



# UNIVERSIDAD DE ALMERÍA

Master en Ciencias del Sistema Nervioso

## **Trabajo Fin de Master**

**Aplicación, utilidad y efectos a largo plazo de la tDCS sobre el dolor y la fatiga en pacientes con Esclerosis Múltiple. Una revisión sistemática**

**Convocatoria junio 2020-2021**

**Autora: Ana Jose Manuel Sánchez**

**Tutora: M.<sup>a</sup> del Pilar Flores Cubos**

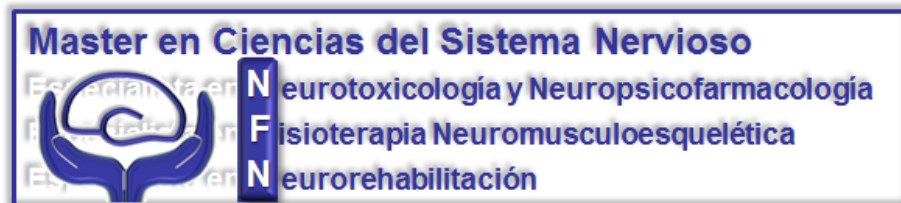
**Cotutora: Ana Sánchez-Kuhn**

Ana Jose Manuel Sánchez

**Aplicación, utilidad y efectos a largo plazo de la tDCS sobre el dolor y la fatiga en pacientes con Esclerosis Múltiple. Una revisión sistemática**

**TRABAJO DE FIN DE MASTER**

**Dirigido por M<sup>a</sup> del Pilar Flores Cubos y Ana Sanchez-Kuhn**



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI



UNIVERSIDAD DE ALMERÍA

ALMERÍA

CURSO ACADÉMICO 2020-2021

### **AGRADECIMIENTOS:**

*En primer lugar, agradezco a mis tutoras, D<sup>a</sup>. María Pilar Flores y D<sup>a</sup> Ana Sánchez-Kuhn, su ayuda, transmisión de conocimientos y experiencia, que han hecho posible la elaboración del presente trabajo.*

*También quiero agradecer a mi familia, el apoyo que me ha mostrado, en especial a mis padres, que me han apoyado en todo y siempre han estado ahí cuando lo necesité, a mis hermanas y a Ángel, por su atención y apoyo incondicionales en este año tan difícil, en el que, a pesar de las dificultades, hemos salido adelante.*

## INDICE

<b>RESUMEN:</b> .....	<b>6</b>
<b>ABSTRACT:</b> .....	<b>8</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>10</b>
<b>2. OBJETIVO</b> .....	<b>14</b>
<b>3. MÉTODO</b> .....	<b>14</b>
Bases de datos.....	14
Descriptores .....	14
Criterios de inclusión y exclusión de artículos .....	14
Fórmulas de búsqueda .....	15
Evaluación de la calidad de los estudios.....	15
<b>4. RESULTADOS</b> .....	<b>16</b>
Características muestrales.....	24
Características del programa, objetivo y terapia .....	24
Protocolo de estudios cuya intervención se centró en la fatiga.....	24
Protocolo de estudios cuya intervención se centró en el dolor .....	28
Evaluación y resultados generales obtenidos .....	28
Resultados de estudios cuya intervención se centró en la fatiga.....	29
Resultados de estudios cuya intervención se centró en el dolor .....	32
Calidad metodológica de los estudios incluidos .....	32
<b>5. DISCUSIÓN</b> .....	<b>34</b>
<b>6. LIMITACIONES Y PROSPECTIVA</b> .....	<b>37</b>
<b>7. CONCLUSIONES</b> .....	<b>37</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>38</b>

## INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

**Figura 1.** Diagrama de flujo. Esquema resumen de las etapas seguidas para la obtención de los artículos

**Tabla 1.** Descripción de las estrategias de búsqueda desarrollada en cada base de datos, con el número de resultados y artículos seleccionados

**Tabla 2.** Tabla resumen de los estudios incluidos en el estudio

**Tabla 3.** Escala de PEDro de valoración de la calidad de los artículos incluidos.

**Tabla 4.** Escala de SCED de valoración de la calidad en estudios de caso.

## **RESUMEN:**

### **Introducción:**

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica autoinmune, inflamatoria y degenerativa, del sistema nervioso central (SNC), muy prevalente en España, ya que cerca de 80-180 personas por cada 100.000 habitantes lo sufren. Por ello, es considerada como una de las enfermedades neurológicas de origen no traumático, más común en personas jóvenes, sobre todo mujeres. Los síntomas de la enfermedad son altamente variados, pero la fatiga y el dolor son dos de los más frecuentes, y resistentes a tratamiento. En los últimos años, se ha desarrollado una nueva técnica de neuroestimulación no invasiva: estimulación transcraneal de corriente directa (tDCS) que ha mostrado importantes beneficios sobre la fatiga y el dolor en una variedad de trastornos incluyendo la EM.

### **Objetivo:**

El objetivo de este estudio fue evaluar el papel de la tDCS como potencial método de tratamiento para la fatiga y el dolor, en pacientes afectados por EM, analizar sus protocolos más efectivos y su posible efecto a largo plazo.

### **Método:**

La revisión bibliográfica fue realizada durante el primer trimestre del año 2021. Los artículos fueron seleccionados y recopilados a partir de diferentes bases de datos electrónicas: PubMed, Scopus, Web of Science y PsycInfo. Las palabras clave empleadas para la búsqueda fueron: "multiple sclerosis", "fatigue", "pain", "transcranial direct current stimulation", "tDCS", "repetitive transcranial direct current stimulation", "rtDCS", "neuromodulation", y "neurostimulation".

### **Resultados:**

Tras la búsqueda bibliográfica, 16 artículos cumplieron los criterios de inclusión y exclusión definidos para el estudio. Tras analizar los datos de las distintas fuentes, se encontraron mejoras clínicamente significativas en la mayoría de los estudios, respecto a la fatiga y el dolor. Además, se encontraron beneficios sobre variables secundarias como la calidad de vida, y sobre la ansiedad y depresión, aunque estos resultados no fueron igual de alentadores. En cuanto a los efectos a largo plazo, en la mayoría de los estudios se mantuvieron las mejoras en cuanto a la fatiga y al dolor.

**Conclusión:**

Tras el análisis pormenorizado de los datos, la aplicación de tDCS para la fatiga en EM resultó ser eficaz, aplicando el ánodo en la corteza prefrontal dorso lateral (CPDL). En cuanto al dolor, los resultados aportaron que, la aplicación del ánodo sobre el área motora primaria (M1), es el protocolo que consigue mejores resultados. En cuanto los beneficios obtenidos, para la fatiga y el dolor, a largo plazo, se han evidenciado estas mejoras, en la mayoría de los estudios. A pesar de los resultados obtenidos, la heterogeneidad y la escasez muestral, entre otras limitaciones, considerando la importancia y frecuencia de los síntomas estudiados en esta enfermedad, hacen necesario seguir investigando sobre el tema.

**Palabras clave:** Esclerosis múltiple, tDCS, fatiga, dolor.

## **ABSTRACT:**

### **Introduction:**

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune, inflammatory and degenerative disease of the central nervous system, very prevalent in Spain, about 80-180 cases per 100,000 habitants suffer from it. For this reason, it is considered one of the neurological diseases of non-traumatic origin, most common in young people, especially in women. Symptoms of the disease are highly varied, but fatigue and pain, which are studied in this review, are two of the most common. The symptoms of MS are highly varied, but fatigue and pain are also one of the most resistant to treatment. In recent years, a new non-invasive neurostimulation technique has been developed: transcranial direct current stimulation (tDCS) that has shown significant benefits on fatigue and pain in a variety of diseases including MS.

### **Objective:**

The objective of this study is to evaluate the role of tDCS as a treatment method for fatigue and pain, in patients affected by MS, its most effective protocols and its possible long-term effect.

### **Method:**

The bibliographic review was carried out during the first quarter of the year 2021. The articles were selected and compiled from different electronic databases: PubMed, Scopus, Web of Science and PsycInfo. The keywords used for the search were: "multiple sclerosis", "fatigue", "pain", "transcranial direct current stimulation", "tDCS", "repetitive transcranial direct current stimulation", "rtDCS", "neuromodulation", and "Neurostimulation".

### **Results:**

After the bibliographic search, we finally obtained 16 articles that met the inclusion and exclusion criteria, defined for the study. After analyzing the data from the different sources, clinically significant improvements have been obtained in most of the studies, with respect to fatigue and pain. Regarding quality of life, improvements were also obtained, however, regarding anxiety and depression, the results were not as encouraging. Regarding long term effects, the improvements in fatigue and pain were maintained in most of the studies.



**Conclusions:**

After detailed analysis of the data, the application of tDCS for fatigue has shown to be effective, applying the anode over the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC). Regarding pain, the results show that the application of the anode in primary motor cortex (M1) showed the best results. The improvements obtained for pain and fatigue, in the long term, have shown the maintenance of these improvements in most studies. Despite the results obtained, the heterogeneity of the samples, the small sample included, among other limitations, considering the importance and frequency of the symptoms studied in this disease, it would be necessary to continue researching on the subject.

**Keywords:** Multiple sclerosis, tDCS, fatigue, pain

## 1. INTRODUCCIÓN

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad crónica autoinmune, inflamatoria y degenerativa del Sistema Nervioso Central (SNC). Es uno de los trastornos neurológicos discapacitantes, de tipo no traumático, más común en personas jóvenes (Pérez-Carmona y cols., 2019). Estudios recientes indican que la frecuencia de la enfermedad ha aumentado en las últimas décadas, confirmando que en España la prevalencia es media-alta. Los datos determinan un número de 80-180 casos por 100.000 habitantes, y ello ha ocurrido a expensas de una mayor frecuencia de la enfermedad en mujeres (Pérez-Carmona y cols., 2019).

La edad de aparición de la enfermedad se produce, generalmente entre los 20-40 años. Para el desarrollo de la enfermedad, es importante tener en cuenta no solo la genética o la predisposición del individuo, sino también, las condiciones ambientales (Guadarrama-Ortiz y cols., 2014). Se piensa que es necesaria la aparición de un factor ambiental, que probablemente esté presente antes de los 15-16 años, en forma de infección leve o inaparente junto con un sustrato genético de susceptibilidad (Carretero-Ares y cols., 2001). La interacción de estas condiciones ambientales tales como: la latitud, siendo alta en zonas de latitudes alejadas del ecuador, el clima, la exposición solar, niveles de vitamina D (sobre todo en individuos jóvenes y adolescentes) (Álvarez-Lafuente y cols., 2019) y la edad de exposición a ciertos virus como el Epstein Barr y la varicela zoster pueden ser responsables de su aparición. Por otro lado, estudios genéticos están poniendo en evidencia la asociación de ciertos alelos con riesgo de desarrollar la enfermedad, así como ciertos antígenos de histocompatibilidad DRB1 (HLA-DRB1) (Guadarrama-Ortiz y cols., 2014).

El cuadro patológico es muy variado. Se caracteriza por ser principalmente un cuadro neurológico consistente en: inflamación crónica, desmielinización, estrés oxidativo, degeneración y gliosis (Hauser y cols., 2020 y Filippi y cols., 2020) que consecuentemente produce una serie de déficit en función de la magnitud, severidad y áreas afectadas.

Existen cinco formas de presentación y evolución de la EM: A) forma recurrente recidivante (RR): (83-90% de los casos) Se trata de episodios o brotes de disfunción neurológica más o menos reversibles, que se repiten a lo largo del tiempo y van dejando secuelas que pueden ser igualmente, más o menos reversibles; B) forma secundaria progresiva (PS): algunos autores piensan que aproximadamente el 50% de

las formas RR, tras 10 años de evolución del cuadro patológico, evolucionan presentando mayor frecuencia de secuelas y brotes; C) forma primaria progresiva (PP): sólo un 10% de los pacientes presentan esta forma que se inicia con brotes invalidantes que no responden a tratamiento; D) forma progresiva recurrente (PR): consiste en exacerbaciones ocasionales tras un curso progresivo; E) forma benigna (FB): es la forma de EM que permite al paciente preservar su capacidad funcional, 10-15 años después del diagnóstico de la enfermedad. En algunos casos puede convertirse en PS (Carretero-Ares y cols., 2001).

Los síntomas de manera general pueden abarcar múltiples sistemas: parestesias, neuritis óptica, hiperreflexia, diplopía, vértigo, parálisis de Bell, signo de L'hermitte, sensibilidad al calor, alteración cognitiva, fatiga y disfunción sexual entre otros (Hauser y cols., 2020). De entre todos estos síntomas, la fatiga quizás sea el más limitante y afecta hasta al 75% de los pacientes en algún momento de su vida. La fatiga se podría definir como una falta subjetiva de energía física y/o mental que puede interferir con el funcionamiento normal (Chalah y cols., 2016). Otro síntoma crónico e invalidante es el dolor, que afecta de manera muy importante en la calidad de vida de estos pacientes (Young y cols., 2020).

El diagnóstico se puede producir a través de múltiples vías: se requiere evidencia objetiva de inflamación y lesión del SNC. Además, es necesario recoger detalles adicionales de diseminación del proceso de la enfermedad en el espacio y el tiempo, como la aparición de síntomas y signos, frecuencia de brotes, a qué región del SNC afecta y su evolución en el tiempo. Los síntomas deben durar al menos 24 horas y deben ocurrir en episodios distintos separados por al menos 1 mes. Las pruebas utilizadas para respaldar los diagnósticos son la resonancia magnética (RMN) y el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) (Hauser y cols., 2020). A través de la RMN es posible observar signos de desmielinización en distintos niveles del SNC (hemisferios cerebrales, medula espinal, etc.). A través del estudio del LCR es posible detectarlas células mononucleares, que indican inflamación, y las bandas oligonucleares. También es posible realizar un estudio de potenciales evocados, que posibilita la detección de una posible disminución de la transmisión de información: auditiva, visual y sensitiva, compatibles con la enfermedad (Hauser y cols., 2020).

Las estrategias terapéuticas actuales a nivel farmacológico van encaminadas a la disminución de síntomas y signos durante los propios brotes de la enfermedad, tales como la fatiga, la discapacidad física y ciertos marcadores clínicos cuantificables por

medio de RMN, tales como la inflamación y degeneración. Los principios activos de alta eficacia según una reciente revisión, son: Ocrelizumab, Ofatumuma, Natalizumab, Alemtuzuma y Mitoxantrone (Hauser y cols., 2020). Todos estos principios activos forman parte de las terapias que modifican el curso de la enfermedad mediante la supresión o modulación de la función inmunitaria (Hauser y cols., 2020). Se ha probado una amplia variedad de terapias para reducir la fatiga en la EM, pero ninguna ha sido eficaz de manera prolongada. La fatiga puede mejorar con la terapia modificadora de la enfermedad, pero no hay evidencia de un beneficio constante. (Charvet y cols., 2018). En cuanto al tratamiento farmacológico del dolor, este es llevado a cabo frecuentemente con antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Los principios activos más utilizados son: Naproxeno, Ibuprofeno, Diclofenaco y Paracetamol, para el dolor musculoesquelético. En cuanto al dolor neuropático, pueden utilizarse otros principios activos, como la Amitriptilina, Duloxetina, Gabapentina y Pregabalina (Arteaga-Noriega y cols., 2020)

Por otro lado, los tratamientos, como la fisioterapia, actividad física (Centone y cols., 2020) y terapia acuática (Amedoro y cols., 2020) pueden resultar efectivas para el tratamiento de la discapacidad física producida por esta enfermedad, sin producir efectos secundarios. La actividad física puede tener un efecto pro-mielinizador e inmunomodulador, que retrasa o detiene la discapacidad en estos pacientes (Centone y cols., 2020).

En los últimos años, ha emergido una nueva categoría terapéutica llamada estimulación eléctrica no invasiva, que ha mostrado grandes beneficios en trastornos motores, disminución del dolor, mejora de síntomas psiquiátricos y mejora de habilidades cognitivas (Centone y cols., 2020). En EM, la estimulación cerebral no invasiva ha mostrado ser una buena candidata para tratar la fatiga, el dolor, los síntomas urinarios, la función de las extremidades inferiores y la espasticidad, especialmente en combinación con rehabilitación física. (Centone y cols., 2020, Chalah y cols., 2016). La técnica de estimulación eléctrica no invasiva más utilizada es, la estimulación transcraneal de corriente directa (tDCS). Es una técnica sencilla, económica y no invasiva que puede inducir cambios sostenidos de excitabilidad en regiones corticales (Nitsche y cols., 2000, Priori y cols., 2003). Su interés radica fundamentalmente en su inocuidad y seguridad (Chalah y cols., 2020). Aunque se encuentran disponibles varias tecnologías de neuromodulación no invasivas (por ejemplo, estimulación magnética transcraneal, TMS), la tDCS tiene ventajas únicas en comparación con otros métodos de estimulación como su facilidad de uso, posibilidad

de hacer estimulación *sham* (Palm y cols; 2013) o control y mayor tolerabilidad (Bikson y cols; 2016)

La tDCS consiste en un sistema que contiene una batería de 9 voltios, del que emergen dos electrodos: el cátodo (polo negativo), y el ánodo (polo positivo). Los dos electrodos se colocan sobre el cuero cabelludo, concretamente en las regiones donde se encuentra la región que se va a estimular, siguiendo el Sistema Internacional de Electroencefalograma (EEG) 10-20 (Woods y cols., 2016). La corriente fluye entre ambos electrodos a una baja intensidad (máximo 2 mA) durante los minutos que perdura la sesión, generalmente 20 min (Nitsche y Paulus, 2000). Bajo el ánodo, normalmente, se da una despolarización de la membrana neuronal, produciendo de esta manera una excitabilidad en las neuronas, es decir, se da el primer paso para una mayor actividad. Bajo el cátodo, se realiza un proceso inverso al realizado en el ánodo, produciéndose una polarización que anticipa a una inhibición neuronal (Nitsche y Paulus, 2000). Estas modificaciones se han llegado a relacionar, con un cambio en los niveles del neurotransmisor GABA (Nitsche y cols., 2004), y se ha podido demostrar, que produce cambios en el nivel de hemoglobina oxigenada (HbO) (McKendrick y cols., 2015) y en la sustancia blanca (Sánchez-Kuhn y cols., 2019). En conclusión, la tDCS es una técnica que permite realizar modificaciones directamente sobre el funcionamiento del SNC, produciendo así una modulación fisiológica y visible a nivel conductual, a la vez que presenta leves o nulos efectos secundarios, tanto en población sana como en pacientes (Bikson y cols., 2016). Además, desde el campo de la neurorehabilitación, ha suscitado interés por sus posibles efectos a largo plazo. Se ha comprobado que la rtDCS (estimulación repetitiva con tDCS) produce beneficios que perduran en el tiempo, e incluso visibles a través de cambios en los niveles del factor neurotrófico del cerebro (BDNF), marcador de plasticidad neuronal. Estos resultados a largo plazo, fueron mostrados en diversos estudios incluidos, tales como Mortezaejad y cols., (2020), Tecchio y cols., (2014) y Mori y cols., (2010) entre otros.

Estudios iniciales han encontrado que la tDCS es efectiva para muchos usos diferentes en participantes sanos, así como en una variedad de condiciones clínicas (Charvet y cols., 2018). Sin embargo, aún es escasa y heterogénea la evidencia sobre los beneficios de tDCS sobre los síntomas principales y más resistentes a tratamiento tradicional de la EM: la fatiga y el dolor. Por ello, es relevante para su aplicabilidad clínica, realizar una revisión exhaustiva sobre los resultados publicados hasta la fecha, de sus efectos inmediatos, así como a largo plazo.

## **2. OBJETIVO**

El objetivo de la presente revisión es la valoración de la tDCS como método de tratamiento para la fatiga y el dolor, en pacientes afectados de EM, sus protocolos más efectivos y su posible efecto a largo plazo

## **3. MÉTODO**

En este apartado se realizará la descripción pormenorizada del protocolo de búsqueda para la obtención de los artículos incluidos en nuestro estudio, bases de datos consultadas, descriptores, criterios de inclusión/ exclusión y las fórmulas de búsqueda utilizadas en combinación con los operadores booleanos.

### **Bases de datos**

La búsqueda bibliográfica se realizó durante el primer trimestre del año 2021. Los artículos fueron seleccionados y recopilados a partir de diferentes bases de datos electrónicas: PubMed, Scopus, Web of Science y PsycInfo. Estas bases de datos se caracterizan por ser altamente relevantes a nivel científico.

### **Descriptores**

Los descriptores utilizados en la estrategia de búsqueda para obtener los artículos incluidos, en las distintas bases de datos consultadas, son los siguientes: “multiple sclerosis”, “fatigue”, “pain”, “transcranial direct current stimulation”, “tDCS”, “repetitive transcranial direct current stimulation”, “rtDCS”, “neuromodulation”, y “neurostimulation”. Usando “Y” entre términos y “OR” entre sinónimos

### **Criterios de inclusión y exclusión de artículos**

Los artículos incluidos cumplían una serie de requisitos: A) la población de estudio estará compuesta por individuos diagnosticados de esclerosis múltiple de entre 18 y 75 años (incluyendo todos los subtipos); B) el tratamiento se basa en la utilización de tDCS; C) presencia de grupo control o *sham*; D) estudios de caso; E) el idioma de los estudios será de inglés y español; F) el estudio proporciona una medida objetiva de la fatiga y el dolor.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: A) Revisiones sistemáticas, metaanálisis, capítulos de libro, tesis doctorales, trabajos de fin de estudios, protocolos clínicos y cartas al editor; B) estudios en los que no quede definido el contenido de

material y métodos y el protocolo de intervención; C) estudios que no incluyan el texto completo.

### Fórmulas de búsqueda

La búsqueda realizada en las bases de datos seleccionadas, se llevaron a cabo con determinadas palabras clave y operadores booleanos mostrados en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Descripción de las estrategias de búsqueda desarrollada en cada base de datos, con el número de resultados y artículos seleccionados.

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Resultados	Seleccionados
Pubmed	“multiple sclerosis” Y (“fatigue” OR “pain”) Y (“transcranial direct current stimulation” OR “tDCS” OR “repetitive transcranial direct current stimulation” OR “rtDCS” OR “neuromodulation” OR “neurostimulation”)	1530	15
Web of science	Ídem	157	20
PsycInfo	Ídem	1537	16
Scopus	Ídem	71	17

### Evaluación de la calidad de los estudios

En cuanto a la calidad de los estudios, esta fue medida con dos escalas, según el tipo de estudio. Por un lado, para los estudios experimentales, fue aplicada la escala PEDro. Esta escala se compone de 11 criterios, para analizar determinadas características que nos orientan sobre la calidad metodológica de los estudios. Para analizar la validez externa se aplicó el criterio 1, para analizar la validez interna, los criterios 2 a 9 y para facilitar la interpretación de los resultados los criterios 10 y 11. (Morton, 2009).

Por otro lado, al estudio de caso se aplicó la escala *Single case experimental desing scale* (SCED) (Tate y cols., 2002). Es una escala específica para intervenciones en el área de la psicología. La SCED consta de 11 ítems, de los cuales 10 son utilizados para evaluar la calidad metodológica y la utilización de análisis estadístico. El otro ítem hace referencia a las especificaciones de la historia clínica.

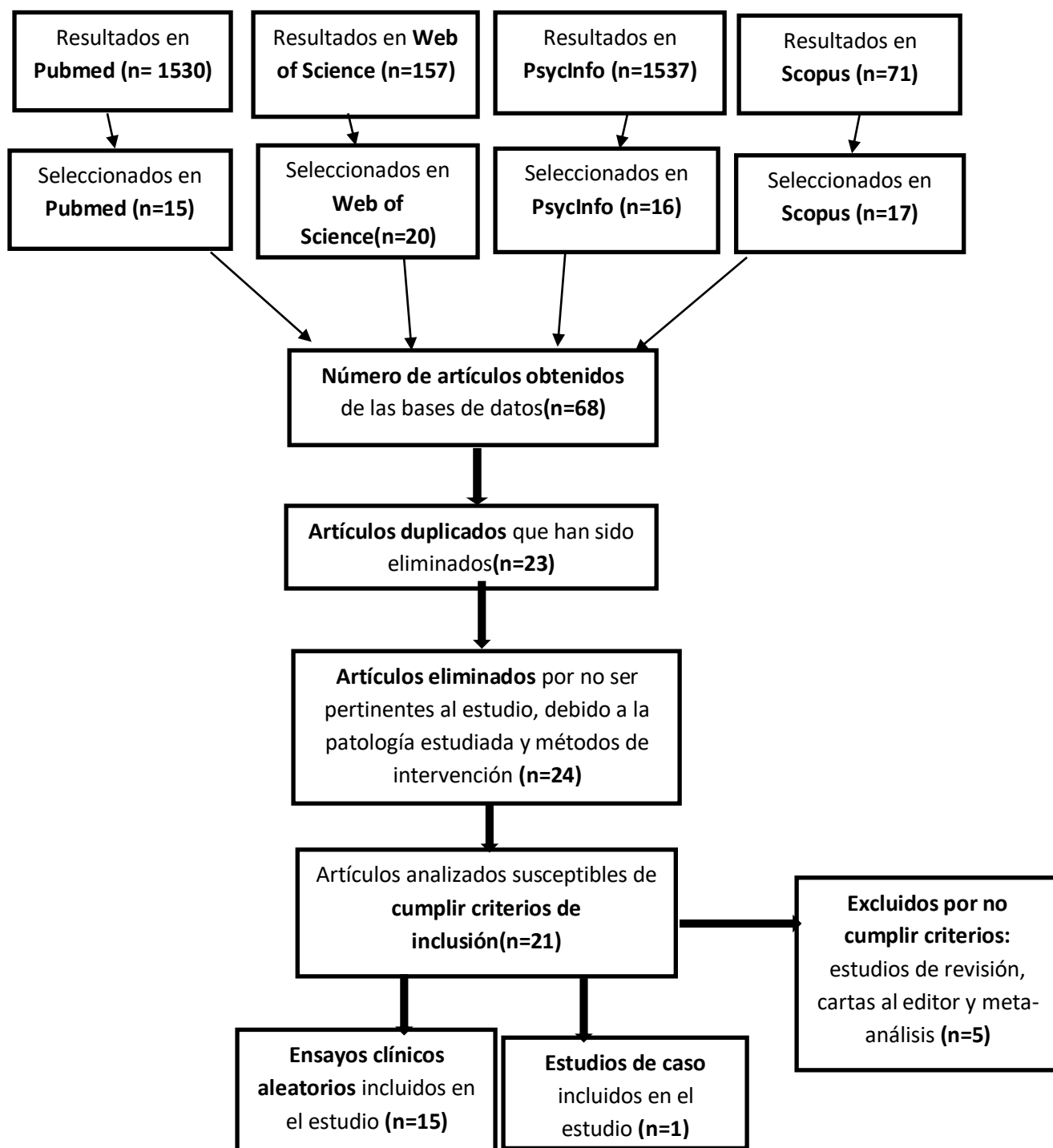
#### **4. RESULTADOS**

Tras la búsqueda realizada en las citadas cuatro bases de datos: Pubmed, Web of Science, PsycInfo y Scopus, sin filtro de fecha, obtuvimos 3.295 resultados (1.530 en pubmed, 157 en web ofscience, 1517 en PsycInfo y 71 en Scopus).

Gran parte de los resultados obtenidos fueron dispares y sin relación con el objetivo de nuestro estudio. A continuación, se seleccionaron los artículos relacionados con el objetivo del trabajo que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión. Tras esta selección, obtuvimos únicamente 68 resultados, en donde eliminamos trabajos duplicados, (23 artículos), y artículos no pertinentes, dada la patología (ya que no trataban de EM), por la intervención (no incluían la tDCS como medio de intervención) o que no cumplían los criterios de inclusión y exclusión citados (24 artículos excluidos). Tras esta evaluación, se revisaron los 21 artículos restantes y se eliminaron 5 artículos adicionales ya que, eran cartas al editor, metaanálisis u otros estudios de revisión, tal y como refleja el flujograma (Figura 1). La base de datos más fructífera en cuanto a nivel de resultados relevantes recopilados fue Web of Science.



Figura 1. Diagrama de flujo. Esquema resumen de las etapas seguidas para la obtención de los artículos.



A continuación, se muestran en la Tabla 2, los resultados de los estudios científicos incluidos, organizados por síntomas estudiados y por cronología, de más a menos reciente publicación.

**Tabla 2.** Tabla resumen de los estudios incluidos en el estudio.

<b>FATIGA</b>						
<b>Autor/año</b>	<b>Sujetos</b>	<b>Protocolo de estimulación tDCS</b>	<b>Terapia complementaria</b>	<b>Mediciones/Escalas</b>	<b>Resultados</b>	<b>Seguimiento</b>
<b>Chalah y cols., (2020)</b>	11 pacientes (18-75 años) EM 11 intervención y <i>sham</i> 3 semanas de suspensión de tratamiento (72,7% M)	2 mA 20 min 5 SS Electrodos 5 x 7 cm A: CPDL dcha. C: CPDL izq.	Ninguna	Fatiga: Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) Ansiedad: Hospital Anxiety and Depression Scale (HYS)	↓ fatiga (MFIS) = la ansiedad y la depresión (HYS)	↓ fatiga hasta 1 semana después. ↓ la ansiedad y la depresión después 1 semana postratamiento.
<b>Morteza nejad y cols., (2020)</b>	39 pacientes (18 -50 años) EM 13 tDCS CPDL 13 tDCS en M1 13 <i>sham</i> . (76,9% M)	1,5 mA 20 min. 6SS Electrodos 5 x 7 cm. A: CPDL C: contralateral supraorbitaria A: M1 C: contralateral supraorbitaria	Ninguna	Fatiga: Fatigue Severity Scale (FSS) Calidad de vida: The Multiple Sclerosis Quality of Life questionnaire (MSQOL54)	↓ fatiga (FSS) ↑ calidad de vida en ambos grupos de intervención = grupo control. (MSQOL54)	El grupo CPDL ↓ fatiga en 4 semanas post-tratamiento El grupo CPDL ↑ calidad de vida en 4 semanas post-tratamiento El grupo M1 = postratamiento
<b>Costa y cols., (2019)</b>	Paciente 51 años EM (primaria progresiva). (H)	El protocolo I: Video juegos + <i>sham</i> tDCS. Protocolo II: Video juegos + tDCS activo. 2 mA 20 min	Entrenamiento con videojuegos 20 min 5 ss, tanto en el protocolo activo	Fatiga: Modified Fatigue Impact Scale (MIFS) Calidad de vida: Quality of life (QOL) Equilibrio: Test de	Protocolo 1y 2: ↓ fatiga (MIFS) ↑ calidad de vida (MIFS) Protocolo 2: ↑ nivel del equilibrio (test de	Protocolo 1: 14 días = Fatiga y Calidad de vida (MIFS) (QOL) Protocolo 2: ↓ fatiga

		5 SS Electrodo A: 5 x 5 cm /C: 5x 7 cm A: M1 C: la zona supra orbital contralateral	de tDCS, como en el protocolo <i>sham</i> tDCS	Romberg	Romberg)	↑calidad de vida (QOL) = equilibrio (test de Romberg)
<b>Salemi y cols., (2019)</b>	17 pacientes (35-55 años) EM (remitente recurrente). 9 intervención 8 <i>sham</i> . (70,5 % M)	1,5 mA 15 min. 10 SS Electrodos de 5 x 5 cm A: M1 C: frontal opuesto.	Ninguna.	Fatiga: Modified Fatigue Impact Scale (MIFS) Fatiga cognitiva: Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS) Calidad de vida: Multiple Sclerosis Quality of Life-54 (MSQoL-54)	↓fatiga (MFIS) = En fatiga cognitiva (BICAMS) = (MSQoL-54)	No persisten mejoras tras 30 días
<b>Fiene y cols., (2018)</b>	14 pacientes (25-65 años) EM () (14 remitente recurrente/1 progresiva) (50 % M)	1,5 mA 5 SS Electrodo A: 5 x 5 cm/C: 5 x 7 cm A: CPDL izq. C: Hombro derecho	Ninguna.	Estudio de P300 Fatigue Severity Scale(FSS) Modified Fatigue Impact Scale.	↓ fatiga cognitiva y el tiempo de reacción	Ninguno.
<b>Charvet y cols., (2018)</b>	66 pacientes EM (18-70 años) Estudio 1: 15intervención /20 <i>sham</i> Estudio 2: intervención	Estudio 1: 1,5mA 20 min 10 SS Electrodos: 5 x 5 cm A: CPDL izq. Estudio 2: 2 mA	Estudio 1: Juegos cognitivos 20 min. 10 SS	Fatiga: Visual analog fatigue ratings (VAS)/ The Fatigue Severity Scale (FSS) Calidad vida: The Patient-Reported Outcomes Measurement	Estudio 1: ↓ fatiga (VAS) (FSS) pero tan significativa como en el estudio 2. Estudio 2: ↓ fatiga	Ninguno

	17sham 14 (66% M)	20 SS 20 min Electrodos: 5 x 5 cm A: CPDL izq.		Information System (PROMIS) Depresión: Beck Depression Inventory– Fast Screen (BDI)		
<b>Cancelli y cols., (2017)</b>	10 pacientes (35-55 años) EM, intervención y sham, con periodo de suspensión de tratamiento entre ambos. (80% M)	1,5 mA 15 min 5 SS A: S1 bilateral C: occipital bilateral	Ninguna	Fatiga: Modified Fatigue Impact Scale (mFIS)	↓ fatiga (mFIS)	Ninguno
<b>Chalah y cols., (2016)</b>	10 pacientes (18-70 años), EM Intervención 1: CPDL Intervención 2: PCC Sham. (40% M)	2 mA 20 min 5 SS Intervención 1: A: CPDL izq. C: supraorbitaria contralateral Intervención 2: A: PCC. C: Oz	Ninguna	Fatiga: Fatigue severity scale (FFS)/ Modified Fatigue Impact Scale (mFIS)/ Visual analogic scale (VAS) Ansiedad: Hamilton's Anxiety y Depression Scale (HADS).	↓ fatiga (FFS) (mFIS)intervención 1 ↓depresión (HADS) en intervención 2.	Ninguno
<b>Ayache y cols., (2016)</b>	16 pacientes (18-70 años) EM Intervención y	2 mA 20 min 3 SS A: CPDL	Ninguna	Ansiedad: Hamilton's Anxiety y Depression Scale (HADS). Fatiga: Modified	= Fatiga (MFIS) y estado de ánimo (HADS) ↓ del dolor (BPI)	Ninguno

	<i>sham</i> , con periodo de suspensión de 3 semanas (81,2% M)	C: Supraorbitaria contralateral.		Fatigue Impact Scale (MFIS) Dolor: Brief pain inventory (BPI) / Escala analógica visual (VAS)	(VAS)	
<b>Hanken y cols., (2016)</b>	98 pacientes Estudio 1: 52 pacientes (19-44 años) sanos 18 intervención 1 17 intervención 2 17 <i>sham</i> estudio 2: 46 pacientes (35-60 años) EM (recurrente remitente y progresiva) (62,2 % M) 23 intervención 23 <i>sham</i>	1,5 mA 20 min Electrodos: 5 x 7 cm Estudio 1: 18 pacientes reciben: A: CPDL izq. Y 17 pacientes reciben: A: PCC dcha. C: frontal contralateral Estudio 2: 23 pacientes A: CPDL izq. C: frontal contralateral	Ninguna	Fatiga: Fatigue Severity Scale (FSS)/Escala visual analógica (VAS)/ Fatigue Scale for Motor y Cognitive Function (FSMC)	Estudio 1: La estimulación CPDL ↓ el tiempo de reacción en casos leves y moderados, no graves. ↓ Fatiga (FSS) Estudio 2: ↓ Fatiga (FSS)	Ninguno
<b>Tecchio y cols., (2015)</b>	21 pacientes (25-55 años) EM (recurrente remitente). Estudio con dos intervenciones y <i>sham</i> .	1,5 mA 15min 5 SS. Intervención 1: A: S1 C: Oz Intervención 2: A: SM1	Ninguna	Fatiga: Modified fatigue impact scale (mFIS) Potenciales motores y somatosensitivos evocados	↓ fatiga(mFIS) con tDCS en S1. = actividad motora manual con tDCS en SM1	Ninguno

	(71,4% M)	C: Mentón				
<b>Tecchio y cols., (2014)</b>	10 pacientes (35-55 años) EM (70% M)	1,5 mA 15 min 5 SS A: S1 de manera bilateral con electrodo personalizado	Ninguno	Fatiga: Modified fatigue impact scale (MFIS)	↓ fatiga en casos leves de discapacidad. (MFIS)	↓ fatiga (MFIS) dos meses postratamiento
<b>Ferrucci y cols., (2014)</b>	24 pacientes EM (23-70 años) con un periodo de suspensión de tratamiento de 1 mes entre intervención y sham (72% M)	1,5 mA 15 min 5 SS Electrodos de 5 x 7 cm A: M1 C: deltoides derecho contralateral.	Ninguna.	Fatiga: Fatigue Impact Scale (FIS) Depresión: Back Depression Inventory (BDI)	↓ fatiga (FIS) = nivel depresión (BDI)	Ninguno

#### DOLOR

Autor/año	Sujetos	Protocolo de estimulación tDCS	Terapia complementaria	Mediciones/Escalas	Resultados	Seguimiento
<b>Young y cols., (2020)</b>	30 pacientes (35-65 años) EM (80% M)	15 intervención 15 sham 5 SS Electrodos 5 x 7 cm A: M1 contralateral al dolor C: zona	Ninguna	Dolor: Neuropathic Pain Scale (NPS)/Short Form McGill Pain Questionnaire (SFMPQ)/ Escala analogía visual (EVA) Depresión: Depression Anxiety Stress Score	↓ dolor (EVA) = ansiedad, depresión y otras escalas de dolor	↓ dolor tras 2 semanas postratamiento

		supraorbitaria contralateral		(DASS) Calidad de vida: Multiple Sclerosis Quality of Life 54 (MSQOL54)		
<b>Ayache y cols., (2016)</b>	16 pacientes (18-70 años) EM Intervención y <i>sham</i> , con periodo de suspensión de 3 semanas (81,2% M)	2 mA 20 min 3 SS A: CPDL C: Supraorbitaria contralateral.	Ninguna	Ansiedad: Hamilton's Anxiety y Depression Scale (HADS). Fatiga: Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) Dolor: Brief pain inventory (BPI) / Escala analógica visual (VAS)	= Fatiga (MFIS) y estado de ánimo (HADS) ↓ del dolor (BPI) (VAS)	Ninguno
<b>Mori y cols., (2010)</b>	19 pacientes (18-72 años) EM (recurrente remitente). 10 intervención 9 <i>sham</i> . (57, 8 % M)	2mA 20 min 5 SS Electrodos de 5 x 7 cm A:M1 C: zona supraorbitaria contralateral	Ninguna	Depresión: Beck Depression Inventory (BDI) Dolor: McGill questionnaire (SF- MPQ)/ Visual analog scale (VAS) Calidad de vida: Multiple Sclerosis Quality of Life-54 scale (MSQoL-54)	↓ Dolor (SF-MPQ) (VAS) = Depresión ↑ Calidad de vida (MSQoL-54)	↓ Dolor (SF-MPQ) (VAS) = Depresión (BDI) ↑ calidad de vida (MSQoL-54) En 3 semanas de evaluación posterior

**Abreviaturas:** EM= Esclerosis múltiple; M= mujer; H= Hombre; CPDL=corteza prefrontal dorsolateral; SS= sesiones; PCC= corteza parietal posterior; A= ánodo; C= Cátodo; Oz=Área posterior occipital; SM1= Área somatosensitiva de la mano; S1= Área somatosensitiva; M1= Área motora primaria; ↓= disminución; ↑=aumento; = sin cambios; mA= miliamperios, izq.= izquierda; dcha.= derecha

### **Características muestrales**

Se incluyeron 16 artículos con un total de 399 pacientes, de los cuales 347 tenían un diagnóstico de EM y 52 de ellos eran sujetos sanos, sin diagnóstico de enfermedad. Por tanto, podemos concretar que el 87% de la población de estudio estaba diagnosticada de EM.

El rango de edad de la población incluida fue desde los 18 a los 75 años. En ningún estudio incluyeron menores de edad. En todos los estudios, al menos, más de la mitad de los participantes eran mujeres. Los porcentajes fluctúan desde el 50% al 81% según el estudio en cuanto a población femenina. Sólo en uno de ellos, el porcentaje de hombres fue mayor, un 60% (Chala y cols., 2016).

### **Características del programa, objetivo y terapia**

En este apartado realizamos una comparación de eficacia de las terapias de tDCS aplicadas en los distintos estudios, en comparación con el grupo *sham* (ya sea *sham* y/o cualquier otra terapia complementaria utilizada) en cuanto a dos aspectos fundamentales, la fatiga y el dolor.

### **Protocolo de estudios cuya intervención se centró en la fatiga**

14 de los estudios incluidos investigaron la aplicación de tDCS para la fatiga con una muestra total de 334 personas: Chala y cols., 2020; Mortezaejad y cols., 2020; Costa y cols., 2019; Salemi y cols., 2019; Fiene y cols., 2018; Charvet y cols., 2018; Cancelli y cols., 2017; Chala y cols., 2016; Ayache y cols., 2016; Hanken y cols., 2016; Tecchio y cols., 2015; Ferruci y cols., 2014; Saiote y cols., 2014 y Tecchio y cols., 2014.

En cuanto al estudio de Chala y cols., (2020) se trató de evaluar la efectividad de la terapia tDCS en la fatiga de la EM. En este estudio, que incluyó a 11 pacientes, todos recibieron la intervención, dejando un periodo de descanso entre intervenciones. El objetivo principal fue evaluar fatiga, pero también se evaluó la depresión y ansiedad de manera secundaria. Se aplicó una corriente 2 mA, 20 min por sesión, durante 5 sesiones. El ánodo se colocó en la CPDL derecha y el cátodo en la misma zona contra lateral. Tras un periodo de suspensión de 3 semanas, al mismo grupo de participantes se les aplicó la terapia *sham*, con la misma frecuencia y duración. La estimulación *sham* consistió en una subida de la corriente de hasta 30 segundos, para que el paciente note la sensación del paso de corriente eléctrica, para que posteriormente sea bajada hasta 0 mA. (Este procedimiento fue llevado a cabo de manera similar en todos los estudios que incluyeron grupo *sham* con tDCS inactiva)



Mortezanejad y cols., (2020), estudiaron un total de 39 pacientes diagnosticados de EM, que fueron aleatorizados en tres grupos distintos, uno de 13 participantes para la aplicación tDCS en CPDL, otros 13 pacientes para la aplicación de tDCS en M1 y los últimos 13 fueron un grupo para *sham*. Con este estudio, se evaluó la eficacia de la aplicación de diferentes áreas de estimulación para la fatiga. El protocolo de aplicación fue igual en cuanto a duración, frecuencia e intensidad para ambos grupos de intervención (1.5 mA, 20 min por sesión, durante 6 sesiones), salvo en la colocación del ánodo. En el primer grupo, el ánodo se aplica a CPDL y en el segundo en M1. El cátodo en ambos fue aplicado en la zona orbitaria contralateral. En el grupo *sham*, la aplicación de los electrodos se correspondió con cualquiera de las localizaciones anteriores y su duración fue la misma que las demás intervenciones.

El estudio de Costa y cols., (2019), es el que trata del caso de un paciente diagnosticado de EM, donde se le aplicaron dos tipos de intervención para evaluar la efectividad del tratamiento para la fatiga: tDCS activo y videojuegos, en contraste con videojuegos y tDCS inactivo. En cuanto a la aplicación de tDCS, se utilizó una intensidad de 2 mA, con 20 min por sesión, durante 5 días. La aplicación de ánodo fue en M1, y el cátodo en la zona supraorbitaria contralateral. La estimulación *sham* tuvo la misma duración que la estimulación, salvo que fue *sham*. En cuanto a la técnica de videojuegos, ésta se basó en la utilización de un dispositivo (Nintendo Wii), utilizando los siguientes juegos: Marble Balance, Ski Slalom, y Tight Hope Walk diseñadas para entrenar el equilibrio. El tiempo de suspensión de tratamiento comprendido entre ambos protocolos fue de 1 mes.

El estudio de Salemi y cols., (2019), recogió a 17 pacientes diagnosticados, y se les aplicó un protocolo de estimulación activa de tDCS en 9 pacientes, y *sham* para 8 de los restantes participantes. El objetivo fue evaluar las diferencias intergrupales en cuanto a la fatiga y calidad de vida. El protocolo de aplicación de tDCS consistió en sesiones de 15 min, durante 15 días, a 1.5 mA de intensidad. La posición de aplicación de ánodo en este caso fue en M1, y el cátodo en el frontal opuesto. El grupo *sham*, tuvo un protocolo de colocación de electrodos y duración, idéntica a la del grupo intervención, salvo que en este caso la tDCS fue inactiva o *sham*. Ambos grupos fueron comparados.

En el estudio de Fiene y cols., (2018), se incluyeron 15 pacientes diagnosticados con EM, y se valoró la aplicabilidad de la tDCS en fatiga, concretamente a nivel cognitivo. Los individuos fueron estimulados con tDCS activa a 1.5 mA, durante 5 sesiones, con el ánodo en CPDL, y cátodo en hombro derecho, comprándolo con un grupo *sham*.

En el estudio de Charvet y cols., (2018), la población de estudio fue de 66 pacientes, divididos en dos estudios diferentes. El objetivo primordial fue evaluar la fatiga con el uso de tDCS. En el estudio 1, 15 individuos se incluyeron en el grupo intervención y 20 en el grupo *sham*. En el estudio 2, 17 pacientes se incluyeron en el grupo intervención y 14 en el *sham*. En el estudio 1, la aplicación de tDCS se basó en 1.5 mA de intensidad, durante 20 min por 10 sesiones. La aplicación de ánodo era en la zona CPDL izquierda. En cuanto al estudio 2, la intensidad era de 2 mA, con 20 sesiones a 20 minutos de duración. El ánodo se aplicó de manera homóloga al estudio 1. Finalmente, los resultados de ambos estudios fueron comparados.

En el estudio de Cancelli y cols., (2017), se reclutaron a un total de 10 personas diagnosticadas, para evaluar la utilidad de la tDCS en la mejora de la fatiga. Esas 10 personas recibieron un tratamiento que consistió en la aplicación de tDCS activa de 1.5 mA, durante 5 sesiones de 15 minutos. La aplicación del ánodo fue en zona S1 y el cátodo fue zona occipital bilateral. Tras un periodo de descanso, estos mismos pacientes, recibieron también la intervención *sham* (mismo protocolo de aplicación con tDCS inactiva).

Chalah y cols., (2016) llevaron a cabo un estudio con 10 pacientes diagnosticados, con el objetivo de evaluar la fatiga y la depresión. Se realizaron tres protocolos de aplicación diferentes, dejó un lapso de tiempo entre las tres intervenciones. Por un lado, la primera intervención se realizó con el ánodo aplicado en CPDL y cátodo en zona supraorbitaria contralateral, y en la segunda intervención con ánodo en PCC y cátodo en Oz. La tercera intervención fue el *sham* y la aplicación fue igual, utilizando ambas posiciones de manera aleatoria. El protocolo de tDCS activa, en las dos primeras intervenciones, fue la misma en cuanto a intensidad y número de sesiones: 2m A de intensidad, 20 min de duración durante 5 sesiones. El *sham* también, salvo en la aplicación de corriente, que en este caso fue nula.

En el caso de Ayache y cols., (2016), se incluyeron un total de 16 personas diagnosticadas, cuyo objetivo fue determinar las mejoras en cuanto a fatiga, dolor y ansiedad. Se realizó un estudio cruzado, donde los participantes recibieron *sham* e intervención, con un periodo entre ambas fases de 3 semanas. La aplicación de tDCS activo fue de 2 mA de intensidad, con 3 sesiones a 20 minutos de duración. La aplicación del ánodo en este caso es en la zona CPDL y el cátodo en la zona supraorbitaria contralateral.

En el estudio de Hanken y cols., (2016), se llevaron a cabo dos estudios diferentes, uno con sujetos sanos y otro con sujetos diagnosticados. De los 98 sujetos estudiados,

52 de los incluidos eran sujetos sanos, y fueron aleatorizados en tres grupos distintos, dos de intervención con tDCS activa y el otro, *sham*. Por otro lado, el segundo estudio, fue elaborado con los 46 sujetos restantes diagnosticados con EM. Estos fueron aleatorizados para realizar intervención y *sham*. El objetivo fue evaluar eficacia de la tDCS en sanos y enfermos, con respecto a la fatiga. El protocolo difiere en función del estudio. En el estudio realizado a los sujetos sanos, la intervención 1 consistió en la aplicación del ánodo en la zona CPDL izquierdo y cátodo en el área occipital contralateral, mientras que en el grupo intervención 2, el ánodo fue en PCC y el cátodo en el área occipital contralateral. El último grupo, el *sham* fue aplicado con el mismo protocolo de actuación salvo por la estimulación. Con respecto al grupo de enfermos, se estudió la aplicación del ánodo en el CPDL izquierdo y cátodo en el área frontal contralateral. El otro grupo, fue el *sham*, donde la aplicación fue idéntica al de la intervención. La intensidad de aplicación en la tDCS activa fue en todos los casos de 1.5 mA, 20 minutos, tanto en el estudio de sanos, como en el de enfermos. Tras la realización de estos dos estudios, sus resultados fueron comparados.

En el estudio de Tecchio y cols., (2015), se incluyeron 21 pacientes para comparar, tres intervenciones diferentes (dos con tDCS activa y otro con *sham*). Al recibir el total de los pacientes todas las intervenciones a estudiar, se dejó un tiempo entre cada intervención. El objetivo del presente estudio fue evaluar la función motora manual y la fatiga tras la aplicación de tDCS. En uno de los grupos intervención, se aplicó el ánodo en S1 y el cátodo fue en Oz. En el otro grupo intervención el ánodo fue colocado en SM1 y el cátodo en el mentón. Ambas aplicaciones recibieron 1.5 mA de intensidad, 15 minutos, durante 5 sesiones. El otro grupo recibió el *sham* o tDCS inactiva.

La investigación llevada a cabo por Ferrucci y cols., (2014), fue realizada sobre 24 pacientes, en donde fue aplicada una intervención con tDCS activa y *sham*, con un periodo de suspensión de entre intervenciones de 1 mes. El objetivo fue evaluar la fatiga y la depresión. La aplicación activa de tDCS se aplicó a 1.5 mA de intensidad, durante 15 minutos, 5 sesiones seguidas. La aplicación del ánodo se realizó en la zona M1 y el cátodo en el trapecio contralateral. Pasado el periodo de suspensión, se aplicó el *sham* con idénticas características, salvo por la propia estimulación de la corriente, que en el caso del *sham* fue inactiva.

En el siguiente, Saiote y cols., (2014), llevaron a cabo una investigación en donde se incluyó a 13 pacientes, diagnosticados con EM. En este estudio se evaluó la fatiga. La aplicación de tDCS activa consistió en un protocolo de 1 mA de intensidad, durante 20 minutos, 5 sesiones. Tras el periodo de suspensión los pacientes recibieron

estimulación *sham*. El ánodo fue colocado en la zona CPDL izquierda y el cátodo en la zona frontal contralateral.

El último estudio correspondiente a la evaluación de la fatiga es el estudio de Tecchio y cols., (2014). Realizaron un ensayo de 10 pacientes con EM. En el grupo intervención se aplicó una tDCS activa de 1.5 mA de intensidad, durante 15 minutos y 5 sesiones. El ánodo se colocó en la zona S1 de manera bilateral, a través de un electrodo personalizado. También se aplicó el *sham* de manera similar.

### **Protocolo de estudios cuya intervención se centró en el dolor**

3 de los estudios incluidos, abordan la intervención del tDCS en el dolor: Young y cols., (2020); Ayache y cols., (2016) y Mori y cols., (2010). En total en del presente conjunto de estudios, tenemos comprendida una población de 65 personas.

En el estudio de Young y cols., (2020), se realizó un estudio de 30 pacientes, para evaluar el efecto de la tDCS en el dolor. Los individuos fueron aleatorizados en un grupo intervención (15 pacientes) y en *sham* (15 pacientes). El protocolo de aplicación se basó en la colocación del ánodo en la zona M1 y el cátodo en la zona supraorbitaria contralateral, con una intensidad de 2 mA durante 5 sesiones. La aplicación total de la tDCS se realizó durante un total de 45 minutos combinando estimulación y pausa (10 min activa, 25 minutos de pausa y finalmente 10 minutos activa). Al grupo *sham* se aplicó el mismo protocolo, salvo en lo referente a la estimulación.

El estudio de Mori y cols., (2010), incluyó a 19 pacientes, en donde 10 pacientes recibieron la intervención (tDCS activa) y 9 pacientes recibieron el *sham*. El objetivo del estudio fue, valorar la modificación del dolor, calidad de vida y ansiedad en ambos grupos. El protocolo intervención consistió en la aplicación de tDCS activa de 2mA de intensidad durante 20 minutos y 5 sesiones. El ánodo fue aplicado en la zona M1 y el cátodo en la zona supraorbitaria contralateral.

Como se ha mencionado anteriormente, solo uno de los estudios evaluó conjuntamente el dolor y la fatiga (Ayache y cols., 2016).

### **Evaluación y resultados generales obtenidos**

En los 16 estudios, los pacientes fueron evaluados antes y justo después de las intervenciones tanto, de tDCS activa, como de *sham*. Solo 8 de estos estudios llevaron a cabo una evaluación posterior al tratamiento, para valorar la efectividad de la intervención a largo plazo: es el caso de Young y cols., 2020 (2 semanas postratamiento); Chalah y cols., 2020 (1 semana después); Mortezaejad y cols., 2020

(4 semanas); Costa cols., 2019 (14 días); Salemi y cols., 2019 (30 días); Saiote y cols., 2014 (1 mes); Tecchio y cols., 2014 (2 meses) y Mori y cols., 2010 (3 semanas).

### **Resultados de estudios cuya intervención se centró en la fatiga**

En cuanto a los estudios que valoran la efectividad de la tDCS en la fatiga, los resultados son variados en función del estudio. De los 14 estudios que versan sobre este tema, la información obtenida fue la siguiente:

En el estudio de Chala y cols., (2020), se evaluó la fatiga, la ansiedad y depresión. En cuanto a la fatiga evaluada con MFIS, se obtuvo una diferencia significativa entre el grupo intervención con respecto al grupo control. Estos resultados fueron cuantificados en el test de Friedman. Se evaluaron los resultados de las escalas antes y después del tratamiento y a la semana, obteniendo un nivel de significación ( $p < 0.05$ ). En cuanto a la ansiedad y depresión medido con HADS, no se obtuvieron mejoras inmediatamente después, si no a la semana posterior al tratamiento. Los resultados no fueron estadísticamente significativos dado que se obtuvo un valor de  $p > 0.05$ , en el test de Friedman.

En cuanto al siguiente estudio de Mortezaejad y cols., (2020), los resultados indicaron una reducción en la escala de fatiga y un aumento significativo en la calidad de vida en ambos grupos experimentales, inmediatamente después de la intervención ( $p < 0.00$ ), mientras que las modificaciones del grupo *sham* no fueron significativas. ( $p > 0.05$ ). Todo fue evaluado a través de ANOVA. La mejora de las variables fue cuantificable cuatro semanas después con la intervención en CPDL, no así con la aplicación sobre M1. La cuantificación fue llevada a cabo con las escalas FSS y MSQOL, antes, después de la intervención y 4 semanas después de finalizar el tratamiento.

En el estudio de Costa y cols., (2019) se obtuvieron mejoras en el equilibrio, la fatiga y calidad de vida después del protocolo de videojuegos y *sham* tDCS; después de 14 días, el equilibrio mejoró y la calidad de vida y la fatiga disminuyeron, pero permaneció ligeramente mejor que antes del tratamiento. Todo fue evaluado con escalas validadas: MIFS, QOL y Test de Romberg. Después del protocolo videojuegos y tDCS activo, hubo mejora sólo en el equilibrio, que se mantuvo durante seguimiento. Al tratarse de un estudio de un solo caso, los resultados no se pueden considerar significativos.

El estudio de Salemi y cols., (2019), las mejoras a nivel de la fatiga medida con MFIS, obtuvieron un valor de  $p = 0.04$  en ANOVA y en Sidak comparación múltiple, un valor

de  $p = 0.04$ . Por lo tanto, los resultados son estadísticamente significativos. La mejora con respecto a la escala MSQoL-54, con ANOVA obtuvo una mejora constatable de manera significativa, con un valor de  $p = 0.00$ . Con Sidak comparación múltiple, se obtuvo un valor de  $p = 0.00$ , indicó también cambios estadísticamente significativos a este nivel.

En el estudio de Fiene y cols., (2018), se valoró la fatiga cognitiva en pacientes estimulados con tDCS. Se obtuvo a través de ANOVA, un nivel de significación de  $p = 0.00$ , en cuanto al aumento de amplitud de P300. Con respecto a la medición de la fatiga, se observó un valor de  $p = 0.00$ . Los valores determinan en ambos casos, cambios estadísticamente significativos.

En el estudio de Charvet y cols., (2018), los principales resultados en fatiga fueron medidos con la escala PROMIS. En el estudio 1, hubo una modesta reducción de la fatiga, pero no estadísticamente significativa, en el grupo intervención, en contraste con el estudio 2, donde los resultados han sido estadísticamente significativos. Según el t-test, en el estudio 1, el valor de  $p = 0.63$ , mientras que en el estudio 2 el valor de  $p = 0.04$ . En el caso de la fatiga según la escala analógica visual (VAS) los resultados fueron significativos en los grupos intervención con respecto al control de cada estudio.

En el estudio de Cancelli cols., (2017), los resultados de fatiga obtenidos y medidos con mFIS fueron estadísticamente significativos (Shapiro-Wilk test) en el grupo intervención, comparado con el grupo control, con un valor de  $p = 0.01$ .

Con los datos aportados por Chalah y cols., (2016), la tDCS activa sobre la CPDL izquierda, resultó disminuir la fatiga de forma estadísticamente significativa medida con FSS ( $p < 0.01$ ), MFIS ( $p < 0.05$ ), MFIS físico ( $p < 0.01$ ) y subescalas psicosociales MFIS ( $p < 0.01$ ). La tDCS activa sobre el PPC derecho mejoró la ansiedad y depresión medida con HADS, ( $p < 0.01$ ), obteniendo valores estadísticamente significativos dados los valores de  $p$ . Para obtener los datos estadísticos se utilizó el test de Friedman y Dunn.

En el estudio de Ayache y cols., (2016), En cuanto a la depresión, y fatiga, medidas con sus respectivas escalas (HADS y MFIS), no se obtuvieron mejoras significativas. Con el T-Test se obtuvo un valor de  $p = 0.76$  en *sham* y un valor de  $p = 0.42$  en el grupo intervención. Por tanto, los datos no sugieren la tDCS como técnica de intervención estadísticamente significativa en este caso.

Hanken y cols., (2016) aportaron los siguientes datos en su artículo. En el estudio 1, se constató una reducción en cuanto a la fatiga subjetiva (VAS) en el grupo *sham* ( $p = 0.00$ ) y la estimulación en CPDL ( $p = 0.00$ ), pero no para el grupo de estimulación en PCC ( $p = 0.06$ ). En el estudio 2: La fatiga disminuyó de manera significativa, cuantificada con la escala VAS, ( $p = 0.01$ ) en el grupo intervención llevado a cabo en el área CPDL. El análisis estadístico se llevó a cabo a través de ANOVA.

En el estudio de Tecchio y cols., (2015) después de la estimulación real, los análisis de varianza indicaron, que los cambios en el FIS estaban relacionados con la aplicación de estimulación tDCS activa (valor de  $p = 0.01$ ). Los datos obtenidos revelaron una reducción de la fatiga fue en el grupo intervención de un 28%, frente a la reducción de un 8 % en *sham*. Estos resultados manifiestaron evidencias estadísticamente significativas.

En la investigación llevada a cabo por Ferrucci y cols., (2014), la puntuación de la fatiga disminuyó significativamente después de la tDCS anódica. El 65% de los pacientes obtuvieron mejora tras el tratamiento. Después de que los pacientes recibieran tDCS durante 5 días, sus puntuaciones FIS mejoraron en aproximadamente un 30% y los beneficios inducidos por tDCS persistieron aproximadamente 1 mes después de finalizado el tratamiento ( $p = 0.00$ ). Las puntuaciones totales de la FIS mejoraron más en los jóvenes que en los mayores. ( $p = 0.02$ ). Sin embargo, a nivel de la escala BDI, no se obtuvieron cambios significativos ( $p > 0.05$ ).

En el siguiente estudio, Saiote y cols., (2014), las pruebas de Friedman revelaron un cambio significativo en la fatiga percibida en la estimulación real ( $p = 0.00$ ), pero no la estimulación *sham* ( $p = 0.30$ ). Hubo también un efecto significativo en las MFISphy ( $p = 0.02$ ) y MFISpsych ( $p = 0.01$ ) solo bajo estimulación activa. Con las pruebas de Wilcoxon se obtuvo mejora en la fatiga percibida, pero no en el MFISphy o MFIS psych. Los valores entre estimulación *sham* y activa mostraron una diferencia en el cambio en la fatiga percibida, pero no en las puntuaciones MFISphy o MFISpsych. Las puntuaciones de la BDI disminuyeron, particularmente durante la estimulación *sham*, pero este efecto no fue significativo. La disminución en las puntuaciones HADS-A fueron significativas en el bloque simulado ( $p = 0.00$ ), pero no en la tDCS activa ( $p = 0.06$ ). Los resultados no apoyan un efecto significativo sobre el BDI ( $p = 0.31$ ).

En el estudio de Tecchio y cols., (2014), se encontró una reducción de la fatiga en todos los pacientes, en un 26% de media ( $p = 0.00$ ), que no se obtuvo con el *sham* ( $p = 0.90$ ). La tDCS activa en el área S1 de manera bilateral, fue capaz de aliviar fatiga en pacientes con EM levemente discapacitados, cuando ésta está relacionada con la

calidad de vida. El test de ANOVA indicó que los cambios del MFIS dependían del tipo de estimulación ( $p = 0.01$ ) con una reducción de la fatiga, clínicamente significativa, después de la estimulación real, y no se objetivaron cambios tras la estimulación *sham*.

### **Resultados de estudios cuya intervención se centró en el dolor**

Los resultados en cuanto a los estudios del dolor con respecto a la aplicación de tDCS aportan los siguientes datos:

En el trabajo de Young y cols., (2020) después de la intervención activa de tDCS, los valores de VAS disminuyeron significativamente en comparación con tDCS simulada ( $p = 0.00$ ). Los valores de VAS mostraron una significativa reducción, desde el día 4 ( $p = 0.01$ ) y permaneció significativamente bajo hasta la semana 2 postratamiento ( $p = 0.01$ ). En cuanto a las demás escalas, no existen cambios estadísticamente significativos en MSQOL54, SFMPQ, NPS o DASS para el grupo de tratamiento o simulación, antes del tratamiento o en el seguimiento de cuatro semanas.

En el estudio de Ayache y cols., (2016), En cuanto al dolor, se observó después de la estimulación con tDCS activa, una disminución significativa ( $p = 0.02$ ), valorada con VAS, en contra del *sham*, que no obtuvo resultados significativos. Se obtuvo una mejora significativa de los niveles en la escala BPI ( $p = 0.02$ ).

En el estudio de Mori y cols., (2010) Después de tDCS anódica no simulada sobre la corteza motora, hubo una mejora significativa del dolor según la evaluación de EVA, el cuestionario de McGill, y de calidad de vida en general. En ansiedad y depresión no se observaron cambios. Las puntuaciones de la EVA se redujeron en la tDCS activa, con un mantenimiento de los resultados para tDCS activa, durante 1 semana ( $p < 0.05$ ), 2 semanas ( $p < 0.05$ ) y 3 semanas ( $p < 0.05$ ). En el grupo *sham* no se obtuvieron mejoras significativas.

### **Calidad metodológica de los estudios incluidos**

Atendiendo a los resultados de la escala PEDro, presentados en la Tabla 3, el 37.5 % de los artículos presentan una calidad metodológica puntuada con un 10/11. El 50% de los resultados muestran una calidad de 9/11. Finalmente, solo un artículo, presenta una puntuación de 8/11. La mayoría de los estudios cumplen los requisitos considerados de calidad metodológica. Ningún artículo cumple el criterio de terapeuta cegado, es decir, ningún terapeuta aplica el tratamiento sin saber si suministra *sham* o intervención, ya que conocen de antemano la terapia suministrada. El siguiente ítem



más frecuentemente ausente es la asignación oculta, seguida del enmascaramiento del evaluador, solo ausente en dos artículos. Los estudios que alcanzan una puntuación superior a 9 puntos tienen una calidad metodológica excelente; entre 6 y 8, buena; entre 4 y 5, regular; e inferior a 4, mala (Moseley y cols., 2002). Se puede concluir que la calidad de 14 de los ensayos clínicos (87.5 %) es catalogada de excelente calidad cumpliendo de 9 a 10 criterios. Solo uno de los artículos cumple 8 de los criterios de la escala, siendo de buena calidad.

**Tabla 3.** Escala de PEDro de valoración de la calidad de los artículos incluidos.

Item	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Puntuación
Young y cols., (2020)	X	X	X	X	X	N	X	X	X	X	X	10
Chalah y cols., (2020)	X	X	X	X	X	N	X	X	X	X	X	10
Mortezanejad y cols., (2020)	X	X	X	X	X	N	X	X	X	X	X	10
Salemi y cols., (2019)	X	X	X	X	X	N	N	X	X	X	X	9
Fiene y cols., (2018)	X	X	N	X	X	N	N	X	X	X	X	8
Charvet y cols., (2018)	X	X	N	X	X	N	X	X	X	X	X	9
Cancelli y cols., (2017)	X	X	X	X	X	N	X	X	X	X	X	10
Chalah y cols., (2016)	X	X	X	X	X	N	X	X	X	X	X	10
Ayache y cols., (2016)	X	X	N	X	X	N	X	X	X	X	X	9
Hanken y cols., (2016)	X	X	N	X	X	N	X	X	X	X	X	9
Tecchio y cols., (2015)	X	X	N	X	X	N	X	X	X	X	X	9
Ferrucci y cols., (2014)	X	X	N	X	X	N	X	X	X	X	X	9
Saiote y cols., (2014)	X	X	N	X	X	N	X	X	X	X	X	9
Tecchio y cols., (2014)	X	X	N	X	X	N	X	X	X	X	X	9
Mori y cols., (2010)	X	X	X	X	X	N	X	X	X	X	X	10

**Abreviaturas:** X= Sí; N= No. ÍTEM: 1. Criterios elección; 2. Asignación aleatoria; 3. Asignación oculta; 4. Grupos similares; 5 Sujetos cegados; 6. Terapeutas cegados; 7. Evaluadores cegados; 8. Resultados clave; 9. Resultados de los pacientes (todos/ "intención de tratar"); 10 Comparación entre grupos; 11 Medidas puntuales y de variabilidad

En el caso del estudio de caso incluido, la Tabla 4 muestra los resultados obtenidos en la escala SCED.

**Tabla 4.** Escala de SCED de valoración de la calidad en estudios de caso.

Item	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Resultado
Costa y cols.,(2019)	X	X	X	X	X	X	N	N	N	N	N	6

## 5. DISCUSIÓN

La principal motivación de esta revisión sistemática fue la de estudiar la aplicación de la tDCS, a través de la bibliografía existente, para valorar su efectividad en el tratamiento de la fatiga y el dolor en pacientes con EM. Más concretamente, saber cuál es el protocolo de aplicación más efectivo, así como sus potenciales efectos a largo plazo.

La importancia o necesidad de este estudio radica en la necesidad de mejorar la sintomatología de estos pacientes, en dos síntomas muy importantes e invalidantes. En este caso concreto, la fatiga es uno de los síntomas más prevalentes, presente en el 75% de la población con EM (Chalah y cols., 2016). El siguiente más prevalente es el dolor, entre un 29-86% de la población (Mori y cols., 2010). Dada la frecuencia de estos dos síntomas, se considera capital evaluar esta nueva forma terapéutica no invasiva y con escasos o nulos efectos secundarios, al contrario de lo que ocurre con otros tratamientos clásicos en la EM. En el caso del estudio de Hauser, podemos observar multitud de efectos secundarios con la aplicación de las terapias farmacológicas evaluadas (Hauser y cols., 2020).

En los artículos presentados, los pacientes incluidos fueron enfermos de EM, de cualquier tipo, ya sea remitente recurrente, primaria progresiva, etc. Solo en uno de los estudios se incluyó a sujetos sanos para valorar los efectos de la tDCS en estos individuos y poder compararlos, con los pacientes de EM.

En cuanto a la valoración de la fatiga, podemos observar que la mayoría de los estudios obtiene una disminución de la fatiga en sus resultados, de manera estadísticamente significativa, y en el caso de no serlo, los resultados apoyan la necesidad de realizar más investigación, ya que los resultados fueron alentadores, como es el caso del estudio llevado a cabo por Saiote, y cols., (2016). En todos los estudios, la fatiga fue medida con multitud de escalas validadas, como la Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) Fatigue severity scale (FFS) y Visual analogic scale (VAS). Con respecto a la eficacia de la terapia a largo plazo sobre la fatiga, solo

algunos estudios realizaron un seguimiento post intervención, para evaluar el efecto de la terapia, no sólo de manera inmediata a la finalización del tratamiento, si no, durante las semanas posteriores. En cuanto al aspecto de la fatiga, los periodos de evaluación posterior van de una semana hasta 2 meses, y en su mayoría se mantienen las mejoras conseguidas, salvo en los casos de Salemi y cols., (2019) y Saiote y cols., (2016). Los métodos de aplicación de la tDCS en el caso del abordaje de la fatiga, fueron similares en la mayoría de los estudios, aplicándose el ánodo generalmente en el área de la CPDL izquierda, salvo en ciertos estudios, donde la zona de estimulación fue S1, PCC o M1, bien de manera aislada, como única forma de estimulación, o comparada con la CPDL. La aplicación generalmente oscilaba entre 1-2 mA, con una duración entre 15-20 min, con 5 sesiones en su mayoría. Con respecto a los resultados obtenidos en función de la localización del electrodo, de manera general se obtuvo mejoría con los diferentes protocolos, pero los datos difieren en cuanto a los efectos a largo plazo, ya que estos perduran más con la aplicación sobre la CPDL. Por ejemplo, en el caso de Mortezaejad y cols., (2020), la colocación en M1 no obtuvo mejoras tras la evaluación posterior de 4 semanas, pero sí una mejora inmediata tras el tratamiento, al igual que ocurre con Salemi y cols., (2019) y su aplicación anódica en M1, cuyos resultados inmediatos fueron mejores tras el tratamiento, pero tras 30 días de seguimiento no se mantuvieron. Sin embargo, con la aplicación en S1, Tecchio y cols., (2014) obtuvo mejoras hasta dos meses después. En la mayoría se obtuvieron resultados positivos significativos con el protocolo de aplicación del ánodo en la CPDL a 1.5 mA de intensidad, durante 20 min, y en 5 sesiones.

En cuanto a los estudios que sólo evaluaron el dolor, la mayoría de los resultados apuntan a una disminución del dolor estadísticamente significativa. En el caso de los estudios de Young y cols., (2020) y Mori y cols., (2010) se realizó una evaluación o seguimiento postratamiento de un periodo de 2 y 3 semanas, respectivamente, después de la intervención, con mantenimiento de las mejoras en dolor de manera significativa en ambos. El protocolo de aplicación para el dolor, en los estudios incluidos, colocaron el ánodo en el área M1 (Young y cols., 2020, Mori y cols., 2010) y en la zona CPDL (Ayache y cols., 2016). Con una aplicación de 20 min, 5 sesiones y 2 mA. La medición del dolor se realizó con escalas validadas, Neuropathic Pain Scale (NPS), Short Form McGill Pain Questionnaire (SFMPQ), Brief pain inventory (BPI) y Escala analógica visual (VAS).

Los estudios encontrados, no sólo evaluaron el dolor y la fatiga, si no también otras variables secundarias tales como la calidad de vida, la ansiedad y la depresión. Los estudios que evaluaron ansiedad y depresión de manera secundaria, no evidenciaron mejoras en su gran mayoría, salvo en el estudio de Chalah y cols., (2016) aunque sus resultados positivos no fueron estadísticamente significativos. En el estudio de Chalah y cols., (2020), se pudo objetivar una reducción de la ansiedad, únicamente tras una semana posterior al tratamiento, no inmediatamente después de la intervención. En estos estudios la aplicación del ánodo se realizó sobre la zona del CPDL, con una intensidad de 2 mA a 20 min de duración con s 5 sesiones. Las escalas utilizadas para medir este aspecto fueron concretamente Hamilton's Anxiety Depression Scale (HADS), Back Depression Inventory (BDI) y Depression Anxiety Stress Score (DASS). No podemos afirmar el efecto de la tDCS en ansiedad y depresión, ya que los resultados en general no avalan una mejora en los casos estudiados. Es fundamental tener en cuenta la posibilidad de reducir los estados de ansiedad y depresión, ya que no solo el dolor y la fatiga son los únicos aspectos invalidantes y que afectan a estos pacientes. Por ello, sería interesante, valorar más de cerca este aspecto, con más estudios sobre ello, que utilicen protocolos específicos de modificación del estado emocional en este tipo de pacientes, ya que se trata de una dimensión también relevante de la enfermedad.

En cuanto a la calidad de vida, aspecto con frecuencia evaluado, vemos en los estudios incluidos que la tDCS, aumenta la calidad de vida en todos los estudios evaluados postratamiento, y queda constancia del mantenimiento de estas mejoras en seguimientos posteriores. Concretamente en el estudio de Mortezaejad y cols., (2019), se evidencia una mejoría de hasta 4 semanas, Costa y cols., (2019) de 14 días y Mori y cols., (2010) de 3 semanas postratamiento. A nivel de calidad de vida, sí podemos confirmar los resultados positivos de su aplicación en estos pacientes. La calidad de vida fue evaluada con diferentes escalas, tales como Multiple Sclerosis Quality of Life 54 (MSQOL54) y la escala Quality of life (QOL)

Los resultados obtenidos en la presente revisión sistemática han mostrado que la tDCS puede ser un tratamiento prometedor para la fatiga de la EM, estimulando de manera preferente en la zona CPDL, aunque existen evidencias de otras aplicaciones, menos frecuentes, con efectos a largo plazo en la zona S1. En cuanto al dolor, podemos decir que estudios actuales han revelado la función positiva de la estimulación en la zona CPDL, pero también de las áreas M1, por lo tanto, igualmente la tDCS aplicada a estas áreas responsables del dolor puede ser un posible

tratamiento para su reducción. En referencia a los efectos a largo plazo, el máximo seguimiento con resultados positivos en la fatiga fue el de Tecchio y cols., (2014), con un seguimiento de dos meses tras la aplicación de tDCS, mientras que, en el caso del dolor, fue el estudio de Mori y cols., (2010), con un seguimiento de hasta 3 semanas con resultados positivos.

## **6. LIMITACIONES Y PROSPECTIVA**

Tras la revisión sistemática, podemos afirmar y arrojar datos positivos sobre la utilización de la tDCS en la fatiga y el dolor en pacientes con EM. Sin embargo, los estudios, en su mayoría presentan ciertas limitaciones. La mayoría de los estudios presentan unos tamaños muestrales muy pequeños. Por otro lado, aunque la mayoría de casos, la asignación de los sujetos fue oculta, el terapeuta no fue cegado en ninguno de los estudios, y en algunos casos el evaluador tampoco fue cegado. Esto puede aumentar la subjetividad e imparcialidad en la obtención de los datos. Con respecto a la población de estudio, se incluyó población diagnosticada de EM, independientemente del tipo, edad y severidad, salvo en el grupo de pacientes sanos, incluidos en uno de los estudios. Por lo tanto, estamos ante un grupo de población más bien heterogéneo, ya que no siguen unos criterios muy cerrados, dificultando la validez interna, pero facilitando la validez externa y generalización de resultados.

Tras estos resultados, debido al tamaño muestral, y los beneficios determinados en la bibliografía estudiada, sería fundamental seguir profundizando en este campo terapéutico dada su inocuidad, y realizar estudios con mayor tamaño muestral y seguimientos a más largo plazo, para poder determinar de manera más contundente los resultados obtenidos en la presente revisión y en los artículos de investigación clínica incluidos. También sería interesante realizar estudios de intervención específicos sobre los diferentes subtipos de EM con el objetivo de desarrollar protocolos más individualizados.

## **7. CONCLUSIONES**

Tras realizar un estudio en profundidad de los diferentes ensayos clínicos aleatorios, y un caso clínico, podemos obtener ciertas conclusiones tras la aplicación de la intervención sometida a examen en el presente trabajo.

Para responder a la pregunta de si la aplicación de tDCS es útil para el tratamiento de la fatiga y dolor, podemos afirmar que los resultados han sido positivos en ambos

casos, en la mayoría de los estudios, ya que se obtiene una mejora significativa de ambos síntomas. Los estudios incluidos para el dolor han sido solo tres, por lo tanto, la utilidad de la terapia de tDCS para el dolor, necesita de un mayor estudio.

Con respecto a los protocolos más efectivos de tratamiento, podemos decir que la mayoría han utilizado patrones muy similares, pero en cuanto a la fatiga, la aplicación más frecuente y con resultados positivos ha sido el siguiente: ánodo en la región CPDL izquierdo, presente en la mayoría de los estudios, seguido del protocolo de colocación anódica en S1, con efectos también cuantificados a largo plazo. Con los parámetros entre 1-2 mA y 20 minutos de estimulación aproximadamente. En cuanto a la aplicación sobre el dolor, según los resultados obtenidos, los mayores beneficios se han conseguido con el ánodo sobre la zona M1, con 2 mA de intensidad y 20 min de tratamiento, frente a la aplicación CPDL en sólo uno de los estudios incluidos.

Finalmente, para poder responder a nuestra última pregunta, debemos determinar si es posible determinar, con la bibliografía estudiada la utilidad de la tDCS a largo plazo. Como se ha mencionado, solo 8 estudios han evaluado los efectos a más largo plazo. Los resultados de manera general han sido positivos en cuanto a la fatiga y al dolor, cuantificándose estas mejoras hasta 2 meses tras la intervención en el ámbito de la fatiga, y 3 semanas en el caso del dolor. Estos resultados, y especialmente los signos de evidencia de beneficios mantenidos a largo plazo, apoyan el uso de la tDCS como herramienta de tratamiento de la fatiga y el dolor en pacientes con EM.

## **8. BIBLIOGRAFÍA**

Álvarez Cermeño, JC; Arroyo González, R; Fernández y Fernández, O; Izquierdo Ayuso, G; García Merino; JA; Martínez Yélamos, S; Meca Lallana, J; Moral Torres, E; Oreja Guevara, C; Prieto González, JM; Rodríguez-Antigüedad Zarranz, A; Tintoré Subirana, MM. (2019). Monografías en esclerosis múltiple. Factores ambientales de la esclerosis múltiple. Barcelona. Entre Ambos

Amedoro, A; Berardi, A; Conte, A; Pelosin, E; Valente, D; Maggi, G; Tofani, M; Galeoto, G; (2020). The effect of aquatic physical therapy on patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. Multiple Sclerosis and Related Disorders, <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102022>

Arteaga Noriega, A; Cortés Alvarez, E; Gutierrez Vagas; A. (2020) Tratamiento sintomático de la esclerosis múltiple. Archivos venezolanos de Farmacología y Terapéutica, Vol. 39, Num.2.

Ayache SS, Palm U, Chalah MA, Al-Ani T, Brignol A, Abdellaoui M, Dimitri D, Sorel M, Créange A and Lefaucheur JP (2016). Prefrontal tDCS Decreases Pain in Patients with Multiple Sclerosis. *Front. Neurosci.* 10:147. doi: 10.3389/fnins.2016.00147

Bikson M, Grossman P, Thomas C, Zannou AL, Jiang J, Adnan T, Mourdoutkoutas AP, Kronberg G, Truong D, Boggio P, Brunoni AR, Charvet L, Fregni F, Fritsch B, Gillick B, Hamilton RH, Hampstead BM, Jankord R, Kirton A, Knotkova H, Liebetanz D, Liu A, Loo C, Nitsche MA, Reis J, Richardson JD, Rotenberg A, Turkeltaub PE, Woods AJ. (2016). Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain Stimul.* Sep-Oct;9(5): 641-661.doi: 10.1016/j.brs.2016.06.004.

Cancelli, A; Cottone, C; Giordani, A; Mgliore, S; Lupoi, D; Porcaro, C; Mirabell, M; Rossini, PM, Filippi, MM, Tecchio, F, (2017). Personalized, bilateral whole-body somatosensory cortex stimulation to relieve fatigue in multiple sclerosis *Multiple Sclerosis Journal* 1–9 DOI: 10.1177/ 1352458517720528

Carretero Ares, J. L; Bowakim Dib, W y Acebes Rey, J. M (2001). Actualización: esclerosis múltiple. *Medifam* 11: 516-529 Vol. 11 – Núm. 9

Centonze, D., Leocani, L., & Feys, P. (2020). Advances in physical rehabilitation of multiple sclerosis. *Current Opinion in Neurology*, 33(3), 255–261. doi:10.1097/wco.0000000000000816

Charvet, LE; Dobbs, B; Shaw, MT, Birkson, M; Datta, A; Krupp, LB, (2018). Remotely supervised transcranial direct current stimulation for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: Results from a randomized, sham-controlled trial. *MultScler. Journal* 24(13): 1760–1769. doi:10.1177/1352458517732842.

Chalah, M. A., Grigorescu, C., Padberg, F., Kümpfel, T., Palm, U., & Ayache, S. S. (2020). Bifrontal transcranial direct current stimulation modulates fatigue in multiple

sclerosis: a randomized sham-controlled study. *Journal of Neural Transmission*. doi:10.1007/s00702-020-02166-2

Chalah, MA; Riachi, N; Ahdab, R; Mhalla, A; Abdellaoui, M; Creange, A; Lefaucheur, JP Samar S. Ayache Multiple sclerosis fatigue relieved by tDCS over the left DLPFC but not the right PPC. (2017) *Journal of the Neurological Sciences*. 10.1016/j.jns.2016.11.015

Costa, G; Kunitake AI; Fonseca; P; Ledur, AC; Julio, CE; Santos Pereira, G; Ferrari Correa, JC; Correa, FI, (2019) Effect of transcranial direct current stimulation combined with a virtual reality exercise on balance in a patient with multiple sclerosis: a case report. *Adaptive Behavior*, 1-7, DOI: 10.1177/1059712319873912

Ferrucci,R; Vergari, M; Cogiamanian, F; Bocci, T; Ciocca, M; Tomasini, E; De Riz, M; Scarpini, E; Priori, A; (2014). Transcranial direct current stimulation (tDCS) for fatigue in multiple sclerosis. *Neuro Rehabilitation* 34, 121-127 DOI:10.3233/NRE-131019

Fiene, M; Rufener, KS; Kuehne, M; Matzke, M; Heinze HJ; Zaehle, T. (2017). Electrophysiological and behavioral effects of frontal transcranial direct current stimulation on cognitive fatigue in multiple sclerosis. *Journal of Neurology* 265:607–617 <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8754-6>

Filippi, M, Preziosa, P, Langdon, D, Lassmann H, Friedemann Paul, Rovira, A; Schoonheim,M, Solari, A; Stankoff,, B;. Rocca, MA;(2020). Identifying progresión in multiple esclerosis: new perspectives. *Anals of neurology*. 88:438-452. <https://doi.org/10.1002/ana.25808>

Guadarrama Ortiz, P; Regalado Guerra, X; Castillo Rangel; C, Castellanos, MA (2014). Esclerosis múltiple: enfermedad neurológica de alto impacto social. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*. Vol. 57, N.6

Hanken K, Bosse M, Möhrke K, Eling P, Kastrup A, Antal A and Hildebrandt H (2016). Counteracting Fatigue in Multiple Sclerosis with Right Parietal Anodal Transcranial Direct Current Stimulation. *Front. Neurol.* 7:154. doi: 10.3389/fneur.2016.00154



Hauser, S. L., y Cree, B. A. C. (2020). Treatment of Multiple Sclerosis: A Review. *The American Journal of Medicine*. doi: 10.1016/j.amjmed.2020.05.049

Iacobaeus, E; Arrambide, G; Amato, MP; Derfuss, T; Vukusic, S; Hemmer, B; Tintore, M y Brundin I; (2020). Aggressive multiple sclerosis: Towards a definition of the phenotype. *Multiple Sclerosis Journal*, Vol. 26(9) 1031, DOI: 10.1177

Ng, J. Y., & Kishimoto, V. (2021). Multiple sclerosis clinical practice guidelines provide few complementary and alternative medicine recommendations: A systematic review. *Complementary Therapies in Medicine*, 56, 102595. doi: 10.1016/j.ctim.2020.102595

McKendrick R, Parasuraman Ry Ayaz H (2015). Wearable functional near infrared spectroscopy (fNIRS) and transcranial direct current stimulation (tDCS): expanding vistas for neurocognitive augmentation. *Front. Syst. Neurosci.* 9:27

Mori, F; Codeca, C; Kusayanagi, H; Monteleone, F; Buttari, F; Fiore, S; Bernardi, G; Koch, G; Centonze, D, (2010). Effects of Anodal Transcranial Direct Current Stimulation on Chronic Neuropathic Pain in Patients with Multiple Sclerosis. *The Journal of Pain*, Vol 11, No 5, pp 436-44

De Morton, N (2009). The PEDro scale is a valid measure of the methodological quality of clinical trials: a demographic study. *Australian Journal of Physiotherapy*, Vol.55

Mortezanejad, M; Ehsani, F; Masoudian, N; Zoghi, M; Jaberzadeh, S; (2020). Comparing the effects of multi-session anodal trans-cranial direct current stimulation of primary motor and dorsolateral prefrontal cortical fatigue and quality of life in patients with multiple sclerosis: a double-blind, randomized, sham-controlled trial, *Clinical Rehabilitation* 1-9 DOI: 10.1177/0269215520921506

Moseley, A., Herbert, R., Sherrington, C., y Maher, C. (2002). Evidence for physiotherapy practice: A survey of the Physiotherapy Evidence Database (PEDro). *Australian Journal of Physiotherapy*, 48(1), 43-49. doi: 10.1016/s0004-9514(14)602816

Nitsche, MA y Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *Journal of Physiology* 527.3, pp. 633-639

Palm, U., Reisinger, E., Keeser, D., Kuo, M.-F., Pogarell, O., Leicht, G., Padberg, F. (2013). Evaluation of Sham Transcranial Direct Current Stimulation for Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trials. *Brain Stimulation*, 6(4), 690–695. doi: 10.1016/j.brs.2013.01.005

Pérez-Carmona N, Fernández-Jover E, Sempere AP. (2019). Epidemiología de la esclerosis múltiple en España. *Rev Neurol*;69 (01):32-38 doi: 10.33588/rn.6901.2018477

Salemi, G., Vazzoler, G., Ragonese, P., Bianchi, A., Cosentino, G., Croce, G; Brighina, F. (2019). Application of tRNS to improve multiple sclerosis fatigue: a pilot, single-blind, sham-controlled study. *Journal of Neural Transmission*. doi:10.1007/s00702-019-02006-y

Sánchez-Kuhn, A; Medina, Y; García-Pérez, De Haro, MP; Flores, P y Sánchez-Santed, F. (2019) Transcranial direct current stimulation treatment in chronic after-stroke dysphagia: A clinical case. *Psicothema*, Vol. 31, No. 2, 179-183 doi: 10.7334/psicothema2018.310

Saiote, C; Goldschmidt, T; Timaus, C; Steenwijk, MD; Optiz, A; Antal, A, Palaus, W; Nitzsche, M. (2014) Impact of transcranial direct current stimulation on fatigue in multiple sclerosis *Restorative Neurology and Neuroscience* 32, 423-436 DOI 10.3233/RNN-130372

Sorensen, P; Sellebjerg, F; Hartung, HP; Montalban, X; Comi, G y Tintore, M (2020). The apparently milder course of multiple sclerosis: changes in the diagnostic criteria, therapy and natural history. *Brain, journal of neurology*. Volume 143, Issue 9, Sept, Pag. 2637–2652.

Tate, R., Mcdonald, S., Perdices, M., Togher, L., Schultz, R., y Savage, S. (2008). Rating the methodological quality of single-subject designs and n-of-1 trials: Introducing the Single-Case Experimental Design (SCED) Scale. *Neuropsychological Rehabilitation*,18(4), 385-401.

Tecchio F, Cancelli A, Cottone C, Ferrucci R, Vergari M, Zito G, Pasqualetti P, Filippi MM, Ghazaryan A, Lupoi D, Smits FM, Giordani A, Migliore S, Porcaro C, Salustri C, Rossini PM and Priori A (2015). Brain plasticity effects of neuromodulation against multiple sclerosis fatigue. *Front. Neurol.* 6:141. doi: 10.3389/fneur.2015.00141

Tecchio, F; Cancelli, A; Cottone, Zito, G; Pasqualetti, P; Rossini, PM; Filippi, MM (2014) Multiple sclerosis fatigue relief by bilateral somatosensory cortex neuromodulation. *J Neurol.* DOI 10.1007/s00415-014-7377-9

Young, J; Zoghi, M; Khan, F; Khan MP (2018) The Effect of Transcranial Direct Current Stimulation on Chronic Neuropathic Pain in Patients with Multiple Sclerosis: Randomized Controlled Trial. *Journal of Neurology.* 265:607–617 <https://doi.org/10.1007/s00415-018-8754-6>

Zia S, Rawji KS, Michaels NJ, Burr M, Kerr BJ, Healy LM y Plemel JR (2020) Microglia Diversity in Health and Multiple Sclerosis. *Front. Immunol.* 11:588021. doi: 10.3389/fimmu.2020.588021