex motor primario (M1), el córtex visual primario (V1) o el córtex prefrontal dorsolateral (CPFDL). Al analizar los resultados de los 9 estudios se comprobó que la aplicación de tDCS anódica o catódica sobre estas localizaciones conllevó una reducción significativa de la intensidad del dolor respecto a la línea base previamente establecida. Se observó, además, gracias a los seguimientos realizados, que este alivio de la sensación de dolor de los pacientes se prolongó en el tiempo tras la finalización del tratamiento mediante tDCS. La duración de dicho seguimiento varió de unos estudios a otros, siendo el más corto de 21 días y el más largo de 120 días.

La variable resultado principal común a los 9 estudios fue la intensidad del dolor. Algunos estudios además consideraron variables resultado secundarias como la depresión, medida mediante el Inventario de Depresión de Beck (BDI); la calidad de vida; la ansiedad, medida mediante la Escala Visual Numérica (VNS) o en conjunto con la depresión mediante el HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale); el funcionamiento cognitivo, evaluando concretamente la atención mediante la prueba ANT (Attention Network Test); y la percepción de los pacientes de su mejoría tras el tratamiento a través del PGIC (Patient Global Impression of Change). Sin embargo, para el análisis de los resultados solo se tuvieron en cuenta aquellos datos relacionados con la variación de la intensidad del dolor, ya que las variables resultado secundarias variaban de unos estudios a otros de manera que no eran comparables.

Discusión

Los resultados de los ensayos clínicos incluidos en esta revisión sistemática prueban que el tratamiento mediante estimulación transcraneal por corriente directa anódica o catódica sobre el córtex motor primario (M1), el córtex visual primario (V1) y el córtex prefrontal dorsolateral (CPFDL) resulta eficaz en el alivio del dolor crónico de distintas etiologías.

El método más utilizado para la aplicación de este tipo de estimulación en los estudios incluidos en esta revisión sistemática ha sido la colocación de los electrodos en la zona seleccionada (a saber, córtex motor primario, córtex visual primario o córtex prefrontal dorsolateral), y la utilización de una intensidad de 2mA en sesiones de 20 minutos. La duración del tratamiento varía de unos estudios a otros, habiendo sido lo más común que la estimulación se repita durante 5 días consecutivos. Los estudios de Antal et al. (2010 y 2011) sobre estimulación anódica para el tratamiento del dolor crónico de diferentes tipos y estimulación catódica para el tratamiento del dolor en migrañas recurrieron a estimulaciones de 1mA en lugar de 2mA. Esta variación en las intensidades se debe a que al aplicar 1mA es posible lograr un mejor cegamiento, ya que como informaron Furubayashi et al. (2008), una corriente de 3mA de intensidad ya es considerada dolorosa. Éste es el motivo por el que cuanto menor sea la intensidad de la corriente aplicada, más efectivo será el cegamiento. Es necesario por lo tanto seguir investigando en este ámbito para hallar los mejores parámetros para la aplicación de la tDCS logrando un equilibrio entre la obtención de los efectos buscados y el cegamiento de los participantes de los ensayos clínicos.

En cuanto a la decisión entre el uso de tDCS anódica o catódica, en el estudio realizado por Villamar et al. (2013) se encontró que este alivio del dolor es independiente de la polaridad usada en la estimulación, dado que tanto la estimulación anódica como la estimulación catódica condujeron a mejoras significativas de la sensación de dolor de los participantes. Aun así, estos datos deben ser tratados cuidadosamente, ya que los efectos del uso de la estimulación catódica

El uso de la estimulación transcraneal de corriente directa (tDCS) en el tratamiento del dolor crónico: una revisión sistemática

del córtex motor primario (M1) para la mejoría de la sensación de dolor no han sido estudiados de forma tan extensa como los de la estimulación anódica. Así, en el caso de la estimulación transcraneal por corriente directa anódica, sí se puede afirmar con mayor seguridad que sus efectos en el alivio del dolor crónico son significativos. Es aconsejable por lo tanto que se continúe investigando en qué difieren el tratamiento mediante tDCS anódica y tDCS catódica y cuáles son sus mecanismos de acción, para así poder apoyar la decisión de usar una u otra para diferentes fines en datos consistentes.

Debido a que el mecanismo de acción de la estimulación transcraneal por corriente directa no está todavía del todo claro, Dasilva et al. (2012) en su estudio sobre el tratamiento mediante tDCS para el alivio del dolor crónico por migraña, postulan la posibilidad de que el alivio del dolor mediante tDCS no solo sea producido por la aplicación de la estimulación directamente sobre los córtex sobre los que se sitúan los electrodos, sino que se deba a una estimulación indirecta de otras áreas como el núcleo ventral posteromedial del tálamo, que participa en el procesamiento de la sensación de dolor. Por esto, sería adecuada la utilización de técnicas de neuroimagen durante el tratamiento para estudiar los posibles cambios que se produzcan a nivel neuronal y que desencadenen en el alivio de la sensación de dolor. En próximos ensayos sería necesario además que se realizara el estudio de periodos más amplios de seguimiento, de modo que se pudieran estudiar los límites de la duración en el tiempo de los efectos de la tDCS, así como estudiar nuevos parámetros de aplicación de la misma.

La reducción del dolor observada en los participantes de los 9 estudios incluidos en esta revisión sistemática varió entre un 13,6% y un 63,17% respecto a la línea base, siendo lo más común encontrar reducciones en torno al 60%. Fagerlund et al. (2005) hallaron la reducción de los niveles de dolor más baja de entre los estudios recogidos en esta revisión sistemática, a pesar de haber usado un protocolo de estimulación similar al de Fregni et al. (2006), donde la reducción del dolor tras el tratamiento fue de un 59% respecto a la línea base previamente establecida, un porcentaje mucho más acorde al del resto de estudios. Al tratarse de grupos de participantes tan heterogéneos, las características individuales de cada uno de ellos podrían haber afectado a los resultados, provocando así las diferencias en los resultados de estudios con protocolos similares. En este sentido, Datta et al. (2012) obtuvieron evidencias que sugieren que las diferencias en la anatomía cerebral entre unos individuos y otros puede afectar la distribución de los campos eléctricos en el cerebro, por lo que aplicar la misma estimulación a

El uso de la estimulación transcraneal de corriente directa (tDCS) en el tratamiento del dolor crónico: una revisión sistemática

todas las personas participantes en un estudio podría no ser el procedimiento más eficaz. Lo más adecuado sería acompañar el tratamiento de estudios de neuroimagen previos de cada participante para poder observar estas diferencias y comprobar hasta qué punto pueden interferir en los resultados.

Una de las características que hacen de la estimulación transcraneal por corriente directa una alternativa de tratamiento a tener en cuenta para el alivio del dolor crónico es su seguridad y los pocos efectos secundarios que ha demostrado provocar. En los estudios revisados los efectos secundarios fueron leves, tales como dolores de cabeza o picor y enrojecimiento en la zona de colocación de los electrodos. Sin embargo, cabe mencionar que los efectos secundarios a menudo aparecieron tanto en el grupo de estimulación activa como en el grupo control, y que hoy por hoy se desconoce la duración de dichos efectos secundarios. Del mismo modo que sería de gran importancia conocer el alcance de los efectos secundarios más inmediatos de la tDCS, se recomendaría que en futuras investigaciones con periodos de tratamiento y de seguimiento mayores se observara la posible aparición de efectos secundarios a largo plazo o a causa de una mayor duración de la estimulación.

El tratamiento de estimulación transcraneal por corriente directa ha demostrado así ser eficaz, sobre todo en el caso de la corriente anódica, aunque es necesaria todavía una investigación mucho más extensa para comprobar su seguridad en caso de prolongar el tratamiento, pues sus efectos, si bien pueden mantenerse en el tiempo durante varias semanas tras la finalización del tratamiento, acaban desapareciendo. En este sentido se encuentran datos de estudios con estimulación epidural, por Herregodts et al. (1995) o Ebel et al. (1996), cuyos resultados muestran reducciones de hasta un 70% en la intensidad del dolor prolongadas en el tiempo durante varios meses. Por lo tanto, es necesario seguir trabajando en el campo de la estimulación no invasiva, concretamente de la tDCS, para averiguar si los resultados pueden llegar a ser equiparables a los obtenidos mediante técnicas de estimulación invasiva.

Por último, cabe mencionar que todos los estudios encontrados tras la búsqueda para esta revisión sistemática se centran en la evaluación de la intensidad del dolor y sus variaciones tras la aplicación del tratamiento mediante tDCS. Solo algunos de ellos tienen en cuenta otras variables resultado como la calidad de vida de los participantes, la depresión o variables cognitivas como la atención. Debido al gran potencial que se ha observado que posee este

tratamiento, y a los datos positivos que arrojan los ensayos que estudian estas variables, considero que éstas deberían ser siempre evaluadas, de manera que se pueda constatar a través de datos reales y no solo de hipótesis el alcance del tratamiento mediante tDCS. Se lograría así una evaluación mucho más completa del tratamiento en su totalidad, pudiendo sopesarlo en términos de ventajas y desventajas para valorar su aplicación.

Limitaciones

Las limitaciones en la elaboración de esta revisión sistemática radican en la realización de la misma por parte de un solo investigador, que imposibilita la contrastación de los resultados. Por este motivo, esta revisión sistemática puede presentar riesgo de sesgo, debido a la gran cantidad de estudios valorados y a su heterogeneidad en cuanto a tipos de enfermedad y tratamiento. Todo esto, además, se une a la presencia de riesgo de sesgo alto en alguno de los estudios.

Además, el estudio de los datos para su síntesis y presentación en la discusión de esta revisión sistemática cuenta con el problema de que todas las medidas utilizadas para la evaluación de las variables resultado fueron escalas de clasificación subjetivas a cumplimentar por los participantes. Esto puede haber llevado a que los resultados de los estudios estén sesgados en función de la percepción del dolor de cada paciente, hecho que conllevaría sesgos en los resultados expuestos en esta revisión sistemática.

Conclusiones

El objetivo de esta revisión sistemática era comprobar si en la literatura existente hay pruebas suficientes de que la estimulación transcraneal por corriente directa (tDCS) es una técnica alternativa eficaz para el tratamiento del dolor crónico.

Así, se ha comprobado que la aplicación de tDCS anódica o catódica sobre el córtex motor primario (M1), el córtex visual primario (V1) o el córtex prefrontal dorsolateral (CPFDL), con una intensidad de 1mA o 2mA en sesiones de 20 minutos durante varios días consecutivos (normalmente 5) lleva a reducciones significativas del dolor (hasta un 63% de alivio del dolor tras el tratamiento con respecto a la línea base).

Referencias bibliográficas

- Antal, A., Kriener, N., Lang, N., Boros, K., & Paulus, W. (2011). Cathodal transcranial direct current stimulation of the visual cortex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia: An International Journal of Headache*, 31(7), 820–828.
- Antal, A., Terney, D., Kuhn, S., & Paulus, W. (2010). Anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex ameliorates chronic pain and reduces short intracortical inhibition. *Journal of Pain and Symptom Management*, 39(5), 890–903.
- Ayache, S. S., Palm, U., Chalah, M. A., Al-Ani, T., Brignol, A., Abdellaoui, M., ... Lefaucheur, J.-P. (2016). Prefrontal tDCS Decreases Pain in Patients with Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neuroscience*, 10, 147.
- Been, G., Ngo, T. T., Miller, S. M., & Fitzgerald, P. B. (2007). The use of tDCS and CVS as methods of non-invasive brain stimulation. *Brain Research Reviews*, 56(2), 346–361.
- Boggio, P. S., Amancio, E. J., Correa, C. F., Cecilio, S., Valasek, C., Bajwa, Z., ... Fregni, F. (2009). Transcranial DC stimulation coupled with TENS for the treatment of chronic pain: a preliminary study. *The Clinical Journal of Pain*, 25(8), 691–695.
- Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011] [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012. Disponible en <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>. Consultado por última vez el 22 de julio de 2017.
- Cruccu, G., Garcia-Larrea, L., Hansson, P., Keindl, M., Lefaucheur, J.-P., Paulus, W., ... Antal, N. (2016). EAN guidelines on central neurostimulation therapy in chronic pain conditions. *European Journal of Neurology*, 23(10), 1489–1499.

El uso de la estimulación transcraneal de corriente directa (tDCS) en el tratamiento del dolor crónico: una revisión sistemática

- Dasilva, A. F., Mendonca, M. E., Zaghi, S., Lopes, M., Dossantos, M. F., Spierings, E. L., ... Fregni, F. (2012). tDCS-induced analgesia and electrical fields in pain-related neural networks in chronic migraine. *Headache*, 52(8), 1283–1295.
- Datta, A., Truong, D., Minhas, P., Parra, L. C., & Bikson, M. (2012). Inter-Individual Variation during Transcranial Direct Current Stimulation and Normalization of Dose Using MRI-Derived Computational Models. *Frontiers in Psychiatry*, 3, 91.
- DosSantos, M. F., Ferreira, N., Toback, R. L., Carvalho, A. C., & DaSilva, A. F. (2016). Potential Mechanisms Supporting the Value of Motor Cortex Stimulation to Treat Chronic Pain Syndromes. *Frontiers in Neuroscience*, 10, 18.
- Ebel, H., Rust, D., Tronnier, V., Boker, D., & Kunze, S. (1996). Chronic precentral stimulation in trigeminal neuropathic pain. *Acta Neurochirurgica*, 138(11), 1300–1306.
- Fagerlund, A. J., Hansen, O. A., & Aslaksen, P. M. (2015). Transcranial direct current stimulation as a treatment for patients with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Pain*, 156(1), 62–71.
- Fregni, F., Freedman, S., & Pascual-Leone, A. (2007). Recent advances in the treatment of chronic pain with non-invasive brain stimulation techniques. *The Lancet. Neurology*, 6(2), 188–191.
- Fregni, F., Gimenes, R., Valle, A. C., Ferreira, M. J. L., Rocha, R. R., Natalle, L., ... Boggio, P. S. (2006). A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, 54(12), 3988–3998.
- Furubayashi T, Terao Y, Arai N, et al. Short and long duration transcranial direct current stimulation (tDCS) over the human hand motor area. *Exp Brain Res* 2008; 185:279–286.
- Herregodts, P., Stadnik, T., De Ridder, F., & D'Haens, J. (1995). Cortical stimulation for central neuropathic pain: 3-D surface MRI for easy determination of the motor cortex. *Acta Neurochirurgica. Supplement*, 64, 132–135.

El uso de la estimulación transcraneal de corriente directa (tDCS) en el tratamiento del dolor crónico: una revisión sistemática

- Knijnik, L. M., Dussan-Sarria, J. A., Rozisky, J. R., Torres, I. L. S., Brunoni, A. R., Fregni, F., & Caumo, W. (2016). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Fibromyalgia: Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Practice: The Official Journal of World Institute of Pain*, 16(3), 294–304.
- Lefaucheur, J.-P. (2013). Pain. *Handbook of Clinical Neurology*, 116, 423–440.
- Lefaucheur, J.-P., Jarry, G., Drouot, X., Menard-Lefaucheur, I., Keravel, Y., & Nguyen, J.-P. (2010). Motor cortex rTMS reduces acute pain provoked by laser stimulation in patients with chronic neuropathic pain. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 121(6), 895–901.
- Leo, R. J., & Latif, T. (2007). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in experimentally induced and chronic neuropathic pain: a review. *The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society*, 8(6), 453–459.
- Leon-Sarmiento, F. E., Granadillo, E., & Bayona, E. A. (2013). [Present and future of the transcranial magnetic stimulation]. *Investigacion clinica*, 54(1), 74–89.
- Luedtke, K., Rushton, A., Wright, C., Juergens, T. P., Mueller, G., & May, A. (2011). Effectiveness of anodal transcranial direct current stimulation in patients with chronic low back pain: design, method and protocol for a randomised controlled trial. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 12, 290.
- Mori, F., Codeca, C., Kusayanagi, H., Monteleone, F., Buttari, F., Fiore, S., ... Centonze, D. (2010). Effects of anodal transcranial direct current stimulation on chronic neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society*, 11(5), 436–442.
- O'Brien, A. T., Amorim, R., Rushmore, R. J., Eden, U., Afifi, L., Dipietro, L., ... Valero-Cabre, A. (2016). Motor Cortex Neurostimulation Technologies for Chronic Post-stroke Pain: Implications of Tissue Damage on Stimulation Currents. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10, 545.

El uso de la estimulación transcraneal de corriente directa (tDCS) en el tratamiento del dolor crónico: una revisión sistemática

- O'Neill, F., Sacco, P., & Nurmiikko, T. (2015). Evaluation of a home-based transcranial direct current stimulation (tDCS) treatment device for chronic pain: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*, *16*, 186.
- Plow, E. B., Pascual-Leone, A., & Machado, A. (2012). Brain stimulation in the treatment of chronic neuropathic and non-cancerous pain. *The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society*, *13*(5), 411–424.
- Puebla Díaz, F. (2005). Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S.: Dolor iatrogénico. *Oncología (Barcelona)*, *28*(3), 33-37. Recuperado en 22 de julio de 2017, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-48352005000300006&lng=es&tlng=es.
- Rokyta, R., & Fricova, J. (2012). Neurostimulation methods in the treatment of chronic pain. *Physiological Research*, *61 Suppl 2*, S23-31.
- Rostami, R., Badran, B. W., Kazemi, R., Habibnezhad, M., & George, M. S. (2015). Long-lasting analgesic effect of transcranial direct current stimulation in treatment of chronic endometriosis pain. *The Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, *41*(12), 1998–2001.
- Russo, J. F., & Sheth, S. A. (2015). Deep brain stimulation of the dorsal anterior cingulate cortex for the treatment of chronic neuropathic pain. *Neurosurgical Focus*, *38*(6), E11–E11.
- Schabrun, S. M., Jones, E., Elgueta Cancino, E. L., & Hodges, P. W. (2014). Targeting chronic recurrent low back pain from the top-down and the bottom-up: a combined transcranial direct current stimulation and peripheral electrical stimulation intervention. *Brain Stimulation*, *7*(3), 451–459.
- Vigano, A., D'Elia, T. S., Sava, S. L., Auve, M., De Pasqua, V., Colosimo, A., ... Magis, D. (2013). Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) of the visual cortex: a proof-of-concept study based on interictal electrophysiological abnormalities in migraine. *The Journal of Headache and Pain*, *14*, 23.

El uso de la estimulación transcraneal de corriente directa (tDCS) en el tratamiento del dolor crónico: una revisión sistemática

- Villamar, M. F., Wivatvongvana, P., Patumanond, J., Bikson, M., Truong, D. Q., Datta, A., & Fregni, F. (2013). Focal modulation of the primary motor cortex in fibromyalgia using 4x1-ring high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS): immediate and delayed analgesic effects of cathodal and anodal stimulation. *The Journal of Pain: Official Journal of the American Pain Society*, 14(4), 371–383.
- Yoon, E. J., Kim, Y. K., Kim, H.-R., Kim, S. E., Lee, Y., & Shin, H. I. (2014). Transcranial direct current stimulation to lessen neuropathic pain after spinal cord injury: a mechanistic PET study. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 28(3), 250–259.