

Pol Monclús Povill

**ESTIMULACIÓN CEREBRAL PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR,
ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE PACIENTES DE MÁS DE 60 AÑOS Y
ADULTOS JÓVENES.
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

Dirigido por el Dr. Manel Santafé

Máster de Envejecimiento y Salud



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Reus

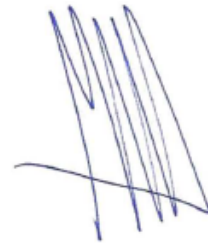
2021

"TRABAJO DE FIN DE MÁSTER"
Máster de Envejecimiento y salud

Evaluación final

Tutor del estudiante: Manel Santafe

Nombre del estudiante evaluado: Pol Monclús



NOTA DE LA EVALUACIÓN FINAL		
Pon la nota del 0 al 10 dentro de la casilla correspondiente		
	Ponderación	Nota 0 a 10
Evaluación global del trabajo		
1. Claridad en la formulación de los objetivos y de los problemas		10
2. Coherencia interna del trabajo		10
3. El trabajo muestra el uso del pensamiento crítico		10
4. Relevancia: utilidad		10
5. Relevancia: originalidad e innovación		10
6. Propuesta para la aplicación práctica de los resultados		10
Uso de las teorías (introducción)		
1. Explicación de las teorías que fundamentan el trabajo		10
2. Síntesis e integración de las teorías y del tema		10
3. Contribución en el avance teórico		10
4. Aportaciones a la sociedad y a la ética profesional		10
Metodología de la investigación		
1. Adecuación de la metodología a la temática		10
2. Instrumentos de investigación apropiados		10
3. Descripción de los métodos utilizados		10
4. Interpretación de los datos y resultados		10
5. Coherencia y adecuación de las conclusiones		10
Propuesta práctica		
1. Claridad y coherencia con el diseño metodológico		10
2. Uso adecuado de los mecanismos de evaluación		10
Reflexión crítica		
1. Viabilidad de la propuesta		10
2. Uso adecuado de las herramientas de reflexión		10
Aspectos formales		
1. Orden y claridad en la estructura del trabajo		10
2. Normativa (ortográfica, sintáctica, etc.) y corrección formal		10
3. Referencias bibliográficas actualizadas y adecuadas		10
Evaluación del proceso		
1. Ha mostrado capacidades de análisis, síntesis y razonamiento y se ve reflejado en el trabajo final		10
Nota total sobre 10: 10		

Observaciones (feedback):

L'alumne, que ja es conegut meu ates que esta al meu laboratorio des de fa anys, ha fet un TFM molt original. Sempre ha tingut clars els objectius i ha treballat amb actitud força crítica i científica. He de reconèixer que el TFM que presenta el trobo molt interessant i engrescador.

Agradecimientos

Quiero agradecer la colaboración y hacer una mención especial a mi tutor Manel Santafé, que me abrió las puertas de su laboratorio, me dio la confianza para formar parte de su equipo y me ha ayudado de principio a fin a realizar este trabajo, inundándome de conocimientos en todo momento con aquellas ganas y pasión inagotables que tanto lo caracterizan y que deseo que no pierda nunca.

RESUMEN

Introducción: El dolor es muy frecuente en la población general y, además, constituye un gran riesgo para la población de edad avanzada multiplicando las posibilidades de sufrir depresión, inmovilidad, caídas o demencia. En la génesis y cronificación del dolor participan una excitabilidad y una mayor respuesta de las vías nociceptivas centrales, por lo que explorar nuevas estrategias no farmacológicas como estimulaciones cerebrales, como son la estimulación transcraneal de corriente directa (tDCS), magnética (TMS) o corriente profunda invasiva (DBS), será beneficioso para este tipo de pacientes.

Objetivos: Evaluar la eficacia en población mayor de 60 años y en población adulta-joven de varias técnicas de estimulación cerebral para el tratamiento del dolor y comparar los resultados.

Metodología: Se realizaron dos búsquedas independientes en Pubmed, Web of Science y Scopus: una para mayores y otra para menores de 60 años. Se utilizaron estrategias de búsqueda con palabras como “brain stimulation” y “pain” con los respectivos filtros de edad para cada búsqueda o palabras como “aged” o “older adults”. Se ha evaluado el riesgo de sesgo y nivel de evidencia.

Resultados: En ambas búsquedas iniciales se encontró un total de 775 estudios, de los cuales se incluyó 36 en esta revisión. En estos estudios se utilizaba tDCS, TMS o DBS para el tratamiento del dolor. En 14 de ellos se estudiaba población mayor de 60 años y en los 22 restantes población menor de 60. La mayoría de los artículos recabados presentan muy bajo riesgo de sesgo y alto nivel de evidencia.

Conclusiones: Las estimulaciones cerebrales evaluadas son tratamientos efectivos para el tratamiento del dolor y no hay diferencias entre ambas poblaciones estudiadas. Esto es indicativo de que la investigación en población geriátrica será indispensable al tratarse de un tratamiento no farmacológico y efectivo, del cual podrían beneficiarse tanto como prevención como de tratamiento.

Palabras clave: Estimulación transcraneal de corriente directa, estimulación transcraneal magnética, estimulación de corriente profunda, dolor, población geriátrica, adultos jóvenes.

ABSTRACT

Introduction: Pain is very common in the general people. Moreover, pain poses a risk for the elderly population, multiplying his chances of suffering from depression, immobility, falls, or dementia. In the genesis and pain chronification, the excitability and a greater response of the central nociceptive pathways participate, then, investigate new non-pharmacological strategies such as brain stimulations like transcranial direct current (tDCS), magnetic (TMS) or invasive deep current (DBS) will be beneficial for this kind of patients.

Objective: Evaluate the efficacy in a population over 60 years and in the young adult population of several brain stimulation techniques for pain treatment and compare both results.

Methodology: Two independent searches have been done in Pubmed, Web of Science, and Scopus: one for those over 60 years old and one for those under 60 years old. The search strategy was formed by words like “brain stimulation” and “pain” with respective age filters for each search or word like “aged” or “older adults”. Bias and levels of evidence have been evaluated.

Results: A total of 775 studies were found in both initial searches, witch 36 were included in this review. In these, tDCS, TMS or DBS were used for pain treatment. Patients over 60 years old were studied in 14 of them and the other 22 studied patients under 60 years old. Most of the collected studies have a low risk of bias and a high level of evidence.

Conclusion: Brain stimulations are effective treatments for pain and there are no differences between both studied populations. The set of results suggests that that further research in this effective and non-pharmacologic treatment for the geriatric population will be imperative for being a great benefit in prevention or treatment.

Keywords: Transcranial direct current stimulation, transcranial magnetic stimulation, deep brain stimulation, pain, geriatric population, young adults.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
2. OBJETIVOS	2
3. METODOLOGÍA	3
3.1. Registro	3
3.2. Criterios de elegibilidad	3
3.3. Fuentes de información	4
3.4. Búsquedas	4
3.5. Selección de estudios	5
3.6. Obtención de datos	5
3.7. Síntesis de resultados	5
3.8. Riesgo de sesgo en los estudios individuales	5
3.9. Nivel de evidencia y grado de recomendación.....	6
4. RESULTADOS.....	6
4.1. Selección de estudios.	6
4.2. Características de los estudios.....	7
4.3. Síntesis de resultados e interpretación.....	7
4.3.1. Pacientes mayores de 60 años.	7
4.3.2. Pacientes menores de 60 años.	9
4.4. Riesgo de sesgo en los estudios individuales.....	17
4.5. Nivel de evidencia y grado de recomendación.....	19
5. DISCUSIÓN	20
6. CONCLUSIONES.....	22
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	23
7.1. Referencias bibliográficas recabadas en esta revisión sistemática	23
7.2. Referencias bibliográficas utilizadas en el debate.....	27

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Estrategias de búsqueda	4
Figura 1. Diagramas de flujo.....	7
Tabla 2. Estimulación cerebral y dolor en mayores de 60 años	12
Tabla 3. Estimulación cerebral y dolor en menores de 60 años	14
Tabla 4. Evaluación del riesgo de sesgo.....	17
Tabla 5. Nivel de evidencia y grado de recomendación.....	19

LISTA DE ACRÓNIMOS

tDCS: Estimulación transcranial de corriente directa

TMS: Estimulación magnética transcraneal

DBS: Estimulación cerebral profunda

EVA: Escala visual analógica

McGuill: McGill Pain Questionnaire

DVPRS: Defense and Veterans Pain Rating Scale

1. INTRODUCCIÓN

El dolor es un problema muy común en la sociedad actual. Aproximadamente el 20% de la población europea sufre de dolor crónico (1). Uno de los factores de riesgo socio-demográficos es la edad, ya que se ha visto una mayor incidencia en la población de edad avanzada (2) (3). Además, es una comorbilidad asociada a la mayoría de grandes enfermedades como la depresión, enfermedades cardiovasculares o cerebrovasculares, por lo que el coste anual en Europa se aproxima a los 200 billones de euros (1).

La gran mayoría de tipos de dolor tienen un claro componente a nivel central. Un buen ejemplo es el dolor crónico, el cual se define por tener más de 3 meses de duración. El componente a nivel central es debido posiblemente, a los inputs nociceptivos que provocan una excitabilidad y una mayor respuesta de las vías nociceptivas centrales, conocida como sensibilización central (4). La causa periférica de los *inputs* nociceptivos (inflamación, lesiones, etc) puede cesar, pero esta excitabilidad a nivel central no. Es decir, queda perpetuada o condicionada por aferencias psicosociales, causando el fracaso de numerosos tratamientos para el dolor que se centran en el nivel periférico.

Además del propio dolor, este conlleva muchas consecuencias que son de especial importancia en el paciente de edad avanzada. Así, por ejemplo, existe una fuerte asociación entre dolor y depresión, inmovilidad (3), o demencia (5). Estos son característicos síndromes geriátricos que evidentemente perpetuarán el cuadro clínico e incluso pueden propiciar la aparición de más morbilidades como el aislamiento social u otros síndromes geriátricos como las caídas (6). Por todas estas situaciones, es evidente también su asociación con la fragilidad, dónde incluso se ha determinado que el hecho de tener dolor crónico es un factor predictor de fragilidad a los 5,8 años de padecerlo ininterrumpidamente (7) (8), por lo que también existe un aumento de la mortalidad (9).

Por estos motivos, será importante explorar nuevas estrategias que modulen el dolor a nivel central, como el ejercicio o la educación (10). La población geriátrica se beneficiará mucho de las estrategias no farmacológicas, contribuyendo así a evitar la polimedicación y sus consecuencias. Cumpliendo estas características, existen también diferentes tipos de estimulación cerebral para el tratamiento del dolor: la estimulación transcraneal, no invasiva, que puede ser eléctrica o magnética, y la estimulación profunda, invasiva y exclusivamente eléctrica.

Históricamente, la estimulación eléctrica transcraneal es el primer tipo de estimulación no invasiva que se utilizó. El hueso del cráneo tiene una alta impedancia eléctrica, por lo que este tipo de estimulación tiene que estar especialmente diseñada para poder penetrar el hueso y producir corrientes eficaces en el cerebro. El tipo de corriente puede ser pulsada o directa (tDCS),

aunque es más usada la última. Se ha observado que la excitabilidad de las áreas cerebrales disminuye cuando se aplica tDCS en el cátodo y aumenta cuando se aplica en el ánodo (11). También se ha observado una disminución de la excitabilidad utilizando bajas frecuencias (12).

La estimulación magnética transcraneal (TMS) es la otra forma de estimulación no invasiva. En esta se utiliza un campo magnético, que atraviesa libremente la calota craneal y sin alterarlo, induce un campo eléctrico en áreas concretas del cerebro. De esta manera las neuronas corticales se activan sin producir dolor. El campo eléctrico generado varía dependiendo del tipo de pulso magnético y de otros parámetros como la frecuencia, donde, de manera similar a la tDCS, las bajas frecuencias inducen una disminución de la actividad y de la excitabilidad de las áreas cerebrales (11).

La estimulación cerebral profunda (DBS), es un tipo de estimulación invasiva y eléctrica, que se empezó utilizando para tratar diferentes condiciones neurológicas como la epilepsia, síntomas neuropsiquiátricos o enfermedades como el Parkinson. Para tratar el dolor se ha estudiado que se necesitan frecuencias bajas y estimular la materia gris periaqueductal y periventricular. Esto produce una liberación de opioides endógenos que producirá una disminución en la excitabilidad de áreas como el tálamo (13).

2. OBJETIVOS

En general, la investigación en pacientes de edad avanzada es pobre, debido a las numerosas comorbilidades que presentan, las cuales son también factores de exclusión en numerosos estudios. Así pues, consideramos necesario, al igual que en muchos otros campos, ayudar a visualizar la investigación en este tipo de población ya que como hemos visto, las consecuencias como el dolor crónico, pueden suponer grandes cambios en la calidad de vida de estos pacientes. Por eso, esta revisión sistemática plantea los siguientes objetivos:

1. Evaluar la eficacia en población mayor de 60 años de técnicas de estimulación cerebral para el tratamiento de diferentes tipos de dolor.
2. Evaluar la eficacia en población adulto-joven de técnicas de estimulación cerebral para el tratamiento de diferentes tipos de dolor.
3. Comparar la eficacia en población mayor de 60 años respecto la población adulto-joven de técnicas de estimulación cerebral como tratamiento para diferentes tipos de dolor.

3. METODOLOGÍA

Esta revisión sistemática ha seguido las indicaciones de la declaración PRISMA (guía de comprobación de revisiones sistemáticas y metaanálisis). Con el fin de realizar los objetivos, en esta revisión se realizarán 2 búsquedas independientes, una para pacientes entre 18-60 años y otra para mayores de 60 años. Se especificarán los criterios de elegibilidad mediante los elementos del método PICOS.

3.1. Registro

Se ha comprobado que no existe ninguna revisión similar en curso en la base de datos de revisiones sistemáticas PROSPERO con la búsqueda “*brain stimulation and pain and older adults*”.

3.2. Criterios de elegibilidad

Se ha utilizado el método PICOS (P población, I intervención, C comparación, O resultados, S estudio) para organizar y exponer los criterios de elegibilidad. Para la búsqueda se utilizaron los siguientes criterios:

Población (P):

-Para la búsqueda del grupo de edad de pacientes mayores de 60 años: estudios con una población mayor de 60 años.

-Para la búsqueda del grupo de edad de pacientes entre 18-60 años: estudios con una población de entre 18 y 60 años.

El resto de los criterios son idénticos para los dos grupos de edad:

Intervención (I): estimulación transcraneal eléctrica, transcraneal magnética o invasiva eléctrica aplicada como única intervención o junto otras intervenciones.

Comparación (C): grupo control o grupo placebo.

Resultados y variables (O): se espera encontrar diferencias en cuanto a la intensidad del dolor y otras variables relacionadas como diferencias en el umbral de dolor a la presión, en el umbral de dolor por calor, estimulación dolorosa, etc.

Estudios (S): ensayos clínicos o ensayos clínicos aleatorizados.

Como uno de los objetivos de esta revisión sistemática es evaluar la literatura disponible sobre técnicas de estimulación cerebral como tratamiento del dolor en población geriátrica, hemos decidido no especificar un mínimo de participantes por estudio ni la duración del periodo de seguimiento post-intervención.

Estudios que cumplan algunos de los siguientes criterios fueron excluidos:

1. Estudios que incluyan participantes con algún tipo de dolor crónico complejo como dolor neuropático, síndrome de dolor regional complejo o fibromialgia.
2. Estudios de reportes de casos o sin grupo control como por ejemplo de un solo caso.
3. Revisiones sistemáticas dado que tienen sus propios objetivos y podrían alterar los resultados de la presente revisión sistemática
4. Estudios en idiomas diferentes al inglés.
5. Estudios anteriores a los últimos 10 años en población mayor de 60 años y anteriores a los últimos 5 años en población menor de 60 años.

3.3. Fuentes de información

Los estudios con los mencionados criterios de elegibilidad fueron extraídos de las bases de datos Pubmed (Medline), Web of Science y SCOPUS. La búsqueda fue realizada entre el 29 de Enero y el 14 de Marzo de 2021.

3.4. Búsquedas

Las estrategias de búsqueda realizadas en las diferentes bases de datos se encuentran reproducidas en la Tabla 1 para ambas poblaciones.

Tabla 1. Estrategias de búsqueda. Muestra las estrategias de búsqueda de ambas poblaciones.

Bases de datos	Búsqueda	Comentarios
Mayores de 60 años		
Pubmed	(brain stimulation) AND (pain [MeSH Terms])	Filtros: last 10 years, Aged: 65+ years, 80 and over: 80+ years, clinical trial, randomized controlled trial.
Web of Science	((("brain stimulation" AND pain AND aged) OR ("brain stimulation" AND pain AND "older adults"))	Búsqueda básica. Filtros: últimos 10 años, clinical trial.
SCOPUS	(TITLE-ABS-KEY ("brain stimulation" AND pain AND "older adults") OR TITLE-ABS-KEY ("brain stimulation" AND pain AND aged))	Búsqueda avanzada. Filtros: últimos 10 años.

Menores de 60 años		
Pubmed	(brain stimulation) AND (pain [MeSH Terms])	Filtros: last 5 years, Adult: 19-44 years, clinical trial, randomized controlled trial.
Web of Science	("brain stimulation" AND pain AND adults)	Búsqueda básica. Filtros: últimos 5 años, clinical trial.
SCOPUS	TITLE-ABS-KEY ("brain stimulation" AND pain AND adults)	Búsqueda avanzada. Filtros últimos 5 años.

3.5. Selección de estudios

Después de realizar las búsquedas en las bases de datos, se realizó la selección de estudios. Primero se leyeron los títulos y los resúmenes de los artículos para confirmar si cumplían con los criterios de inclusión. Se descartaron los artículos duplicados y se procedió a su descarga en PDF para una lectura completa para identificar todos los criterios de elegibilidad. Los artículos que los cumplían fueron seleccionados para realizar esta revisión y para la obtención de datos.

3.6. Obtención de datos

Una vez seleccionados los estudios, se realizaron dos análisis: se utilizó la normativa del manual Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo y la calidad metodológica de estos y se observó que tuvieran un nivel de evidencia y grado de recomendación de SIGN suficiente. Se leyeron detenidamente los artículos para extraer la información que se incluyó en la síntesis de resultados.

3.7. Síntesis de resultados

Para unificar los resultados se elaborará una Tabla por cada búsqueda (Tabla 2 y Tabla 3). En estas se mostrarán diferentes identificativos del artículo, como el autor y año, tipo de estudio, características de los grupos de pacientes, intervención, medidas y evaluación y conclusiones.

3.8. Riesgo de sesgo en los estudios individuales

Se ha realizado una tabla de contenido con el resultado de riesgo de sesgo (Tabla 4). En esta, se analiza el riesgo de sesgo de cada estudio individual a través de la escala de riesgos de sesgo de Cochrane, la cual lo valora en 6 ítems, generación de la secuencia aleatoria, asignación

oculta, ciego de los investigadores y participantes, ciego de los evaluadores, datos de resultados incompletos y notificación selectiva de los resultados.

3.9. Nivel de evidencia y grado de recomendación

Se ha realizado una tabla de contenido con el nivel de evidencia y el grado de recomendación de los estudios incluidos (Tabla 5) a través de la escalera propuesta por la SIGN.

En esta escalera, el nivel de evidencia se basa en una escalera de ocho niveles, (4, 3, 2-, 2+, 2++, 1-, 1+, 1++) en la que el número 4 sería el de menor valor expresando un nivel de evidencia a través de la opinión del experto, y el de máximo nivel de evidencia sería el 1++ que es un nivel de evidencia a través de un metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.

El grado de recomendación se basa en una escalera de 5 niveles, (√(,), D, C, B, A), siendo el menor grado √(,) que representa una práctica recomendada basada en la experiencia clínica y el consenso del equipo redactor, y el más elevado A, que al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.

4. RESULTADOS.

4.1. Selección de estudios.

Se realizaron dos búsquedas independientes, una en mayores de 60 años y la otra en menores de 60 años, para posteriormente poder comparar los resultados. El proceso de selección de estudios puede verse en la figura 1 (*diagrama de flujo*). Las búsquedas iniciales se realizaron en las bases de datos Pubmed, Web of Science y Scopus. En la búsqueda de estudios en mayores de 60 años, se encontraron un total de 482 artículos (52 en Pubmed, 92 en Web of Science y 338 en Scopus) de los cuales, después de valorar los criterios de inclusión mediante el título y el resumen, se eligieron 85 para una primera lectura. Después de descartar los duplicados en las diferentes bases de datos y de una lectura completa, se acabó eligiendo 14 estudios que forman parte de esta revisión sistemática.

En la búsqueda de estudios en menores de 60 años, se encontraron 57 en Pubmed, 46 en Web of Science y 190 en Scopus, formando un total de 293 estudios. Después de valorar los criterios de inclusión mediante el título y el resumen, se eligieron 82 para una primera lectura.

Una vez, descartados los duplicados y realizada la primera lectura, se eligieron 22 artículos que forman parte de esta revisión sistemática.

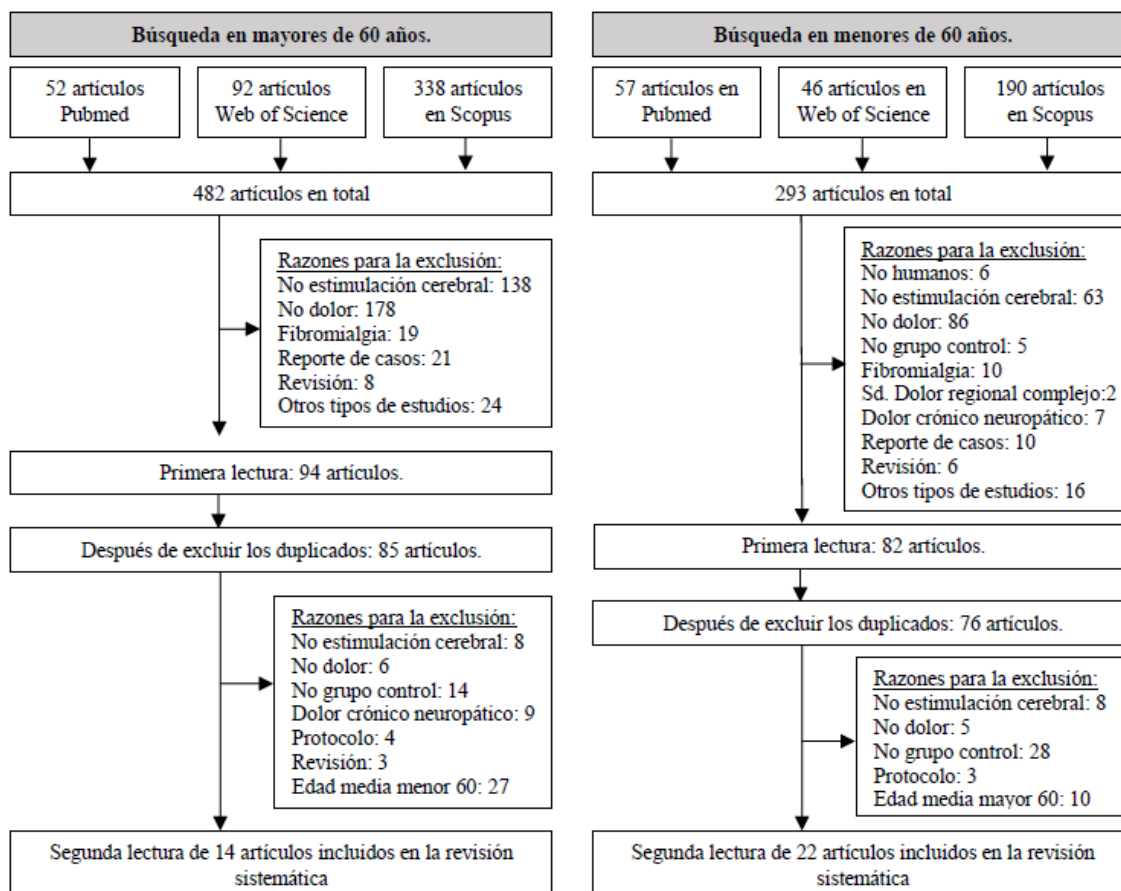


Figura 1. Diagramas de flujo. Representa el proceso de las búsquedas de los estudios, criterios de selección y exclusión.

4.2. Características de los estudios.

La información extraída de cada artículo se encuentra en la Tabla 2 para los estudios en pacientes mayores de 60 años y en la Tabla 3 para los estudios en pacientes menores de 60 años. Se han dividido las características de los estudios, según los criterios PICOS, en: tipos de estudio, participantes, intervención, medidas a tener en cuenta y conclusiones.

4.3. Síntesis de resultados e interpretación.

4.3.1. Pacientes mayores de 60 años.

Del total de los 36 artículos recabados en esta revisión sistemática, un 38,9% (14/36) hacen referencia a personas mayores de 60 años. De estos, 8 estudian la tDCS, 4 estudian la TMS y 2 la DBS (Tabla 2). La tDCS en mayores de 60 se evaluó para tratar el dolor de artrosis de

rodilla (5 artículos), dolor musculoesquelético en general (1 artículo), sensibilidad al dolor (1 artículo) y dolor lumbar (1 artículo). En todos los estudios se utilizó grupo control con una corriente placebo. En los grupos intervención, las corrientes más utilizadas fueron 2mA durante 20 minutos (6 estudios), aunque también se utilizó 1mA durante 20 minutos y 0.1mA durante 60 minutos. El número de sesiones empleadas difirió bastante entre los diferentes estudios, siendo desde 2 hasta 16. Las escalas visuales analógicas (EVA o NRS) se utilizaron en 7 de los 8 artículos y siempre se obtuvo una reducción significativa del dolor. También se utilizaron otras escalas como la Western Ontario and “McMaster Universities Osteoarthritis Index” (WOMAC) para evaluar diferentes síntomas de la artrosis de rodilla como el dolor (en 2 estudios) de las cuales también se produjo una disminución significativa del puntaje, el “West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory’s” (WHY-MPI-C) (en 1 estudio), que aumentó significativamente su puntuación o la Defense and “Veterans Pain Rating Scale” (DVPRS) (en 1 estudio), en la cual no se produjeron diferencias significativas.

La estimulación cerebral puede ser una buena opción no farmacológica y segura para el tratamiento del dolor. En la población mayor de 60 años, la tDCS mejoró significativamente el dolor por artrosis de rodilla, por lo que la capacidad funcional de los pacientes también mejoró (R1-R4). Únicamente en uno de los 5 estudios de tDCS en artrosis de rodilla no se encontraron mejoras significativas (R5), aunque probablemente se puede atribuir al cambio de dosis ya que se utilizó una intensidad menor que en los demás estudios. Además, en este estudio (R5), ambos grupos realizaron ejercicio además de la corriente activa o placebo, por lo que obviamente los dos grupos mejoraron, aunque sin una diferencia significativa. La tDCS en población mayor de 60 años también mejoró significativamente la sensibilidad al dolor (R6) y el dolor musculoesquelético en general (R7). Todos estos estudios evidencian una mejora, al menos a corto plazo, aunque incluso en un estudio aplicado en dolor lumbar, aumento significativamente la puntuación en la escala WHY-MPI-C a las 6 semanas (R8), lo que significa que, en ocasiones, podría incluso mejorar el dolor a largo plazo, aunque obviamente se necesitaría más investigación.

En 4 estudios con TMS en mayores de 60 años recabados en esta revisión sistemática (Tabla 2), se estudiaron pacientes con dolor resistente a fármacos, dolor post ictus, dolor neuropático agudo, y con neuropatía diabética resistente a fármacos. Las características de las intervenciones fueron de 5Hz y 500 pulsos en total en 3 de los 4 estudios, mientras que en el restante se utilizaron 20Hz en un total de 1500 pulsos. Todos los artículos recabados usaron grupo placebo. En todos los artículos se utilizó la escala EVA, y en 2 se utilizó el “McGuill Pain Questionnaire” (McGuill). Globalmente, la TMS resultó no ser efectivo a corto plazo para el dolor no tratable y la neuropatía diabética, aunque eficaz a corto plazo para el dolor post ictus y el

neuropático agudo. Los 4 estudios encontrados en mayores de 60 años estudian 4 tipos de dolores diferentes, por lo que vemos una diversidad de resultados, dónde solo se encuentran disminuciones significativas en dolor post ictus y en dolor neuropático agudo, pese a utilizar la misma dosis en 3 de los 4 artículos. La metodología de los estudios es buena y la TMS es un tipo de terapia fácil de enmascarar con placebo, por lo que estos pocos resultados a corto plazo son esperanzadores.

En cuanto a la DBS, se recabaron solo 2 estudios comparativos realizados en mayores de 60 años (Tabla 2). Ambos estudiaban el dolor en pacientes con Parkinson mediante umbrales de dolor a la presión. Resultó difícil encontrar estudios con un buen control mediante placebo al tratarse de un dispositivo insertado quirúrgicamente. Aun así, se han incluido dos estudios con una metodología aceptable que aportan información útil. En uno, todos los participantes recibieron sesiones de corriente activa alta, baja y de corriente placebo (R13), dónde evaluando el umbral de dolor a la presión al final de cada intervención, se pudo observar un aumento significativo de la corriente de baja frecuencia respecto a la alta y a la placebo. En el otro estudio, aplicaron la DBS en un grupo de pacientes con dolor y a otro grupo de pacientes sin dolor, evaluando y comparando los efectos de ambos (R14), dónde se observó una disminución significativa del umbral de dolor a la presión únicamente del grupo de personas con dolor. Aunque no es la metodología ideal de comparar un grupo activo con otro placebo, es útil y nos aporta resultados interesantes y a tener en cuenta.

4.3.2. *Pacientes menores de 60 años.*

Los estudios que hacen referencia a las personas menores de 60 años son un 61,1% (22/36) del total de los artículos recabados en esta revisión sistemática, 14 de ellos estudian la tDCS, 5 la TMS y 3 la DBS (Tabla 3). La tDCS en menores de 60 años se utilizó para estudiar el dolor en pacientes con dolor lumbar (4 estudios), con migraña (2 estudios), dolor neuropático agudo (1 estudio), sensibilidad al dolor (4 estudios), dolor orofacial (1 estudio), *hallux valgus* (1 estudio) y artralgia secundaria a virus (1 estudio). Se utilizó una corriente de 2 mA durante 20 minutos en 10 de los 14 estudios, aunque también se utilizaron 2mA durante 30 minutos (1 estudio), 1mA durante 20min (1 estudio) y 10Hz durante 40min (1 estudio). El número de sesiones va de 1 a 22. La escala más utilizada para evaluar el efecto de la intervención fue la EVA (11 estudios), aunque también se utilizaron umbrales de dolor a la presión y a la temperatura, DVPRS, “Oswestry Disability Index” (ODI), “Headache Impact Test-6” (HIT-6), “McGuill, Migraine Screen Questionnaire” (MS-Q) y “Brief Pain Inventory” (BPI). En general, se produjeron mejoras significativas en todos los estudios, a corto y largo plazo, excepto en pacientes con dolor

neuropático agudo a largo plazo (R17), con dolor orofacial (R19) y en artralgia secundaria al virus CHIK (R28). Al igual que pasa en los pacientes mayores de 60 años, la tDCS también es la opción más estudiada. Según estos estudios, produce mejoras significativas en dolor lumbar, al menos a corto plazo, según la escala EVA e incluso escalas como la DVPRS y el ODI (R15). Esta mejora en el dolor lumbar también significó una mejora en el equilibrio objetivada mediante la escala “Berg Balance Scale” (BBS) en el estudio de Jafarzdeh et al. (R21). En uno de estos estudios, la intervención fue realizada antes de una intervención quirúrgica lumbar, la cual disminuyó el dolor postquirúrgico (R22). Casualmente, en otro de los artículos de esta revisión, utilizaron una metodología parecida, aplicando el tratamiento con tDCS previo a una cirugía de *hallux valgus* (R27), donde además de una disminución significativa del dolor postquirúrgico, también se documentó una disminución en la necesidad de analgésicos del grupo activo. También resultó útil en el tratamiento de las migrañas, donde en 2 estudios vemos una disminución significativa del dolor, duración y frecuencia de estas, e incluso una mejora también significativa en el HIT-6, lo que significa una mejora de la capacidad funcional para diferentes aspectos de la vida diaria de estos pacientes (R16). El tratamiento también sirvió para mejorar significativamente la sensibilidad al dolor en 4 estudios y para disminuir significativamente el dolor neuropático agudo a corto plazo, pero no a largo. No se consiguieron diferencias significativas entre grupos para el tratamiento del dolor orofacial (R19), aunque en este estudio se utilizó una dosis menor (1mA durante 20 minutos) a la que se utilizó en la mayoría de los estudios, que fue de 2mA durante 20 minutos, la cual no sirvió para mejorar la artralgia secundaria a un virus de Brasil llamado CHIK, en el estudio de Silva-Filho et al. (R28).

Respecto a la técnica de TMS en menores de 60 años se han recabado 5 estudios (Tabla 3). Estos trabajos estudiaron pacientes con accidente craneoencefálico y dolor, dolor orofacial, dolor de miembro fantasma, cefalea tensional y sensibilidad al dolor. Se utilizaron características diferentes de intervención y un amplio abanico de números de sesiones en cada estudio. En general, obtuvo una disminución significativa del dolor, evaluada con escalas como EVA y NRS, generalmente a corto plazo, y también una mejora significativa en el cuestionario “Short Form 36 Health Survey” (SF-36) que indicó una mejoría en la calidad de vida en pacientes con dolor secundario a un accidente craneoencefálico (R29). Es decir, la TMS en menores de 60 años, produjo una disminución significativa del dolor en todos los estudios incluidos en esta revisión sistemática a pesar de la diversidad de dosis. Estas mejoras se produjeron en la sensibilidad al dolor (R33), pacientes con dolor orofacial (R30), dolor de miembro fantasma (R31), cefalea tensional (R32) y dolor por accidente craneoencefálico, en donde incluso mejoraron significativamente los resultados obtenidos en el cuestionario SF-36, que indica una mejora en la calidad de vida (R29).

Respecto a la técnica de DBS en menores de 60 años, se recabaron 3 estudios (Tabla 3). En un estudio se estudiaron pacientes con cefalea *cluster* y en los otros 2 a pacientes con dolor post ictus. En ninguno de los 3 trabajos no se especifican las características de las corrientes y se utilizan diferente número de sesiones. En todos se evaluó el dolor mediante la escala EVA y, además, en uno de los estudios con dolor post ictus (R36) también con el “Pain Disability Index” (PDI) y el McGill. Se produjeron cambios significativos en el estudio con celafea *cluster* (R34), pero no en los estudios con dolor post ictus (R35-R36), dónde solo mejoró significativamente el McGill. Es decir, al igual que en los mayores de 60 años, resultó difícil encontrar estudios que incluyeran un grupo control con tratamiento placebo de forma exclusiva. De los 3 estudios en menores de 60 años que se incluyeron en esta revisión sistemática, solo uno tenía tal metodología. En este, se estudiaron pacientes con dolor post ictus (R36) que produjo mejoras significativas en la escala EVA y en el McGill pero no en el “Pain Disability Index” (PDI), lo que significa que mejoró la tolerabilidad al dolor pero no mejoró su capacidad funcional en la vida diaria, aunque existe la posibilidad de que el resultado en esta escala se vea sesgado por las posibles discapacidades físicas creadas por el ictus. En otro estudio en pacientes con dolor post ictus, se aplicó DBS y corriente placebo de forma alterna y aleatorizada a todos los pacientes, evaluándolos después de cada sesión, y no se encontraron diferencias significativas (R35). Una posible razón sería en el solapamiento del efecto de ambos tratamientos. En el último estudio de DBS, se estudiaron pacientes con cefalea *cluster* y no hubo placebo en el grupo control, sino que compararon el efecto de realizar la DBS en un grupo, mientras en el otro se realizaba la estimulación del nervio occipital (ONS) (R34). En ambos tratamientos se produjeron diferencias significativas respecto a las características basales, por lo que hubo diferencias significativas entre grupos a corto plazo, aunque el grupo de DBS produjo mejorías significativas a largo plazo. Evidentemente existen sesgos en este estudio ya que los pacientes saben el tipo de tratamiento que reciben, ya que se trata de una operación quirúrgica, aunque las diferencias a largo plazo a favor de la DBS parecen esperanzadoras.

Tabla 2. Estimulación cerebral y dolor en mayores de 60 años. Conceptos claves y breve resumen de los estudios encontrados en la primera búsqueda.

Estudio	Tipo de estudio	Participantes	Intervención	Medidas	Conclusiones
tDCS					
Ahn et al., 2017 (R1)	Estudio experimental, ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo (pilotaje).	Pacientes con artrosis de rodilla con síntomas de dolor con edad media de 59,95 años. N=40.	Grupo 1: tDCS (2mA, 20min). Grupo 2: Corriente placebo.	5 sesiones. Evaluación con escala NRS (0-100).	Gran disminución significativa en la escala NRS a las 3 semanas.
Ahn et al., 2018 (R2)	Estudio experimental, ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo (pilotaje).	Pacientes con artrosis de rodilla con síntomas de dolor con edad media de 59,95 años. N=40.	Grupo 1: tDCS (2mA, 20min) Grupo 2: Corriente placebo.	5 sesiones. Escala NRS (0-100) para umbrales de dolor a la temperatura.	Reducción significativa de la sensibilidad al dolor aumentando los umbrales de dolor y aumentando la inhibición al dolor.
Ahn et al., 2019 (R3)	Estudio experimental, ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo (pilotaje).	Pacientes con artrosis de rodilla con síntomas de dolor con edad media de 59.47 años. N=30.	Grupo 1: tDCS (2mA, 20min) + sesión de relajación Mindfulness. Grupo 2: Corriente placebo + sesión de relajación Mindfulness.	10 sesiones. Evaluación con escala NRS (0-100) y escala WOMAC.	Disminución significativa en ambas escalas.
Ahn et al., 2020 (R4)	Estudio experimental, ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo (pilotaje).	Pacientes con artrosis de rodilla con síntomas de dolor con edad media de 59,43 años. N=30.	Grupo 1: tDCS (0.1mA, 0.5Hz, 60min) Grupo 2: Corriente placebo.	10 sesiones. Evaluación con escala NRS (0-100).	Disminución significativa de la escala NRS.
Chang et al., 2017 (R5)	Estudio experimental, ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo (pilotaje).	Pacientes con artrosis de rodilla con síntomas de dolor con edad media de 61.95 años. N=30.	Grupo 1: tDCS (entre 0 y 1mA, 20min) + ejercicio. Grupo 2: Corriente placebo + ejercicio.	16 sesiones. Evaluación con escalas NRS (0-100), WOMAC y umbral de dolor a la presión.	Disminución notable pero no significativa en escalas NRS y WOMAC. Aumento no significativo del umbral de dolor a la presión.
Deldar et al., 2019 (R6)	Estudio experimental, ensayo clínico, controlado por placebo.	Pacientes sin dolor con edad media de 64 años. N=15.	Grupo 1: tDCS (2mA, 22min) + test de memoria con estímulos dolorosos. Grupo 2: Corriente placebo + test de memoria con estímulos dolorosos.	2 sesiones. Valoración con escala NRS (0-100).	Disminución significativa de la escala NRS en el estímulo doloroso realizado durante la prueba de memoria.
Harvey et al., 2017 (R7)	Estudio experimental, ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo.	Pacientes con dolor musculoesquelético estable durante los últimos 3 meses y con problemas para dormir. Edad media: 71,7. N=14.	Grupo 1: tDCS (2mA, 20min) Grupo 2: Corriente placebo.	5 sesiones. Valoración del dolor con escala EVA (0-10). Sueño no valorable por falta de datos.	Disminución significativa en la escala EVA a los 7 días de acabar la intervención, pero no inmediatamente.

Mariano et al., 2019. (R8)	Estudio experimental, ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo. (pilotaje).	Pacientes con dolor lumbar. Edad media: 63,1 años. N=30.	Grupo 1: tDCS (2mA, 20min). Grupo 2: Corriente placebo.	10 sesiones. Evaluación mediante DVPRS y WHY-MPI-C, a día 1, 5, 10 y después de 6 semanas.	Únicamente aumento de la puntuación significativo a las 6 semanas de WHY-MPI-C que significa una mejora en las actividades de la vida diaria gracias a la disminución del dolor.
TMS					
Hosomi et al., 2020. (R9)	Estudio experimental, paralelo, ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo.	Pacientes con dolor no tratable mayor a 3 en escala EVA. Edad media: 61,9 años. N=142.	Grupo 1: TMS (5Hz, 500 pulsos en total). Grupo 2: Terapia placebo.	5 sesiones. Evaluación con EVA y McGill.	Disminuciones notables en ambos grupos, pero sin diferencias significativas, por lo que se concluye que no es efectivo a corto plazo.
Matsumura et al., 2013 (R10)	Estudio experimental, ensayo clínico controlado por placebo.	Pacientes con dolor que han sufrido un ictus. Edad media: 63,6 años. N=20.	Grupo 1: TMS (5Hz, 500 pulsos). Grupo 2: Terapia placebo.	Única sesión, evaluada con EVA a los 60, 120, 180, 240, 300 minutos y a las 24 horas.	Disminución significativa del dolor después del tratamiento con resultados mantenidos hasta los 300 minutos. A las 24h, existe disminución del dolor, pero no significativa.
Shimizu et al., 2017 (R11)	Estudio experimental, ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo.	Pacientes con dolor neuropático en EEII. Edad media: 61,7 años. N=18.	Grupo 1: TMS (5Hz, 500 pulsos en total). Grupo 2: Terapia placebo.	5 sesiones. Evaluación con EVA y McGill al acabar la intervención y a los 22 días.	Disminución significativa post intervención, pero no a los 22 días.
Onesti et al., 2013 (R12)	Estudio experimental cruzado, ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo.	Pacientes con neuropatía diabética resistente a fármacos. Edad media: 70,6 años. N=23.	Todos los participantes recibieron ambos tratamientos, TMS (20Hz, 1500 pulsos en total) y terapia placebo en un orden aleatorizado.	5 sesiones. Evaluaciones con EVA después de cada intervención y a las 3 semanas.	Disminución mayor después de un tratamiento activo y significativo respecto a características basales.
DBS					
Belasen et al., 2016 (R13)	Estudio experimental cruzado, ensayo clínico controlado por placebo.	Pacientes intervenidos con implantes de estimuladores cerebrales para Parkinson con dolor de más de 8 semanas. Edad media: 62,95 años. N=19.	A todos los pacientes se les realizó, en un orden aleatorio, DBS de alta frecuencia, de baja o corriente placebo (OFF). 10 minutos por cada estimulación.	Valoración del umbral de dolor a la presión con la escala EVA (0-10) durante las diferentes estimulaciones.	Aumento significativo del umbral de dolor a la presión durante la estimulación con baja frecuencia respecto a la de alta y a la de OFF.
Dellapina et al., 2012 (R14)	Estudio cuasiexperimental con grupo control no equivalente.	Pacientes con Parkinson con o sin dolor. Edad media: 63,5 años. N= 16.	Grupo 1: pacientes con dolor Grupo 2: pacientes sin dolor Ambos con intervención DBS sin especificar parámetros.	Evaluación con EVA y umbrales de dolor a la presión después de la intervención a corto plazo.	Disminución significativa del dolor y aumento significativo del umbral de dolor a la presión en los pacientes con dolor (grupo 1). No diferencias significativas en el grupo 2.

tDCS (estimulación transcraneal con corriente directa); TMS (estimulación magnética transcraneal); DBS (estimulación cerebral profunda); NRS (Numeric Rating Scale); EVA (Escala Visual Analógica); WOMAC (McMaster Universities Osteoarthritis Index); DVPRS (Defense and Veterans Pain Rating Scale); WHY-MPI-C (West Haven-Yale Multidimensional Pain Inventory's).

Tabla 3. Estimulación cerebral y dolor en menores de 60 años. Conceptos claves y breve resumen de los estudios encontrados en la segunda búsqueda.

Estudio	Tipo de estudio	Participantes	Intervención	Medidas	Conclusiones
tDCS					
Ahn et al., 2020 (R15)	Estudio experimental, ensayo clínico, doble ciego, controlado por placebo (pilotaje).	Pacientes con dolor lumbar de más de 5 meses y con dolor EVA > 3. N=20.	Grupo 1: tDCS (10Hz, 40min) Grupo 2: Corriente placebo.	2 sesiones. Evaluaciones con EVA, DVPRS y ODI.	Disminuciones significativas tanto en EVA como en DVPRS y ODI.
Andrade et al., 2017 (R16)	Estudio experimental, ensayo clínico, doble ciego, controlado por placebo (pilotaje).	Pacientes con al menos 2 meses con migraña. Edad media: 32,7 años. N=13.	Grupo 1: tDCS en ánodo (2mA, 20min en M1). Grupo 2: tDCS en ánodo (2mA, 20min en DLPFC). Grupo 3: Corriente placebo.	12 sesiones. Evaluación mediante HIT-6 y EVA.	Disminución significativa de la EVA y aumento significativo de la puntuación en HIT-6 del grupo 2 respecto a los demás.
Ferreira et al., 2020 (R17)	Estudio experimental, ensayo clínico, doble ciego, controlado por placebo (pilotaje).	Pacientes con dolor neuropático tras avulsión del plexo braquial. Edad media: 37,82 años. N=16.	Grupo 1: tDCS (2mA, 30min) + terapia de espejo. Grupo 2: Corriente placebo + terapia de espejo.	12 sesiones. Evaluación mediante EVA y McGill al acabar y a los 3 meses.	Mejora significativa del dolor al acabar el tratamiento, pero no mantenido a los 3 meses.
Flood et al., 2016 (R18)	Estudio experimental cruzado, aleatorizado y controlado por placebo.	Pacientes sanos sin dolor. Edad media: 23,9 años. N=30.	No hay grupos. Se les administra a todos los pacientes tDCS (2mA, 20min) y corriente placebo en orden aleatorio.	2 sesiones. Evaluación mediante umbral de dolor a la presión posterior a cada intervención.	Aumento significativo del umbral del dolor a la presión posterior al tratamiento activo respecto a posterior al placebo.
Fricova et al., 2019 (R19)	Estudio experimental, ensayo clínico controlado por placebo.	Pacientes con dolor orofacial. N=19.	Grupo 1: tDCS (1mA, 20min). Grupo 2: Corriente placebo.	5 sesiones. Evaluación mediante EVA, antes, al acabar la intervención y 14 días después.	Diferencias significativas interpaciente en el tiempo, pero no entre grupos.
Hughes et al., 2019 (R20)	Estudio experimental, ensayo clínico aleatorizado, simple ciego, controlado por placebo.	Pacientes sanos. Edad media: 27,4 años. N=8.	Grupo 1: tDCS en ánodo (2mA, 20min). Grupo 2: Corriente placebo.	2 sesiones. Electrodos en nervio sural para provocar estímulos dolorosos posterior al a la intervención con tDCS. Evaluación mediante EVA al terminar.	Disminución significativa del dolor respecto al grupo placebo. La tDCS disminuyó la sumación temporal de los estímulos dolorosos.
Jafarzadeh et al., 2019 (R21)	Estudio experimental, ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo.	Pacientes con dolor crónico lumbar. Edad media: 31,58 años. N=38.	Grupo 1: tDCS (2mA, 20min) + ejercicio. Grupo 2: Corriente placebo + ejercicio.	6 sesiones. Evaluaciones con EVA para el dolor y BBS para el equilibrio.	Disminución significativa de la EVA respecto al grupo control y aumento significativo en la puntuación de la BBS que indica mejor equilibrio.
Jiang et al., 2018 (R22)	Estudio experimental prospectivo, aleatorizado, simple ciego y controlado por placebo (pilotaje).	Pacientes que iban a ser sometidos a cirugía lumbar. Edad media: 57,7 años. N=32.	Grupo 1: tDCS (2mA, 20min) Grupo 2: Corriente placebo.	1 única sesión la mañana antes de la cirugía. Evaluación con EVA.	Disminución significativa en la EVA post intervención respecto al placebo de un 30%.
Jiang et al., 2019 (R23)	Estudio experimental, ensayo clínico aleatorizado y controlado por placebo.	Pacientes con dolor lumbar no específico.	Grupo 1: tDCS (2mA, 20min en córtex motor primario). Grupo 2: Corriente placebo.	1 sola sesión con evaluación mediante EVA antes y después.	Disminución significativa del dolor respecto el grupo control.

		Edad media: 34 años. N=60.			
Lins et al., 2020 (R24)	Estudio experimental, ensayo clínico aleatorizado controlado por placebo.	Pacientes sedentarios sanos. Edad media: 24 años. N=8.	Grupo 1: tDCS en ánodo (2mA, 20min). Grupo 2: tDCS en cátodo (2mA, 20min). Grupo 3: Corriente placebo.	Una sesión, en la cual realizaban un test de ROM de la cadera derecha, y valoraban el dolor mediante la escala EVA en el ROM máximo, antes y después.	Disminución significativa de la EVA y aumento significativo del ROM en el grupo 2 post intervención respecto a los demás grupos.
Powers et al., 2017 (R25)	Estudio experimental, ensayo clínico aleatorizado y controlado por placebo (pilotaje).	Pacientes sanos sin dolor. Edad media 35 años. N=79.	Grupo 1: tDCS en ánodo + BCI Grupo 2: tDCS en ánodo + educación en dolor. Grupo 3: tDCS en cátodo + BCI. Grupo 4: tDCS en cátodo + educación en dolor. Grupo 5: Corriente placebo + BCI. Grupo 6: Corriente placebo + educación en dolor.	1 única sesión con estimulación de 2mA durante 20min. Evaluación con umbral de dolor a la temperatura.	Mayor disminución de dolor, mediante un aumento del umbral de dolor por temperatura en el grupo 3 (tDCS + BCI).
Rahimi et al., 2020 (R26)	Estudio experimental, ensayo clínico aleatorizado, simple ciego y controlado por placebo.	Pacientes con migraña. Edad media: 35,49 años. N=45.	Grupo 1: tDCS (1 mA, 20min en zona M1). Grupo 2: tDCS (1 mA, 20min en zona S1). Grupo 3: Corriente placebo.	22 sesiones. Evaluación con MS-Q al final de la intervención y 12 meses después.	Mejora significativa en los dos grupos experimentales respecto al control en frecuencia, duración y intensidad de las migrañas.
Ribeiro et al., 2017 (R27)	Estudio experimental, ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo.	Mujeres pendientes de cirugía de hallux valgus. Edad media: 47,18 años. N=40.	Grupo 1: tDCS en ánodo (2mA, 20min) Grupo 2: Corriente placebo.	2 sesiones, la noche y la mañana previa a la cirugía. Evaluación con EVA.	Disminución significativa de la EVA en reposos y marcha y menor utilización de analgésicos respecto el grupo control.
Silva-Filho et al., 2018 (R28)	Estudio experimental, ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo.	Pacientes infectados con virus CHIK y artralgia. Edad media: 45,1 años. N=19.	Grupo 1: tDCS (2mA, 20min) Grupo 2: Corriente placebo.	5 sesiones. Evaluación con EVA, McGill y BPI.	Disminución significativa de la EVA en tiempo interpacientes pero no entre grupos. Diferencias significativas entre grupos en las puntuaciones de las escalas.
TMS					
Choi et al., 2018 (R29)	Estudio experimental prospectivo, ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo (pilotaje).	Pacientes con accidente craneoencefálico y dolor crónico. Edad media: 42,6 años. N=10.	Grupo 1: TMS alta intensidad (10Hz, 1000 pulsos en total). Grupo 2: Terapia placebo.	5 sesiones. Evaluación con SF-36.	Cambios significativos en el cuestionario SF-36 que indican una mejora en la calidad de vida.
Kohutova et al., 2017 (R30)	Estudio experimental, ensayo clínico	Pacientes con dolor orofacial de más de 6	Grupo 1: TMS (50Hz, 600 pulsos en total). Grupo 2: Terapia placebo.	1 única sesión. Evaluación con EVA, después de la intervención y a las 2 semanas.	Disminución significativa solo después de la intervención y no a las 2 semanas.

	aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo.	meses. Edad media: 57,4 años. N=19.			
Malavera et al., 2016 (R31)	Estudio experimental, ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo.	Pacientes con miembros amputados por minas antipersona con dolos fantasma. Edad media: 33,9 años. N=54.	Grupo 1: TMS (10Hz, 20min) Grupo 2: Terapia placebo.	10 sesiones. Evaluación mediante EVA inmediato, a los 15 y a los 30 días.	Disminución significativa de la EVA únicamente a los 15 días.
Mattoo et al., 2019 (R32)	Estudio experimental, ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo.	Pacientes con cefalea tensional. Edad media: 35,7 años. N=30.	Grupo 1: TMS (1Hz, 1200 pulsos en total). Grupo 2: Terapia placebo.	20 sesiones. Evaluación mediante EVA y umbral de dolor a la presión.	Disminución significativa de la EVA y aumento significativo de los umbrales de dolor a la presión.
Seminowicz et al., 2018 (R33)	Estudio experimental, ensayo clínico aleatorizado, simple ciego y controlado por placebo.	Pacientes sanos sin dolor. Edad media: 26,4 años. N=30.	Grupo 1: TMS (5Hz, 4000 pulsos en total). Grupo 2: Terapia placebo.	6 sesiones en 6 días. Durante los 2 primeros días se les inyectó NGF para provocar dolor. La sesión esos días fue previa a la inyección. Evaluación mediante escala NRS.	Disminución significativa del dolor al final de la intervención.
DBS					
Aibar et al., 2021 (R34)	Estudio experimental, ensayo clínico, con grupo control.	Pacientes con cefalea de cluster. Edad media: 53 años. N=17.	Grupo 1: ONS Grupo 2: DBS	Evaluaciones con frecuencia de ataques y EVA, post intervención y a los 6, 12 y 42 meses.	Disminuciones significativas en ambas evaluaciones en todas las reevaluaciones, con la máxima disminución a los 6 meses, en el grupo ONS. Disminuciones significativas y mantenidas en el tiempo en el grupo DBS.
Gopalakrishnan R et al., 2018 (R35)	Estudio experimental cruzado, ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.	Pacientes que sufrieron un ictus con dolor. Edad media: 52 años. N=10.	Todos los pacientes realizaron ambos tratamientos (DBS activa no especificado y placebo) con un orden aleatorizado.	Una única sesión de cada tipo de intervención, con su pertinente evaluación mediante EVA y umbrales de dolor a la presión.	No se encontraron diferencias significativas.
Lempka et al., 2017 (R36)	Estudio experimental prospectivo, ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo.	Pacientes que sufrieron un ictus (media de 4,7 post ictus). Edad media: 51,3 años. N=9.	Grupo 1: DBS Grupo 2: Corriente placebo.	Sesiones cada mes durante 2 años. Evaluación mediante PDI, EVA, McGill.	No cambios significativos en PDI, pero si en el McGill.

tDCS (estimulación transcraneal con corriente directa); TMS (estimulación magnética transcraneal); DBS (estimulación cerebral profunda); EVA (Escala Visual Analógica); DVPRS (Defense and Veterans Pain Rating Scale); ODI (Oswestry Disability Index); DLPFC (Dorsolateral prefrontal cortex); HIT-6 (Headache Impact Test-6); McGill (McGuill Pain Questionnaire); BBS (Berg Balance Scale); ROM (Range of Motion); BCI (Brief Cognitive Intervention); MS-Q (Migraine Screen Questionnaire); BPI (Brief Pain Inventory); SF-36 (Short Form 36 Health Survey); NGF (Nerve grow factor); ONS (Occipital nerve stimulation); PDI (Pain Disability Index).

4.4. Riesgo de sesgo en los estudios individuales.

Se ha realizado la Tabla 4 a través de la escala de riesgo de sesgos de Cochrane. Se puede observar que la gran mayoría de estudios tienen muy poco riesgo de sesgo ya que están correctamente aleatorizados, cegados y controlados. Todos los estudios tienen control o grupo de comparación, ya que era una de los criterios de elegibilidad, en pocos estudios afirman no haber aleatorizado o no haber cegado algún evaluador y en algunos no se detalla esa información.

Tabla 4. Evaluación del riesgo de sesgo. Análisis del riesgo de sesgo de los estudios incluidos en la revisión según la herramienta Cochrane.

Estudio	Generación de la Secuencia Aleatoria	Asignación oculta	Ciego de los Investigadores y Participantes	Ciego de los Evaluadores	Datos de Resultado Incompletos	Notificación Selectiva de los Resultados
Mayores de 60 años						
tDCS						
Ahn et al., 2017 (R1)	+	+	+	+	+	+
Ahn et al., 2018 (R2)	+	+	+	+	+	+
Ahn et al., 2019 (R3)	+	+	+	+	+	+
Ahn et al., 2020 (R4)	+	+	+	+	+	+
Chang et al., 2017 (R5)	+	+	+	+	+	+
Deldar et al., 2019 (R6)	?	?	+	+	+	+
Harvey et al., 2017 (R7)	+	?	+	+	+	+
Mariano et al., 2019. (R8)	+	+	+	+	+	+
TMS						
Hosomi et al., 2020. (R9)	+	+	+	+	+	+
Matsumura et al., 2013 (R10)	?	?	?	?	+	+
Shimizu et al., 2017 (R11)	+	+	+	+	+	+
Onesti et al., 2013 (R12)	+	?	+	+	+	+
DBS						
Belasen et al., 2016 (R13)	-	-	+	+	+	+
Dellapina et al., 2012 (R14)	+	-	+	+	+	+
Menores de 60 años						

tDCS						
Ahn et al., 2020 (R15)	+	?	+	+	+	+
Andrade et al., 2017 (R16)	+	+	+	+	+	+
Ferreira et al., 2020 (R17)	+	+	+	+	+	+
Flood et al., 2016 (R18)	+	?	+	-	-	-
Fricova et al., 2019 (R19)	-	-	-	-	+	+
Hughes et al., 2019 (R20)	+	?	+	-	+	+
Jafarzadeh et al., 2019 (R21)	+	+	+	+	+	+
Jiang et al., 2018 (R22)	+	+	+	-	+	+
Jiang et al., 2019 (R23)	+	+	+	+	+	+
Lins et al., 2020 (R24)	+	?	?	?	+	+
Powers et al. 2017 (R25)	+	?	?	?	+	+
Rahimi et al., 2020 (R26)	+	+	+	-	+	+
Ribeiro et al., 2017 (R27)	+	+	+	+	+	+
Silva-Filho et al., 2018 (R28)	+	+	+	+	+	+
TMS						
Choi et al., 2018 (R29)	+	+	+	+	+	+
Kohutova et al., 2017 (R30)	+	+	+	+	+	+
Malavera et al., 2016 (R31)	+	+	+	+	+	+
Mattoo et al., 2019 (R32)	+	+	+	+	+	+
Seminowicz et al., 2018 (R33)	+	+	+	-	+	+
DBS						
Aibar et al., 2021 (R34)	-	-	-	-	+	+
Gopalakrishnan et al., 2018 (R35)	+	+	+	+	+	+
Lempka et al., 2017 (R36)	+	+	+	+	-	+

tDCS (estimulación transcraneal con corriente directa); TMS (estimulación magnética transcraneal); DBS (estimulación cerebral profunda)
 (+) Bajo riesgo de sesgo. (-) Alto riesgo de sesgo. (?) No valorable / no presente

4.5. Nivel de evidencia y grado de recomendación

Se ha realizado la siguiente tabla indicando el nivel de evidencia y grado de recomendación a través de la escalera propuesta por la SIGN. Todos los estudios tienen grupo control, pero diferente riesgo de sesgo según su metodología por lo que el nivel de evidencia variará entre 1++, 1+ o 1- y su grado de recomendación entre A y B. Los resultados obtenidos se pueden observar en la Tabla 5.

Tabla 5. Nivel de evidencia y grado de recomendación. Análisis del nivel de evidencia y grado de recomendación de los estudios según la herramienta de la SIGN.

Estudios	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Mayores de 60 años.		
tDCS		
Ahn et al., 2017 (R1)	1++	A
Ahn et al., 2018 (R2)	1++	A
Ahn et al., 2019 (R3)	1++	A
Ahn et al., 2020 (R4)	1++	A
Chang et al., 2017 (R5)	1++	A
Deldar et al., 2019 (R6)	1+	B
Harvey et al., 2017 (R7)	1+	B
Mariano et al., 2019. (R8)	1++	A
TMS		
Hosomi et al., 2020. (R9)	1++	A
Matsumura et al., 2013 (R10)	1-	B
Shimizu et al., 2017 (R11)	1++	A
Onesti et al., 2013 (R12)	1+	B
DBS		
Belasen et al., 2016 (R13)	1+	B
Dellapina et al., 2012 (R14)	1+	B
Menores de 60 años.		
tDCS		
Ahn et al., 2020 (R15)	1+	B
Andrade et al., 2017 (R16)	1++	A
Ferreira et al., 2020 (R17)	1++	A
Flood et al., 2016 (R18)	1+	B
Fricova et al., 2019 (R19)	1-	B
Hughes et al., 2019 (R20)	1+	B
Jafarzadeh et al., 2019 (R21)	1++	A
Jiang et al., 2018 (R22)	1++	A
Jiang et al., 2019 (R23)	1++	A
Lins et al., 2020 (R24)	1+	B
Powers et al., 2017 (R25)	1+	B
Rahimi et al., 2020 (R26)	1+	B
Ribeiro et al., 2017 (R27)	1++	A
Silva-Filho et al., 2018 (R28)	1++	A
TMS		
Choi et al., 2018 (R29)	1++	A
Kohutova et al., 2017 (R30)	1++	A
Malavera et al., 2016 (R31)	1++	A
Mattoo et al., 2019 (R32)	1++	A
Seminowicz et al., 2018 (R33)	1+	B
DBS		
Aibar et al., 2021 (R34)	1-	B
Gopalakrishnan et al., 2018 (R35)	1++	A
Lempka SF et al., 2017 (R36)	1+	B

tDCS (estimulación transcraneal con corriente directa); TMS (estimulación magnética transcraneal); DBS (estimulación cerebral profunda) (1++) Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de EC o EC de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo. (1+) Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de EC o EC bien realizados con poco riesgo de sesgos. (1-) Metaanálisis, revisiones sistemáticas de EC o EC con alto riesgo de sesgos. (A) Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o EC clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos. (B) Estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+.

5. DISCUSIÓN

Esta es la primera revisión sistemática en analizar, diferenciar y comparar los efectos de diferentes tratamientos de estimulación cerebral para el dolor como son la tDCS, la TMS y la DBS en población mayor de 60 años. Diferentes objetivos han sido evaluados en esta revisión: evaluar la eficacia tanto en población geriátrica como en población adulta-joven de técnicas de estimulación cerebral para el tratamiento del dolor, para así poder comparar los resultados.

El 78,6% (11/14) de estudios en mayores de 60 años, encontraron algún tipo de mejora significativa, respecto al 86,4% (19/22) en menores de 60, por lo que se puede afirmar que la gran mayoría de evidencia tratada en esta revisión sistemática muestra un claro beneficio del tratamiento de estimulación cerebral para el dolor independientemente de la edad.

Respecto a la tDCS, todos los estudios en mayores de 60 años son de dolor musculoesquelético, mayoritariamente en dolor por artrosis de rodilla y muestran mejoras significativas al igual que los estudios en menos de 60 años en dolor musculoesquelético, generalmente a corto plazo, aunque pocos estudios tuvieron en cuenta la mejora a largo plazo. Esta similitud de los resultados podría hacer plantear estudiar la tDCS también en población geriátrica que vaya a ser sometida a una intervención quirúrgica de ámbito traumatológico buscando el beneficio encontrado en los estudios de Jiang et al. (R22) y Ribeiro et al. (R27). Estos autores obtuvieron una clara disminución del dolor postquirúrgico y una menor demanda de analgésicos, lo que mejoraría la rehabilitación de estos pacientes, mejorando a la vez su pronóstico y reduciendo también la polifarmacia y sus complicaciones (14). La revisión sistemática de Gallucci et al. en 2018 (15), también coincide con los resultados obtenidos en esta revisión sistemática respecto a la tendencia a la reducción de opioides post cirugía gracias a la tDCS. También sería interesante plantear estudios como el de Jafarzadeh et al. (R21) en población geriátrica, ya que la disminución en dolor lumbar también significó una mejora en el equilibrio. Esto significaría una ayuda en la mejora y prevención de síndromes geriátricos como las caídas comunes o la inmovilidad posterior (16). Esta clara tendencia a una mayor reducción del dolor de la tDCS respecto a la estimulación placebo obtenidas en esta revisión sistemática también puede verse en otras revisiones sistemáticas como la de Zortea et al., en 2019 (17). Estos autores, trabajando con una población de un amplio abanico de edades también afirman que, pese a la falta de más evidencia que refuerce estos resultados, este tipo de estimulación cerebral puede ayudar en el control del dolor ante la actual ola de uso de analgésicos y opioides. En la población geriátrica se destinan un 70% de los gastos en fármacos del total de nuestra población (18), lo que sumado a las comunes reacciones adversas medicamentosas (14) ponen de manifiesto la necesidad extrema de investigación de este tipo de tratamientos no farmacológicos en esta población.

En cuanto a la TMS, vemos mejores resultados en cuanto a disminución de dolor en los estudios en menores de 60 años. Generalmente utilizan frecuencias más altas en las dosis, lo que podría ser una de las explicaciones. También disminuye significativamente el dolor en mayores de 60 años, lo que confirma que se pueden obtener resultados positivos e invita a probar estas dosis en la población geriátrica. Existen, además, revisiones sistemáticas como la de Hamid et al. (19), que coinciden con la presente revisión, en que es un tipo de tratamiento no farmacológico prometedor y seguro pero que se necesita mucha más evidencia para encontrar el tratamiento y las utilidades óptimas. Una vez más y como pasa con la tDCS, el estudio de una técnica no farmacológica con buenos resultados resulta esperanzadora para el tratamiento de población geriátrica, por lo que es necesaria más investigación.

La DBS fue el tipo de estimulación con menor número de estudios obtenidos en la presente revisión sistemática. Concretamente en esta revisión sólo se han obtenido 2 estudios en mayores de 60 años y 3 en menores de 60 años. Aun así, encontramos mejoras significativas en ambos grupos de edad recabados en 2 estudios de cada. La población es notablemente diferente en ambos grupos de edad, dónde en los 2 estudios en mayores de 60 años estudian dolor en pacientes con Parkinson, mientras que en los menores de 60 años estudian dolor post ictus y cefalea clúster. A pesar de la difícil comparación, una vez más, vemos que la edad no es una contraindicación para el tratamiento. La DBS como el tratamiento para el dolor fue descrita por primera vez en 1950, aunque aún hoy en día, muy pocos neurocirujanos la ofrecen para el tratamiento del dolor (20). Es por eso que, probablemente, resulta difícil encontrar estudios con un buen control placebo, ya que se trata de una técnica quirúrgica y es difícil y poco ético no realizar tratamiento real después de una operación de esta envergadura. Aun así, el hecho de ser una técnica utilizada para otros síntomas como afectaciones motoras en el Parkinson o epilepsia (20) ha podido ayudar en la investigación con dolor. Los resultados obtenidos en esta revisión sistemática coinciden con los de otras revisiones sistemáticas sobre DBS como la de Frizon et al., en 2020 (21). Al igual que la tDCS y la TMS, los resultados son prometedores y realmente útiles, aunque se necesita muchísima investigación de calidad para poder conocer sus efectos de forma fiable. A pesar de que actualmente resulta más fácil investigar y utilizar técnicas no invasivas como la tDCS o la TMS, conviene conocer el potencial de la DBS en el control del dolor e investigar en pacientes como última opción de tratamiento o en los que hayan sido intervenido para tratar otros síntomas.

En líneas generales, los tres tipos de estimulaciones cerebrales parecen tener efectos beneficiosos para la población mayor de 60 años y también en poblaciones más jóvenes, por lo que podría tratarse de una muy buena alternativa como tratamiento para el dolor, reduciendo a la vez el riesgo que este supone para tantos síndromes geriátricos como las caídas, la inmovilidad o depresión, y ayudar también a reducir la polifarmacia, la cual es un gran problema actual en este

tipo de población. Aun así, se necesita mucha más investigación en este tipo de población, para conocer los tratamientos y las indicaciones óptimas, al igual que las posibles contraindicaciones y reacciones adversas. Conviene aprovechar e investigar en el gran potencial en prevención de este tipo de tratamientos no farmacológicos.

6. CONCLUSIONES.

1.- Los tratamientos de tDCS, TMS y DBS son útiles en la reducción de diferentes tipos de dolor en pacientes mayores de 60 años.

2.- Los tratamiento de tDCS, TMS y DBS son útiles en la reducción de diferentes tipos de dolor en pacientes adulto-jóvenes.

3.- La población mayor de 60 años parece verse igual de beneficiada por estos tratamientos que la población adulta-joven, con aproximadamente un 80% de estudios con mejoras significativas en dolor en ambas poblaciones.

Los tratamientos de estimulación cerebral como la tDCS, TMS y la DBS parecen ser efectivos para el dolor en todo tipo de población sin importar la edad, por lo que se necesita más investigación al respecto para confirmarlo y optimizarlo, ya que sobre todo la población geriátrica se beneficiaría mucho de un tratamiento no farmacológico y efectivo para el dolor.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7.1. Referencias bibliográficas recabadas en esta revisión sistemática

- R1. Ahn H, Woods AJ, Kunik ME, Bhattacharjee A, Chen Z, Choi E, et al. Efficacy of transcranial direct current stimulation over primary motor cortex (anode) and contralateral supraorbital area (cathode) on clinical pain severity and mobility performance in persons with knee osteoarthritis: An experimenter- and participant-blinded, randomized, sham-controlled pilot clinical study. *Brain Stimul.* 2017 Sep-Oct; 10(5): 902-909.
- R2. Ahn H, Suchting R, Woods AJ, Miao H, Green C, Cho RY, et al. 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 Sep 27; 11: 2071-2082.
- R3. Ahn H, Zhong C, Miao H, Chaoul A, Park L, Yen IH, et al. Efficacy of combining home-based transcranial direct current stimulation with mindfulness-based meditation for pain in older adults with knee osteoarthritis: A randomized controlled pilot study. *J Clin Neurosci.* 2019 Dec; 70: 140-145.
- R4. Ahn H, Galle K, Mathis KB, Miao H, Montero-Hernandez S, Jackson N, et al. Feasibility and efficacy of remotely supervised cranial electrical stimulation for pain in older adults with knee osteoarthritis: A randomized controlled pilot study. *J Clin Neurosci.* 2020 Jul; 77: 128-133.
- R5. Chang WJ, Bennell KL, Hodges PW, Hinman RS, Young CL, Buscemi V, et al. Addition of transcranial direct current stimulation to quadriceps strengthening exercise in knee osteoarthritis: A pilot randomised controlled trial. *PLoS One.* 2017 Jun 30; 12(6): e0180328.
- R6. Deldar Z, Rustamov N, Blanchette I, Piché M. Improving working memory and pain inhibition in older persons using transcranial direct current stimulation. *Neurosci Res.* 2019 Nov; 148: 19-27.
- R7. Harvey MP, Lorrain D, Martel M, Bergeron-Vezina K, Houde F, Séguin M, et al. Can we improve pain and sleep in elderly individuals with transcranial direct current stimulation? - Results from a randomized controlled pilot study. *Clin Interv Aging.* 2017 Jun 6; 12: 937-947.
- R8. Mariano TY, Burgess FW, Bowker M, Kirschner J, Van't Wout-Frank M, Jones RN, et al. Transcranial Direct Current Stimulation for Affective Symptoms and Functioning in

Chronic Low Back Pain: A Pilot Double-Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Pain Med.* 2019 Jun 1; 20(6): 1166-1177.

- R9. Hosomi K, Sugiyama K, Nakamura Y, Shimokawa T, Oshino S, Goto Y, et al. A randomized controlled trial of 5 daily sessions and continuous trial of 4 weekly sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation for neuropathic pain. *Pain.* 2020 Feb; 161(2): 351-360.
- R10. Matsumura Y, Hirayama T, Yamamoto T. Comparison between pharmacologic evaluation and repetitive transcranial magnetic stimulation-induced analgesia in poststroke pain patients. *Neuromodulation.* 2013 Jul-Aug; 16(4): 349-354.
- R11. Shimizu T, Hosomi K, Maruo T, Goto Y, Yokoe M, Kageyama Y, et al. Efficacy of deep rTMS for neuropathic pain in the lower limb: a randomized, double-blind crossover trial of an H-coil and figure-8 coil. *J Neurosurg.* 2017 Nov; 127(5): 1172-1180.
- R12. Onesti E, Gabriele M, Cambieri C, Ceccanti M, Racciah R, Di Stefano G, et al. H-coil repetitive transcranial magnetic stimulation for pain relief in patients with diabetic neuropathy. *Eur J Pain.* 2013 Oct; 17(9): 1347-1356.
- R13. Belasen A, Rizvi K, Gee LE, Yeung P, Prusik J, Ramirez-Zamora A, et al. Effect of low-frequency deep brain stimulation on sensory thresholds in Parkinson's disease. *J Neurosurg.* 2017 Feb; 126(2): 397-403.
- R14. Dellapina E, Ory-Magne F, Regragui W, Thalamas C, Lazorthes Y, Rascol O, et al. Effect of subthalamic deep brain stimulation on pain in Parkinson's disease. *Pain.* 2012 Nov; 153(11): 2267-2273.
- R15. Ahn S, Prim JH, Alexander ML, McCulloch KL, Fröhlich F. Identifying and Engaging Neuronal Oscillations by Transcranial Alternating Current Stimulation in Patients With Chronic Low Back Pain: A Randomized, Crossover, Double-Blind, Sham-Controlled Pilot Study. *J Pain.* 2019 Mar; 20(3): 277.e1-277.e11.
- R16. Andrade SM, de Brito REL, de Oliveira EA, de Mendonça CT, Martins WK, Alves NT, et al. Transcranial direct current stimulation over the primary motor vs prefrontal cortex in refractory chronic migraine: A pilot randomized controlled trial. *J Neurol Sci.* 2017 Jul 15; 378: 225-232.
- R17. Ferreira CM, de Carvalho CD, Gomes R, Bonifácio de Assis ED, Andrade SM. Transcranial Direct Current Stimulation and Mirror Therapy for Neuropathic Pain After Brachial Plexus Avulsion: A Randomized, Double-Blind, Controlled Pilot Study. *Front Neurol.* 2020 Dec 11; 11: 568261.

- R18. Flood A, Waddington G, Cathcart S. High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation Enhances Conditioned Pain Modulation in Healthy Volunteers: A Randomized Trial. *J Pain*. 2016 May; 17(5): 600-605.
- R19. Fricová J, Englerová K, Nedvídek J, Rokyta R. The treatment of orofacial pain by using transcranial direct current stimulation. *Physiol Res*. 2019 Dec 20; 68(3): 367-372.
- R20. Hughes S, Grimsey S, Strutton PH. Primary Motor Cortex Transcranial Direct Current Stimulation Modulates Temporal Summation of the Nociceptive Withdrawal Reflex in Healthy Subjects. *Pain Med*. 2019 Jun 1; 20(6): 1156-1165.
- R21. Jafarzadeh A, Ehsani F, Yosephi MH, Zoghi M, Jaberzadeh S. Concurrent postural training and M1 anodal transcranial direct current stimulation improve postural impairment in patients with chronic low back pain. *J Clin Neurosci*. 2019 Oct; 68: 224-234.
- R22. Jiang N, Li G, Wei J, Wei B, Zhu FF, Hu Y. Transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex on postoperative pain and spontaneous oscillatory electroencephalographic activity following lumbar spine surgery: A pilot study. *Restor Neurol Neurosci*. 2018; 36(5): 605-620.
- R23. Jiang N, Wei J, Li G, Wei B, Zhu FF, Hu Y. Effect of dry-electrode-based transcranial direct current stimulation on chronic low back pain and low back muscle activities: A double-blind sham-controlled study. *Restor Neurol Neurosci*. 2020; 38(1): 41-54.
- R24. Lins V, Lattari E, Monteiro L, Cid L, Neto G, Machado S. Effects of transcranial direct current stimulation on joint flexibility and pain in sedentary male individuals. *Sci sports*. 2020; 35(3): 137-144.
- R25. Powers A, Madan A, Hilbert M, Reeves ST, George M, Nash MR, et al. Effects of Combining a Brief Cognitive Intervention with Transcranial Direct Current Stimulation on Pain Tolerance: A Randomized Controlled Pilot Study. *Pain Med*. 2018 Apr 1; 19(4): 677-685.
- R26. Rahimi MD, Fadardi JS, Saeidi M, Bigdeli I, Kashiri R. Effectiveness of cathodal tDCS of the primary motor or sensory cortex in migraine: A randomized controlled trial. *Brain Stimul*. 2020 May-Jun; 13(3): 675-682.
- R27. Ribeiro H, Sesterhenn RB, Souza A, Souza AC, Alves M, Machado JC, et al. 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 Nov 30; 12(11): e0187013.

- R28. Silva-Filho E, Okano AH, Morya E, Albuquerque J, Cacho E, Unal G, et al. Neuromodulation treats Chikungunya arthralgia: a randomized controlled trial. *Sci Rep*. 2018 Oct 30; 8(1): 16010.
- R29. Choi GS, Kwak SG, Lee HD, Chang MC. Effect of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on chronic central pain after mild traumatic brain injury: A pilot study. *J Rehabil Med*. 2018 Feb 28; 50(3): 246-252.
- R30. Kohútová B, Fricová J, Klířová M, Novák T, Rokyta R. Theta burst stimulation in the treatment of chronic orofacial pain: a randomized controlled trial. *Physiol Res*. 2017 Dec 20; 66(6): 1041-1047.
- R31. Malavera A, Silva FA, Fregni F, Carrillo S, Garcia RG. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Phantom Limb Pain in Land Mine Victims: A Double-Blinded, Randomized, Sham-Controlled Trial. *J Pain*. 2016 Aug; 17(8): 911-8.
- R32. Mattoo B, Tanwar S, Bhatia R, Tripathi M, Bhatia R. Repetitive transcranial magnetic stimulation in chronic tension-type headache: A pilot study. *Indian J Med Res*. 2019 Jul; 150(1): 73-80.
- R33. Seminowicz DA, de Martino E, Schabrun SM, Graven-Nielsen T. Left dorsolateral prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation reduces the development of long-term muscle pain. *Pain*. 2018 Dec; 159(12): 2486-2492.
- R34. Aibar JA, Álvarez MJ, Rodríguez R, Belvis R, Roig C, Molet J. Occipital nerve stimulation and deep brain stimulation for refractory cluster headache: a prospective analysis of efficacy over time. *J Neurosurg*. 2021 Feb; 134(2): 393-400.
- R35. Gopalakrishnan R, Burgess RC, Malone DA, Lempka SF, Gale JT, Floden DP, et al. Deep brain stimulation of the ventral striatal area for poststroke pain syndrome: a magnetoencephalography study. *J Neurophysiol*. 2018 Jun 1; 119(6): 2118-2128.
- R36. Lempka SF, Malone DA, Hu B, Baker KB, Wyant A, Ozinga JG, et al. Randomized clinical trial of deep brain stimulation for poststroke pain. *Ann Neurol*. 2017 May; 81(5): 653-663.

7.2. Referencias bibliográficas utilizadas en el debate.

1. van Hecke O, Torrance N, Smith BH. Chronic pain epidemiology and its clinical relevance. *Br J Anaesth*. 2013 Jul; 111(1): 13-8.
2. Bicket MC, Mao J. Chronic Pain in Older Adults. *Anesthesiol Clin*. 2015 Sep;33(3):577-90.
3. Domenichiello AF, Ramsden CE. The silent epidemic of chronic pain in older adults. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019 Jul 13; 93: 284-290.
4. Woolf CJ. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*. 2011 Mar; 152(3 Suppl): S2-S15.
5. Whitlock EL, Diaz-Ramirez LG, Glymour MM, Boscardin WJ, Covinsky KE, Smith AK. Association Between Persistent Pain and Memory Decline and Dementia in a Longitudinal Cohort of Elders. *JAMA Intern Med*. 2017 Aug 1; 177(8): 1146-1153.
6. Welsh TP, Yang AE, Makris UE. Musculoskeletal Pain in Older Adults: A Clinical Review. *Med Clin North Am*. 2020 Sep; 104(5): 855-872.
7. Lin T, Zhao Y, Xia X, Ge N, Yue J. Association between frailty and chronic pain among older adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur Geriatr Med*. 2020 Dec; 11(6): 945-959.
8. Otones P, García E, Pedraz A. Chronic Pain and Frailty in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review. *Pain Manag Nurs*. 2019 Aug; 20(4): 309-315.
9. Macfarlane GJ, Barnish MS, Jones GT. Persons with chronic widespread pain experience excess mortality: longitudinal results from UK Biobank and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2017 Nov; 76(11): 1815-1822.
10. Chimenti RL, Frey-Law LA, Sluka KA. A Mechanism-Based Approach to Physical Therapist Management of Pain. *Phys Ther*. 2018 May 1; 98(5): 302-314.
11. Lefaucheur JP. Principles of therapeutic use of transcranial and epidural cortical stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2008 Oct; 119(10): 2179-84.
12. O'Connell NE, Marston L, Spencer S, DeSouza LH, Wand BM. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Apr 13; 4(4): CD008208.
13. Ashkan K, Rogers P, Bergman H, Ughratdar I. Insights into the mechanisms of deep brain stimulation. *Nat Rev Neurol*. 2017 Sep; 13(9): 548-554.
14. Martín AI, Piñeiro A. Farmacología y yatrogenia. *Sociedad Española de Geriatria y Gerontología (SEGG)*. Tratado de geriatría para residentes. Madrid: IM&C; 2007. p. 257–264.

15. Gallucci A, Lucena PH, Martens G, Thibaut A, Fregni F. Transcranial direct current stimulation to prevent and treat surgery-induced opioid dependence: a systematic review. *Pain Manag.* 2019 Jan 1; 9(1): 93-106.
16. Villar T, Mesa MP, Esteban AB, Sanjoaquín AC, Fernández E. Sociedad Española de Geriatria y Gerontología (SEGG). Tratado de geriatría para residentes. Madrid: IM&C; 2007. p. 199– 209.
17. Zortea M, Ramalho L, Lopes R, da Silveira CF, Braulio G, da Silva IL, et al. Transcranial Direct Current Stimulation to Improve the Dysfunction of Descending Pain Modulatory System Related to Opioids in Chronic Non-cancer Pain: An Integrative Review of Neurobiology and Meta-Analysis. *Front Neurosci.* 2019 Nov 18; 13: 1218.
18. Pardo C, Mas MP, Ariño S. Utilización de medicamentos en el paciente geriátrico. *BIT* 2007 19(3) 13-18.
19. Hamid P, Malik BH, Hussain ML. Noninvasive Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in Chronic Refractory Pain: A Systematic Review. *Cureus.* 2019 Oct 29; 11(10): e6019.
20. Boccard SG, Pereira EA, Aziz TZ. Deep brain stimulation for chronic pain. *J Clin Neurosci.* 2015 Oct; 22(10): 1537-1543.
21. Frizon LA, Yamamoto EA, Nagel SJ, Simonson MT, Hogue O, Machado AG. Deep Brain Stimulation for Pain in the Modern Era: A Systematic Review. *Neurosurgery.* 2020 Feb 1; 86(2): 191-202.