

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/320879786>

Transcranial direct current stimulation for the treatment of fibromyalgia: A systematic review

Article in *Revista de Neurologia* · October 2017

CITATIONS

8

READS

1,658

4 authors, including:



Juan Deus

Autonomous University of Barcelona

155 PUBLICATIONS 7,543 CITATIONS

SEE PROFILE



Dolor Soler

Institut Guttmann

32 PUBLICATIONS 676 CITATIONS

SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Bienestar en personas con daño neurológico adquirido [View project](#)



ERA-NET Neuron project [View project](#)

Estimulación transcraneal por corriente directa en la fibromialgia: revisión sistemática

Joan Deus-Yela, M. Dolors Soler, Raúl Pelayo-Vergara, Joan Vidal-Samsó

Introducción. La fibromialgia es un síndrome de dolor crónico difuso musculoesquelético multisintomático, con evidencias de una disfunción del sistema nervioso central. Consecuentemente, técnicas de estimulación cerebral no invasiva, como la estimulación transcraneal con corriente directa (tDCS), pueden ser un recurso terapéutico complementario para reducir la percepción de dolor.

Objetivos. Revisar la potencial efectividad de la tDCS para reducir el dolor en la fibromialgia, identificar los parámetros más efectivos de neuroestimulación y delimitar su seguridad.

Pacientes y métodos. Revisión sistemática de estudios prospectivos registrados en PubMed y revisiones Cochrane.

Resultados. La tDCS anódica de la corteza motora primaria izquierda, a 2 mA durante 20 minutos con electrodos de 35 cm² durante cinco días consecutivos, es la que proporciona mejores resultados en la reducción del dolor (14-59%) y mejora de la calidad del sueño, con mayor acentuación en el quinto día. La mejora clínica persiste hasta un mínimo de 60 días (11-20% de reducción del dolor). Se tolera bien y tiene escasos efectos adversos.

Conclusiones. La experiencia con la tDCS en fibromialgia es todavía limitada. No obstante, la tDCS anódica en la corteza motora primaria izquierda puede recomendarse con un nivel B (probable eficacia terapéutica) y podría actuar mediante la modificación del procesamiento sensorial del dolor de circuitos inhibitorios talámicos.

Palabras clave. Estimulación transcraneal con corriente continua. Fibromialgia.

Introducción

El dolor crónico es uno de los principales motivos que induce a buscar tratamiento médico [1,2], con claro impacto negativo en la calidad funcional y gran coste sanitario [3], y una prevalencia del 19% en la población europea [2,4,5]. La fibromialgia es el síndrome más representativo de dolor crónico difuso con significativa pérdida de calidad de vida [5-7]. Su etiopatogenia no está plenamente esclarecida [5,8-10], y se asume una disfunción del sistema nervioso central o periférico [5,8,11-14], que se cataloga como síndrome de sensibilización central [11,15,16]. Su prevalencia, en la población mundial, es del 2-5% [17,18]. En España es del 2,4%, con mayor afectación en las mujeres (9 a 1) [10,19]. Dada la modesta respuesta terapéutica multidisciplinar y la carencia de una prueba que objetive el dolor, es un síndrome con gran controversia diagnóstica [8,11,15,16,20,21] y terapéutica [8,22-24].

Fibromialgia

Su descripción clínica aparece a mediados del siglo XIX, y el término 'fibromialgia', en 1975, según Smy-

the y Moldofsky [5,21]. Es un síndrome de dolor musculoesquelético difuso y multisintomático [5,8,11,14,21], que coexiste con una persistente fatiga, sueño no reparador, quejas cognitivas y otros síntomas asociados innecesarios para su diagnóstico [7-9,11,22,25], como alteraciones emocionales implicadas en su evolución y mantenimiento [11,26]. El estado doloroso es de al menos tres meses e implica a los cuatro cuadrantes corporales, con hiperalgesia en la palpación digital a 4 kg/cm² en 18 áreas corporales o alodinia [8,25,27,28]. El conocimiento etiológico y fisiopatológico ha evolucionado ampliamente en los últimos años, y es multifactorial e idiopático [5,8,13,16,29,30]. Etiológicamente, los factores genéticos predisponen a padecer fibromialgia [8,11,13], y los ambientales, como estresores, pueden desempeñar un papel relevante al aumentar la posibilidad de desarrollarla en sujetos con predisposición innata (5-10% de los casos) [5,8,13,14]. Se ha especulado la presencia de anomalías neuroendocrinas [11,22,31] con posible respuesta terapéutica a la hormona del crecimiento [31]. Respecto a su fisiopatología, hay dos modelos explicativos [29]. El primero defiende un trastorno primario del tejido muscular por factores endóge-

Institut Guttmann; Hospital de Neurorehabilitació (J. Deus-Yela, M.D. Soler, R. Pelayo-Vergara, J. Vidal-Samsó). Departamento de Psicología Clínica y de la Salud; Facultad de Psicología; Universitat Autònoma de Barcelona (J. Deus-Yela). Unidad de Investigación en Resonancia Magnética; Hospital del Mar-Parc Salut Mar; Parc de Recerca Biomèdica de Barcelona (J. Deus-Yela). Barcelona, España.

Correspondencia:

Dr. Joan Deus Yela. Departamento de Psicología Clínica y de la Salud. Facultad de Psicología. Universitat Autònoma de Barcelona. Edificio B. E-08193 Bellaterra (Barcelona).

E-mail:

joan.deus@uab.cat

Financiación:

Plan Nacional I+D+I (PSI2014-53524-P) del Ministerio de Educación y Ciencia de España. J.D.Y. pertenece al Grupo de Investigación SGR2014-1673 de la Agència de Gestió d'Ajuts Universitaris i de Recerca de la Generalitat de Catalunya.

Acceptado tras revisión externa: 15.06.17.

Cómo citar este artículo:

Deus-Yela J, Soler MD, Pelayo-Vergara R, Vidal-Samsó J. Estimulación transcraneal por corriente directa en la fibromialgia: revisión sistemática. Rev Neurol 2017; 65: 353-60.

© 2017 Revista de Neurología

nos o exógenos, que ocasionaría una hipoxia local crónica muscular y, secundariamente, una alteración de la percepción periférica del dolor [11,14,32]. El segundo propone una alteración del sistema nervioso central en el procesamiento del dolor [5,8,16,33] que permite postular que las terapias de estimulación no invasiva pueden ser potencialmente eficaces [23,34-37]. De hecho, en neuroimagen funcional se objetiva una anormal hiperactivación funcional del circuito neural del dolor [22,38-42], un fallo del sistema inhibitorio endógeno [38,43-46] y una alteración del procesamiento sensorial [44,47,48]. No obstante, hasta la fecha, el uso clínico de la neuroimagen como herramienta diagnóstica no está establecido [16,20,29,49,50].

Los tratamientos según las guías terapéuticas son la farmacoterapia, la psicoterapia cognitivo-conductual, el ejercicio aeróbico y diversos tratamientos multicomponentes [5,7,8,51,52]. Su eficacia terapéutica sobre el dolor y otros síntomas no emocionales es habitualmente muy modesta [2,20,23,24]. La estimulación transcraneal por corriente directa (tDCS), como terapia de estimulación no invasiva, podría ser un nuevo recurso terapéutico alternativo [1,2,34-37,53-56]. Varios estudios sugieren que la tDCS reduce significativamente el dolor percibido en la fibromialgia [20,37,57-63]. Otros autores sugieren que la electroestimulación cortical no invasiva, una técnica situada entre los principios de acción de la tDCS y la estimulación magnética transcraneal, puede producir una reducción significativa del dolor en la fibromialgia [64] con persistencia temporal [65].

Estimulación transcraneal por corriente directa

Es una técnica de bajo coste con potencial uso terapéutico en patologías con dolor crónico [2,34,35,55,66], como la fibromialgia [9,23,53,34,35,63]. Permite aplicar una corriente eléctrica de baja amplitud sobre el cuero cabelludo mediante dos electrodos recubiertos de esponjas empapadas en suero fisiológico durante sesiones no superiores a 20 minutos para modular la actividad cerebral [2,3,23,55,67-69]. El equipamiento es de tamaño reducido [1,2,9,55]. Se administra fácilmente, es indolora y con escasos e irrelevantes efectos adversos [2,3,9,55,70], al modular receptores sinápticos glutamérgicos [68]. Habitualmente se coloca un electrodo en la posición craneal seleccionada para producir un efecto excitatorio (ánodo) al despolarizar el umbral de respuesta neural o un efecto inhibitorio (cátodo) al hiperpolarizar el umbral de respuesta neural, y el otro electrodo de referencia en otra ubicación cra-

neal determinada [2,3,34,35,68]. Ello permite completar el circuito que genera una corriente eléctrica transmitida transcutáneamente a través del cráneo, asumiéndose una gran pérdida de corriente en el cuero cabelludo (efecto de derivación), hasta poderse introducir transcranealmente una parte suficiente de ésta y alcanzar el tejido nervioso de la corteza [2,5,55,34,35,69]. El flujo de corriente producido desde el ánodo (polaridad positiva) hacia el cátodo (polaridad negativa) incrementa o disminuye la excitabilidad cortical y la efectividad terapéutica [36,68,71], según la dirección, intensidad y distribución espacial del flujo de corriente [55,68].

El mecanismo de acción y de los efectos terapéuticos de la tDCS no está completamente aclarado [5,34,35,55,68]. Se asume que sus efectos neurobiológicos son multifactoriales e inducen cambios en diferentes sistemas locales y a distancia [68]. Con un efecto neuromodulador, sus campos eléctricos estáticos no producen una rápida despolarización neural necesaria para inducir un potencial de acción [34,35,68,72] e incitan cambios subumbral del potencial de reposo de la membrana neuronal, alterando su excitabilidad [34,35,55,67,68,70] y provocando modificaciones en la función sináptica [55,68]. Para ello se sugieren diversos mecanismos de acción: incremento de la permeabilidad de iones de sodio y calcio, alteración de las proteínas transmembrana y cambios de electrólisis en las concentraciones de iones [5,55,68]. Dichos cambios son específicos de la polaridad aplicada [3,55,67,73]. Además, se asume que la tDCS induce cambios neurales que permiten tener un efecto terapéutico duradero [5,34,35]. Dichos cambios dependen de la síntesis de proteínas y modificaciones en el monofosfato de adenosina cíclico intracelular, en los niveles de calcio y sodio [5,68,74], en la regulación de neurotransmisores como dopamina, serotonina, acetilcolina y ácido γ -aminobutírico [5,67,68], y facilitan cambios en el factor neurotrófico cerebral [67,68].

Varios son los parámetros que configuran el protocolo terapéutico [5,68]. La región cortical que se va a estimular: las cortezas motora primaria (CM1), somatosensorial y prefrontal dorsolateral son las seleccionadas en el tratamiento del dolor crónico [1,3,55,67]. La estimulación anódica de las dos primeras produce efectos antinociceptivos, y en la corteza prefrontal dorsolateral induce efectos antidepresivos [9,34-36,60,67]. La intensidad de la corriente eléctrica aplicada es de 1-5 mA, y la de 2 mA es la más empleada [1,23]. El número de sesiones terapéuticas es de una a varias repetidas en días consecutivos o alternos, y se utilizan mayoritariamente cinco sesiones consecutivas en el tratamiento del

dolor [1] y 10 en el trastorno afectivo [63,67]. Los efectos terapéuticos de una sesión persisten por encima de 25 a 60 minutos tras la tDCS [70] y desaparecen a los 10 días [55]. La duración de la estimulación varía de 5 a 30 minutos, y se toma como media 20 minutos [1,23,55]. Incrementando el tamaño del electrodo de referencia y reduciendo el de estimulación se produce un efecto terapéutico más focal [30,57,75]. Finalmente, no está resuelto si la intensidad del dolor se reduce más al usarse la estimulación anódica o catódica, y la primera es la de uso más frecuente [1,23,34,35].

Objetivos

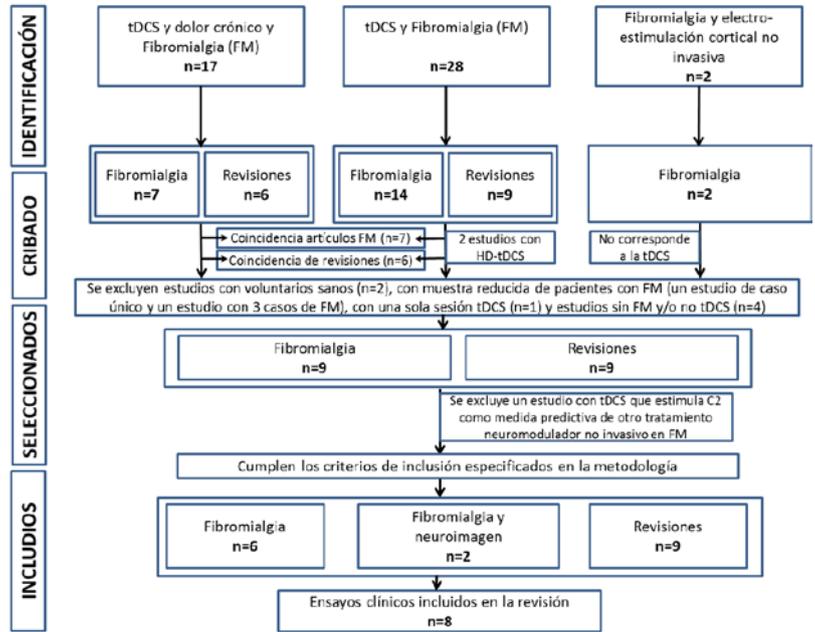
La tDCS es una emergente técnica de neuroestimulación no invasiva postulada como potencial tratamiento complementario o alternativo en la fibromialgia [1,53,68]. Sin embargo, recientes revisiones sugieren que su eficacia terapéutica en el dolor crónico es limitada [1,76]. Se pretende revisar la potencial efectividad de la tDCS en la reducción del dolor en la fibromialgia, identificando los parámetros más efectivos de neuroestimulación y delimitando su seguridad.

Pacientes y métodos

Es una revisión sistemática de estudios prospectivos publicados en revistas indexadas revisadas por expertos y registradas en las bases de datos electrónicas PubMed/Medline y revisiones Cochrane. Sólo se ha considerado la tDCS. Los términos clave para la búsqueda bibliográfica han sido 'dolor crónico', 'fibromialgia', 'tDCS' y 'electroestimulación cortical no invasiva'. Se han combinado dichos términos entre sí y se ha utilizado 'AND/OR' en cada combinación. El período de búsqueda ha sido de diciembre de 2006 a diciembre de 2016. Los criterios de inclusión son: artículos publicados en inglés o castellano, estudios con humanos adultos mayores de 18 años, investigaciones originales, pacientes con fibromialgia e inclusión de medidas de respuesta terapéutica cuantificada que objetiven los cambios de dolor. Se han excluido estudios publicados en resúmenes para congresos y de caso único.

Se ha efectuado una lectura pormenorizada de cada artículo revisado para extraer datos y características del estudio según el manual Cochrane para revisiones sistemáticas de los estudios de intervención [77]. Se han considerado las siguientes variables: muestra para cada grupo de estudio, tipo de participantes y diseño, control de paradigma utili-

Figura. Proceso de revisión sistemática y selección de los ensayos clínicos según criterios de inclusión.



zado (placebo/otra intervención) y parámetros de estimulación. Para definir los resultados de mejora clínica se ha utilizado la valoración subjetiva del dolor con la escala visual analógica (EVA) y autoinformes de calidad de vida y salud del paciente pre y post-tDCS. Finalmente, se han registrado los efectos adversos para definir la tolerabilidad y seguridad terapéutica.

Resultados

Selección de estudios

En ocho estudios se describe el uso de la tDCS para evaluar su eficacia terapéutica [20,37,58-63], y dos de ellos emplean técnicas de neuroimagen [20,58]. Se han excluido dos trabajos que describen el uso de la tDCS de alta definición para ajustar los parámetros terapéuticos más idóneos [30,36] y dos estudios con la electroestimulación cortical no invasiva [64,65] (Figura). Se han publicado nueve revisiones [1,2,5,9,23,34,35,53,55], desde agosto de 2008 a enero de 2017, de las cuales tres son metaanálisis [1,9,53]. De éstas, el 44,4% es de dolor crónico y fibromialgia, y varias técnicas de estimulación cerebral no invasiva [2,34,53,55]. Un 22,3% revisa el do-

lor crónico y la fibromialgia con tDCS [1,35]. Un 33,3% hace una revisión de la fibromialgia con tDCS y estimulación magnética transcraneal [5,9,23].

Diseño de los estudios, criterios diagnósticos de fibromialgia y nivel de evidencia

El 75% son ensayos clínicos aleatorizados doble ciego [37,59-63] con grupo control de tDCS placebo [20,58-60,62,63,37] o ejercicio aeróbico [61]. Dos estudios han realizado un diseño cruzado intrasujeto [20,58]. Se han utilizado los criterios diagnósticos del Colegio Americano de Reumatología de 1990 en el 87,5% de los ensayos [20,37,58-60,62,63] y del Colegio Americano de Reumatología de 2010 en el 12,5% [61]. En el 75% de los estudios [20,37,59,60,62,63] se ha combinado tDCS y medicación habitual, estable al menos dos meses antes de la tDCS, y en dos trabajos, con un tratamiento multidisciplinar que incluía ejercicio aeróbico [58,61]. Se ha determinado el nivel de evidencia básicamente mediante el porcentaje de dolor reducido en la EVA en el 87,5% de los estudios [20,37,58-61,63], y mediante la mejora en la calidad del sueño, en el 12,5% [62]. Un trabajo ha estudiado el nivel de eficiencia de la tDCS con resonancia magnética espectroscópica [20], y otro, con resonancia magnética funcional en reposo [58].

Descripción de la muestra

La población estudiada ha sido de 213 pacientes con fibromialgia, de los cuales han recibido tDCS activa 132 sujetos (67,6%), y en 15 pacientes (7,1%) se ha asociado ejercicio aeróbico [61]. El tamaño muestral en cada estudio oscila de 12 a 48 pacientes, sin grupo control sano. El 25% de los trabajos ha utilizado la misma muestra [58,62]. El 98% de los pacientes eran mujeres ($n = 209$). La edad media de los pacientes ha sido de $50,74 \pm 10,50$ años. El 37,5% de los estudios [60-62] ha especificado el tiempo de evolución de la enfermedad, con una media de $10,12 \pm 8$ años.

Parámetros de intervención y seguimiento

El emplazamiento del electrodo de 35 cm^2 para todos los trabajos, según el Sistema Internacional de Electroencefalografía 10/20, ha sido en C3 (CM1 izquierda) en el 100% de los estudios [20,37,58-63] y en F3 (corteza prefrontal dorsolateral izquierda) en el 37,5% [60,62,63]. El número de sesiones terapéuticas ha sido de cinco consecutivas en el 75% de los ensayos [20,58-60,62], de 10 sesiones consecuti-

vas en un trabajo [63], y otro estudio utilizó una sesión semanal durante 10 semanas con menor reducción de dolor [37]. Se ha aplicado estimulación anódica a 2 mA durante 20 minutos en todos los estudios. En cuatro de los trabajos se han realizado evaluaciones de seguimiento, en un trabajo a los 21 días [60], en tres estudios a los 30 días [59,61,63] y en dos ensayos clínicos a los 60 días [61,63].

Medidas para evaluar la mejora clínica

Respecto a la percepción subjetiva de dolor, todos los estudios utilizan una EVA [20,37,58-63]. El 25% de trabajos ha utilizado la escala de dolor de McGill [20,58]. El 25% de los estudios ha usado una escala que objetiva la impresión global del estado clínico del paciente de 0 (mucho peor) a 7 (mucho mejor) [60,62]. El 37,5% de los trabajos ha evaluado el número de puntos sensibles post-tDCS [60,62-63].

El componente psicopatológico evaluado ha sido principalmente el estado afectivo, con el inventario de depresión de Beck en el 62,5% de estudios [37,60-63], la escala de depresión geriátrica de Yesavage en un trabajo [63], la escala de depresión de Hamilton en un estudio [37] y la escala hospitalaria de depresión y ansiedad en otro [59]. Se ha evaluado la ansiedad mediante una EVA en el 50% de trabajos [60-63] y mediante la escala hospitalaria de depresión y ansiedad en un estudio [59]. Un ensayo clínico ha usado una prueba de cribado psicopatológico general con el inventario de 90 síntomas de DeRogatis [59], y otro ha realizado una evaluación emocional con la escala PANAS de afecto positivo y negativo [58].

La calidad de vida-salud no se ha evaluado en el 25% de los trabajos [20,58]. En el 62,5% de los estudios se ha utilizado el cuestionario de fibromialgia [37,59,60,62,63] y, adicionalmente, el cuestionario de salud *36-Item Short Form Health Survey* en cuatro ensayos [59-62]. Un trabajo ha utilizado el cuestionario de evaluación de la salud [37].

La calidad del sueño, mediante registro polisomnográfico, se ha estudiado en un trabajo [62]. Tres estudios [60,62,63], y dos de ellos sólo con el minexamen del estado mental [62,63], han evaluado el funcionamiento neurocognitivo.

Mejora de la clínica

Brevemente se expone la mejora clínica de las diferentes áreas sintomatológicas registradas.

Dolor percibido subjetivamente

El 87,5% de los trabajos [20,37,58-61,63] utiliza la EVA para objetivar los cambios de dolor post-tDCS.

Tras la tDCS, en la CM1 hay cambios significativos en todos ellos, con una disminución del dolor del 13,6-59,14%. Un estudio indica una reducción significativa del dolor del 21% tras neuromodular la corteza prefrontal dorsolateral en 10 sesiones sin persistir dicha mejora ni a los 30 ni a los 60 días de seguimiento [63]. La mejora clínicamente significativa del dolor se percibe a partir del cuarto [59], quinto [60,61] u octavo día [63] tras la tDCS. Sólo para la neuroestimulación de la CM1 dicha mejora se mantiene hasta los dos meses tras la tDCS, con una persistencia en la reducción del dolor del 41,8% a los 21 días [60], del 11-23,6% a los 30 días [59,61, 63] y del 11-20,8% a los 60 días [61,63].

Puntos sensibles

Tanto con la tDCS anódica de la CM1 izquierda como de la corteza prefrontal dorsolateral izquierda se objetiva una reducción significativamente mayor del porcentaje de puntos sensibles a partir del quinto día tras la tDCS [60]. Un menor número de puntos sensibles en la línea basal predecía una mayor reducción de dolor tras la tDCS [60].

Calidad de salud y vida

Los resultados muestran poco impacto en la mejora de la calidad de vida [37,60,61], y ésta no persiste significativamente en el período de seguimiento [59,63]. Un único estudio constata una mejora tras la tDCS anódica en la CM1 del 28,3%, y en la corteza prefrontal dorsolateral, del 27,6% [63].

Impacto de la fibromialgia

Dos estudios constatan una reducción significativa de la puntuación total del cuestionario de fibromialgia tras la tDCS a partir del cuarto [59] o quinto día [60,62]. Un estudio objetiva una reducción significativa del dolor (18%) tras la tDCS según el ítem de algia del cuestionario de fibromialgia, con una tendencia no significativa de mejora del impacto de la enfermedad [37]. Contrariamente, otro estudio no constata ni tendencia ni cambios significativos post-tDCS en la capacidad funcional [63].

Estado emocional

Se constata una mejora significativa en la puntuación total del PANAS post-tDCS anódica de la CM1 [20]. En el 87,5% de los estudios [37,59-63], no se objetiva mejora psicopatológica significativa ni con la neuroestimulación de la CM1 ni con la de la corteza prefrontal dorsolateral, y en un estudio [60] se constata una tendencia estadística en la mejora del inventario de depresión de Beck. No obstante, se describe que el grupo de pacientes con mayor dolor

y mayor nivel de alteración afectiva en la línea basal es el que tiene mejor respuesta terapéutica [61].

Calidad del sueño

Se constata que sólo la tDCS en la CM1 induce una clara mejora de la calidad del sueño en un 11,8%, con una disminución del *arousal* en un 35%, un incremento de la profundidad del sueño en fase no REM del 26,92% y un decremento en la latencia de entrada en fase REM. La mejora en la calidad del sueño se traducía en una mejora del cuestionario de fibromialgia y disminución del dolor [62].

Funcionamiento cognitivo

No se observa empeoramiento del funcionamiento cognitivo global [60,62,63], de la capacidad de inhibición de respuesta [60], de la memoria verbal de trabajo simple [60] y de la velocidad de respuesta [60].

Neuroimagen

Se objetiva una reducción significativa tras la tDCS de los niveles de glutamato-glutamina en la corteza cingulada anterior y una tendencia en el tálamo, y una propensión estadística de un incremento del ácido γ -aminobutírico en la ínsula anterior. Los pacientes con niveles elevados de glutamato-glutamina en la corteza cingulada anterior en la línea basal tendían a mostrar un mayor grado de reducción del dolor después de la tDCS [20]. Asimismo, se constata que una mayor conectividad funcional entre la CM1 izquierda y el núcleo talámico ventrolateral izquierdo, entre el área somatosensorial primaria (S1) izquierda y la ínsula anterior izquierda, y entre el núcleo talámico ventrolateral izquierdo y la sustancia gris periacueductal predice un mayor efecto analgésico de la tDCS. La tDCS activa, además, reduce la conectividad funcional entre el núcleo talámico ventrolateral izquierdo y la corteza prefrontal medial, y el área motora suplementaria y el cerebelo. Adicionalmente, la reducción del dolor percibido se relaciona con un mayor decremento de la conectividad funcional entre el núcleo talámico ventrolateral izquierdo y la ínsula posterior derecha, y el núcleo talámico ventrolateral izquierdo y la CM1/S1. En consecuencia, se produce un efecto anestesia tras la tDCS mediante los cambios acontecidos en la conectividad talámica [58].

Efectos adversos

El grado de seguridad es excelente [53], con efectos adversos menores y bien tolerados [9]. El 25% de los trabajos no especifica los efectos adversos [20,58], y el 37,5% de los estudios contabiliza el porcentaje de

pacientes que los manifiestan [59-61]. El efecto secundario más común ha sido un enrojecimiento de la piel en el lugar de la estimulación, con recuperación espontánea [23,53,55], y son muy raros los abandonos del tratamiento por los efectos no deseados [23]. No hay diferencias estadísticamente significativas de los efectos adversos entre la tDCS activa frente a la tDCS placebo [9]. Asimismo, su seguridad queda refrendada al no objetivarse un incremento de marcadores de daño cerebral, como el N-acetil-aspartato, tras su uso [53].

Discusión

El actual conocimiento neurobiológico de la fibromialgia ahonda en la comprensión de su fisiopatología y enfatiza la disfunción funcional de un vasto circuito neural del dolor [12,13,16], que podría modificarse con la tDCS [20,30,34-37,57-63]. La alteración funcional de las vías nociceptivas centrales, por fallo del sistema antinociceptivo endógeno o disfunción del procesamiento sensorial, tiene un papel clave en el inicio y mantenimiento del dolor en la fibromialgia [3,48,57,58,78]. Este proceso implica cambios neuroplásticos maladaptativos de la actividad cortical, incluyendo las áreas del circuito neural del dolor [76] y otras regiones focales, como la CM1 [20,57-59,61]. La tDCS anódica en la CM1 izquierda, a 2 mA durante 20 minutos con electrodos de 35 cm² durante cinco días consecutivos [1,9,23,30,37], induce una significativa analgesia en la fibromialgia [20,37,57-63] a través de la modificación del procesamiento sensorial del dolor por circuitos inhibitorios talámicos [57,58,78] y mejora de la arquitectura del sueño [62]. Se objetiva una reducción significativa del dolor del 14-59% [20,37,58-61,63] a partir del cuarto día de la neuroestimulación [59], y los efectos terapéuticos persisten a los 60 días con una reducción del dolor del 11-21% [61,63]. No obstante, algunos autores señalan que el tamaño del efecto para el dolor es pequeño [53,76], sin reflejar los cambios que clínicamente son relevantes [57,76], y no se constatan diferencias de la conectividad funcional entre placebo y la neuroestimulación de la CM1 [58]. Otros trabajos indican un tamaño del efecto para el dolor del 0,744 y del 0,319 para la calidad de salud, sin efectos claros para el estado emocional, la fatiga, la calidad del sueño y los puntos sensibles [9]. Hay concordancia de que es un técnica segura, con escasos efectos adversos y bien tolerados [9,23,34,35,60,76]. Se ha sugerido que, para optimizar el efecto terapéutico de la tDCS en la CM1, podría combinarse con ejerci-

cio aeróbico u otras técnicas de rehabilitación funcional, en la medida en que éstas estimulan la respuesta somatosensorial y neuroendocrina analgésica, posibilitando una mayor reducción del dolor (tamaño del efecto de 0,55) [61], con extensión en la mejora del estado emocional [37,61].

En conclusión, la experiencia con la tDCS en fibromialgia es todavía limitada. Parece ser una prometedora terapia sola o en combinación con otros tratamientos [5,23,34,35]. Aunque no está aprobada como tratamiento analgésico para la fibromialgia [9], Lefaucheur et al indican que la tDCS anódica en la CM1 izquierda puede recomendarse con un nivel B (probable eficacia terapéutica), con seis estudios internacionales de clase II positivos y sólo uno de clase III negativo [35]. La heterogeneidad de los datos y el posible bajo tamaño del efecto sugieren la existencia de factores clínicos incontrolados que modulan sus efectos terapéuticos [3]. En un futuro deberían estudiarse los parámetros óptimos de los protocolos de la tDCS [9,34,35,67,68], la variabilidad individual de los efectos analgésicos producidos por la técnica y caracterizar los predictores de la eficacia terapéutica con muestras amplias [34,35,60]. Debe delimitarse si se precisan sesiones de recordatorio para mantener los efectos terapéuticos y trabajos de seguimiento [23,34,35,63]. Finalmente, estudios de tDCS y neuroimagen pueden permitir objetivar su eficacia terapéutica y dar posibles explicaciones neurobiológicas sobre sus efectos en la matriz neural del dolor [67,68].

Bibliografía

1. Luedtke K, Rushton A, Wright C, Geiss B, Juergens TP, May A. Transcranial direct current stimulation for the reduction of clinical and experimental induced pain. A systematic review and meta-analysis. *Clin J Pain* 2012; 28: 452-61.
2. Nizard J, Lefaucheur JP, Helbert M, De Chauvigny E, Nguyen JP. Non-invasive stimulation therapies for the treatment of refractory pain. *Discov Med* 2012; 74: 21-31.
3. Jensen MP, Day MA, Miró J. Neuromodulatory treatments for chronic pain: efficacy and mechanisms. *Nat Rev Neurol* 2014; 10: 167-78.
4. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006; 10: 287-333.
5. Short B, Borckardt JJ, George M, Beam W, Reeves ST. Non-invasive brain stimulation approaches to fibromyalgia pain. *J Pain Manag* 2009; 2: 259-76.
6. Collado A, Gómez E, Coscolla R, Sunyol R, Solé E, Rivera J, et al. Work, family and social environment in patients with Fibromyalgia in Spain: an epidemiological study: EPIFFAC study. *BMC Health Serv Res* 2014; 14: 513.
7. Häuser W, Thieme K, Turk DC. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome – a systematic review. *Eur J Pain* 2010; 14: 5-10.
8. Chinn S, Caldwell W, Gritsenko K. Fibromyalgia pathogenesis and treatment options update. *Curr Pain Headache Rep* 2016; 20: 25.
9. Hou WH, Wang TY, Kang JH. The effects of add-on non-invasive brain stimulation in fibromyalgia: a meta-analysis and meta-

- regression of randomized controlled trials. *Rheumatology* 2016; 55: 1507-17.
10. Rivera J, Alegre C, Ballina FJ, Carbonell J, Carmona L, Castel B, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la fibromialgia. *Reumatol Clin* 2006; 2 (Supl 1): S55-66.
 11. Clauw DJ. Fibromyalgia: an overview. *Am J Med* 2009; 122 (Suppl 12): S3-13.
 12. Schweinhardt P, Sauro KM, Bushnell MC. Fibromyalgia: a disorder of the brain? *Neuroscientist* 2008; 14: 415-21.
 13. Sluka KA, Clauw DJ. Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. *Neuroscience* 2016; 338: 114-29.
 14. Nebel MB, Gracely RH. Neuroimaging of fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2009; 35: 313-27.
 15. Yunus MB. Editorial review: an update on central sensitivity syndromes and the issues of nosology and psychobiology. *Curr Rheumatol Rev* 2015; 11: 70-85.
 16. Walitt B, Ceko M, Gracely JL, Gracely RH. Neuroimaging of central sensitivity syndromes: key insights from the scientific literature. *Curr Rheumatol Rev* 2016; 12: 55-87.
 17. Neumann L, Buskila D. Epidemiology of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2003; 7: 362-8.
 18. Wolfe F, Brähler E, Hinz A, Häuser W. Fibromyalgia prevalence, somatic symptom reporting, and the dimensionality of poly-symptomatic distress: results from a survey of the general population. *Arthritis Care Res* 2013; 65: 777-85.
 19. Mas AJ, Carmona L, Valverde M, Ribas B; EPISER Study Group. Prevalence and impact of fibromyalgia on function and quality of life in individuals from the general population: results from a nationwide study in Spain. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: 519-26.
 20. Foerster BR, Nascimento TD, DeBoer M, Bender MA, Rice IC, Truong DQ, et al. Excitatory and inhibitory brain metabolites as targets of motor cortex transcranial direct current stimulation therapy and predictors of its efficacy in fibromyalgia. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 576-81.
 21. Wang SM, Han C, Lee SJ, Patkar AA, Masand PS, Pae CU. Fibromyalgia diagnosis: a review of the past, present and future. *Expert Rev Neurother* 2015; 15: 667-79.
 22. Mease P. Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *J Rheumatol Suppl* 2005; 75: 6-21.
 23. Marlow NM, Bonilha HS, Short EB. Efficacy of transcranial direct current stimulation and repetitive transcranial magnetic stimulation for treating fibromyalgia syndrome: a systematic review. *Pain Pract* 2013; 13: 131-45.
 24. Marcus DA, Bernstein CD, Haq A, Breuer P. Including a range of outcome targets offers a broader view of fibromyalgia treatment outcome: results from a retrospective review of multidisciplinary treatment. *Musculoskeletal Care* 2014; 12: 74-81.
 25. Consensus Document on Fibromyalgia. The Copenhagen Declaration. *J Musculoskeletal Pain* 1993; 1: 295-312.
 26. García-Fontanals A, García-Blanco S, Portell M, Pujol J, Poca-Dias V, García-Fructuoso F, et al. Cloninger's psychobiological model of personality and psychological distress in fibromyalgia. *Int J Rheum Dis* 2016; 19: 852-63.
 27. Wolfe F, Egloff N, Häuser W. Widespread pain and low widespread pain index scores among fibromyalgia-positive cases assessed with the 2010/2011 fibromyalgia criteria. *J Rheumatol* 2016; 43: 1743-8.
 28. Wolfe F, Häuser W. Fibromyalgia diagnosis and diagnostic criteria. *Ann Med* 2011; 43: 495-502.
 29. Deus J, López-Solà M, Pujol-Nuez J. Utilidad de la resonancia magnética funcional en la valoración del dolor. Aplicación práctica en fibromialgia. *Dolor* 2012; 27: 19-27.
 30. Villamar MF, Wivatongvana P, Patumanond J, Bikson M, Truong DQ, Datta A, et al. 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. *J Pain* 2013; 14: 371-83.
 31. Cuatrecasas G, Alegre C, Casanueva FF. GH/IGF1 axis disturbances in the fibromyalgia syndrome: is there a rationale for GH treatment? *Pituitary* 2014; 17: 277-83.
 32. Serra J, Collado A, Solà R, Antonelli F, Torres X, Salgueiro M, et al. Hyperexcitable C nociceptors in fibromyalgia. *Ann Neurol* 2014; 75: 196-208.
 33. Cagnie B, Coppieters I, Denecker S, Six J, Danneels L, Meeus M. Central sensitization in fibromyalgia? A systematic review on structural and functional brain MRI. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 44: 68-75.
 34. Lefaucheur JP, Antal A, Ahdab R, Ciampi de Andrade D, Fregni F, Khedr EM, et al. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS) to relieve pain. *Brain Stimul* 2008; 1: 337-44.
 35. Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol* 2017; 128: 56-92.
 36. Mendonca ME, Santa MB, Baptista AF, Datta A, Bikson M, Fregni F, et al. Transcranial DC stimulation in fibromyalgia: optimized cortical target supported by high-resolution computational models. *J Pain* 2011; 12: 610-7.
 37. Riberto M, Marcon Alfieri F, Monteiro de Benedetto Pacheco K, Dini Leite V, Nemoto Kaihama H, Fregni F, et al. Efficacy of transcranial direct current stimulation coupled with a multidisciplinary rehabilitation program for the treatment of fibromyalgia. *Open Rheumatol J* 2011; 5: 45-50.
 38. Burgmer M, Pogatzki-Zahn E, Gaubitz M, Wessoleck E, Heuft G, Pfeleiderer B. Altered brain activity during pain processing in fibromyalgia. *Neuroimage* 2009; 44: 502-8.
 39. Cook DB, Lange G, Ciccone DS, Liu WC, Steffener J, Natelson BH. Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol* 2004; 31: 364-78.
 40. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1333-43.
 41. Gracely RH, Geisser ME, Giesecke T, Grant MA, Petzke F, Williams DA, et al. Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain* 2004; 127: 835-43.
 42. Deus J, Pujol J, Bofill J, Villanueva A, Ortiz H, Cámara E, et al. Resonancia magnética funcional de la respuesta cerebral al dolor en pacientes con diagnóstico de fibromialgia. *Psiquiatr Biol* 2006; 13: 39-46.
 43. Jensen KB, Kosek E, Petzke F, Carville S, Fransson P, Marcus H, et al. Evidence of dysfunctional pain inhibition in fibromyalgia reflected in rACC during provoked pain. *Pain* 2009; 144: 95-100.
 44. Napadow V, LaCount L, Park K, As-Sanie S, Clauw DJ, Harris RE. Intrinsic brain connectivity in Fibromyalgia is associated with chronic pain intensity. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2545-55.
 45. Mainguy Y. Functional magnetic resonance imagery (fMRI) in fibromyalgia and the response to milnacipran. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2009; 24 (Suppl 1): S19-23.
 46. Pujol J, López-Solà M, Ortiz H, Vilanova JC, Harrison BJ, Yücel M, et al. Mapping brain response to pain in fibromyalgia patients using temporal analysis of fMRI. *PLoS One* 2009; 4: e5224.
 47. López-Solà M, Pujol J, Wager TD, García-Fontanals A, Blanco-Hinojo L, García-Blanco S, et al. Altered functional magnetic resonance imaging responses to nonpainful sensory stimulation in fibromyalgia patients. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 3200-9.
 48. Pujol J, Macià D, García-Fontanals A, Blanco-Hinojo L, López-Solà M, García-Blanco S, et al. The contribution of sensory system functional connectivity reduction to clinical pain in fibromyalgia. *Pain* 2014; 155: 1492-503.
 49. Deus J. Can we see pain? *Reumatol Clin* 2009; 5: 228-32.
 50. López-Solà M, Woo CW, Pujol J, Deus J, Harrison BJ, Monfort J, et al. Towards a neurophysiological signature for fibromyalgia. *Pain* 2017; 158: 34-47.
 51. Crofford LJ. Pain management in fibromyalgia. *Curr Opin Rheumatol* 2008; 20: 246-50.
 52. Nüesch E, Häuser W, Bernardy K, Barth J, Jüni P. Comparative efficacy of pharmacological and non-pharmacological interventions in fibromyalgia syndrome: network meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 955-62.
 53. Cruccu G, García-Larrea L, Hansson P, Keindl M, Lefaucheur JP,

- Paulus W, et al. EAN guidelines on central neurostimulation therapy in chronic pain conditions. *Eur J Neurol* 2016; 23: 1489-99.
54. Lima MC, Fregni F. Motor cortex stimulation for chronic pain: systematic review and meta-analysis of the literature. *Neurology* 2008; 70: 2329-37.
 55. Been G, Ngo TT, Miller SM, Fitzgerald PB. The use of tDCS and CVS as methods of non-invasive brain stimulation. *Brain Res Rev* 2007; 56: 346-61.
 56. Fregni F, Freedman S, Pascual-Leone A. Recent advances in the treatment of chronic pain with non-invasive brain stimulation techniques. *Lancet Neurol* 2007; 6: 188-91.
 57. Castillo-Saavedra L, Gebodh N, Bikson M, Díaz-Cruz C, Brandao R, Coutinho L, et al. Clinically effective treatment of fibromyalgia pain with high-definition transcranial direct current stimulation: phase II open-label dose optimization. *J Pain* 2016; 17: 14-26.
 58. Cummiford CM, Nascimiento TD, Foerster BR, Clauw DJ, Zubieta JK, Harris RE, et al. Changes in resting state functional connectivity after repetitive transcranial direct current stimulation applied to motor cortex in fibromyalgia patients. *Arthritis Res Ther* 2016; 18: 40.
 59. Fagerlund AJ, Hansen OA, Aslaksen PM. Transcranial direct current stimulation as a treatment for patients with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Pain* 2015; 156: 62-71.
 60. Fregni F, Gimenes R, Valle AC, Ferreira MJ, Rocha RR, Natalle L, et al. A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3988-98.
 61. Mendonca ME, Simis M, Grecco LC, Battistella LR, Baptista AF, Fregni F. Transcranial direct current stimulation combined with aerobic exercise to optimize analgesic responses in fibromyalgia: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Front Hum Neurosci* 2016; 10: 68.
 62. Roizenblatt S, Fregni F, Gimenez R, Wetzel T, Rigonatti SP, Tufik S, et al. Site-specific effects of transcranial direct current stimulation on sleep and pain in fibromyalgia: a randomized, sham-controlled study. *Pain Pract* 2007; 7: 297-306.
 63. Valle A, Roizenblatt S, Botte S, Zaghi S, Riberto M, Tufik S, et al. Efficacy of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of fibromyalgia: results of a randomized, sham-controlled longitudinal clinical trial. *J Pain Manag* 2009; 2: 353-61.
 64. Hargrove JB, Bennett RM, Simons DG, Smith SJ, Nagpal S, Deering DE. A randomized placebo-controlled study of noninvasive cortical electrostimulation in the treatment of fibromyalgia patients. *Pain Med* 2012; 13: 115-24.
 65. Hargrove JB, Bennett RM, Clauw DJ. Long-term outcomes in fibromyalgia patients treated with noninvasive cortical electrostimulation. *Arch Phys Med Rehabil* 2012; 93: 1868-71.
 66. Zaghi S, Heine N, Fregni F. Brain stimulation for the treatment of pain: a review of costs, clinical effects, and mechanisms of treatment for three different central neuromodulatory approaches. *J Pain Manag* 2009; 2: 339-52.
 67. Knotkova H, Nitsche MA, Cruciani RA. Putative physiological mechanisms underlying tDCS analgesic effects. *Front Hum Neurosci* 2013; 7: 628.
 68. Medeiros LE, De Souza IC, Vidor LP, De Souza A, Deitos A, Volz MS, et al. Neurobiological effects of transcranial direct current stimulation: a review. *Front Psychiatry* 2012; 3: 110.
 69. Miranda PC, Lomarev M, Hallett M. Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol* 2006; 117: 1623-9.
 70. Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 2001; 57: 1899-901.
 71. Utz KS, Dimova V, Oppenländer K, Kerkhoff G. Electrified minds: transcranial direct current stimulation (tDCS) and galvanic vestibular stimulation (GVS) as methods of non-invasive brain stimulation in neuropsychology – a review of current data and future implications. *Neuropsychologia* 2010; 48: 2789-810.
 72. Wagner T, Fregni F, Fecteau S, Grodzisky A, Zhan M, Pascual-Leone A. Transcranial direct current stimulation: a computer based human model study. *Neuroimage* 2007; 35: 1113-124.
 73. Rosen AC, Ramkumar M, Nguyen T, Hoeft F. Non-invasive transcranial brain stimulation and pain. *Curr Pain Headache Rep* 2009; 13: 12-7.
 74. Wagner T, Valero-Cabré A, Pascual-Leone A. Non-invasive brain stimulation. *Annu Rev Biomed Eng* 2007; 9: 527-65.
 75. Nitsche MA, Doemkes S, Karaköse T, Antal A, Liebetanz D, Lang N, et al. Shaping the effects of transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. *J Neurophysiol* 2007; 97: 3109-17.
 76. O'Connell NE, Wand BM, Marston L, Spencer S, Desouza LH. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 4: CD008208.
 77. Higgins JPT, Green S, eds. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*, version 5.1.0 (updated March 2011). The Cochrane Collaboration; 2011. URL: <http://www.cochrane-handbook.org>.
 78. Antal A, Terney D, Kühnl S, Paulus W. Anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex ameliorates chronic pain and reduces short intracortical inhibition. *J Pain Symptom Manage* 2010; 39: 890-903.

Transcranial direct current stimulation for the treatment of fibromyalgia: a systematic review

Introduction. Fibromyalgia is a multisymptomatic diffuse chronic musculoskeletal pain syndrome with evidence of central nervous system dysfunction. Accordingly, non-invasive brain stimulation techniques such as transcranial direct current stimulation (tDCS) may be a complementary therapeutic resource to reduce pain perception.

Aims. To review the potential effectiveness of tDCS to reduce pain in fibromyalgia, to identify the most effective neurostimulation parameters and to delimit its safety.

Patients and methods. Systematic review of prospective studies reported in PubMed and Cochrane reviews.

Results. The anodal tDCS of the left primary motor cortex, at 2mA for 20 minutes with 35 cm² electrodes on five consecutive days, provides better results in reducing pain (14-59%), and improving sleep quality, with greater accentuation on the fifth day. The clinical improvement persists up to a minimum of 60 days (11-20% reduction of pain). Adverse effects are well tolerated and few.

Conclusions. The experience with tDCS in fibromyalgia is still limited. However, the anodal tDCS in the left primary motor cortex can be recommended with level B (probable therapeutic efficacy) and appears to act through the modification of the sensorial processing of the pain of thalamic inhibitory circuitry.

Key words. Fibromyalgia. Transcranial direct current stimulation.