

## Revisión Sistemática y Metaanálisis

# Efectos de la estimulación no invasiva de la corteza motora en las pruebas sensoriales cuantitativas en sujetos sanos y con dolor crónico: una revisión sistemática y metaanálisis

## Noninvasive motor cortex stimulation effects on quantitative sensory testing in healthy and chronic pain subjects: a systematic review and meta-analysis

Publicado originalmente en la Revista Pain. 2020; 161(9):1955-1975

Traducción: Dr. Raúl Otoyá

Stefano Giannoni-Luza,<sup>a</sup> Kevin Pacheco-Barrios,<sup>a,b</sup> Alejandra Cardenas-Rojas,<sup>a</sup> Piero F. Mejia-Pando,<sup>a</sup> Maria A. Luna-Cuadros,<sup>a</sup> Judah L. Barouh,<sup>a</sup> Marina Gnoatto-Medeiros,<sup>a</sup> Ludmilla Candido-Santos,<sup>a</sup> Alice Barra,<sup>c,d,e</sup> Wolnei Caumo,<sup>f</sup> Felipe Fregni.<sup>a,\*</sup>

### Resumen

Uno de los posibles mecanismos de la modulación del dolor por estimulación de la corteza motora, empleando técnicas de *Estimulación Cerebral no Invasiva* (NIBS, por sus siglas en inglés), es a través de la restauración de las vías inhibitorias del dolor endógeno que se encuentran defectuosas. Sin embargo, todavía hay datos limitados en las *Pruebas Sensoriales Cuantitativas* (QST, por sus siglas en inglés), incluida la *Modulación del Dolor Condicionado* (CPM, por sus siglas en inglés) que respalden este mecanismo. Esta revisión sistemática y metaanálisis tuvo como objetivo evaluar los efectos de la estimulación cerebral no invasiva de la corteza motora sobre la percepción del dolor, de acuerdo a lo registrado por los cambios en los resultados de las QST. Con esta finalidad, se realizaron búsquedas en bases de datos -hasta julio de 2019- que incluyeron ensayos controlados aleatorios donde realizaron NIBS en la corteza motora, tanto en poblaciones sanas (controles con estimulación simulada) y / o con dolor; los resultados fueron evaluados con QST incluyendo la CPM. La calidad de los estudios se evaluó mediante la herramienta Cochrane. Calculamos el Tamaño de Efecto de Hedge de los resultados de QST y CPM, sus intervalos de confianza del 95% (IC del 95%) y realizamos metaanálisis de efectos aleatorios. Se incluyeron 38 estudios (1178 participantes). Encontramos aumentos significativos del umbral del dolor en sujetos sanos (ES = 0,16, IC del 95% = 0,02 a 0,31,  $I^2 = 22,2\%$ ) y población con dolor (ES = 0,48, 95% IC = 0,15 a 0,80,  $I^2 = 68,8\%$ ) y resultados de CPM homogéneos y más altos (reducción de las calificaciones del dolor) en sujetos sanos (ES = -0,39, IC del 95% = -0,64 a -0,14,  $I^2 = 17\%$ ) y población con dolor (ES = -0,35, IC del 95% = -0,60 a -0,11,  $I^2 = 0\%$ ) en el grupo NIBS activo comparado con el de estimulación simulada. Estos resultados apoyan la idea de la modulación descendente de las vías endógenas del dolor mediante la estimulación de la corteza motora; lo cual podría constituir uno de los principales mecanismos de reducción del dolor evaluados por las QST. Este hallazgo podría ser un biomarcador predictivo y herramienta útil para el tratamiento personalizado del dolor crónico con NIBS.

**Palabras clave:** estimulación cerebral no invasiva, estimulación magnética transcraneal, estimulación transcraneal con corriente directa, pruebas sensoriales cuantitativas.

### Abstract

One of the potential mechanisms of motor cortex stimulation by noninvasive brain stimulation (NIBS) effects on pain is through the restoration of the defective endogenous inhibitory pain pathways. However, there are still limited data on quantitative sensory testing (QST), including conditioned pain modulation (CPM), supporting this mechanism. This systematic review and meta-analysis aimed to evaluate the effects of noninvasive motor cortex stimulation on pain perception as indexed by changes in QST outcomes. Database searches were conducted until July 2019 to include randomized controlled trials that performed sham-controlled NIBS on the motor cortex in either the healthy and/or pain population and assessed the QST and CPM. Quality of studies was assessed through the Cochrane tool. We calculated the Hedge's effect sizes of QST and CPM outcomes and their 95% confidence intervals (95% CIs) and performed random-effects meta-analyses. Thirty-eight studies were included (1178 participants). We found significant increases of pain threshold in healthy subjects (ES = 0.16, 95% CI = 0.02-0.31,  $I^2 = 22.2\%$ ) and pain populations (ES = 0.48, 95% CI = 0.15-0.80,  $I^2 = 68.8\%$ ), and homogeneous higher CPM effect (pain ratings reduction) in healthy subjects (ES = -0.39, 95% CI = -0.64 to -0.14,  $I^2 = 17\%$ ) and pain populations (ES = -0.35, 95% CI = -0.60 to -0.11,  $I^2 = 0\%$ ) in the active NIBS group compared with sham. These results support the idea of top-down modulation of endogenous pain pathways by motor cortex stimulation as one of the main mechanisms of pain reduction assessed by QST, which could be a useful predictive and prognostic biomarker for chronic pain personalized treatment with NIBS.

**Keywords:** Noninvasive brain stimulation, Transcranial magnetic stimulation, Transcranial direct current stimulation, Quantitative sensory testing

## 1. Introducción

La percepción del dolor es un proceso complejo influenciado por dimensiones sensoriales, cognitivas y emocionales;<sup>72</sup> la naturaleza multidimensional del dolor requiere diferentes enfoques de medición para comprender la fisiopatología subyacente a los síndromes de dolor.<sup>44</sup> Las evaluaciones de las Pruebas Sensoriales Cuantitativas (QST) se han utilizado para medir objetivamente el dolor en poblaciones sanas y con dolor.<sup>44</sup> La QST estática, medida por el umbral de dolor (PT), evalúa el estado basal del sistema nociceptivo, mientras que la QST dinámica evalúa el sistema de procesamiento del dolor: 1) la facilitación del dolor medida por la Suma Temporal (TS) y los sistemas inhibidores del dolor (sistema endógeno inhibitorio del dolor) - evaluado mediante protocolos de Modulación Condicionada del Dolor (CPM).<sup>5, 51</sup> Este último evalúa los fenómenos conocidos como "el dolor inhibe el dolor", probando el funcionamiento y la integridad de las vías inhibitorias descendentes endógenas.<sup>7</sup>

Los cambios en las mediciones de QST son útiles para comprender los procesos del dolor en sujetos sanos y podrían aplicarse en poblaciones de dolor como biomarcadores de diagnóstico y como predictor de la capacidad de respuesta a los tratamientos analgésicos.<sup>68</sup>

La estimulación no invasiva de la corteza motora ha mostrado un efecto significativo sobre los sistemas facilitadores e inhibidores del dolor, debido a la activación de estructuras subcorticales relacionadas

Los patrocinios o los intereses en competencia que pueden ser relevantes para el contenido se describen al final de este artículo.

A. Cardenas-Rojas, S. Giannoni-Luza y K. Pacheco-Barrios contribuyeron igualmente a este manuscrito.

<sup>a</sup> Neuromodulation Center and Center for Clinical Research Learning, Spaulding Rehabilitation Hospital, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, United States,

<sup>b</sup> Universidad San Ignacio de Loyola, Vicerrectorado de Investigación, Unidad de Investigación para la Generación y Síntesis de Evidencias en Salud, Lima, Peru,

<sup>c</sup> Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Spaulding Rehabilitation Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, United States,

<sup>d</sup> Coma Science Group, GIGA-Consciousness, University of Liège, Liège, Belgium,

<sup>e</sup> Centre du Cerveau (Centre intégré pluridisciplinaire de l'étude du cerveau, de la cognition et de la conscience), University Hospital of Liège, Liège, Belgium,

<sup>f</sup> Laboratory of Pain & Neuromodulation, Hospital de Clinicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

\*Correspondencia al autor: Dirección:

Neuromodulation Center and Center for Clinical Research Learning, Spaulding Rehabilitation Hospital, Massachusetts General Hospital, 96 13th St, Charlestown, Boston, 02129 MA, United States. Tel.: 1 617 952 6153; fax: 1 617 952 6150.

E-mail address: [Fregni.Felipe@mgh.harvard.edu](mailto:Fregni.Felipe@mgh.harvard.edu)

(F. Fregni).

© 2020 International Association for the Study of Pain (Asociación Internacional para el Estudio del Dolor)

<http://dx.doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001893>

con el sistema endógeno de modulación del dolor, como tálamo, giro cingulado, sustancia gris periacueductal, subnucleo reticular dorsal (SRD), entre otros.<sup>30, 31</sup> La Estimulación Transcraneal con Corriente Directa (tDCS por sus siglas en inglés: Transcranial Direct Current Stimulation System) y la Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva (rTMS por sus siglas en inglés: Repetitive Transcranial magnetic Stimulation) podrían restablecer el equilibrio en las vías endógenas del dolor, ejerciendo una regulación "Top-Down" o de arriba hacia abajo, a través de núcleos subcorticales como los núcleos talámicos y SRD; esto evitaría o revertiría la plasticidad desadaptativa, lo cual conduciría a una disminución de la percepción del dolor.<sup>16</sup> tDCS suministra una corriente subumbral de ánodo a cátodo a través de dos electrodos colocados sobre el cuero cabelludo, mientras que rTMS usa campos magnéticos para inducir cambios eléctricos en la actividad cerebral.<sup>16</sup> Ambas son técnicas de Estimulación Cerebral No Invasiva (NIBS) que han demostrado cierta eficacia en sujetos sanos y síndromes relacionados con el dolor.<sup>45, 46, 61</sup> Por lo tanto, estas herramientas son opciones apropiadas para modular los procesos de percepción del dolor reflejados en los cambios de QST. Los efectos de NIBS en la CPM pueden estar relacionados con la modulación de las vías del dolor endógeno.<sup>24</sup> Esto se puede utilizar para comprender mejor las alteraciones del sistema en diferentes condiciones de dolor crónico y por otro lado, aclarar el mecanismo de acción de NIBS. Además, los efectos sobre el PT y en la TS pueden brindarnos una mejor comprensión del impacto en la sensibilización periférica y central.<sup>70</sup> A pesar de la utilidad que tendrían las QST para comprender los efectos de NIBS sobre los procesos de dolor y que la estimulación no invasiva de la corteza motora ha sido ampliamente estudiada en el dolor crónico,<sup>2, 27, 61</sup> el conocimiento de los efectos de NIBS sobre las QST es aún limitado, especialmente el efecto combinado de dos técnicas comúnmente utilizadas para la estimulación de la corteza motora (tDCS y rTMS), tanto en sujetos sanos como con dolor. Por lo tanto, con esta revisión sistemática y metanálisis, nuestro objetivo es evaluar los efectos de la estimulación de la corteza motora en los procesos de percepción del dolor evaluados por cambios en los resultados de QST estática y dinámica, incluidos el PT, la TS y la CPM.

## 2. Métodos

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura y un metanálisis siguiendo la recomendación del manual Cochrane,<sup>33</sup> incluidas las directrices PRISMA (material complementario en línea 1).<sup>54</sup>

## 2.1. Búsqueda de literatura y selección de estudios

Se realizaron búsquedas en MEDLINE, EMBASE, Web of Science, Lilacs y Cochrane Central hasta el 31 de julio de 2019. La estrategia de búsqueda incluyó los siguientes términos en idioma inglés: "estimulación cerebral no invasiva" o "estimulación magnética transcraneal" o "estimulación transcraneal con corriente directa" o "Control Inhibitorio Nocivo Difuso" o "Umbral de Dolor". La estrategia de investigación completa se muestra en el Material Complementario 2 en línea. Se eliminaron los duplicados previo a la selección. Antes de la selección del título y el resumen, dos revisores experimentados (KPB y AC-R) acordaron un enfoque estándar. Se preseleccionaron dos muestras aleatorias de cincuenta resultados de búsqueda para el proceso de capacitación y estandarización. Después de preseleccionar los artículos según el título y el resumen, cuatro revisores (LC, ML, PM y SG-L) seleccionaron los mismos artículos con fines de calibración. Posteriormente se calculó la proporción de coincidencia entre evaluadores y el estimador kappa, con el objetivo de lograr un acuerdo entre evaluadores de al menos el 90% (material complementario en línea 3). Posteriormente, los cuatro revisores (LC, ML, PM y SG-L) examinaron de forma independiente las citas en términos de títulos y resúmenes. Las discrepancias entre revisores fueron resueltas por un quinto revisor (AC-R). Luego, los cuatro revisores principales evaluaron de forma independiente el texto completo de los estudios seleccionados, y nuevamente el quinto revisor resolvió las discrepancias.

## 2.2. Criterios de elegibilidad

Se buscaron artículos de texto completo, restringidos al idioma inglés. Los artículos incluidos debían: a) incluir sujetos sanos y/o con dolor; b) realizar NIBS como tDCS ó rTMS en la corteza motora, en comparación con sus respectivos controles simulados; c) evaluar las pruebas sensoriales cuantitativas, incluidos los umbrales de Dolor a la Presión (PPT), calor (UDC), frío (UDF) o eléctrico (UDE), CPM y TS y d) estar diseñados como ensayos controlados aleatorios (RCTs, siglas en inglés), incluidos grupos paralelos, diseños cruzados y estudios piloto.

## 2.3. Extracción de datos

En total, ocho revisores participaron en el proceso de extracción. Dos de ellos (AC-R y SG-L) desarrollaron la matriz de extracción. La extracción se realizó por parejas (PM y ML; JB y SG-L; MG y LC) que extrajeron los mismos artículos de forma independiente. Todas las discrepancias entre revisores fueron resueltas por un séptimo revisor (KP-B). Para cada estudio se extrajo en una hoja de cálculo estandarizada

lo siguiente: 1) características de los participantes (tamaño de la muestra, condición, edad, sexo, abandonos), 2) características del protocolo de intervención NIBS (área estimulada, tamaño del electrodo, intensidad de la corriente, frecuencia del pulso, número de sesiones y duración de la sesión) y 3) resultados de interés (umbral de dolor, CPM o Suma Temporal). En caso de falta de información o información poco clara, se solicitaron los valores a los autores mediante correo electrónico. Se usó WebPlotDigitizer v.3.11<sup>66</sup> para extraer datos de gráficos relevantes. Si un estudio solo reportó datos posteriores a la intervención, se determinó la inclusión o no de dichos datos en el análisis mediante el estudio de la comparabilidad inicial en los gráficos. Se excluyó el estudio del análisis cuantitativo si no se pudo contactar a los autores o extraer los datos gráficamente. Algunos de los estudios incluidos midieron múltiples variables para evaluar el resultado de las QST dentro de los sujetos (más de una ubicación del cuerpo para las evaluaciones de PT: brazo izquierdo, brazo derecho, pierna izquierda, etc.). Calcular diferentes tamaños de efecto para la misma muestra o conjuntos superpuestos de participantes y tratarlos como tamaños de efecto completamente no relacionados, viola los supuestos básicos del método metaanalítico tradicional. En esos casos se calculó una media ponderada de las múltiples variables para obtener una medida única del resultado de interés, a fin de no perder información relevante.

## 2.4. Resultado de las pruebas sensoriales cuantitativas estáticas

(1). PT: Corresponde a la intensidad de estímulo más pequeña que los sujetos informaron como doloroso; medidas tanto para estímulos como la presión con algómetro, calor, frío o estímulo eléctrico. Se registró un Umbral de Dolor más bajo en diferentes condiciones de dolor crónico.<sup>44, 68</sup> Se extrajo y analizaron los cambios en las unidades de estímulo (kPA, grados centígrados, etc.) y el Desvío Estándar (SD, por sus siglas en inglés) como medida de los cambios de PT.<sup>59, 60</sup>

## 2.5. Resultado de las pruebas sensoriales cuantitativas dinámicas

(1). Suma temporal (ST): este protocolo midió la facilitación del dolor y se calculó como la diferencia entre la calificación del dolor después de una serie de estímulos y la calificación después de un único estímulo aplicado después de la serie, esperando más dolor después de la aplicación de los estímulos en serie.<sup>44, 68</sup> Se extrajeron y analizaron los cambios en las puntuaciones de dolor y el SD como medida del efecto TS.<sup>59, 60</sup>

(b). CPM: este protocolo involucró dos condiciones, el estímulo de prueba (sensación dolorosa) y el estímulo condicionado (sensación de agua fría). Se calcularon las diferencias entre el umbral de dolor -o la calificación del dolor- después de la aplicación del estímulo de prueba y después de la aplicación del estímulo condicionado. En pacientes sanos se esperaba una disminución en la puntuación de dolor después del estímulo condicionado; sin embargo, en condiciones de dolor -donde el sistema endógeno de modulación del dolor se vio afectado- se percibían puntuaciones de dolor más altas después del estímulo condicionado.<sup>58</sup> Se extrajeron y analizaron los cambios en las puntuaciones de dolor y la SD como medida del efecto de la CPM.<sup>59, 60</sup>

## 2.6. Evaluación del riesgo de sesgo (riesgo estadístico de tendencia o margen de error)

El riesgo de sesgo de los estudios seleccionados fue evaluado por dos revisores (AC-R y SG-L) utilizando la Escala Cochrane de Riesgo de Sesgo para Ensayos Controlados Aleatorios (RCTs).<sup>33</sup> Para clasificar en riesgo de sesgo en bajo, alto y/o poco claro, seguimos las instrucciones indicadas en el manual Cochrane para revisiones sistemáticas de intervenciones para ECA.<sup>33</sup> En caso de discrepancias entre los dos revisores, se intentó llegar a un consenso mediante discusión. Si no se pudo llegar a un consenso total entre los dos revisores después de una discusión exhaustiva, se obtuvo la opinión de un tercer revisor (KP-B) y se tomó finalmente el consenso logrado por la mayoría.

## 2.7. Síntesis de datos

Los RCTs se presentaron por separado según la afección -población sana versus población con dolor- dadas las diferencias en los procesos de percepción del dolor entre estos dos grupos. Los resultados de las QST se categorizaron según el tipo de estimulación (tDCS o rTMS). Luego se calculó el Tamaño del Efecto de los resultados de las QST y sus intervalos de confianza del 95% (IC del 95%) y se realizó un metanálisis exploratorio. Aunque dentro de las categorías de tratamiento había intervenciones con diferentes parámetros, se decidió hacer una síntesis exploratoria para comparar todo el espectro disponible de técnicas de estimulación no invasiva de la corteza motora. Ajustamos la "d de Cohen" a la "g de Hedge" aplicando un factor de corrección ya que la d de Cohen tiene un ligero sesgo para sobreestimar cuando los tamaños de las muestras son pequeños. Se evaluó la heterogeneidad empleando un  $I^2$  estadístico. Se consideró baja heterogeneidad con  $I^2 < 40\%$ .<sup>33</sup> Se consideró apropiado utilizar modelos de efectos aleatorios debido a la heterogeneidad general de las evaluaciones, tanto de las

poblaciones como de las intervenciones.<sup>23</sup> Además, se realizó un análisis de subgrupos, un análisis de sensibilidad y una metaregresión como evaluaciones adicionales de las fuentes de heterogeneidad. El sesgo de publicación se evaluó mediante evaluación visual (gráfico de embudo) y mediante la prueba de Egger. Los datos se analizaron utilizando el software Stata v15.1 (StataCorp LLC).

## 3. Resultados

### 3.1. Visión general

La búsqueda obtuvo 5656 resultados preliminares. Después de eliminar los duplicados, se seleccionaron 4032 títulos y resúmenes de los cuales se excluyeron posteriormente 3877. De los 155 estudios de texto completo seleccionados, se excluyeron 117 estudios (material complementario en línea 4). Finalmente se incluyeron 38 estudios en el metaanálisis<sup>1, 6, 8-12, 14, 15, 18, 20-22, 25, 26, 32, 34, 36-38, 40, 41, 43, 49, 52, 53, 55-57, 62, 64, 65, 69, 73, 74, 76, 78</sup> que informaron 71 comparaciones (1178 participantes). En la Figura 1 se presenta un diagrama de flujo del proceso de búsqueda. Con respecto a ECNI, 28 estudios evaluaron los efectos de tDCS y 10 de rTMS. De ellos, nueve estudios (23,7 %) evaluaron otras intervenciones junto con NIBS. Tres evaluaron los efectos del ejercicio (7,6%), mientras que los otros seis evaluaron melatonina, estimulación eléctrica intramuscular, naloxona, ketamina y remifentanilo (2,6 % cada uno). En cuanto a los datos de los resultados de las QST, 33 estudios informaron el PT: 20 en la población sana (35 comparaciones, 629 sujetos) y 13 en condiciones de dolor (17 comparaciones, 462 pacientes); dos informaron TS (tres comparaciones, 38 pacientes) y 13 informaron resultados de CPM: siete en la población sana (diez comparaciones, 169 sujetos) y seis en condiciones de dolor (ocho comparaciones, 239 pacientes); 11 informaron más de un resultado. Además, 23 (60,5%) realizaron los protocolos de las QST en miembros superiores, siete (18,4%) en miembros inferiores, dos (5,3%) tanto en superior como en inferior y seis (15,8%) en otras zonas corporales. Las poblaciones de dolor incluidas<sup>1, 6, 12, 15, 20, 22, 37, 40, 41, 49, 52, 53, 62, 65, 69, 76</sup> fueron heterogéneas, incluyendo fibromialgia: cuatro (25%), osteoartritis de rodilla: tres (18,8%), neuropatía periférica: dos (12,5%), trastorno temporomandibular: uno (6,3%), dolor post accidente cerebrovascular: uno (6,3%), dolor miofascial: uno (6,3%), dolor postoperatorio: uno (6,3%) y Otros Estudios: tres (18,8%). Solo siete (43,8%) informaron la duración del dolor y dos (12,5%) el perfil sensorial. En las Tablas 1 y 2 se proporciona un resumen cualitativo de los artículos incluidos.

### 3.2. Efecto sobre los resultados

#### 3.2.1. Umbral del dolor

Analizamos 20 RCTs<sup>8-11, 14, 17, 18, 21, 22, 25, 26, 32, 34, 36, 38, 43, 55-57, 64, 73, 74, 78</sup> (35 comparaciones) con población sana ( $n = 629$ ) (Figura 2A) para evaluar los efectos de la NIBS en el PT. Encontramos un aumento significativo y homogéneo del PT (ES: 0,16; IC del 95%: 0,02 a 0,31;  $I^2 = 22,2\%$ ) secundario a las intervenciones con NIBS en comparación con la estimulación simulada. Al analizar las técnicas por separado, los resultados no fueron significativos; los 12 estudios realizados con tDCS dan como resultado un Tamaño del Efecto de 0,14 (IC del 95%: -0,03 a 0,31), mientras que para los ocho estudios realizados con rTMS, el tamaño del Efecto agrupado fue 0,24 (IC del 95%: -0,03 a 0,50); por otra parte, la combinación de ambos efectos (tDCS + rTMS) fue de -0,09 (IC del 95%: -0,55 a 0,38). No se encontraron diferencias significativas en la prueba de heterogeneidad entre subgrupos ( $p = 0,426$ ).

Adicionalmente, evaluamos los cambios del PT debido a las intervenciones con NIBS en la población con dolor ( $n = 492$ ) de 14 RCTs<sup>1, 6, 12, 15, 20, 37, 40, 41, 49, 52, 53, 62, 69, 76</sup> (18 comparaciones) (Figura 2B). Encontramos un aumento significativo del PT como consecuencia de la NIBS (ES: 0,48; IC del 95%: 0,15 a 0,89;  $I^2 = 68,8\%$ ). Sin embargo, no encontramos diferencias ( $p = 0,790$ ) entre los efectos de tDCS (ES: 0,47, IC del 95%: 0,13 a 0,82) y rTMS (ES: 0,57, IC del 95%: -0,12 a 1,25).

#### 3.2.2. Modulación condicionada del dolor

Analizamos siete RCTs<sup>11, 14, 21, 25, 26, 55, 64</sup> (10 comparaciones) con población sana ( $n = 303$ ), (Figura 3A) que evaluaron los efectos de la NIBS sobre la CPM (reducción de las calificaciones del dolor). Encontramos un efecto CPM significativamente superior y homogéneo (ES: -0,39, IC del 95%: -0,64 a -0,14;  $I^2 = 17\%$ ) en tratamientos con NIBS en comparación con la estimulación simulada. El Tamaño del Efecto de tDCS fue significativo (TE: -0,50, IC del 95%: -0,85 a -0,15); mientras que no lo fue con rTMS (TE: -0,20, IC del 95%: -0,57 a 0,17). No se encontraron diferencias significativas en la prueba de heterogeneidad entre subgrupos ( $p = 0,195$ ). Además, evaluamos los efectos de la CPM debido a las intervenciones con NIBS en la población con dolor ( $n = 184$ ), de seis RCTs<sup>1, 15, 20, 22, 65, 76</sup> (ocho comparaciones), (Figura 3B) en comparación con sujetos sanos. Encontramos un efecto CPM significativo y homogéneo en las intervenciones con NIBS (ES: -0,35, IC del 95%: -0,60 a -0,11;  $I^2 = 0\%$ ). No encontramos diferencias ( $p = 0,266$ ) entre los efectos tDCS (ES: -0,33, IC del 95%: -0,58 a -0,07) y los efectos rTMS (ES: -0,35, IC del 95%: -0,60 a -0,11).

#### 3.2.3. Suma temporal

No pudimos realizar un metaanálisis debido a la falta de datos combinables. De los 2 estudios incluidos,<sup>34, 49</sup> uno comprendía una población sana<sup>34</sup> y el otro, pacientes con dolor crónico.<sup>49</sup>

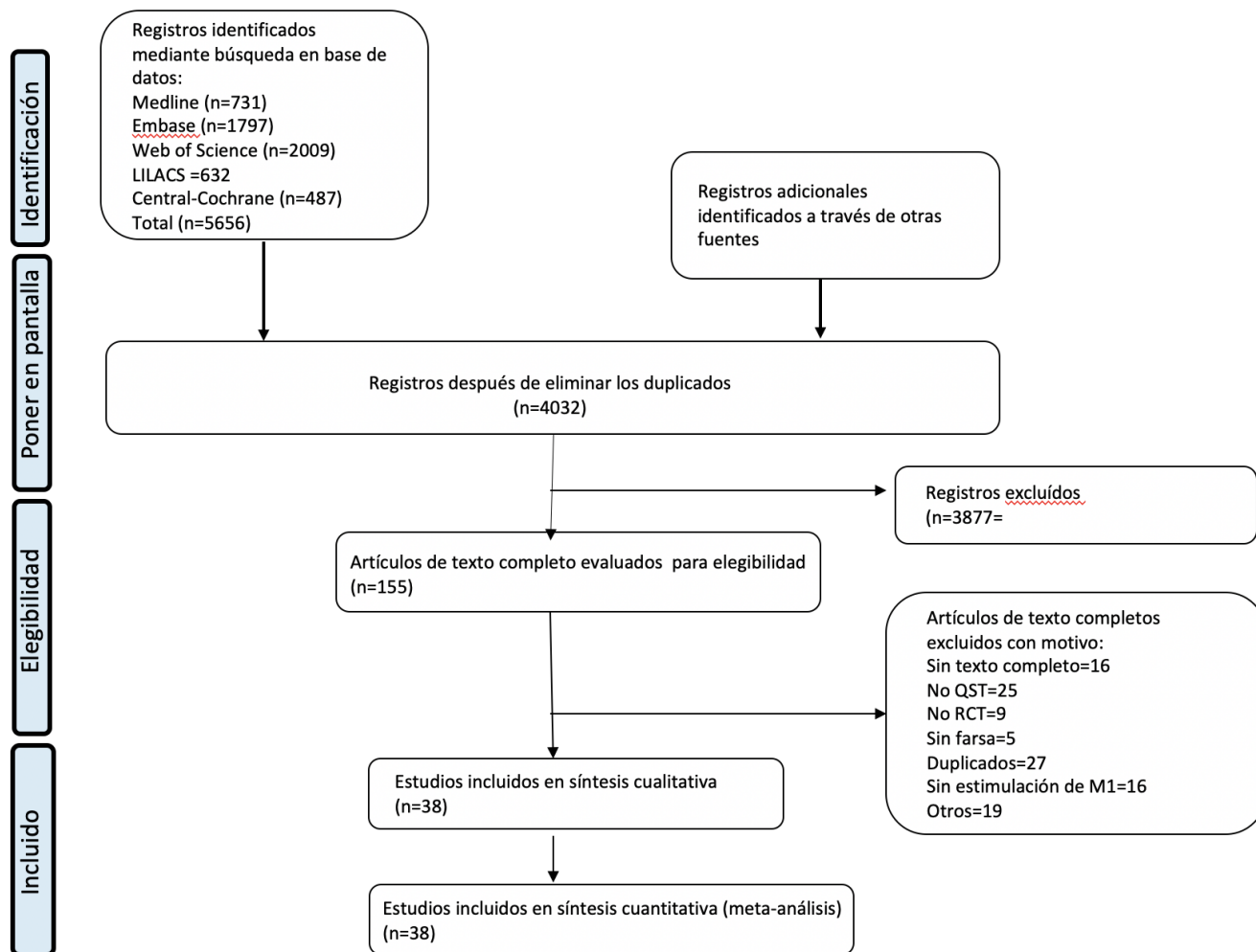
### 3.3. Evaluación del riesgo de sesgo

La mayoría de los artículos seleccionados (44,74 %) tenían bajo Riesgo de Sesgo en varias categorías. Sin embargo, la mayoría de ellos (60,53%) tuvieron problemas al informar la generación de la secuencia de aleatorización y el ocultamiento de la asignación. Aunque especificaron que la asignación de los sujetos se realizó mediante un método aleatorio, no especificaron cómo se generó la secuencia de aleatorización. Además, la mayoría de ellos (73, 68%) no especificó cómo lograron el ocultamiento de la asignación. Por lo tanto, se clasificaron como poco claros con respecto a este ítem. Además, más de la mitad de los artículos seleccionados (55, 26%) presentaron un alto Riesgo de Sesgo en el componente de cegamiento, ya que la mayoría de ellos no cegaba al investigador que realizaba la intervención. (Figura 4)

### 3.4. Análisis de subgrupos, sensibilidad y metaregresión

El análisis de sensibilidad mostró que los resultados no cambiaron, incluso si el estudio con el mayor efecto se eliminó del análisis y también cuando se excluyó un estudio a la vez. Además, después del análisis de subgrupos y la metarregresión, el nivel de Riesgo de Sesgo, la combinación con otras intervenciones, el número de sesiones (menos o más de una sesión), la polaridad de la estimulación (excitadora versus inhibitoria) y el tipo de estímulo (presión, calor, frío o estímulo eléctrico) no fueron fuentes importantes de heterogeneidad en el análisis de la CPM. (material complementario en línea 5). Sin embargo, identificamos fuentes sustanciales de heterogeneidad ( $I^2 > 60\%$ ) en el análisis del PT (el empleo de ECNI combinado con otras intervenciones, la polaridad de la estimulación [estimulación excitadora versus inhibitoria] y el tipo de estímulo [presión, frío, estímulo térmico]). Por otra parte, evaluamos la ubicación del PT (miembro superior e inferior) como fuente de heterogeneidad. En los estudios con población sana encontramos un Tamaño del Efecto agrupado más alto cuando el PT se evaluaba en miembros inferiores, en comparación con la evaluación del PT en miembro superior. Sin embargo, no encontramos esta diferencia entre los estudios con población de dolor. (suplemento en línea 5).

Además, realizamos un análisis de subgrupos por enfermedad, con 2 o más estudios incluidos (oste-



**Figura 1.** Diagrama de flujo del proceso de búsqueda y selección. QST: pruebas Sensoriales cuantitativas; RCT: Estudios Controlados Randomizados, por sus siglas en ingles.

artritis de rodilla y fibromialgia). No encontramos diferencias significativas entre las condiciones. (suplemento en línea 5). Finalmente, realizamos un análisis de subgrupos por afecciones categorizadas por los mecanismos subyacentes: dolor neuropático (neuropatía periférica y dolor post ACV), estados nociceptivos (osteoartritis y lumbalgia) y estados nociplásticos (fibromialgia); No encontramos diferencias en la respuesta CPM entre los estados nociceptivo y nociplásticos pero el aumento del PT fue más fuerte en los estados nociplásticos (EE: 0,81,

IC del 95%: -0,01 a 1,63) en comparación con los estados neuropático y nociceptivo (EE: 0,15, 95% IC: -0,24 a 0,54; ES: 0,38, IC del 95%: -0,01 a 0,78; respectivamente). (suplemento en línea 5).

### 3.5. Sesgo de publicación

No encontramos sesgo de publicación en el metaanálisis de PT y CPM según lo indexado por diagramas de embudo simétricos y análisis de prueba de egger no significativo. (Material complementario en línea 6).

<b>Tabla 1. Información general de los estudios tDCS incluidos en el metaanálisis.</b>						
<b>Autor</b>	<b>País</b>	<b>Diseño</b>	<b>Condición</b>	<b>Duración del dolor</b>	<b>Perfil sensorial por paciente, N (%)</b>	<b>Participantes</b>
Mendoca et al. (2011)	Brasil	Paralelo	Fibromialgia	No reportado	No reportado	30 participantes. A. 6 participantes en c-tDCS M1 (83,4 % mujeres) edad media: 41,8 años. B. 6 participantes en c-tDCS SO (100 % mujeres) edad media: 43,5 años. C. 6 participantes en a-tDCS M1 (83,4 % mujeres) edad media: 44,5 años. D. 6 participantes en a-tDCS SO (100% mujeres) edad media: 42,6 años. E. 6 participantes en s-tDCS (100% mujeres) edad media: 43,5 años.
Kim et al. <sup>41</sup>	Corea	Paralelo	Polineuropatía diabética dolorosa	2-5 años: 29 pacientes (48,3%); 0,5 años: 31 pacientes (61,7%)	No reportado	60 participantes. A. 20 participantes en a-tDCS M1 (55 % mujeres) edad media: 59,6 años. B. 20 participantes en s-tDCS (60% mujeres) edad media: 61,6 años. C. 20 participantes en a-tDCS DLPFC (60% mujeres) edad media: 63,5 años
Villamar et al. <sup>76</sup>	EUA	Crossover	Fibromialgia	10,7 años (con fibromialgia)	No reportado	18 participantes (83% mujeres) edad media: 50,3 años. A. a-HD-tDCS. B. c-HD-tDCS. C. s-HD-tDCS
Bae et al. <sup>6</sup>	Corea	Paralelo	Dolor central posterior al ictus	No reportado	Hormigueo: 7 (50) Ardiente: 4 (28.6) Entumecimiento: 1 (7.1)	14 participantes: A. 7 participantes en a-tDCS (43% mujeres) edad media: 51,1 años. B. 7 participantes en s-tDCS (57% mujeres) edad media: 52,3 años
Souto et al. <sup>69</sup>	Brasil	Paralelo	Dolor en HTLV-1	No reportado	Dolor neuropático: 13 (65) Nociceptivo: 7 (35)	20 participantes. A. 10 participantes en a-tDCS (80 % mujeres) edad media: 47,8 años. B. 10 participantes en s-tDCS (70 % mujeres) edad media: 56,1 años
Oliveira et al. <sup>62</sup>	Brasil	Paralelo	Trastorno temporomandibular	31,75 mes (DE 20,15)	No reportado	32 participantes. A. 16 participantes en a-tDCS y ejercicios (94% mujeres) edad media: 23,8 años. B. 16 participantes en s-tDCS y ejercicio (88% mujeres) edad media: 25,5 años
Brietzke et al. (2016)	Brasil	Paralelo	Hepatitis C crónica	No reportado	No reportado	28 participantes: A. 14 participantes en a-tDCS (35% mujeres) edad media: 53,86 años. B. 14 participantes en s-tDCS (14% mujeres) edad media: 56,57 años
Mendoca et al. <sup>5</sup>	Brasil	Paralelo	Fibromialgia	138,5 meses (DE 95,91)	No reportado	Se asignaron 45 sujetos (44 mujeres/1 hombre) a 1 de 3 grupos: tDCS1AE, AE1sham-tDCS y tDCS solamente. Edad media: 142,2 años
Chang et al. <sup>15</sup>	Australia	Paralelo	Osteoartritis de rodilla	8,10 años (DE 6,38)	No reportado	30 participantes: A. 15 participantes en el ejercicio a-tDCS 1 (73 % mujeres) edad media: 59,8 años. B. 15 participantes en el ejercicio s-tDCS 1. Edad media: 64,1 años
Khedr et al. <sup>40</sup>	Egipto	Paralelo	Fibromialgia	6,08 años (DE 2,59)	No reportado	36 participantes. A. 18 participantes en a-tDCS (94 % mujeres) edad media: 31,3 años. B. 18 participantes en s-tDCS (94% mujeres) edad media: 33,9 años
Ribeiro et al. <sup>65</sup>	Brasil	Paralelo	Dolor crónico en el pie al someterse a una cirugía de hallux valgus	No reportado	No reportado	40 mujeres participantes. A. participantes en a-tDCS. Edad media: 46 años. B. 20 participantes en s-tDCS. Edad media: 48,36 años
Ahn et al. <sup>1</sup>	EUA	Paralelo	Osteoartritis de rodilla	No reportado	No reportado	40 participantes: A. 20 participantes con a-tDCS (50 % mujeres) edad media: 60,6 años. B. 20 participantes en el grupo simulado (55% mujeres) edad media: 59,3 años
Lewis et al. <sup>49</sup>	Nueva Zelanda	Paralelo	Dolor neuropático de miembro superior	7,05 años (DE 7,94)	No reportado	28 participantes. A. 14 participantes en a-tDCS (21% mujeres) edad media: 59 años. B. 14 participantes en s-tDCS (78% mujeres) edad media: 60 años
da Graca-tarrago et al. <sup>20</sup>	Brasil	Paralelo	Osteoartritis de rodilla	No reportado	No reportado	60 mujeres participantes. A. 15 participantes en a-tDCS 1 a-EIMS. B. a-tDCS 1 sEIMS. C. s-tDCS 1 a-EIMS. D. s-tDCS 1 EIMS
Boggio et al. <sup>8</sup>	Brasil	Transversal	Sano	-	-	20 participantes (65% mujeres) edad media: 21 años



Autor	País	Diseño	Condición	Duración del dolor	Perfil sensorial por paciente, N (%)	Participantes
Borckardt et al. <sup>9</sup>	EUA	Paralelo	Sano	-	-	24 participantes (75 % mujeres) edad media: 26,58 años A. 13 participantes con HD-tDCS activa B. 11 participantes en el grupo simulado
Jurgens et al. <sup>38</sup>	Alemania	Transversal	Sano	-	-	17 participantes (47% mujeres) edad media: 24,9 años. A. a-tDCS. B. c-tDCS. C. s-tDCS
Reidler et al. <sup>64</sup>	EUA	Transversal	Sano	-	-	15 participantes (60% mujeres) edad media: 36,7 años. Grupos: A. en DCS. B. s-tDCS
Zandieh et al. (2012)	Iran	Transversal	Sano	-	-	22 participantes (45% mujeres) edad media: 27,9 años. Grupos: A. en DCS. B. c-tDCS. C. s-tDCS
Moloney et al. <sup>56</sup>	Irlanda	Transversal	Sano	-	-	20 participantes masculinos. Edad media: 21,5 años. Grupos: A. a-tDCS y rTMS real. B. c-tDCS y rTMS real. C. s-tDCS y rTMS real. D. s-tDCS y rTMS simulada
Ihle et al. <sup>36</sup>	Alemania	Transversal	Sano	-	-	16 participantes (62% mujeres) edad media: 27 años. Grupos: A. ctDCS. B. a-tDCS. C. s-tDCS
da Silva et al. <sup>21</sup>	Brasil	Transversal	Sano	-	-	20 participantes masculinos divididos en 3 secuencias aleatorias de: A. atDCS 1 melatonina. B. s-tDCS 1 melatonina C. s-tDCS 1 placebo. Primer grupo: edad media: 25,37 años. Segundo grupo: edad media: 25,67 años. Tercer grupo: edad media: 25,60 años
Vaseghi et al. <sup>74</sup>	Australia	Transversal	Sano	-	-	12 participantes (67% mujeres) edad media: 23,6 años. Grupos: A. ctDCS M1. B. c-tDCS S1. C. c-tDCS DLPFC. D. s-tDCS
Vaseghi et al. (2015)	Australia	Transversal	Sano	-	-	12 participantes (67% mujeres) edad media: 23,6 años. Grupos: A. en DCS M1, B. a-tDCS S1, C. a-tDCS DLPFC. D. s-tDCS. E. sin tDCS
Flood et al. <sup>25</sup>	Australia	Transversal	Sano	-	-	30 machos. Edad media: 23,9 años. A. a-HD-tDCS. B. s HD-tDCS
Flood et al. <sup>26</sup>	Australia	Transversal	Sano	-	-	12 machos. Edad media: 24,42 años
Braulio et al. <sup>11</sup>	Brasil	Paralelo	Sano	-	-	48 participantes sanos: A. 12 participantes masculinos en a-tDCS 1 placebo. Edad media: 26,09 años. B. 12 participantes masculinos en a-tDCS 1 remifentanilo. Edad media: 27,33 años. C. 12 participantes masculinos en stDCS 1 placebo. Edad media: 26,09 años. D. 12 participantes en stDCS más remifentanilo. Edad media: 26,08 años
Hughes et al. <sup>34</sup>	Reino Unido	Transversal	Sano	-	-	Ocho participantes (25% mujeres) edad media: 27,4 años



Autor	Parámetros de estimulación de la corteza motora							Protocolo QST		
	Ánodo	Cátodo	Intensidad (mA), área de esponja (cm <sup>2</sup> ), duración (min)	Nº de sesiones	Dispositivo	Terapia concomitante	Umbral del dolor	TS	CPM	Dispositivo
Mendoca et al. (2011)	Columna cervical y torácica (entre las escápulas) C3	C3 Columna cervical y torácica (entre la escápula)	2 mA, 16 cm <sup>2</sup> en esponjas craneales. 80 cm <sup>2</sup> en esponjas extracefálicas, 20 min 2 mA, 16 cm <sup>2</sup> en esponjas craneales. 80 cm <sup>2</sup> en esponjas extracefálicas, 20 min	1 1	Pulso universal Generador (941 NEMESYS, Quark Médico Productos, Brasil)	No No	Se evaluó el PPT mediante un algómetro de presión en los 18 puntos preestablecidos para el diagnóstico de fibromialgia			Algómetro de presión (Pain Diagnostics & Thermographics Corporation, Great Neck, NY)
Kim et al. <sup>41</sup>	C3	SO	2 mA, 25 cm <sup>2</sup> , 20 min	5	Se utilizó tDCS anódica Phoresor II PM850 (IOMED, Salt Lake City, UT)	No	El PPT se midió con un algómetro sobre la región de la planta del pie más dolorosa			Algómetro Commander (JTECH Medical Industries, Salt Lake City, UT)
Villamar et al. <sup>76</sup>	C3 Cz, F3, T7, P3	Cz, F3, T7, P3 C3	2 mA, 20 min 2 mA, 20 min	1 1	Modelo 1224-B; Soterix Medical Inc	No No	El PPT se midió con un algómetro de presión sobre (1) el área del antebrazo 2 cm distal al epicóndilo lateral; (2) el músculo supraespinoso; y (3) el occipucio		Diferencia de PPT antes y después de la inmersión de la mano izquierda en agua fría (10-12°C)	Commander Algometer (JTECHMedical, Salt Lake City, UT)
Bae et al. <sup>6</sup>	C3/C4 contralateral al lado paralizado	SO	2 mA, 35 cm <sup>2</sup> , 20 min	9	Foresor II Automodelo PM850	No	Dolor por frío y calor en el área tenar de la mano.			Analizador sensorial térmico (TSA-II; MEDOC Co, Ltd, Ramat Yishai, Israel)
Souto et al. <sup>69</sup>	C3	SO	2 mA, 25 cm <sup>2</sup> , 20 min	5	Electroestimulador (Striat, Ibramed, Brasil)	No	La PPT se evaluó mediante un algómetro de presión sobre la tuberosidad tibial.			Algómetro de presión (Pain Diagnostic & Thermographics, Great Neck, Nueva York)

Autor	Parámetros de estimulación de la corteza motora							Protocolo QST		
	Ánodo	Cátodo	Intensidad (mA), área de esponja (cm <sup>2</sup> ), duración (min)	Nº de sesiones	Dispositivo	Terapia concomitante	Umbral del dolor	TS	CPM	Dispositivo
Oliveira et al. <sup>62</sup>	C3/C4 contralateral al dolor	SO	2 mA, 20 min	5	Striat, Ibramed, Sao Paulo Brasil	Ejercicio	El PPT se evaluó mediante un algómetro de presión sobre las regiones anterior y posterior del cóndilo de la ATM, los músculos suboccipitales, la parte superior del trapecio y el elevador de la escápula.			Algómetro de presión mecánica (Force Dial, Wagner Instruments, Greenwich, CT)
Brietzke et al. (2016)	C3	SO	2 mA, 25-35 cm <sup>2</sup> , 20 min	5	No especificado	No	El PPT se midió con un algómetro sobre la fosa antecubital derecha			Dispositivo algométrico (JTECH Medical Industries, Salt Lake City, UT)
Mendoca et al. <sup>52</sup>	C3	SO derecho	2 mA, 35 cm <sup>2</sup> , 20 min	5	Dispositivo de corriente monofásica (estimulador DC, NeuroCom, Alemania)	Ejercicio aeroNobico	El PPT se midió con un algómetro de presión sobre la región tenar de la mano y la porción superior del tibial anterior.			Algómetro de presión (Wagner Instruments)
Chang et al. <sup>15</sup>	C3/C4 contralateral	Brazo contralateral (extracefálico)	2 mA, 24 cm <sup>2</sup> , 20 min	10	No especificado	No	MPT fue medido por un modelo electrónico de la unidad Von Frey			Dispositivo electrónico Von Frey (software BIO-CIS)
Ribeiro et al. <sup>65</sup>	C3	SO	2 mA, 35 cm <sup>2</sup> , 20 min	2	No especificado	No	Medida HPT sobre el medio antebrazo ventral con una temperatura que va de 32 a 52°C		Diferencia de HPT antes y después de la inmersión de la mano no dominante en agua fría (0-1°C)	Termodo de dispositivo basado en Computer Peltier (30 X 30 mm)
Ahn et al. <sup>1</sup>	C3/C4 contralateral	SO	2 mA, 35 cm <sup>2</sup> , 20 min	5	Soterix Clinical Trial estimulador de corriente continua (Soterix Medical Inc, Nueva York, NY)	No	HPT sobre el antebrazo ipsilateral y la rodilla índice y PPT sobre la rodilla índice, cuádriceps y trapecio		Determinar los cambios en el PPT en el trapecio y durante la mano en la inmersión en agua fría	Algómetro de presión digital portátil (Wagner, Greenwich, CT) Controlado desde computador TSA-II. Analizador (Medoc Ltd., Ramat Yishai, Israel)

Autor	Parámetros de estimulación de la corteza motora							Protocolo QST		
	Ánodo	Cátodo	Intensidad (mA), área de esponja (cm <sup>2</sup> ), duración (min)	Nº de sesiones	Dispositivo	Terapia concomitante	Umbral del dolor	TS	CPM	Dispositivo
Lewis et al. <sup>49</sup>	C3/C4 contralateral al miembro superior afectado	SO	1 mA, 35 cm <sup>2</sup> , 20 min	5	HDCell (MagStim Co, Reino Unido)	No	PPT medido por un transductor de mano sobre el abductor pollicis brevis y hasta el tibial anterior contralateral	Se aplicaron diez estímulos puntuados estandarizados utilizando 225,1 g de filamento de Von Frey (1 Hz de frecuencia) al músculo abductor pollicis brevis		Transductor de mano (Somedic, Suecia)
da Gracatarrago et al. <sup>20</sup>	C3/C4 contralateral	SO	2 mA, 35 cm <sup>2</sup> , 30 min	5	No especificado	Sin estímulo eléctrico intramuscular	La PPT se evaluó mediante un algómetro electrónico en el tendón rotuliano de la pierna con hiperalgia esclerotomal.		Diferencia de PPT en el tendón rotuliano antes y después de la inmersión de la mano no dominante en agua fría (0-1°C) durante 1 min	Algómetro electrónico (JTech Medical Industries, Midvale, UT)
Boggio et al. <sup>8</sup>	C3	SO	2 mA, 35 cm <sup>2</sup> , 5 min	5	Schneider Electronic, Gleichen, Alemania	No	Se aplicó estímulo eléctrico en el dedo índice derecho.			Estimulador eléctrico Digitimer DS-7A (Hertfordshire, Inglaterra)
Borckardt et al. <sup>9</sup>	C4	4 (7 cm de radio desde el ánodo)	2 mA, 20 min	1	No especificado	No	HPT y CPT se evaluaron sobre el brazo izquierdo (a 5 cm de la muñeca) y PPT se evaluó con un anestesiómetro eléctrico de von frey sobre la superficie dorsal de las falanges distales izquierdas.	20 breves estímulos térmicos supraumbral en el antebrazo izquierdo. Se evaluó la media de los primeros y últimos 3 s de la prueba de cuerda de 30 s.		HPT y CPT a través del termodo ATS de Medoc Advanced Medical Systems Ltd, Durham, NC PPT: IITC Life Sciences (Woodland Hills, CA) Anestesiómetro eléctrico de von Frey con puntas rígidas Arrollamiento térmico: termodo CHEPS del Medoc Pathway System
Jurgens et al. <sup>38</sup>	C3	C4	2 mA, 35 cm <sup>2</sup> , 15 min	1	Estimulador de corriente constante alimentado por batería (DCStimulator, neuro-Conn, Ilmenau, Alemania)	No	El PPT se evaluó mediante un dispositivo de manómetro. El MPT se evaluó mediante un estímulo punzante ponderado sobre la parte tenar de ambas manos.	10 estímulos de pinchazo (256 mN, repetidos a una velocidad de 1/s dentro de un área pequeña de aproximadamente 1 cm <sup>2</sup> )		Dispositivo de manómetro (FDN100, Wagner Instruments, Greenwich, CT)
Reidler et al. <sup>64</sup>	C3	SO	2 mA, 35 cm <sup>2</sup> , 20 min	1	Generador de CC (Activa Dose, Salt Lake City, UT)	No	Se aplicó PPT sobre la región tenar derecha		Diferencia de PPT medida antes y después de la inmersión de la mano en agua fría (10-12°C)	Comandante Algometer, JTECH Medical, Salt Lake City, UT

Autor	Parámetros de estimulación de la corteza motora							Protocolo QST		
	Ánodo	Cátodo	Intensidad (mA), área de esponja (cm <sup>2</sup> ), duración (min)	Nº de sesiones	Dispositivo	Terapia concomitante	Umbral del dolor	TS	CPM	Dispositivo
Zandieh et al. (2012)	C3 SO	SO C3	2 mA, 35 cm <sup>2</sup> , 15 min 2 mA, 35 cm <sup>2</sup> , 15 min	1 1	No especificado	No No	Se evaluó el CPT en la mano derecha (hasta el codo) con un tanque con agua fría 3 (60,5)°C			No especificado
Moloney et al. <sup>56</sup>	C3 SO	SO C3	1 mA, 25 cm <sup>2</sup> , 10 min 1 mA, 25 cm <sup>2</sup> , 10 min	1 1	tDCS (Newronika, Italia)	Estimulación de C3 con rTMS de 1 Hz Estimulación de C3 con rTMS de 1 Hz	Se evaluaron CPT y HPT sobre el tenar palmar en ambos lados.			Aparato analizador neurosensorial TSA-2001 (Medoc, Ramat Yishai, Israel)
Ihle et al. <sup>36</sup>	C3	SO	2 mA, 16 cm <sup>2</sup> , 15 min	1	DC-Estimulador (NeuroConn, Ilmenau, Alemania)	No	HPT sobre el antebrazo derecho			Dispositivo Peltier (TSAII, Medoc, Israel)
da Silva et al. <sup>21</sup>	C3 C3	SO SO	2 mA, 35 cm <sup>2</sup> , 20 min 2 mA, 35 cm <sup>2</sup> , 20 min	1 1	No especificado	No Melatonina	HPT sobre el antebrazo medio (de 32°C a un máximo de 52°C)		Diferencia de HPT sobre el antebrazo, antes y después de la tarea de presión en frío como estímulo condicionante (0-1°C)	Termodo de dispositivo basado en Computer Peltier (30 X 30 mm)
Vaseghi et al. <sup>74</sup>	SO	C3	0,3 mA, 3 cm <sup>2</sup> sobre el área objetivo y 12 cm <sup>2</sup> sobre la referencia, 20 min	1	estimulador tDCS (Sistema de Terapia Avanzada Intellect; Chattanooga, Vista, CA)	No	El PPT se midió con un algómetro de presión sobre el primer interóseo dorsal.			Algómetro de presión (modelo: FDX 50, Wagner)
Vaseghi et al. (2015)	C3	SO	0,3 mA, 3 cm <sup>2</sup> sobre el área objetivo y 12 cm <sup>2</sup> sobre la referencia, 20 min	1	estimulador tDCS (Sistema de Terapia Avanzada Intellect; Chattanooga, Vista, CA)	No	El PPT se midió con un algómetro de presión sobre el primer interóseo dorsal.			Algómetro de presión (modelo: FDX 50, Wagner)

Autor	Parámetros de estimulación de la corteza motora							Protocolo QST		
	Anodo	Cátodo	Intensidad (mA), área de esponja (cm <sup>2</sup> ), duración (min)	Nº de sesiones	Dispositivo	Terapia concomitante	Umbral del dolor	TS	CPM	Dispositivo
Flood et al. <sup>25</sup>	C3	Cz, F3, T7, P3	2 mA, 20 min	1	A HD-tDCS multichannel stimulation interface (Model 4X1-C2, Soterix Medical, New York, NY) attached to a 13 1 low-intensity direct current stimulator (Model 1300, Soterix Medical)	No	PPT con un algómetro de presión manual sobre el dedo índice		Diferencia de PPT sobre el dedo índice, antes y después de la inmersión de la mano en agua fría durante 4 min (2±1°C)	Algómetro (Wagner Force Dial FDK 20, Wagner Instruments, Greenwich, CT)
Flood et al. <sup>26</sup>	C3/C4	Cz, F3/F4, T7, P3/P4	2 mA, 20 min	1	Una interfaz de estimulación multicanal HD-tDCS (Modelo 4X1-C2, Soterix Medical, Nueva York, NY) conectada a un estimulador de corriente continua de baja intensidad 1 X 1 (Modelo 1300, Soterix Medical)	No	La PPT se evaluó mediante un algómetro de presión sobre la superficie dorsal del dedo índice de la mano no dominante		Diferencia de PPT sobre el dedo índice antes y después de la oclusión del manguito del brazo no dominante (estímulo condicionado)	Algómetro (Wagner Force Dial FDK 20, Wagner Instruments, Greenwich, CT)
Braulio et al. <sup>11</sup>	C3	SO	2 mA, 35 cm <sup>2</sup> , 20 min	1	No especificado	No Remifentanilo	HPT sobre el antebrazo medio (de 32°C a un máximo de 53°C)	Tres estímulos nociceptivos de 6 idénticos en el NPS. Mano sumergida en agua fría durante 60 segundos, después de 30 segundos, se calificó el dolor.	Diferencia de HPT sobre el antebrazo antes y después de la inmersión de la mano no dominante en agua fría (0-1°C) durante 60 s	No especificado
	C3	SO	2 mA, 35 cm <sup>2</sup> , 20 min	1						
Hughes et al. <sup>34</sup>	C3/C4 contralateral a la prueba de dolor	SO	2 mA, 16 cm <sup>2</sup> , 20 min	1	Estimulador alimentado por batería neuroConn GMBH, Ilmenau, Alemania	No	Estímulo eléctrico (TS)	Los trenes de estimulación eléctrica transcutánea consistieron en 5 pulsos de 1 ms de duración de corriente constante a 200 Hz en las vías retromaleolares del nervio sural (TS)		Estimulador de corriente (DS7A, Digitimer, Reino Unido)

<b>Tabla 2. Información general de los estudios de rTMS incluidos en el metaanálisis.</b>						
<b>Autor</b>	<b>País</b>	<b>Diseño</b>	<b>Condición</b>	<b>Duración del dolor</b>	<b>Perfil sensorial por paciente, N (%)</b>	<b>Participantes</b>
Johnson et al. <sup>37</sup>	Australia	Transversal	Dolor de espalda crónico	No reportado	No reportado	17 participantes (59% mujeres) edad media: 43,5 años. A) a-rTMS. B) s-rTMS
Dall Agnol et al. <sup>22</sup>	Brasil	Paralelo	Síndrome de dolor miofascial	No reportado	No reportado	24 mujeres participantes. A. 12 participantes en arTMS. Edad media: 45,83 años. B. 12 participantes en stDCS. Edad media: 44,83 años
Graff-Guerrero et al. <sup>32</sup>	México	Paralelo	Sano	-	-	180 participantes (45% mujeres) edad media: 19 años. Experimento 1: A) 15 participantes en a-rTMS LDLPFC. B) 15 participantes en a-rTMS R DLPFC. C) 15 participantes en a-rTMS R-MC. D) 15 participantes en un rTMS L-MC. E) 15 participantes en s-rTMS. Experimento 2: A) 15 participantes en a-rTMS LDLPFC. B) 15 participantes en a-rTMS R DLPFC. C) 15 participantes en a-rTMS R-MC. D) 15 participantes en a-rTMS L-MC. E) 15 participantes en s-rTMS
Mylius et al. <sup>57</sup>	Alemania	Transversal	Sano	-	-	12 participantes (50% mujeres) edad media: 22,3 años. Grupo: A) a-rTMS. B) s-rTMS
Borckardt et al. <sup>10</sup>	EUA	Transversal	Sano	-	-	75 participantes (60% mujeres) edad media: 29,95 años. Grupos: A. 13 participantes en rTMS a 1 Hz 80% de rMT. B. 12 participantes en rTMS a 1 Hz 100 % de rMT. C. 15 participantes en 10 Hz 80% rMT. D. 13 participantes en 10 Hz 100% rMT. E. 12 participantes en trillizos de 50 Hz al 90 % del umbral motor activo (explosión theta)
Ciampi de Andrade et al. <sup>17</sup>	Francia	Transversal	Sano	-	-	36 participantes: A. 12 participantes en a-rTMS M1 (33% mujeres) edad media: 30,2 años. B. 12 participantes en a-rTMS DLPFC/PMC (25 % mujeres) edad media: 28,2 años. C. 12 participantes en s-rTMS (42% mujeres) edad media: 29 años
Ciampi de Andrade et al. <sup>18</sup>	Francia	Transversal	Sano	-	-	36 participantes: A. 12 participantes en a-rTMS M1 (42 % mujeres) edad media: 30,6 años. B. 12 participantes en a-rTMS DLPFC/PMC (33 % mujeres) edad media: 29,2 años. C. 12 participantes en s-rTMS (42% mujeres) edad media: 29 años
Moisset et al. <sup>55</sup>	Francia	Transversal	Sano	-	-	14 participantes (50% mujeres) edad media: 26,9 años. Grupos: A) TBS continuo prolongado (pcTBS). B) TBS intermitente (iTBS). C) EMTr clásica de 10 Hz. D) Estimulación simulada
Lamusuo et al. <sup>43</sup>	Finlandia	Transversal	Sano	-	-	10 participantes (70% mujeres) rango de edad: 21-32 años
Cavaleri et al. <sup>14</sup>	Australia	Paralelo	Sano	-	-	30 participantes. Grupo: A. 15 participantes en a-rTMS (47% mujeres) edad media: 23,9 años. B. 15 participantes en a-rTMS (47 % mujeres) edad media: 22,7 años

Autor	Parámetros de estimulación de la corteza motora								Protocolo QST		
	Objetivo, tipo de bobina	Frecuencia	Intensidad %umbral motor	Número total de pulsos	Dispositivo	Nº de sesiones	Terapia concomitante o tarea motora	Umbral del dolor	TS	CPM	Dispositivo
Johnson et al. <sup>37</sup>	M1 / S1 izquierda, bobina en forma de 8	20	95	500	Estimulador MagStim Super Rapid	1	No	HPT y CPT se midieron sobre la eminencia tenar de la mano derecha			Dispositivo analizador sensorial térmico (TSA-2001) (Medoc Ltd)
Dall Agnol et al. <sup>22</sup>	C3, bobina en forma de 8	10	80% RMT	1600	MagPro X100 (MagVenture Company, Lucernemarken, Dinamarca)	1	No	El HPT se midió con un termómetro basado en Peltier sobre la parte media del antebrazo desde 32 °C hasta un máximo de 52 °C		Diferencia de la puntuación de dolor de los estímulos térmicos sobre el antebrazo antes y después de la inmersión de la mano contraria en agua fría (0-1°C)	Termómetro de dispositivo basado en Computer Peltier (30 X 30 mm) (Heat Pain Stimulator-1.1.10, Brasil)
Graff-Guerrero et al. <sup>32</sup>	C3, bobina figura 8 C4, bobina en forma de 8	1 Hz 1Hz	100% MT 100% MT	900 900	Transductor Mc-b70, Dantec MagPro, Medical A/S, Skovlunde, Dinamarca	1 1	No No	El PPT se midió con un algómetro electrónico sobre la falange distal del quinto dedo. El CPT se midió con una prueba de presión en frío, sumergiendo la mano en agua fría (8 ± 1 °C) e informando el umbral del dolor. HPT se evaluó con un generador de infrarrojos sobre el antebrazo			Algómetro de presión electrónico con una prueba de Randall-Selitto modificada (Basile Analgesy-Meter, Milán, Italia) Generador de infrarrojos (Basile Plantar-Test, Milán, Italia)

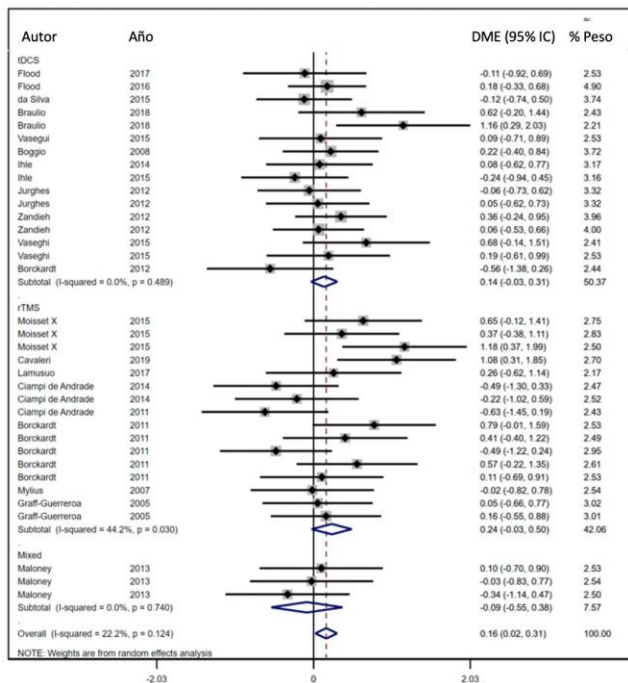


Autor	Parámetros de estimulación de la corteza motora								Protocolo QST		
	Objetivo, tipo de bobina	Frecuencia	Intensidad %umbral motor	Número total de pulsos	Dispositivo	Nº de sesiones	Terapia concomitante o tarea motora	Umbral del dolor	TS	CPM	Dispositivo
Mylius et al. <sup>57</sup>	C3/C4 contralateral al dolor inducido, bobina en forma de 8	10 Hz	80% RMT		Estimulador Medtronic MagPro (Medtronic Functional Diagnostics, Skovlunde, Dinamarca)	1	No	Umbral de dolor por estimulación eléctrica en la pantorrilla izquierda sobre el trayecto subcutáneo del nervio sural			No especificado
Borckardt et al. <sup>10</sup>	C3 bobina en forma de 8	1Hz	80%	1200	Modelo Neuronetics 2100, Neuronetics Inc.; Malvern, Pensilvania	1	No	El PPT se midió con un anestésico electro-von Frey sobre el dorso de la almohadilla ventral del dedo pequeño de la mano derecha.	El TS se evaluó midiendo una serie de pulsos de calor (1 cada 1,5 segundos) durante 30 s sobre el antebrazo izquierdo		PPT: anestésico digital Electro-von Frey (IITC modelo Alemo 2290-4; Woodland Hills, CA) TS: The Medoc PATHWAY Pain & Sensory Evaluation System (Medoc Ltd, Israel)
	C3 bobina en forma de 8	1Hz	100%	1200		1	No				
	C3 bobina en forma de 8	10 Hz	80%	1200		1	No				
	C3 bobina en forma de 8	10 Hz	100%	1200		1	No				
	C3 bobina en forma de 8	Triples de 50 Hz entregados a una frecuencia de 5 Hz	90%	1200		1	No				
Ciampi de Andrade et al. <sup>17</sup>	C4 bobina en forma de 8	10 Hz	80% RMT	1500	Máquina MagPRO X100 (MagVenture y Tonica Elektronik, Farum, Dinamarca)	2	Naloxona o placebo	El CPT se midió con un termotest Somedic sobre la eminencia tenar izquierda			Prueba térmica Somedic (Somedic AB, Estocolmo, Suecia)
Ciampi de Andrade et al. <sup>18</sup>	C4 bobina en forma de 8	10 Hz	80% RMT	1500	Máquina MagPRO X100 (MagVenture y Tonica Elektronik, Farum, Dinamarca)	2	Naloxona o placebo	El CPT se midió con un termotest Somedic sobre la eminencia tenar izquierda			Prueba térmica Somedic (Somedic AB, Estocolmo, Suecia)

Autor	Parámetros de estimulación de la corteza motora								Protocolo QST		
	Objetivo, tipo de bobina	Frecuencia	Intensidad %umbral motor	Número total de pulsos	Dispositivo	Nº de sesiones	Terapia concomitante o tarea motora	Umbral del dolor	TS	CPM	Dispositivo
Moisset et al. <sup>55</sup>	C3 bobina en forma de 8	cTBS prolongado: 3 pulsos a 50 Hz (es decir, 60 ms) repetidos 400 veces a intervalos de 200 ms TBS intermitente: 20 trenes (3 pulsos a 50 Hz repetidos 10 veces a intervalos de 200 ms) con un intervalo entre trenes de 8 segundos (a total de 600 pulsos en 3 min y 20s)10 Hz	80% RMT	1200	Máquina MagPro 100 (Magventur e Tonika Elektronik, Dinamarca)	1	No	El CPT se midió con un termotest sobre ambas eminencias tenares y sobre el pie izquierdo.		Se midió la diferencia de la puntuación de dolor del estímulo supraumbral sobre la eminencia tenar derecha antes y después de la inmersión del pie izquierdo en agua fría (4-8 °C)	Prueba térmica Somedic (Somedic AB, Estocolmo, Suecia)
	C3 bobina en forma de 8		80% RMT	600		1	No				
	C3 bobina en forma de 8		80% RMT	1500		1	No				
Lamusuo et al. <sup>43</sup>	M1 / S1 derecha, doble bobina en forma de ocho	10	90% RMT	1000	Nexstim Ltd., Helsinki, Finlandia) con una bobina doble en forma de ocho que emite pulsos bifásicos (Nexstim Ltd., Focal Bipulse 8-coil)	1	No	Umbral de detección de dolor por calor, calor y frío en la distribución del nervio infraorbitario			Dispositivo TS (Medoc Ltd., Rehovot, Israel)
Cavaleri et al. <sup>14</sup>	C3 bobina en forma de 8	1 Hz	90% RMT	1200	Magstim Super Rapid2 (Magstim Co Ltd, Dyfed, Reino Unido)	5	No	El PPT se midió con un algómetro sobre el músculo ECRB derecho (inyectado con factor de crecimiento nervioso)		Diferencia de PPT sobre el músculo ECRB derecho, sitio de inyección, antes y después de la inmersión de la mano izquierda en agua fría (4-6°C) como estímulo acondicionado	Algometer (Somedic, sonda de 1 cm 2 , Norra Mellby, Suecia)

a-tDCS, tDCS activo; a-rTMS, estimulación magnética transcranial repetitiva activa; C3, posición del lóbulo central izquierdo basada en el sistema EEG 10-20; C4, posición del lóbulo central derecho según el sistema EEG 10-20; CPM, modulación condicionada del dolor; CPT, umbral de dolor por frío; c-tDCS, tDCS catódico; DLPFC, corteza prefrontal dorsolateral; ECRB, extensor carpi radialis brevis; EIMS, estimulación eléctrica intramuscular; HPT, umbral de dolor por calor; iTBS, estimulación intermitente theta burst; L-DLPFC, corteza prefrontal dorsolateral izquierda; L-MC, corteza motora izquierda; M1, corteza motora primaria; pcTBS, estimulación theta burst continua prolongada; PMC, corteza motora primaria; PPT, umbral de dolor a la presión; QST, prueba sensorial cuantitativa; R-DLPFC, corteza prefrontal dorsolateral derecha; R-MC, corteza motora derecha; RMT: umbral motor en reposo; rTMS, estimulación magnética transcranial repetitiva; S1, corteza somatosensorial primaria; SO, supraorbitario; s-rTMS, estimulación magnética transcranial repetitiva simulada; s-tDCS, sham-tDCS; TBS, estimulación de ráfagas theta; tDCS, estimulación de corriente directa transcranial; TS, suma temporal.

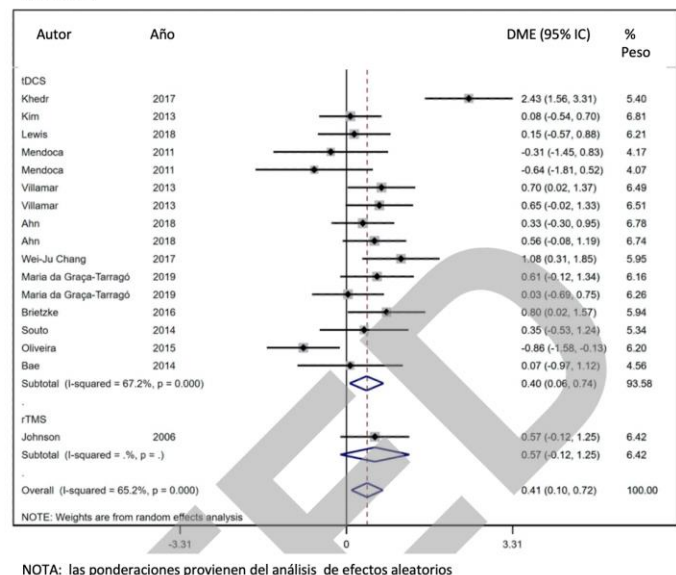
## A. Sano



NOTA: las ponderaciones provienen del análisis de efectos aleatorios

Figura 2. Diagrama de árbol de Umbral del dolor en A) población sana y B) condiciones de dolor. rTMS: Estimulación Magnética Transcranial, por sus siglas en inglés, SMD: Diferencia media Estandarizada, por sus siglas en inglés, tDCS: Estimulación Transcranial con Corriente Directa, por sus siglas en inglés.

## B. Dolor



NOTA: las ponderaciones provienen del análisis de efectos aleatorios

## 4. Discusión

### 4.1. Resumen de Resultados

Se incluyeron 38 RCTs que evaluaron los efectos de la estimulación no invasiva de la corteza motora sobre los resultados de QST en sujetos sanos y con dolor. Los estudios incluidos eran heterogéneos, tenían tamaños de muestra pequeños y presentaban un Riesgo de Sesgo de bajo a moderado, sin sesgo de publicación. Encontramos un aumento significativo en el Umbral del Dolor y un efecto CPM más alto y homogéneo (Tamaño del Efecto pequeño a moderado) en sujetos sanos y con trastornos del dolor, como resultado de la aplicación de NIBS en comparación con la estimulación simulada. Estos efectos parecen sólidos y consistentes ya que todos los análisis de sensibilidad, análisis de subgrupos y metaregresiones no pudieron identificar ninguna fuente crítica de heterogeneidad entre estudios.

### 4.2. Efectos de la estimulación de la corteza motora sobre el umbral del dolor

Nuestro metaanálisis encontró un efecto combinado de pequeño a moderado sobre los umbrales de dolor como consecuencia de la estimulación de la corteza motora por tDCS y rTMS. Estos resultados son consistentes con uno de los mecanismos de acción

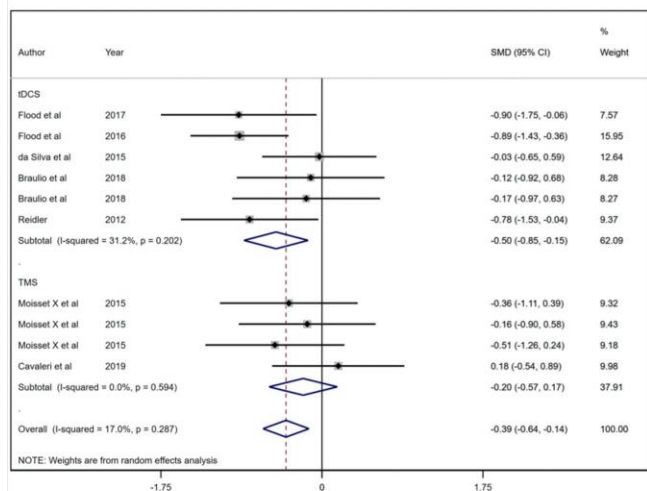
postulados de la NIBS: la modulación del dolor mediante la activación de estructuras subcorticales relacionadas con el sistema de modulación endógena del dolor, tales como el tálamo, la circunvolución del cíngulo, la sustancia gris periacueductal y el subnúcleo reticularis dorsal entre otros.<sup>30, 31</sup> Este sistema de modulación endógena del dolor también podría afectar la percepción del umbral del dolor.

En cuanto al tipo de estímulos para evaluar los cambios del PT, incluimos todas las categorías reportadas como estímulos dolorosos: calor, frío, eléctrico y estímulos mecánicos. No encontramos diferencias significativas entre el tipo de estímulos, lo cual es consistente con lo reportado previamente por la literatura.<sup>48</sup> Esto sería relevante para diseños experimentales futuros y para aumentar la comparabilidad de diferentes protocolos que evalúan PT.

Revisiones sistemáticas previas y metaanálisis<sup>75</sup> evaluaron el efecto de tDCS anódico sobre el PT en sujetos sanos, en comparación con la intervención simulada. De manera similar a nuestros resultados, encontraron un aumento significativo del PT (DM 12,57, IC del 95%: 6,29 a 18,85); sin embargo, no informaron los resultados utilizando un Tamaño del Efecto estandarizado, lo que dificulta la comparación con nuestros hallazgos.

Nuestros hallazgos por población muestran que, tanto las poblaciones sanas como las con dolor,

## A. Sano



## B. Dolor

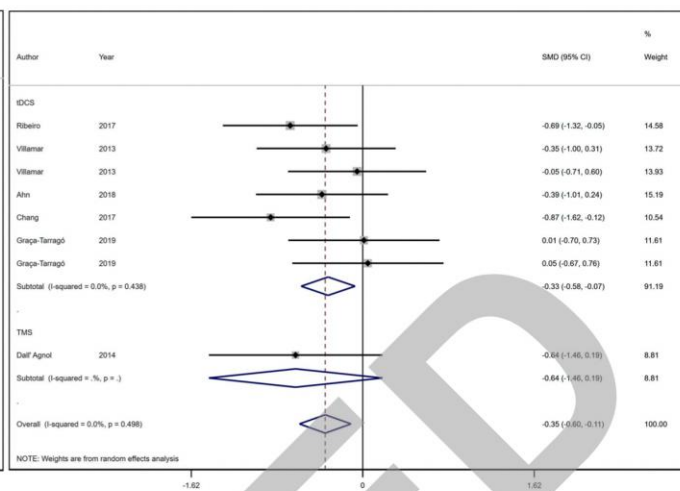


Figura 3. Diagrama de árbol de la Modulación Condicionada del Dolor en (A) población sana y (B) condiciones de dolor. SMD: Diferencia Media Estandarizada, por sus siglas en inglés; tDCS: Estimulación Transcranial con Corriente Directa, por sus siglas en inglés; TMS: Estimulación Magnética Transcranial, por sus siglas en inglés.

umentaron sus valores de PT. Sin embargo, encontramos mayores incrementos en la población con dolor. Estos resultados podrían explicarse por el Efecto de Techo. En otras palabras, la disfunción de los neurocircuitos del dolor proporciona un rango más extenso de modulación de este sistema ya que existe un límite para la mejora del sistema endógeno inhibitorio del dolor. Esto respalda la hipótesis de que la estimulación cerebral no invasiva de la corteza motora es una técnica dependiente del estado cerebral.<sup>35</sup> Por lo tanto la NIBS tendría un alto potencial para modular el dolor en pacientes con dolor crónico ya que presentarían redes de dolor disfuncionales y desadaptativas. Sin embargo, debido a la heterogeneidad de las poblaciones con dolor que fueron incluidas en el metaanálisis, se necesitan más estudios para dilucidar los efectos en condiciones específicas de dolor.

#### 4.3. Efectos de la estimulación de la corteza motora sobre la modulación condicionada del dolor

En este metaanálisis, ambas técnicas (tDCS y rTMS) mostraron una dirección similar en los efectos de la CPM, tanto en poblaciones sanas como con dolor, aunque los mecanismos de acción serían diferentes en ambas poblaciones. En contraste con los resultados del PT, el efecto de la CPM fue similar en ambas poblaciones. Esto sugiere un mayor potencial de neuroplasticidad de las vías inhibitorias descendentes que estaría relacionado principalmente con los efectos de la CPM y potencialmente con un menor Efecto de Techo. También podría indicar que la CPM sería un mejor marcador para abordar, comprender y

medir los efectos mecanicistas de la estimulación de la corteza motora.

Presumimos que la estimulación no invasiva de la corteza motora podría haber modulado la excitabilidad de la corteza motora, restaurando los efectos inhibitorios sobre los circuitos del dolor, como se observa en el dolor neuropático y otros tipos de dolor.<sup>3, 47</sup> De hecho, la falta de inhibición por parte de la corteza motora conduce a una disminución de las vías endógenas inhibitorias del dolor.<sup>13, 60</sup> Este hecho es apoyado por algunos estudios que mostraron a la CPM como un posible predictor del desarrollo de dolor crónico.<sup>39, 60</sup> Además, los estudios abogan el por qué la CPM podría usarse como un posible factor pronóstico para pacientes sensibilizados al dolor y, por lo tanto, podría usarse como un predictor de la experiencia de niveles más altos de dolor. Otra idea también es explorar la CPM como una posible variable de pronóstico para tratamientos con tDCS y/o rTMS, como se propuso recientemente en otro ensayo.<sup>71</sup> Además, otra posibilidad es también utilizar la estimulación de la corteza motora para mejorar el sistema endógeno inhibitorio del dolor a fin de "prevenir" el dolor en una población sana expuesta a un estímulo nociceptivo.<sup>4, 28</sup>

Aún se necesitan más estudios para validar el "biomarcador CPM" como un predictor de los efectos de estimulación de la corteza motora en poblaciones con dolor y también para dilucidar la relación del efecto CPM con los niveles de dolor en poblaciones específicas de dolor crónico.

#### 4.4. Heterogeneidad de los métodos de las Pruebas Sensoriales Cuantitativas y de los protocolos de NIBS.

Los protocolos cambian a lo largo de los estudios, midiendo diferentes variables del procesamiento del dolor con diferentes protocolos de QST. Casi la mitad de los estudios utilizaron el umbral de dolor por presión, mientras que otros utilizaron estímulos de calor, frío o estímulos eléctricos. Por otro lado, los estímulos con agua fría fueron los más utilizados como estímulos condicionantes en estudios de CPM. Por otro lado, encontramos que el tipo de estímulo en los protocolos de evaluación de PT es una fuente importante de heterogeneidad en el metaanálisis de las poblaciones con dolor; sin embargo, los Tamaños del Efecto agrupados son similares entre esos subgrupos (suplemento en línea 5). En este contexto, los diferentes protocolos de QST no deberían ser fuente de heterogeneidad. Adicionalmente, para la evaluación QST se utilizaron diferentes partes anatómicas como antebrazo, mano, pie, rodilla, entre otras. Aunque la población sana no debería verse afectada -en diferentes condiciones de dolor- estas diferentes localizaciones estarían relacionadas con la sensibilización periférica y central. Por lo tanto, la información de estos resultados podría contribuir a la heterogeneidad y precisión de nuestros hallazgos. Otro factor de heterogeneidad de valor significativo es la diferencia en los parámetros de estimulación. Aunque seleccionamos estudios que habían investigado los efectos de la estimulación en la misma área cortical, existen diferencias conocidas entre los mecanismos subyacentes de tDCS y rTMS y el número de sesiones. Sin embargo, decidimos hacer un análisis combinado exploratorio<sup>42-44, 49, 50, 52</sup> porque la mayoría de los estudios incluidos utilizaron un protocolo excitador sobre la corteza motora. Además, el enfoque estadístico para analizar los resultados de las QST (por ej. cambios de proporción frente a números absolutos), la presencia o no de seguimiento y la variación de la cantidad y duración de las evaluaciones de las QST en todos los estudios incluidos (ver tabla 1), resaltan la necesidad de adquirir datos más estandarizados para que la evaluación de cambios en los resultados de las QST sea más precisa.

#### **4.5. Mecanismos de tDCS y rTMS para modular las Pruebas Sensoriales Cuantitativas.**

La Prueba Sensorial Cuantitativa es una medida más objetiva de los procesos de percepción del dolor.<sup>67</sup> Incluye diferentes tareas como pruebas de dolor sensorial, umbral de dolor, modulación condicionada del dolor y suma temporal. Estas diferentes medidas evalúan la sensibilización periférica y central. La señal de dolor llega al asta dorsal y luego cruza la línea media justo por delante de la comisura anterior y envía la señal por el tracto espinotalámico al tálamo y luego a la corteza sensorial.<sup>77</sup> Una vez que las

señales de dolor llegan al área sensorial, se procesan e interpretan como un umbral de dolor.<sup>77</sup> Luego, la señal envía retroalimentación a través de estructuras supraespinales como la corteza motora primaria, corteza sensorial, tálamo y otras estructuras como la circunvolución del cíngulo, la circunvolución periacueductal, el bulbo ventromedial rostral, el subnúcleo reticularis dorsal y la médula espinal. Este procesamiento subcortical se realiza con la finalidad de mejorar el sistema de modulación endógena del dolor, disminuyendo la percepción del dolor. En una población sana, se cree que este mecanismo contrasta con el estímulo del dolor.<sup>77</sup> Sin embargo, en el dolor crónico, hay una interrupción en esta comunicación, disminuyendo el umbral del dolor y aumentando la percepción del dolor.<sup>63</sup> Este efecto interrumpe la vía endógena del dolor que, por tanto, puede medirse con la CPM.<sup>58</sup>

Todavía no está claro si el mecanismo diferencial de rTMS -en comparación con tDCS- en la corteza motora, representaría un mecanismo diferente de modulación del sistema endógeno inhibitor del dolor, aunque el efecto final es similar. tDCS suministra una corriente subumbral transcraneal continua que induce una modulación duradera de la actividad neuronal mediante mecanismos de Potenciación a Largo Plazo (LTP por sus siglas en inglés) y Depresión a Largo Plazo (LDP por sus siglas en inglés); por tanto, cambia los mecanismos de plasticidad sináptica.<sup>19, 29</sup> Por otro lado, rTMS induce potenciales de acción por cambios en la membrana neuronal debido a la corriente inducida por los pulsos magnéticos; por lo tanto, diferentes frecuencias de pulsos pueden mejorar o inhibir la excitabilidad neural en la región objetivo.<sup>29</sup> Aunque ambas técnicas -tDCS y rTMS- presentan algunas diferencias en el mecanismo de acción, han demostrado capacidad de inducir efectos a largo plazo relacionados con los mecanismos neuroplásticos del dolor.<sup>29</sup> El fundamento del uso de la estimulación de la corteza motora se basa en la capacidad de potenciar el sistema endógeno de modulación del dolor. La estimulación de la corteza motora finalmente modula otros circuitos como el tálamo y otras estructuras como la corteza sensorial, la circunvolución del cíngulo, la circunvolución periacueductal y el subnúcleo reticularis dorsal. Estas estructuras controlan la inhibición / facilitación de la percepción del dolor y en última instancia, los efectos sobre el PT y la CPM. Por lo tanto, estas técnicas tienen la capacidad de modular estas estructuras mediante una modulación "Top-Down", de arriba hacia abajo, en condiciones de salud y dolor manifestadas por cambios en los resultados de las QST.

Las posibles implicancias terapéuticas de la NIBS son plausibles, especialmente utilizando la estimula-



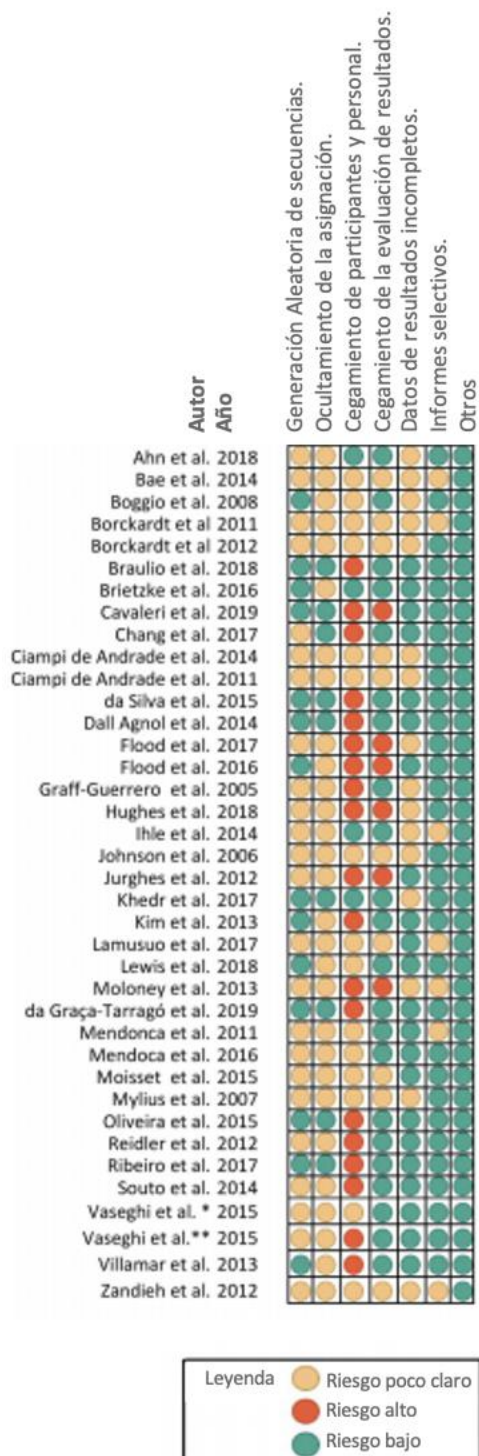


Figura 4. Riesgo de sesgo.

ción de la corteza motora. Sin embargo, estos resultados parecen depender del estado cerebral<sup>35</sup> y del tipo de enfermedad. Aunque aquí informamos una posible mayor modulación del PT en los síndromes de dolor nociplástico como la fibromialgia, el pequeño tamaño de la muestra y la mayor heterogeneidad de la evidencia actual, dificulta sacar una conclusión definitiva.

#### 4.6. Limitaciones

Algunos factores pueden limitar estos resultados y, por lo tanto, deben interpretarse con precaución. Un factor crucial, como se mencionó, es la heterogeneidad de la medición de las QST y los protocolos de NIBS. Los pacientes con dolor crónico presentaron diferentes síndromes en los estudios que resultan en diferentes mecanismos de dolor y respuesta diferencial a la estimulación. Para abordar este problema, decidimos dividir los resultados en condiciones sanas y de dolor ya que la combinación de la población con dolor con sujetos sanos podría sesgar los resultados. Otra limitación es la inclusión de estudios piloto y el cálculo del tamaño de la muestra no justificado adecuadamente mediante un análisis de potencia estadística. Finalmente, como lo muestran los índices de sesgo de riesgo de Cochrane, algunos de los estudios incluidos no describieron la asignación al azar con precisión y/o los procedimientos de cegamiento, lo que condujo a una calidad potencialmente inferior de los datos incluidos en el análisis. Sin embargo, la metodología integral y sistemática utilizada en este estudio, asegura el resumen de alta calidad de todos los estudios hasta la fecha en el campo y motiva la realización de investigaciones futuras con un diseño mejorado.

#### 5. Conclusión

Este metaanálisis sugiere un efecto significativo, de pequeño a moderado, en la estimulación no invasiva de la corteza motora sobre el PT y las QST en poblaciones sanas y con dolor. Esto apoya la idea de la modulación "Top-Down" (de arriba hacia abajo) de las vías endógenas del dolor mediante la estimulación de la corteza motora; éste sería un importante mecanismo de acción de modulación del dolor. Estos biomarcadores podrían ser útiles en el seguimiento del tratamiento de pacientes con dolor crónico. Sin embargo, la validación requiere una mayor investigación con entornos metodológicos estrictos y con una evaluación de poblaciones específicas de dolor crónico.

#### Conflictos de interes

Los autores declaran no tener conflictos de interés con este artículo.

## Financiamiento

Este estudio fue financiado por el subsidio NIH R01 AT009491-01A1.

## Reconocimientos

Todos los autores diseñaron el estudio. SG-L, JLB, MGM, LCS, PM, MAL, AB, KP-B recopilaron los datos. KP-B y AC-R realizaron análisis estadísticos. Todos los autores participaron en la interpretación de los resultados, la redacción del manuscrito y aprobaron su versión final.

## Historia del artículo

Recibido el 4 de febrero de 2020.

Recibido en formato revisado el 27 de marzo de 2020.

Aceptado el 1 de abril de 2020.

Disponible online el 21 de mayo de 2020.

## Bibliografía

- Ahn H, Suchting R, Woods AJ, Miao H, Green C, Cho RY, Choi E, Fillingim RB. Bayesian analysis of the effect of transcranial direct current stimulation on experimental pain sensitivity in older adults with knee osteoarthritis: randomized sham-controlled pilot clinical study. *J Pain Res* 2018;11:2071-2082.
- Antal A, Boros K, Poreisz C, Chaieb L, Terney D, Paulus W. Comparatively weak after-effects of transcranial alternating current stimulation (tACS) on cortical excitability in humans. *Brain stimulation* 2008;1(2):97-105.
- 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. *Journal of pain and symptom management* 2010;39(5):890-903.
- Arendt-Nielsen L, Jiang GL, DeGryse R, Turkel CC. Intra-articular onabotulinumtoxinA in osteoarthritis knee pain: effect on human mechanistic pain biomarkers and clinical pain. *Scandinavian journal of rheumatology* 2017;46(4):303-316.
- Arendt-Nielsen L, Yarnitsky D. Experimental and clinical applications of quantitative sensory testing applied to skin, muscles and viscera. *The Journal of Pain* 2009;10(6):556-572.
- Bae SH, Kim Gd Fau - Kim K-Y, Kim KY. Analgesic effect of transcranial direct current stimulation on central post-stroke pain. *Tohoku J Exp Med* 2014;234(3):189-95.
- Bannister K, Dickenson AH. The plasticity of descending controls in pain: translational probing. *The Journal of physiology* 2017;595(13):4159-4166.
- Boggio PS, Zaghi S, Lopes M, Fregni F. Modulatory effects of anodal transcranial direct current stimulation on perception and pain thresholds in healthy volunteers. *Eur J Neurol* 2008;15(10):1124-1130.
- Borckardt JJ, Bikson M, Frohman H, Reeves ST, Datta A, Bansal V, Madan A, Barth K, George MS. A pilot study of the tolerability and effects of high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS) on pain perception. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2012;13(2):112-120.
- Borckardt JJ, Reeves ST, Beam W, Jensen MP, Gracely RH, Katz S, Smith AR, Madan A, Patterson D, George MS. A randomized, controlled investigation of motor cortex transcranial magnetic stimulation (TMS) effects on quantitative sensory measures in healthy adults: evaluation of TMS device parameters. *Clin J Pain* 2011;27(6):486-494.
- Braulio G, Passos SC, Leite F, Schwertner A, Stefani LC, Palmer ACS, Torres ILS, Fregni F, Caumo W. Effects of Transcranial Direct Current Stimulation Block Remifentanil-Induced Hyperalgesia: A Randomized, Double-Blind Clinical Trial. *Front Pharmacol* 2018;9:94.
- Brietzke AP, Rozisky JR, Dussan-Sarria JA, Deitos A, Laste G, Hoppe PF, Muller S, Torres IL, Alvares-da-Silva MR, de Amorim RF, Fregni F, Caumo W. Neuroplastic Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Painful Symptoms Reduction in Chronic Hepatitis C: A Phase II Randomized, Double Blind, Sham Controlled Trial. *Frontiers in neuroscience* 2015;9:498.
- Castillo Saavedra L, Mendonca M, Fregni F. Role of the primary motor cortex in the maintenance and treatment of pain in fibromyalgia. *Medical hypotheses* 2014;83(3):332-336.
- Cavaleri R, Chipchase LS, Summers SJ, Schabrun SM. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex expedites recovery in the transition from acute to sustained experimental pain: a randomised, controlled study. *Pain* 2019;160(11):2624-2633.
- Chang WJ, Bennell KL, Hodges PW, Hinman RS, Young CL, Buscemi V, Liston MB, Schabrun SM. Addition of transcranial direct current stimulation to quadriceps strengthening exercise in knee osteoarthritis: A pilot randomised controlled trial. *PLoS One* 2017;12(6):e0180328.
- Chervyakov A V , Chernyavsky A Y , Sinitsyn DO, Piradov MA. Possible Mechanisms Underlying the Therapeutic Effects of Transcranial Magnetic Stimulation. *Front Hum Neurosci* 2015;9:303.
- Ciampi de Andrade D MA, Texeira MJ, Bouhassira D. Neuropharmacological basis of



- rTMS- induced analgesia: The role of endogenous opioids. *Pain* 2011;152(2):320-326.
18. Ciampi de Andrade D, Mhalla A, Adam F, Teixeira MJ, Bouhassira D. Repetitive transcranial magnetic stimulation induced analgesia depends on N-methyl-D-aspartate glutamate receptors. *Pain* 2014;155(3):598-605.
  19. Cirillo G DPG, Capone F, Ranieri F, Florio L, Todisco V, Tedeschi G, Funke K, Di Lazzaro V. Neurobiological after-effects of non-invasive brain stimulation. *Brain stimulation* 2017;10(1):1-18.
  20. da Graca-Tarrago M, Lech M, Angoleri LDM, Santos DS, Deitos A, Brietzke AP, Torres IL, Fregni F, Caumo W. Intramuscular electrical stimulus potentiates motor cortex modulation effects on pain and descending inhibitory systems in knee osteoarthritis: a randomized, factorial, sham-controlled study. *J Pain Res* 2019;12:209-221.
  21. da Silva NRJ, Laste G, Deitos A, Stefani LC, Cambraia-Canto G, Torres ILS, Brunoni AR, Fregni F, Caumo W. Combined neuromodulatory interventions in acute experimental pain: assessment of melatonin and non-invasive brain stimulation. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 2015;9(77).
  22. Dall'Agnol L, Medeiros LF, Torres ILS, Deitos A, Brietzke A, Laste G, de Souza A, Vieira JL, Fregni F, Caumo W. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Increases the Corticospinal Inhibition and the Brain-Derived Neurotrophic Factor in Chronic Myofascial Pain Syndrome: An Explanatory Double-Blinded, Randomized, Sham-Controlled Trial. *The Journal of Pain* 2014;15(8):845-855.
  23. DerSimonian R, Lau J, Laird N, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.
  24. Duarte D, Castelo-Branco LEC, Uygur Kucukseymen E, Fregni F. Developing an optimized strategy with transcranial direct current stimulation to enhance the endogenous pain control system in fibromyalgia. *Expert review of medical devices* 2018;15(12):863-873.
  25. Flood A, Waddington G, Cathcart S. High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation Enhances Conditioned Pain Modulation in Healthy Volunteers: A Randomized Trial. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2016;17(5):600-605.
  26. Flood A, Waddington G, Keegan RJ, Thompson KG, Cathcart S. The effects of elevated pain inhibition on endurance exercise performance. *PeerJ* 2017;5:e3028.
  27. Fregni F, Freedman S, Pascual-Leone A. Recent advances in the treatment of chronic pain with non-invasive brain stimulation techniques. *The Lancet Neurology* 2007;6(2):188-191.
  28. Fregni F, Macedo IC, Spezia-Adachi LN, Scarabelot VL, Laste G, Souza A, Sanches PRS, Caumo W, Torres ILS. Transcranial direct current stimulation (tDCS) prevents chronic stress-induced hyperalgesia in rats. *Brain stimulation* 2018;11(2):299-301.
  29. Fregni F P-LA. Technology insight: noninvasive brain stimulation in neurology-perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3(7):383-393.
  30. Garcia-Larrea L, Peyron R, Mertens P, Gregoire MC, Lavenne F, Bonnefoi F, Mauguire F, Laurent B, Sindou M. Positron emission tomography during motor cortex stimulation for pain control. *Stereotactic and functional neurosurgery* 1997;68(1-4 Pt 1):141-148.
  31. Garcia-Larrea L, Peyron R, Mertens P, Gregoire MC, Lavenne F, Le Bars D, Convers P, Mauguire F, Sindou M, Laurent B. Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET-scan and electrophysiological study. *Pain* 1999;83(2):259-273.
  32. Graff-Guerrero A, Gonzalez-Olvera J, Fresan A, Gomez-Martin D, Mendez-Nunez JC, Pellicer F. Repetitive transcranial magnetic stimulation of dorsolateral prefrontal cortex increases tolerance to human experimental pain. *Brain Res Cogn Brain Res* 2005;25(1):153-160.
  33. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savović J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JAC. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928.
  34. Hughes SW, Ali M, Sharma P, Insan N, Strutton PH. Frequency-dependent top-down modulation of temporal summation by anodal transcranial direct-current stimulation of the primary motor cortex in healthy adults. *Eur J Pain* 2018.
  35. Hurley R ML. Using tDCS priming to improve brain function: Can metaplasticity provide the key to boosting outcomes? *Neurosci Biobehav Rev* 2017;83:155-159.
  36. Ihle K, Rodriguez-Raecke R, Luedtke K, May A. tDCS modulates cortical nociceptive processing but has little to no impact on pain perception. *PAIN®* 2014;155(10):2080-2087.
  37. Johnson S, Summers J, Pridmore S. Changes to somatosensory detection and pain thresholds following high frequency repetitive TMS of the motor cortex in individuals suffering from chronic pain. *Pain* 2006;123(1-2):187-192.
  38. Jurgens TP, Schulte A, Klein T, May A. Transcranial direct current stimulation does neither modulate results of a quantitative sensory

- testing protocol nor ratings of suprathreshold heat stimuli in healthy volunteers. *Eur J Pain* 2012;16(9):1251-1263.
39. Katz NP, Paillard FC, Edwards RR. Review of the performance of quantitative sensory testing methods to detect hyperalgesia in chronic pain patients on long-term opioids. *Anesthesiology* 2015;122(3):677-685.
  40. Khedr EM, Omeran EAH, Ismail NM, El-Hammady DH, Goma SH, Kotb H, Galal H, Osman AM, Farghaly HSM, Karim AA, Ahmed GA. Effects of transcranial direct current stimulation on pain, mood and serum endorphin level in the treatment of fibromyalgia: A double blinded, randomized clinical trial. *Brain stimulation* 2017;10(5):893-901.
  41. Kim YJ, Ku J, Kim HJ, Im DJ, Lee HS, Han KA, Kang YJ. Randomized, sham controlled trial of transcranial direct current stimulation for painful diabetic polyneuropathy. *Ann Rehabil Med* 2013;37(6):766-776.
  42. Kniknik LM D-SJ, Rozisky JR, Torres IL, Brunoni AR, Fregni F, Caumo W. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Fibromyalgia: Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain Pract* 2016;16(3):294-304.
  43. Lamusuo S, Hirvonen J, Lindholm P, Martikainen IK, Hagelberg N, Parkkola R, Taiminen T, Hietala J, Helin S, Virtanen A, Pertovaara A, Jaaskelainen SK. Neurotransmitters behind pain relief with transcranial magnetic stimulation - positron emission tomography evidence for release of endogenous opioids. *Eur J Pain* 2017;21(9):1505-1515.
  44. Lee YC, Nassikas NJ, Clauw DJ. The role of the central nervous system in the generation and maintenance of chronic pain in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia. *Arthritis research & therapy* 2011;13(2):211-211.
  45. Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, Cantello RM, Cincotta M, de Carvalho M, De Ridder D, Devanne H, Di Lazzaro V, Filipović SR, Hummel FC, Jääskeläinen SK, Kimiskidis VK, Koch G, Langguth B, Nyffeler T, Oliviero A, Padberg F, Poulet E, Rossi S, Rossini PM, Rothwell JC, Schönfeldt-Lecuona C, Siebner HR, Slotema CW, Stagg CJ, Valls-Sole J, Ziemann U, Paulus W, Garcia-Larrea L. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology* 2014;125(11):2150-2206.
  46. Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, Cotelli M, De Ridder D, Ferrucci R, Langguth B, Marangolo P, Mylius V, Nitsche MA, Padberg F, Palm U, Poulet E, Priori A, Rossi S, Schecklmann M, Vanneste S, Ziemann U, Garcia-Larrea L, Paulus W. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol* 2017;128(1):56-92.
  47. Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, Kavel Y, Nguyen JP. Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. *Neurology* 2006;67(9):1568-1574.
  48. Lewis GN HL, Rice DA, Rome K, McNair PJ. Reliability of the conditioned pain modulation paradigm to assess endogenous inhibitory pain pathways. *Pain Res Manag* 2012;17(2):98-102.
  49. Lewis GN, Rice DA, Kluger M, McNair PJ. Transcranial direct current stimulation for upper limb neuropathic pain: A double-blind randomized controlled trial. *Eur J Pain* 2018;22(7):1312-1320.
  50. Lima MC FF. Motor cortex stimulation for chronic pain: systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2008;70(24):2329-2337.
  51. Marcuzzi A, Wrigley PJ, Dean CM, Adams R, Hush JM. The long-term reliability of static and dynamic quantitative sensory testing in healthy individuals. *Pain* 2017;158(7):1217-1223.
  52. Mendoca ME SM, 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. *Frontiers in human neuroscience* 2016;10(68).
  53. Mendonca ME, Santana MB, Baptista AF, Datta A, Bikson M, Fregni F, Araujo CP. Transcranial DC stimulation in fibromyalgia: optimized cortical target supported by high-resolution computational models. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2011;12(5):610-617.
  54. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLOS Medicine* 2009;6(7):e1000097.
  55. Moisset X, Goudeau S, Poindessous-Jazat F, Baudic S, Clavelou P, Bouhassira D. Prolonged continuous theta-burst stimulation is more analgesic than 'classical' high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *Brain stimulation* 2015;8(1):135-141.
  56. Moloney TM, Witney AG. Transcranial direct current stimulation (tDCS) priming of 1Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) modulates experimental pain thresholds. *Neurosci Lett* 2013;534:289-294.
  57. Mylius V, Reis J, Knaack A, Haag A, Oertel WH, Rosenow F, Schepelmann K. High-frequency rTMS of the motor cortex does not influence the

- nociceptive flexion reflex but increases the unpleasantness of electrically induced pain. *Neurosci Lett* 2007;415(1):49-54.
58. Nir RR YD. Conditioned pain modulation. *Curr Opin Support Palliat Care* 2015;9(2):131-137.
  59. O'Brien AT, Deitos A, Trinanés Pego Y, Fregni F, Carrillo-de-la-Pena MT. Defective Endogenous Pain Modulation in Fibromyalgia: A Meta-Analysis of Temporal Summation and Conditioned Pain Modulation Paradigms. *J Pain* 2018;19(8):819-836.
  60. O'Brien AT, El-Hagrassy MM, Rafferty H, Sanchez P, Huerta R, Chaudhari S, Conde S, Rosa G, Fregni F. Impact of Therapeutic Interventions on Pain Intensity and Endogenous Pain Modulation in Knee Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pain medicine (Malden, Mass)* 2019;20(5):1000-1011.
  61. O'Connell NE, Marston L, Spencer S, DeSouza LH, Wand BM. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *The Cochrane database of systematic reviews* 2018;4:Cd008208.
  62. Oliveira LB, Lopes TS, Soares C, Maluf R, Goes BT, Sa KN, Baptista AF. Transcranial direct current stimulation and exercises for treatment of chronic temporomandibular disorders: a blind randomised-controlled trial. *J Oral Rehabil* 2015;42(10):723-732.
  63. Ossipov MH, Morimura K Fau - Porreca F, Porreca F. Descending pain modulation and chronification of pain. *Curr Opin Support Palliat Care* 2014;8(2):143-151.
  64. Reidler JS, Mendonca ME, Santana MB, Wang X, Lenkinski R, Motta AF, Marchand S, Latif L, Fregni F. Effects of motor cortex modulation and descending inhibitory systems on pain thresholds in healthy subjects. *J Pain* 2012;13(5):450-458.
  65. Ribeiro H, Sesterhenn RB, Souza A, Souza AC, Alves M, Machado JC, Burger NB, Torres I, Stefani LC, Fregni F, Caumo W. Preoperative transcranial direct current stimulation: Exploration of a novel strategy to enhance neuroplasticity before surgery to control postoperative pain. A randomized sham-controlled study. *PLoS One* 2017;12(11):e0187013.
  66. Rogatgi A. *WebPlotDigitizer*, Vol. 2019, 2011.
  67. Roldan CJ, Abdi S. Quantitative sensory testing in pain management. *Pain Manag* 2015;5(6):483-491.
  68. Rolke R, Baron R, Maier C, Tolle TR, Treede RD, Beyer A, Binder A, Birbaumer N, Birklein F, Botefur IC, Braune S, Flor H, Hüge V, Klug R, Landwehrmeyer GB, Magerl W, Maihofner C, Rolko C, Schaub C, Scherens A, Sprenger T, Valet M, Wasserka B. Quantitative sensory testing in the German Research Network on Neuropathic Pain (DFNS): standardized protocol and reference values. *Pain* 2006;123(3):231-243.
  69. Souto G, Borges Ic Fau - Goes BT, Goes Bt Fau - de Mendonca ME, de Mendonca Me Fau - Goncalves RG, Goncalves Rg Fau - Garcia LB, Garcia Lb Fau - Sa KN, Sa Kn Fau - Coutinho MR, Coutinho Mr Fau - Galvao-Castro B, Galvao-Castro B Fau - Fregni F, Fregni F Fau - Baptista AF, Baptista AF. Effects of tDCS-induced motor cortex modulation on pain in HTLV-1: a blind randomized clinical trial. *Clin J Pain* 2014;30(9):809-815.
  70. Starkweather AR, Heineman A, Storey S, Rubia G, Lyon DE, Greenspan J, Dorsey SG. Methods to measure peripheral and central sensitization using quantitative sensory testing: A focus on individuals with low back pain. *Applied Nursing Research* 2016;29:237-241.
  71. Tavares DRB, Okazaki JEF, Rocha AP, Santana MVA, Pinto A, Civile VT, Santos FC, Fregni F, Trevisani VFM. Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Knee Osteoarthritis Pain in Elderly Subjects With Defective Endogenous Pain-Inhibitory Systems: Protocol for a Randomized Controlled Trial. *JMIR research protocols* 2018;7(10):e11660.
  72. Tracey I, Mantyh PW. The Cerebral Signature for Pain Perception and Its Modulation. *Neuron* 2007;55(3):377-391.
  73. Vaseghi B, Zoghi M, Jaberzadeh S. Does anodal transcranial direct current stimulation modulate sensory perception and pain? A meta-analysis study. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2014;125(9):1847-1858.
  74. Vaseghi B, Zoghi M, Jaberzadeh S. Differential effects of cathodal transcranial direct current stimulation of prefrontal, motor and somatosensory cortices on cortical excitability and pain perception - a double-blind randomised sham-controlled study. *Eur J Neurosci* 2015;42(7):2426-2437.
  75. Vaseghi B, Zoghi M, Jaberzadeh S. How Does Anodal Transcranial Direct Current Stimulation of the Pain Neuromatrix Affect Brain Excitability and Pain Perception? A Randomised, Double-Blind, Sham-Control Study. *PLOS ONE* 2015;10(3):e0118340.
  76. Villamar MF, Wivatvongvana P, Patumanond J, Bikson M, Truong DQ, Datta A, Fregni F. Focal modulation of the primary motor cortex in fibromyalgia using 4x1-ring high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS): immediate and delayed analgesic effects of cathodal and anodal stimulation. *The journal of*

- pain : official journal of the American Pain Society 2013;14(4):371-383.
77. Yam MF, Loh YA-O, Tan CA-O, Khadijah Adam S, Abdul Manan N, Basir R. General Pathways of Pain Sensation and the Major Neurotransmitters Involved in Pain Regulation. *Int J Mol Sci* 2018;19(8). pii: E2164.
78. Zandieh A, Parhizgar SE, Fakhri M, Taghvaei M, Miri S, Shahbabaie A, Esteghamati S, Ekhtiari H. Modulation of cold pain perception by transcranial direct current stimulation in healthy individuals. *Neuromodulation* 2013;16(4):345-3