

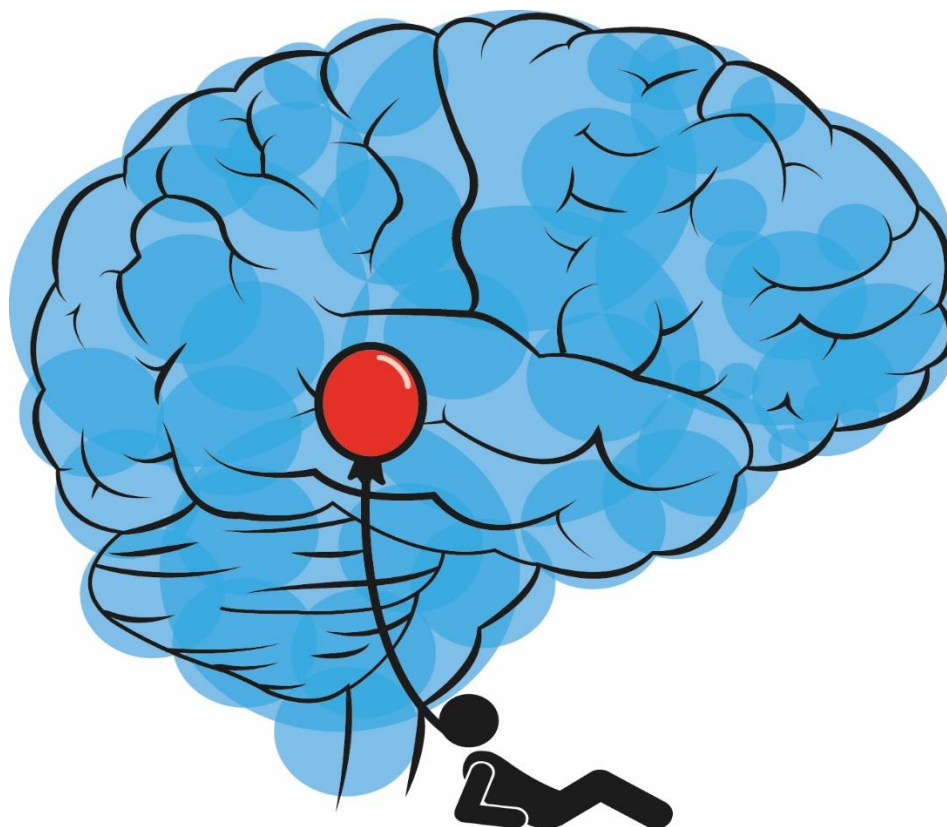


Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



FACTORS PREDICTORS DE RESPOSTA DE L'ESTIMULACIÓ CEREBRAL EN EL DOLOR NEUROPÀTIC DESPRÉS D'UNA LESIÓ MEDULAR

Neus Rodríguez i Corcoll

TESI DOCTORAL 2018

Facultat de Psicologia - Programa de Doctorat en Psicologia Clínica i de la Salut

Dra. M^a Dolors Soler Fernández

Dr. Jordi Obiols Llandrich



TESI DOCTORAL

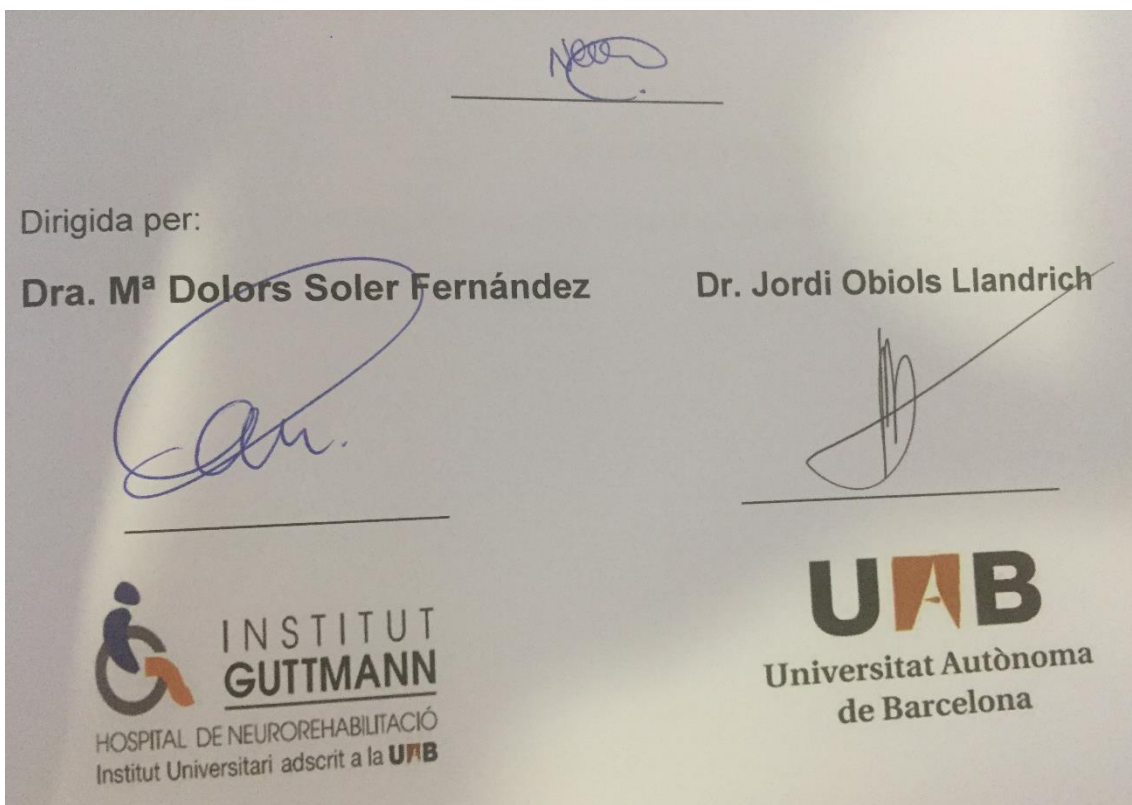
2018

Facultat de Psicologia - Programa de Doctorat en Psicologia
Clínica i de la Salut – Universitat Autònoma de Barcelona

FACTORS PREDICTORS DE RESPOSTA DE L'ESTIMULACIÓ CEREBRAL EN EL DOLOR NEUROPÀTIC DESPRÉS D'UNA LESIÓ MEDULAR

Doctoranda:

Neus Rodríguez i Corcoll



A tots els pacients que he conegut durant aquests anys; a tots els que us esforceu cada dia a continuar; a tots els que ja no hi són.

M'heu ensenyat la vida amb tots els seus colors i matisos,
n'he après molt.

A tota la meva família, per ser incondicionals.

Sobretot a vosaltres, Jordi i Helena,
per ensenyar-me constantment el que és prioritari a la vida.

‘El dolor és inevitable, però el sofriment és opcional’

Budha

‘No hay nada como volver a un lugar que no ha cambiado
para darte cuenta de cuánto has cambiado tú’

Nelson Mandela

AGRAÏMENTS

Són molts els pacients, els professionals, els companys i les amistats que m'han acompanyat des de l'inici d'aquest projecte de tesi doctoral.

Estic molt agraïda a tots els que han participat activament i han volgut col·laborar en aquest estudi, sempre mostrant la seva sinceritat, el seu estat anímic i el seu dolor... Sempre he estat conscient de que no era gens fàcil ni agradable. Gràcies per compartir amb mi aquest nivell d'intimitat tant especial i únic en cada cas. M'heu proporcionat lliçons de vida privilegiades.

Agrair a l'Institut Guttmann la seva confiança: al Dr.Ramírez i al Dr.Tormos, per apostar per la innovació, noves eines terapèutiques i actuar de guies.

A la meva Directora clínica de tesi, Dolors. Gràcies per deixar-me ser la teva mà dreta i la teva pupil·la durant tots els anys on hem compartit moltes històries juntes. He crescut amb tu; n'he après molt, tant a nivell professional com personal.

Al meu Director acadèmic de tesi, Jordi. Gràcies pel teu suport i coneixements pràctics. Sempre m'he sentit recolzada.

A tots els companys, companyes i amistats de l'Àrea NeuroPsicoSocial, implicats en el procés, còmplices de la realitat compartida. Merci per tots els cafès i xerrades necessàries per començar el dia 'amb il·lusió' i prendre aire conjuntament. Especialment dedicat a vosaltres: Joan, Anna, Mariona i Alba. Moltes gràcies.

Agrair també la paciència 'estadística' i els coneixements 'tecnològics' a la Raquel, a l'Eloy i a n'en Jaume. Són moltes les anècdotes amb els elèctrodes i el programa de realitat virtual. Gràcies per venir corrent quan ho he necessitat.

A les meves amigues, que m'han recolzat i viscut el procés amb molts sopars. Especialment a tu, Núria. Per una vida conjunta compartida. Merci.

Agrair també a tots els companys i amistats que vaig conèixer per sorpresa a la Unitat de Malalties Neurodegeneratives, al Parc Hospitalari Martí i Julià de Salt (Girona). Una família que em va acollir amb els braços oberts i em va recordar què era el més important, tant a nivell professional, com sobretot a nivell personal. No me n'oblidaré mai d'aquesta etapa. Moltíssimes gràcies.

A la meva família, per ser incondicionals i especials. Sempre heu volgut el millor per mi i m'heu brindat totes les oportunitats. Gràcies per apostar i creure en mi.

A la meva família política, la meva segona família. Sou indispensables. Merci per cuidar-me tant; sobretot a la vostra néta.

A en Jordi, per la teva paciència, pel teu caràcter i la teva manera despreocupada de fer... gràcies per ensenyar-me a relativitzar ràpidament, a centrar-me en mi mateixa i en els nostres projectes de vida. Gràcies per escoltar-me, acompanyar-me i animar-me a continuar endavant durant tots aquests anys; amb tu tot ha estat possible, tot continuarà sent possible.

I finalment, gràcies Helena perquè, sense adonar-te'n, has estat el meu motiu de canvi. Dos anys i mig d'aventures, de molta son, de cansament exhaustiu infinit, de milers de quilòmetres i addicció als cafès... tot per la millor diversió i estimació del món. Ets única.

SUMARI

Resum	X
Resumen	XI
Abstract	XII
Índex d'abreviatures	XIII

Capítol 1. FONAMENTACIÓ TEÒRICA

1.1. Lesions neurològiques	2
1.1.1. Conceptes bàsics d'anatomia	2
1.1.2. De la plasticitat neuronal a la meta-plasticitat	3
1.1.3. La Neurorehabilitació	5
1.1.4. La lesió medul·lar	6
1.1.5. Classificació neurològica	8
1.2. Dolor secundari a les lesions medul·lars	9
1.2.1. Conceptes bàsics i mecanismes fisiopatològics	9
1.2.2. Aspectes generals del dolor	13
1.2.3. Dolor neuropàtic i Lesió medul·lar	15
1.2.4. Mecanismes fisiopatològics	15
1.2.5. Localització del dolor	16
1.2.6. Perfils sensorials de dolor	16
1.2.7. Dolor i repercussions psicològiques	17
1.2.8. Tractament del dolor neuropàtic	21
1.3. Tècniques de neuromodulació i neuroestimulació.....	24
1.3.1. Estimulació cerebral invasiva	24
1.3.2. Estimulació cerebral no invasiva	25
1.3.2.1. Estimulació magnètica transcranial	25

1.3.2.2. Estimulació transcranial per corrent directe	28
1.4. Tècniques d'il·lusió visual i realitat virtual	35
1.4.1. Recerca actual	36
CAPÍTOL 2. JUSTIFICACIÓ DE LA TESI	39
CAPÍTOL 3. PREGUNTES, HIPÒTESIS I OBJECTIUS	
3.1. Preguntes d'investigació	43
3.2. Hipòtesis	43
3.3. Objectius	44
CAPÍTOL 4. METODOLOGIA APLICADA	
4.1. Participants	46
4.2. Material	47
4.3. Procediment	50
4.4. Disseny	53
CAPÍTOL 5. RESULTATS	
5.1. Predictive factors of neuropathic pain treatment following SCI: tDCS and virtual reality	57
5.2. ¿Son los fenotipos del dolor predictores de respuesta después de la estimulación por corriente directa y realidad virtual en pacientes con dolor neuropático después de una lesión medular?	77
5.3. Rodríguez, N., Opisso, E., Pascual-Leone, A., Soler, M.D. (2014). Skin lesions induced by transcranial direct current stimulation (tDCS). <i>Brain Stimulation</i> , 7(5), 765-767.....	98
CAPÍTOL 6. DISCUSSIÓ	103
CAPÍTOL 7. LIMITACIONS DE LA RECERCA	114
CAPÍTOL 8. CONCLUSIONS	116
CAPÍTOL 9. FUTURES LÍNIES D'INVESTIGACIÓ	119
CAPÍTOL 10. REFERÈNCIES	121

RESUM

L'actual projecte de tesi planteja un treball innovador seguint un mateix fil conductor a través de la metodologia observacional aplicada amb estudis descriptius amb pacients amb una lesió medul·lar adquirida (d'origen traumàtic o mèdic) amb dolor. Els pacients se sotmeten a un protocol clínic d'estimulació cerebral no invasiva i realitat virtual pel maneig del dolor neuropàtic.

La sinèrgia de l'aplicació de tècniques d'intervenció neuromoduladores per aconseguir reduir la percepció del dolor, juntament amb tècniques de realitat virtual en el camp de la psicologia clínica i de la salut, comporta un disseny pioner.

L'objectiu de sotmetre la cohort de pacients al tractament d'estimulació cortical no invasiva és el d'aprofundir en el coneixement de les variables descriptives i predictives de la millora clínica ja que la hipòtesis principal era que aquestes mateixes són les causants de les diferències individuals i de la variabilitat de resposta observada en el mateix tractament.

Es pretén contribuir a la continuïtat de coneixements científics, que segueixen de manera detallada la descripció i anàlisi dels factors predictors de resposta, l'existència de fenotips específics i la variabilitat de resposta, per el desenvolupament i validesa de protocols clínics actuals i innovacions tecnològiques, en conjunt per proporcionar un valor clínic afegit dins el procés neurorehabilitador.

En el projecte de tesi actual es presenten tres treballs:

- I) Predictive factors of neuropathic pain treatment following SCI: tDCS and virtual reality.
- II) ¿Son los fenotipos del dolor predictores de respuesta después de la estimulación por corriente directa y realidad virtual en pacientes con dolor neuropático después de una lesión medular?
- III) Skin lesions induced by transcranial direct current stimulation.

Paraules clau: lesió medul·lar, estimulació cortical no invasiva, estimulació transcranial per corrent directe (tDCS), dolor neuropàtic, realitat virtual, predictors.

RESUMEN

El proyecto de tesis actual plantea un trabajo innovador siguiendo un mismo hilo conductor a partir de la metodología observacional aplicada en estudios descriptivos en pacientes con una lesión medular adquirida (de origen traumático o médico) con dolor. Los pacientes se someten a un protocolo clínico de estimulación cerebral no invasiva y realidad virtual para el afrontamiento del dolor neuropático.

La sinergia de la aplicación de técnicas de intervención neuromoduladoras para lograr la reducción de la percepción del dolor, junto con las técnicas de realidad virtual en el campo de la psicología clínica y de la salud, supone un diseño pionero.

El objetivo de someter a la cohorte de pacientes al tratamiento de estimulación cortical no invasiva es el de profundizar en el conocimiento de las variables descriptivas y predictivas de la mejora clínica ya que la hipótesis principal era que éstas variables son las causantes de las diferencias individuales y de la variabilidad de respuesta obtenida ante un mismo tratamiento.

Con este proyecto de tesis se pretende contribuir a la continuidad de conocimientos científicos, que siguen de manera específica a la descripción y análisis de los factores predictores de respuesta, sobre la existencia de fenotipos específicos y la variabilidad de respuesta, para el desarrollo y validez de protocolos clínicos actuales e innovaciones tecnológicas, todo ello con la finalidad de proporcionar un valor clínico añadido al proceso de neurorehabilitación.

En el presente proyecto de tesis se presentan tres trabajos:

- I) Predictive factors of neuropathic pain treatment following SCI: tDCS and virtual reality.
- II) ¿Son los fenotipos del dolor predictores de respuesta después de la estimulación por corriente directa y realidad virtual en pacientes con dolor neuropático después de una lesión medular?
- III) Skin lesions induced by transcranial direct current stimulation.

Palabras clave: lesión medular, estimulación cortical no invasiva, estimulación transcraneal por corriente directa (tDCS), dolor neuropático, realidad virtual, predictores.

ABSTRACT

The current thesis project raises an innovative study, following the same thread, through the observational methodology applied at descriptive studies with patients with a spinal cord injury (either traumatic or medical origin) and pain. Patients have been exposed to a non-invasive brain stimulation protocol (combined with virtual reality) for the management of neuropathic pain.

The synergistic effects of the neuromodulation techniques to reduce the perception of pain and virtual reality therapy in the clinical field of health psychology presents a pioneering design.

The aim of this thesis was to submit a cohort of spinal cord patients with neuropathic pain to a specific non-invasive cortical stimulation treatment to increase the knowledge of the descriptive and predictive variables related to their improvement after treatment. The main hypothesis was that the clinical variables were the cause of individual differences between subjects that received the same protocol.

We would like to contribute to the continuity of scientific knowledge, which it follows to the study, description and analysis of predictive response factors, as the existence of specific phenotypes and variability of response for the development and reliability of current clinical protocols in order to provide an extra value in the neurorehabilitation process.

The current thesis project presents three studies:

- I) Predictive factors of neuropathic pain treatment following SCI: tDCS and virtual reality.
- II) ¿Son los fenotipos del dolor predictores de respuesta después de la estimulación por corriente directa y realidad virtual en pacientes con dolor neuropático después de una lesión medular?
- III) Skin lesions induced by transcranial direct current stimulation.

Key words: spinal cord injury, non-invasive cortical stimulation, transcranial direct current stimulation (tDCS), neuropathic pain, virtual reality, predictive factors.

ÍNDEX D'ABREVIATURES

SN: sistema nerviós.

SNC: sistema nerviós central.

SNP: sistema nerviós perifèric.

SNA: sistema nerviós autònom.

SNS: sistema nerviós simpàtic.

SNP: sistema nerviós parasimpàtic.

EMT: estimulació magnètica transcraneal.

tDCS: estimulació elèctrica per corrent directe.

OMS: organització mundial de la salut.

LM: lesió medul·lar.

aC: abans de Crist.

ITU: infecció del tracte urinari.

ASIA: american spinal injury association.

ISCOS: international spinal cord society.

AIS: American spinal injury association impairment scale.

IASP: International Association for the Study of Pain.

DN: dolor neuropàtic.

SDRC: síndrome del dolor regional complex.

STT: tracte espino talàmic.

SGP: substància gris periaqueductal.

SI: escorça somat sensorial primària.

SII: escorça somat sensorial secundària.

QdV: qualitat de vida.

TCC: teràpia cognitiva conductual.

DBS: estimulació cerebral profunda.

RM: ressonància magnètica.

TAC: tomografia axial computeritzada.

FDA: *Food and Drug Administration*.

TOC: trastorn obsessiu-compulsiu.

CE: Comissió Europea.

MCS: estimulació de l'escorça motora.

ECNI: estimulació cerebral no invasiva.

LMT: lesió medul·lar traumàtica

IV: il·lusió visual.

M1: escorça motora primària.

FU: *follow-up* (seguiment).

EEG: electroencefalografia.

ISRS: inhibidors selectius de la recaptació de serotonina.

IM: imageria motora.

ECA: escorça cingulada anterior.

GB: glia basal.

EPF: escorça prefrontal.

RV: realitat virtual.

EN: escala numèrica.

EVA: escala visual analògica.

NPSI: *Neuropathic Pain Symptom Inventory*.

BPI: *Brief Pain Inventory*.

PHQ-9: *Patient Health Questionnaire-9*.

CAPÍTOL 1

FONAMENTACIÓ TEÒRICA

1.1. LESIONS NEUROLÒGIQUES

1.1.1. Conceptes bàsics d'anatomia

El **sistema nerviós** (SN) és, juntament amb el sistema endocrí, el coordinador i director de totes les activitats conscients i inconscients de l'organisme, sent constituït per el **sistema nerviós central** (SNC) i el **sistema nerviós perifèric** (SNP). És una xarxa complexa i molt elaborada d'estructures especialitzades que tenen com a objectiu regular el funcionament dels òrgans, coordinar correctament la seves funcions, detectar canvis interns, relacionar-los amb l'organisme i amb el medi exterior, així com també avaluar la informació detectada traduint-la a través de respostes i canvis en la sensibilitat, mobilitat, musculatura i glàndules (Snell, 2010).

El cervell, la medul·la espinal i els nervis componen la globalitat del sistema nerviós i conjuntament, controlen totes les funcions dels cos humà. Les cèl·lules responsables de les funcions que atribuïm al SN i que representen ser l'estructura bàsica funcional del sistema així com les conductores elèctriques d'impulsos que capaciten les funcions són les **neurones**.

De manera més específica, podem dir que el SNC està constituït per l'encèfal i la medul·la espinal, protegits genèricament per les meninges (que segons la localització anatòmica que ocupen obtenen els noms de duramàter, aracnoides i piamàter). D'igual rellevància, són les estructures que també ofereixen protecció al SNC com és el crani i la columna vertebral respectivament (Marieb, 2008).

Aquesta estructura biològica múltiple és la responsable del funcionament global del cos humà ja que percep qualsevol estímul procedent de l'exterior, el processa i el transmet mitjançant impulsos elèctrics als nervis i múscles del cos a través del SNP. Aquest està format per nervis que connecten l'encèfal i la medul·la espinal amb la resta del cos, a través dels anomenats nervis cranials o nervis raquidis-espinals respectivament.

El cervell és l'òrgan més representatiu del SNC, constituït per l'**escorça cerebral** que cobreix la superfície dels dos hemisferis cerebrals. Filogenèticament, és l'estructura més recent. Dins de l'escorça cerebral, s'hi localitza el neocòrtex (anomenat també 'cervell racional': consciència, pensament i emocions) i els lòbuls temporals (escorça auditiva primària: funcions del llenguatge, memòria, aprenentatge, audició i emocions), lòbul frontal (escorça motora primària: funcions executives, comportament humà, conducta social), lòbul parietal (escorça somat sensorial primària: processament d'estímuls sensorials i representació en forma tridimensional del món exterior) i el lòbul occipital (escorça visual primària: processament visual).

Hem de valorar la presència del **sistema nerviós autònom** (SNA) o vegetatiu que és el responsable de l'homeòstasi del medi intern dels múscles llisos, el múscle cardíac i les respectives glàndules, dividint-se funcionalment en el **sistema nerviós simpàtic** (SNS) i el **parasimpàtic** (SNP). El primer, de manera global prepara i anticipa el cos una resposta proporcionada davant d'un esdeveniment estressant (per exemple: un estímul

dolorós); mentre que el SNP és el responsable del control de les funcions internes en condicions de repòs i normalitat (Snell, 2010).

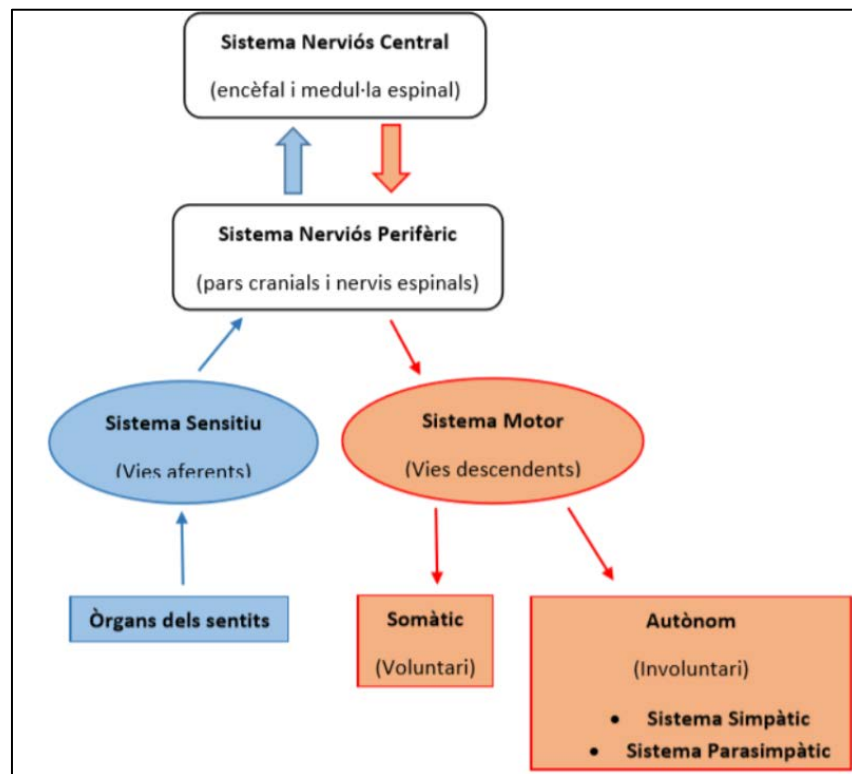


Figura 1. Organització del Sistema nerviós (Marieb, 2008).

1.1.2. De la plasticitat neuronal a la meta-plasticitat

Fa més d'un segle que Santiago Ramón i Cajal (1852-1934) va demostrar la individualitat de les **neurones**, descobrint de manera detallada la seva estructura i funcions corresponents del cos neuronal, de l'axó i de les dendrites. Va fer esment de la polarització dinàmica de les senyals elèctriques i les connexions que es produïen d'una cèl·lula a una altra durant el procés de transmissió.

Posteriorment, el neurofisiòleg britànic Sir Charles Scott Sherrington (1857-1952) va definir el terme de **sinapsis**, per denominar el punt específic de comunicació entre dues neurones. Al llarg de la seva experiència en l'estudi de la neurociència va concloure que el mateix SN podria integrar, discernir, discriminar o atendre la informació que processés per tal de proporcionar una resposta. Destacant també que no totes les sinapsis eren de naturalesa excitatòries sinó que també el procés podia resultar inhibitor, canviant les característiques inicials.

En els anys posteriors, es van definir els potencials d'acció i les formulacions d'hipòtesis específiques que van concloure amb el procés de transmissió d'impulsos nerviosos, valorant la complexitat de la xarxa neuronal i la seva connectivitat constant.

Eric Richard Kandel (1929-...), fisiòleg centrat en el dinamisme de les connexions i circuits neuronals com a fonament de la capacitat cognitiva de la memòria, va definir la **plasticitat neuronal** com la capacitat dinàmica del SN de realitzar canvis en el teixit neural així com també la regeneració axonal, neurogènesi, sinaptogènesi i reorganització funcional, entre altres mecanismes. Més recentment, Gollin (1981) va considerar la capacitat d'aprenentatge, canvi i adaptació com habilitats pròpies del SN. Posteriorment, altres autors com Kaplan (1983) i Hallet (1995) van introduir conceptes més específics com les propietats d'interacció i modificació de la conducta entre factors genètics i epigenètics.

De manera paral·lela, el concepte de **metaplasticitat** biològica es va definir per primera vegada l'any 1996 per W.C. Abraham. El concepte va ser entès com la inducció de canvis sinàptics en funció de l'activitat sinàptica prèvia, és a dir, que la metaplasticitat depèn de l'historial de l'activació de les sinapsis. Per tant, la metaplasticitat en l'àmbit de la neurociència i en l'ús de tècniques de neurorehabilitació indica un nivell superior de plasticitat, expressat com a canvis o transformacions constants que fan modificar les sinapsis per tal de promoure canvis en l'organització cerebral i en la conducta de les persones.

S'ha demostrat que el SN posseeix una notable capacitat de modulació per l'estimulació sensitiva, sensorial, endocrina o motora (Prieto, 2011). Aquesta capacitat de modulació és el canvi que es produeix com a conseqüència d'alteracions i modificacions d'estructures cerebrals internes (facilitant o inhibint connexions) mitjançant tècniques de neuromodulació o neuroestimulació com l'estimulació magnètica transcranial (EMT) o l'estimulació elèctrica per corrent directe (tDCS).

Així doncs, entenent l'evolució dels conceptes presentats, es considera la metaplasticitat com la capacitat intrínseca del SN per tal de reorganitzar-se, assimilar i modificar els mecanismes biològics, bioquímics i fisiològics implicats en la comunicació intercel·lular, per tal d'adaptar-se als estímuls percebuts (Prieto, 2011). Aquesta característica de plasticitat neuronal que permet canvis d'adaptació i d'organització pot tenir lloc tant en condicions patològiques o de normal funcionament (Gollin, 1981). Jurkiewicz et al. (2007) va determinar que en pacients amb una lesió medul·lar adquirida la neuroplasticitat espontània es produïa durant el primer any.

Tot i així, la neuroplasticitat no sempre es considera beneficiosa ni positiva pel benestar del pacient. S'han observat canvis anatòmics i neurofisiològics que suggereixen que després d'una lesió medul·lar els axons es degeneren i perden qualitats intrínseques (Hou et al., 2008). Es poden crear nous circuits neuronals aberrants que evoquin símptomes, moviments o dolor (Maegele et al., 2009).

1.1.3. La Neurorehabilitació

El desenvolupament global de les funcions vitals, sensorials, motores i cognitives per la supervivència de l'ésser humà són dependents del correcte funcionament del SN. Però, què passa quan el SN emmalalteix o no es coordina adequadament? Què succeeix quan la neuroplasticitat no modifica o regenera completament un dany tissular o neurològic?

Un seguit de funcions com poden ser la del creixement o desenvolupament es poden veure interferides, les sensacions es poden alterar fent que la percepció d'aquella informació sigui dolorosa pel subjecte, poden aparèixer dificultats en la retenció, l'aprenentatge, la parla, la memòria... Així com també poden aparèixer trastorns del moviment, de l'equilibri, alteracions en la marxa, alteracions de l'estat anímic, canvis en la personalitat o insomni. Tot aquest seguit d'alteracions es poden adquirir després d'un diagnòstic en el que es confirmés una lesió neurològica, i segons l'origen, localització, gravetat, seqüeles i impacte en la qualitat de vida del pacient poden provocar una discapacitat neurològica.

És per aquest motiu que s'introdueix el concepte de **neurorehabilitació**. El context dins del que s'emmarca és relativament recent ja que els orígens de la rehabilitació neurològica moderna podrien iniciar-se a finals del segle XIX amb els apunts i publicacions del neuròleg Heinrich Sebastian Frenkel (1860-1931). Frenkel va denominar *Übungstherapie* (gimnàstica neurològica) als mètodes i tractaments aplicats a pacients atàxics per la millora de la marxa i funcionalitat de les extremitats inferiors (Zwecker, 2004).

No va ser fins la Segona Guerra Mundial on s'amplià i es reconegué el concepte de rehabilitació neurològica pel neuròleg Sir Ludwig Guttmann (1899-1980) aplicada als soldats supervivents amb lesions medul·lars i traumatismes que produïen una gran discapacitat, aïllament social, rebuig i sentiments d'inferioritat (Whitteridge, 1983). A partir d'aquell moment, es van crear recursos sanitaris específics per tal de cobrir algunes de les necessitats, així com el primer hospital *Stoke Mandeville Hospital* (Buckinghamshire Healthcare, Aylesbury, Anglaterra) dedicat exclusivament al tractament mèdic, neurorehabilitador i integrador dels pacients amb una lesió medul·lar.

Avui en dia, s'entén el terme de neurorehabilitació com aquell procés i mètode centrat en la màxima restitució i recuperació després d'una lesió neurològica. Té com a objectius principals el de minimitzar i compensar els dèficits i alteracions funcionals i cognitives, així com també potenciar al màxim les habilitats existents per tal de crear noves connexions mitjançant la neuroplasticitat, augmentar l'autonomia personal i millorar la qualitat de vida.

La Organització Mundial de la Salut (OMS) el 2003 va actualitzar la definició i remarcà que es tracta d'un procés actiu, on el propi pacient i els professionals implicats (professionals de Neurologia, Medicina rehabilitadora, Infermeria, Psicologia clínica, Neuropsicologia, Treball social, Teràpia Ocupacional, Fisioteràpia, entre altres) decideixen realitzar un treball integral multidisciplinari, personalitzat i continuat en el temps amb objectiu terapèutic i rehabilitador, on la persona afectada pugui aconseguir

el nivell màxim i òptim de recuperació, desenvolupament físic, sensorial, intel·lectual, psicològic i social, per integrar-se de nou en el seu entorn familiar, laboral i social.

1.1.4. La lesió medul·lar

La primera documentació històrica disponible sobre la lesió medul·lar (LM) pertany a un papir quirúrgic suposadament escrit per *Imhotep*, metge d'un faraó (datat de la dinastia XVII egípcia, 1500aC), adquirit i traduït segles després per l'egiptòleg Edwin Smith (1822-1920) on consten observacions anatòmiques, descripcions de ferides i tractaments específics. S'hi descriu un cas sobre un home amb el coll trencat, amb paràlisi a les quatre extremitats, atròfia muscular, absència de sensibilitat, mobilitat i incontinència urinària.

La sentència mèdica sobre el tractament aplicat va ser el de '*dolencia para no tratar*' on s'evidenciava una esperança de vida molt curta, sense tractament aparent; així que durant centenars d'anys una LM va ser considerada un diagnòstic de mal pronòstic i amb un final de vida immediat (Breasted, 1930).

No va ser fins la Primera Guerra Mundial on les nombroses lesions dels soldats de guerra, la majoria per traumatismes a la medul·la espinal, van evidenciar la manca de recursos i tractaments efectius fet que provocà una alta taxa de mortalitat a causa de complicacions secundàries a infeccions urinàries o úlceres per pressió.

El canvi en el pronòstic i l'esperança de vida va començar a canviar radicalment a partir de la Segona Guerra Mundial. Les cures pròpies de les infermeres per tal de controlar i prevenir úlceres, el major coneixement de les infeccions del tracte urinari (ITU) i els tractaments aplicats van progressar ràpidament, amb major consciència de les necessitats i una disminució considerable de les complicacions secundàries a la pròpia lesió. Neurocirurgians i neuròlegs com Donald Munro (1889-1973) i Sir Ludwig Guttmann (1899-1980) van ser els pioners de la defensa i creació d'unitats especialitzades a hospitals d'Estats Units –*Boston City Hospital*- i Anglaterra –*Stoke Mandeville Hospital*- per l'atenció, cures, tractaments i rehabilitació de pacients amb lesions medul·lars (Bodner, 2009).

D'aquesta manera, tot i l'experiència devastadora, imponent i condicionant que podia suposar una LM per la persona i la respectiva família, es va iniciar mundialment la necessitat de reduir, tractar i rehabilitar l'impacte en la pèrdua de les funcions motrius i sensorials, així com el desenvolupament i creació de pautes farmacològiques adequades pel control del dolor o l'espasticitat, la psicoeducació en relació als trastorns urinaris, un millor maneig de pautes per controlar la presència d'úlceres, una reinserció a la societat i en termes generals, un objectiu indispensable pel benestar físic, emocional i social com és la millora de la qualitat i esperança de vida.

Actualment, la incidència de la LM és variable segons els països i metodologies emprades en estudis de revisió, però s'estima que als països més desenvolupats varia entre un rang de 9 a 53 lesionats medul·lars per milió d'habitants. Com a estimació

global mundial, són entre 40 i 80 nous diagnòstics a l'any per milió d'habitants, fet que significa 250.000-500.000 persones afectades (ISCOS, 2013).

Les lesions medul·lars d'etiologia traumàtica són les de major transcendència epidemiològica (81,5%) en comparació l'origen mèdic (18,5%), sent els accidents de tràfic la causa més freqüent (42%), seguit per caigudes (intents autòlisis, caigudes laborals) (27%), ferides d'arma de foc (15%) i accidents esportius (7%) (De Vivo, 1997). Segons l'estudi de prevalença de Mazaira (1998) es relaciona les lesions medul·lars traumàtiques (accidents de tràfic) amb el sexe masculí i la franja d'edat mitja de 36 anys (IC 95%: 35-37).

Lesió a la medul·la espinal

La medul·la espinal és la principal via de comunicació a partir de la que el SN rep i envia informació constant a la resta de l'organisme. Una lesió a la medul·la, ja sigui d'origen traumàtic (accident de tràfic, caiguda, intent d'autòlisis), mèdic (inflamació, tumor) o d'origen congènit (espina bifida), provoca conseqüències que desenvolupen canvis en el cos de la persona així com també a nivell d'adaptació psicosocial de l'individu. A grans trets, una LM pot provocar paràlisi i atrofia muscular, dificultats i alteracions en la funció respiratòria, osteoporosis, problemes a la pell com úlceres per pressió, trastorns en la regulació de la temperatura corporal, canvis o absència de la sensibilitat, presència de dolor neuropàtic, espasticitat, manca de control d'esfínters vesicals i rectals i alteracions de la sexualitat.

La població que ha adquirit una LME té un major risc per sofrir complicacions secundàries durant el transcurs del primer any (Stillman et al., 2017). A conseqüència de la LM s'adquireix una discapacitat neurològica que comporta una alteració sempre significativa per la vida del pacient i l'entorn més proper. Complicacions mèdiques secundàries a l'adquisició de la lesió poden dificultar l'adaptació i el correcte afrontament a un diagnòstic crònic i irreversible ja que a dia d'avui no existeixen tractaments quirúrgics, mèdics o farmacològics que siguin totalment efectius.

Segons Dahlberg et al. (2018), la complexitat de les alteracions en la columna vertebral i el cervell que es produeixen després d'una LM inclou:

- Els efectes directes de la lesió a les vies espinals i mort cel·lular de les neurones de projecció a la medul·la espinal.
- Els efectes sobre el sistema endocrí (en particular l'eix hipotalàmic-pituitari-adrenal) que interactua amb la funció immune.
- La plasticitat adaptativa o maladaptativa.
- Canvis potencials induïts per la funció cardiovascular alterada.
- Canvis indirectes a causa de la LM com alteració emocional o conductual.
- Alteracions induïdes per fàrmacs.

És per aquest motiu que l'objectiu de la neurorehabilitació aplicat a la LM és el de prevenir, anticipar dificultats, tractar, reduir i millorar les complicacions i seqüeles derivades de la pròpia lesió, independentment del moment inicial (agut) o estat més avançat (crònic) per tal d'augmentar l'autonomia personal, millorar l'autoestima, potenciar l'autoconcepte, els recursos personals, l'estat emocional, així com recuperar la màxima funcionalitat i aconseguir la reintegració familiar, social, i si és possible, laboral.

1.1.5. Classificació neurològica de la lesió medul·lar

La severitat i complicacions secundàries a una LM depenen del nivell neurològic on s'hagi produït la lesió. Els criteris estàndards internacionals de diagnòstic i classificació neurològica es realitzen a través dels *International Standards for Neurological classification of Spinal Cord Injury*, consensuats per l'*American Spinal Injury Association* (ASIA, 1982) i la *International Spinal Cord Society* (ISCOS).

S'entén el **nivell neurològic** com el segment més distal de la medul·la espinal amb un correcte funcionament tant a nivell motriu com sensitiu, en ambdues lateralitats del cos. Seguint la definició dels *International Standards for Neurological classification of Spinal Cord Injury* es pot diagnosticar:

Taula 1. Classificació neurològica.

Tetraplegia	Afectació de les quatre extremitats, tronc i esfínters, referint pèrdua de les funcions motores o sensibles per sota de la lesió del canal medul·lar cervical
Paraplegia	Afectació d'extremitats inferiors i esfínters, del tronc dependent del nivell neurològic afectat, per sota les lesions a nivell dorsal, lumbar i sacre.

Es valora la **gravetat** de la lesió segons l'*American Spinal Injury Association Impairment Scale* (AIS) (Kirshblum, 2014). Es considera una lesió incompleta si durant l'exploració es preserva la funció sensitiva, o bé motora, per sota el nivell neurològic estudiat sempre que s'inclouï el segment sacra més baix S4-S5 (sensació en la unió mucocutània anal i sensació anal profunda i/o presència de la contracció voluntària de l'esfínter anar extern). En cas contrari, es considera lesió completa.

Taula 2. Escala de classificació AIS.

ASIA	TIPUS	DESCRIPCIÓ
A	Complet	No hi ha funció motora ni sensitiva preservada als segments sacres S4-S5.
B	Incomplet	La funció sensitiva està preservada, però no la funció motriu per sota el nivell neurològic, i s'estén fins els segments sacres S4-S5.
C	Incomplet	La funció motora està preservada per sota el nivell neurològic i més de la meitat dels múscles clau per sota el nivell neurològic presenten un balanç muscular menor de 3 (no funcional).
D	Incomplet	La funció motora està preservada per sota el nivell neurològic i al menys la meitat dels múscles clau per sota el nivell neurològic presenten un balanç muscular de 3 o més.
E	Normal	L'evolució ha estat favorable i les funcions sensitives i motores es desenvolupen en normalitat.

1.2. DOLOR SECUNDARI A LES LESIONS MEDUL-LARS

1.2.1. Conceptes bàsics anatòmics i mecanismes fisiopatològics del dolor.

Segons Serra (2007) es produeixen dos tipus de fenòmens sensorials quan es produeix una lesió al SN i es desencadena el DN: els positius i els negatius. Segons el SN afectat, s'observaran diferents tipus de fenòmens.

Els **fenòmens negatius** són aquells que tenen una explicació fisiopatològica senzilla i els pacients poden entendre que és la causa – conseqüència d'un dany que comporta un dèficit motor i sensitiu: les fibres lesionades deixen d'exercir la seva funció a causa d'una interrupció a les vies nervioses. Aquesta interrupció pot ser deguda a una interrupció física de l'axó (denominat axonotmesi) o a l'alteració en la conducció de la fibra amb mielina (denominat neurapràxia).

En canvi, els **fenòmens positius** són aquells que tenen mecanismes fisiopatològics complexos i variats que encara es desconeixen en la seva totalitat. Els símptomes són sensacions noves pels pacients, normalment desagradables, fet que desconcerta a qui ho pateix ja que interfereix en la seva vida diària de manera disruptiva, inesperada i dificulta l'adaptació a la nova situació. Es detecten dificultats a l'hora de comunicar-ho per part del pacient degut a la manca d'adjectius i vocabulari específic per descriure qualitativament les sensacions percebudes ('com una cremor, un insecte que pessiga/mossega, com si tingués un cinturó que em rodeja i pressiona dificultant la respiració, com unes descàrregues elèctriques, com si em clavessin ganivets', etc.).

Taula 3. Fenòmens neurològics negatius i positius segons el sistema involucrat (Serra, 2007).

	Fenòmens Negatius	Fenòmens Positius
Motor	Parèsies, paràlisi	Mioquíimies, fasciculacions, distonia
Sensorial	Hipoestèsia, hipoalgèsia, anestesia, sordera, etc.	Parestèsies, disestèsies, al·lodínia, hiperalgèsia, etc.
Autonòmics	Vasodilatació, hipohidrosi/anhidrosi, dèficit de piloerecció, etc.	Vasoconstricció, hiperhidrosis, piloerecció

Es podria dir doncs que l'aparició del DN i els fenòmens descrits anteriorment són la generació anòmala d'impulsos en el sistema somatosensorial, a més de considerar-se un marcador clau en la plasticitat no adaptativa del SN (Pascoal-Faria et al., 2015). Els axons que inicialment actuaven de transmissors d'impulsos es converteixen -a causa de la lesió axonal- en generadors dels mateixos, fent llavors que siguin transmesos i processats a determinades àrees cerebrals on es provoca la detecció i percepció conscient del dolor. Aquest procés inclou canvis plàstics funcionals i estructurals del SNC després de la lesió, amb canvis en la funció del receptor i la pèrdua d'inhibició normal, provocant una major excitació neuronal (Siddall i Loeser, 2001).

Tal com es qüestiona Serra (2007) la investigació del DN recau en entendre com una regió de la membrana axonal canvia les seves propietats després d'una lesió neurològica, traduint-se pel pacient en símptomes canviants, complexos i dolorosos. En diferents estudis es poden distingir tipus específics de dolor després de la LM a partir dels descriptors, la localització i la resposta al tractament (Hansson, 2002; Freemann et al., 2014; Soler et al., 2017).

- **Vies nociceptives ascendents**

Les vies del dolor tenen el seu inici en els receptors d'estímuls nociceptius. Aquests corresponen a terminacions perifèriques de les fibres aferents sensorials primàries. Reben i transformen els estímuls locals en potencials d'acció que són transmesos a través de les fibres aferents sensorials primàries cap al SNC (Rosenquist, Aronson i Crowley, 2017). Es distingeixen tres tipus de nociceptors:

1. Nociceptors cutanis: s'activen per estímuls intensos situats a la dermis i epidermis per conducció ràpida en estímuls mecànics (fibres A δ) i d'altres en velocitat més lenta en estímuls mecànics, químics i tèrmics (fibres amielíniques C) (Ignatavicius i Workman, 2016).
2. Nociceptors múscul-articulars: d'origen més profund, les fibres A δ s'activen als múscles, articulacions, lligaments i grassa.
3. Nociceptors viscerals: majoritàriament compost per fibres amielíniques C.

Les fibres aferents primàries dels nociceptors entren a la medul·la espinal a través dels ganglis d'arrel dorsal, acabant el seu recorregut a la substància gris de l'asta posterior medul·lar. Aquest circuit és compost per les neurones de **primer ordre**, mentre que la transmissió sensitiva és denominada primera neurona sensorial. A prop del punt d'entrada a la medul·la espinal es troba el tracte de Lissauer (també anomenat Fascicle dorsolateral) on el grup de fibres aferents es divideix en dues vies: ascendents i descendents. Aquestes, al mateix temps es divideixen en capes específiques, diferenciades i especialitzades (anomenades làmines de Rexed) que tenen com a objectiu proporcionar l'espai perquè els axons de les neurones nociceptores produeixin la sinapsi.

Aquesta transmissió sinàptica realitzada per les neurones de **segon ordre** dins la substància de l'arrel dorsal de la medul·la es realitza mitjançant neurotransmissors (McCleskey i Gold, 1999). Els principals neurotransmissors alliberats són els aminoàcids excitadors (glutamat i altres en menor quantitat) i els neuropèptids (substància P i el CGRP).

Un cop la informació nociceptiva ha estat desencadenada i es projecten els axons cap al SNC, les neurones de **tercer ordre** tenen la funció de traslladar la informació a través de vies ascendents situades a la regió anterolateral de la medul·la (Huether i McCance, 2016; Capriotti i Frizzell, 2016).

Les principals vies ascendents més ben definides anatòmicament són el tracte espino talàmic, l'espino reticular i l'espino mesencefàlic. Conjuntament es defineixen com a tracte anterolateral ja que les tres vies circulen per la part anterior i lateral de la medul·la espinal. De manera més específica, el tracte espino talàmic conté informació del dolor superficial (pressió al tacte), informació de temperatura i del tacte no discriminatiu.

Aquestes vies ascendents poden ser agrupades en dos sistemes diferenciats segons el seu destí: medial i lateral. El sistema medial està format per estructures del tronc encefàlic, es creua al tàlem medial (formació reticular, amígdala, hipotàlem) i arriba a l'escorça límbica. Es relaciona amb les respostes visceral i homeostàtiques, reaccions d'alerta així com també la reacció afectiva i cognitiva del dolor. Mentre que el sistema lateral, després d'intercanviar informació al tàlem lateral, es dirigeix a l'escorça somat sensorial i insular (còrtex sensorial primari – S1), relacionant-se amb els aspectes del discriminatiu, sensorials i del processament del dolor (Navarro, 2009; Capriotti i Frizzell, 2016).

- **Vies moduladores descendents**

Les diferents vies moduladores descendents del dolor també presenten una organització definida, específica i especialitzada tal com les vies ascendents. Les estructures majoritàriament involucrades són als nivells bulb-protuberencials, mesencefàlic, hipotalàmic i tàlem-cortical.

La substància gris localitzada a nivell central del mesencèfal (substància gris periaqueductal –SGP-) és considerada l'element clau en els fenòmens d'analgèsia i control de les respostes nociceptives (Alcaraz, 2001). Quan rep una resposta cortical o subcortical fa que s'iniciï la transmissió d'impulsos nerviosos inhibidors, que descendeixen pel SNC en dos tractes diferenciats: el tracte medial que s'inicia als Nuclis del Rafe (sistema inhibidor serotoninèrgic) i el tracte lateral que comença al Locus Coeruleus (sistema inhibidor noradrenèrgic) (Capriotti i Frizzell, 2016).

Mitjançant aquesta resposta inhibidòria descendent cap a la perifèria i les astes dorsals dels segments medul·lars, el SNC pot induir l'alliberació de neurotransmissors (endorfines, noradrenalina i serotonina) que redueixen la transmissió de les senyals doloroses (procés que s'anomena autoregulació negativa) (Lome, 2005).

A nivell cortical, s'han de destacar totes les estructures implicades directament amb el processament del dolor: l'escorça somat sensorial primària (SI) i secundària (SII), l'ínsula posterior i el nucli cingular anterior ja que totes elles projecten directament i es relacionen amb la SGP, activant els circuits analgèsics descendents. A més, aquestes estructures permeten relacionar directament i comprendre amb major consideració la influència del processament superiors de les funcions cognitives i l'estat emocional en l'experiència del dolor. A la figura que es presenta a continuació es poden visualitzar les estructures i vies implicades en la traducció, transmissió, modulació i processament del dolor.

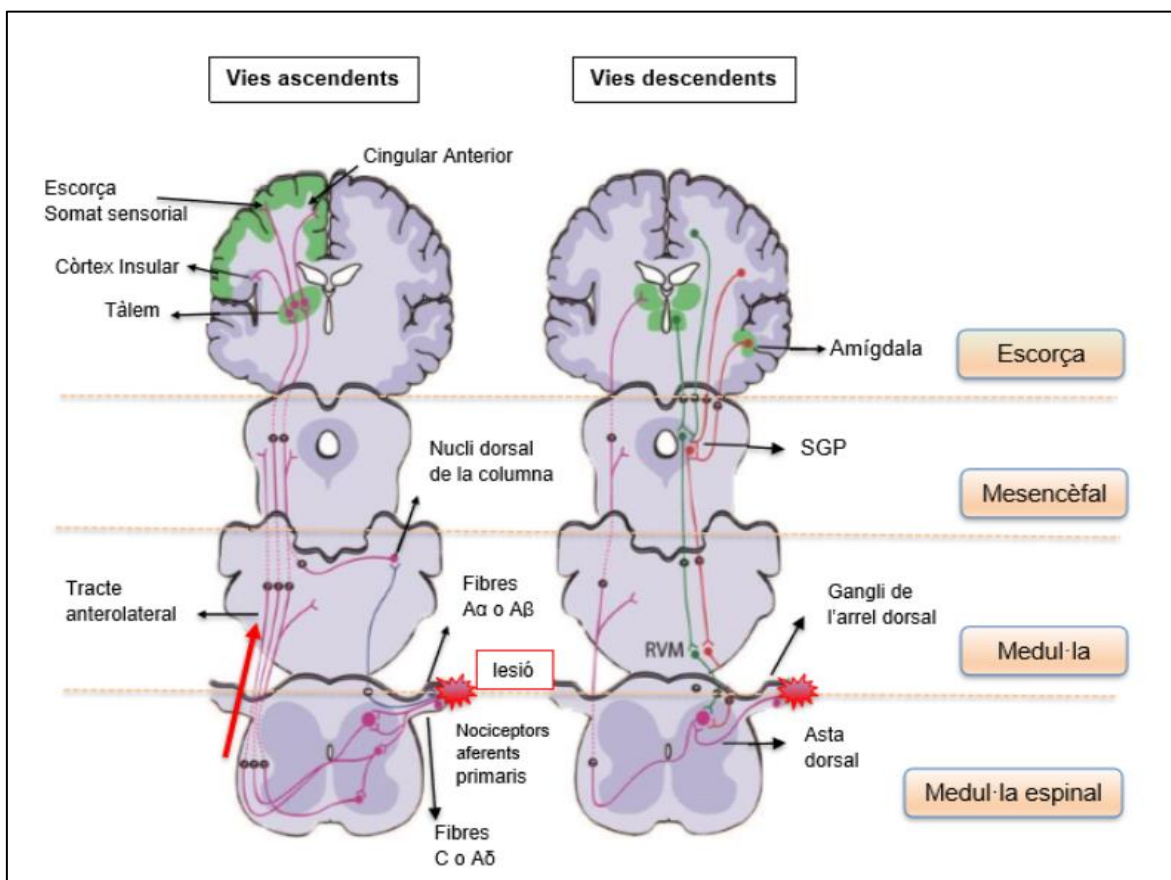


Figura 2. Estructures i vies nervioses implicades en la transmissió del dolor (Traduït de: Løseth, G.E., Ellingson, D., Leknes, S., 2014).

1.2.2. Aspectes generals del dolor

La *International Association for the Study of Pain* (IASP, 1979, 1994) va crear una taxonomia concreta per tal de classificar i diferenciar definicions i termes aplicats a l'avaluació del dolor. Es defineix el **dolor** com una experiència sensorial i emocional desagradable, associada a un dany tissular real o potencial. Està associat també amb símptomes negatius tals com la pèrdua completa o parcial de la sensibilitat i símptomes positius com les parestèsies i disestèsies (Backonja i Galer, 1998). Com va citar Ochoa (1999) es tracta d'un conjunt de símptomes i descriptors que es consideren molestos o bé dolorosos i el pacient els expressa verbalment amb el terme 'dolor'.

Siddall et al. (2000) va publicar, seguint les bases taxonòmiques de l'IASP, una classificació de tres nivells, que ha servit de referència per tots els estudis posteriors.

Es va definir el **dolor neuropàtic** (DN) com aquell dolor iniciat o causat per una lesió primària o disfunció del SN, produït per lesions o alteracions en el mateix SNC o SNP. Per altra banda, el **dolor nociceptiu** va ser definit com aquell dolor iniciat o causat per l'activació de nociceptors perifèrics com a resultat del dany tissular. Té lloc quan s'activen nociceptors perifèrics intactes, en zones que estan completa o parcialment innervades. Aquesta activació està provocada per la irritació o dany dels teixits no neurals com els lligaments, múscles, pell, ossos o altres òrgans.

Taula 4. *Classificació del dolor després d'una LM (Siddall et al., 2000)*

Nivell 1	Nivell 2	Nivell 3
Tipus de Dolor	Sistema general	Estructures específiques i patologies
NOCICEPTIU	Múscul-esquelètic	Traumatismes o inflamacions Inestabilitat mecànica Espasmes musculars
	Visceral	Síndromes secundaris per excés d'ús Càlculs renals, disfunció intestinal Cefalea per disreflexia
NEUROPÀTIC	Per sobre nivell	Mono-neuropaties compressives Síndrome del dolor regional complex (SDRC)
	A nivell	Compressió de l'arrel nerviosa Siringomièlia Traumatismes/isquèmies de la medul·la
	Per sota nivell	Síndrome de doble lesió Síndrome disestèsia central

La presentació clínica del dolor en el pacient medul·lar és complexa ja que diferents tipus de dolor es poden presentar al mateix temps, interferint en la descripció i valoració del mateix (Hansson, 2002). Valoracions verbals qualitatives i descriptives com les que va presentar Putzke (2002) poden ser acceptades com a criteri de classificació però no ser suficients per diferenciar els tipus de dolor. En termes generals, el dolor nociceptiu es pot descriure com a agut, fix, continuat, que empitjora amb el moviment, millora amb el descans i es localitza en zones on la sensibilitat està preservada. Mentre que el DN es pot descriure com a cremor, pressió, esquinc, amb punxades intenses, corrents

elèctriques en moviment, descàrregues intenses, formiguejos i sensacions alterades pròpies de l'al·lodínia o l'hiperalgèsia.

Segons el patró temporal, el dolor es pot presentar de forma **aguda** o **crònica**. De manera genèrica, es pot interpretar el dolor agut com una senyal d'alarma del cos per tal d'alarmar la persona i demanar ajuda. Tot i ser de duració determinada, produeix uns efectes indesitjables i es pot acompanyar d'ansietat i símptomes autonòmics (taquicàrdies, hipertensió, sudoració, entre d'altres). Per contra, el dolor crònic es considera un repte terapèutic, ja que tot i tenir tractament específic aquest és pal·liatiu, i causa una alteració significativa a la vida del pacient.

Taula 5. *Classificació del dolor segons el patró temporal.*

Dolor AGUT	Resposta bio-fisiològica provocada per un dany, lesió o disfunció destinada a evitar un empitjorament de la lesió i facilitar la resposta dels mecanismes de protecció i suport. Els símptomes són coneguts pels professionals mèdics i en la major part dels casos té tractament mèdic o quirúrgic eficaç i curatiu. La duració i presència del dolor és determinada. Si el tractament no és correcte o no depèn d'una curació, es pot transformar en dolor persistent i crònic.
Dolor CRÒNIC	Dolor continu (persistent) o recurrent (recidivant) que progressivament ha anat empitjorant des del seu inici. Ha superat la presència dels 6 mesos en el subjecte. No té una funció biològica. Pot ser originat per causes mèdiques, psicopatològiques o ambientals i es desconeix el seu manteniment i cronificació. Pot causar trastorns emocionals, físics i socioeconòmics sobre el pacient i família.

En comparació a subjectes sans, els pacients amb dolor crònic presentarien una activitat cerebral alterada a les àrees relacionades amb el processament del dolor, tant en la resposta a l'estímul dolorós com en l'estat de repòs (Gracely et al., 2002; Napadow et al., 2010).

Entendre el fenomen del dolor com un concepte singular no és possible ja que la presentació dels símptomes dolorosos provenen d'una fisiopatologia concreta i definida per les particularitats de l'individu. Serra (1999) va concloure que els futurs procediments terapèutics del DN s'haurien d'orientar més cap al tractament de la fisiopatologia responsable dels símptomes percebuts que a les pròpies entitats nosològiques. D'aquesta manera, podrien existir tractaments específics segons el tipus de dolor (dolor agut o al·lodínia) independentment del diagnòstic causant (neuropatia, herpes o lesió inflamatòria o traumàtica d'un nervi). Estudis més recents, cerquen diferències específiques en perfils sensorials de pacients amb DN (Freemann et al., 2014; Soler et al., 2017) amb l'objectiu de determinar possibles factors predictors de resposta (Bouhassira et al., 2014) i estudiar els mecanismes fisiopatològics implicats en clústers de pacients amb dolor neuropàtic perifèric (Baron et al., 2017).

1.2.3. Dolor neuropàtic i Lesió medul·lar

Una de les seqüeles més presents i condicionants de la qualitat de vida del lesionat medul·lar d'origen traumàtic o mèdic és la presència del dolor (Stensman, 1994; Turner i Cardenas, 1999; Finnerup i al., 2001). El dolor sol aparèixer de manera immediata després de l'adquisició de la lesió (Siddall et al., 2003), detectant-se un 75% de casos en els moments inicials (Teixeira et al., 2013). Malauradament, tant sols un 4-6% refereixen milloria o desaparició del dolor en els mesos posteriors (Siddall i Loeser, 2001).

La prevalença del dolor després d'una LM s'ha registrat entre el 18% i el 96% segons les poblacions estudi (Bonica, 1991; Siddall and Loeser, 2001; Siddall et al., 2003; Finnerup, 2014, Wyndaele, 2006). Cal destacar, la primera revisió sistemàtica i metanàlisis realitzat per Burke et al., (2017) on han inclòs 17 estudis amb una mostra total de 2529 pacients indicant una taxa de prevalença del 53% (38.58-67.47); un 19% (13.26-26.39) referint DN a nivell de la lesió i un 27% (19.89-34.61) per sota del nivell, destacant una gran heterogeneïtat ($I^2 = 84-93\%$).

El dolor s'ha descrit com a sever i discapacitant en el 18-63% de casos (Hagen i Rekan, 2015) provocant efectes devastadors a la qualitat de vida (Margot-Duclot et al., 2009) sent dificultós el tractament farmacològic convencional (Zantedeschi, 2017).

1.2.4. Mecanismes fisiopatològics del DN en la lesió medul·lar

Diferents mecanismes han estat estudiats per justificar l'origen, els símptomes i la cronificació del dolor. Es presenten a continuació:

- Alteracions estructurals i funcionals en el processament del cervell (Fukuoka et al., 2001).
- Canvis en la sensibilització de les neurones (Waxman et al., 1999).
- Alteració de la plasticitat sinàptica (Yeziarski, 2000).
- Pèrdua de la substància gris (Apkarian et al., 2011)
- Canvis en les vies i senyals cel·lulars en les àrees espinals i supraespinals (Yu et al., 2003).
- Inflamació neurogènica: activació de la microglia espinal i supraespinal (Hains i Waxman, 2007; Feng et al., 2009).
- Augment de l'alliberació de citocines i factors de creixement per les cèl·lules glials activades (Ji et al., 2003).
- Alteracions del gangli i del tracte espinotalàmic dorsal (Fukuoka et al., 2001; Ignatavicius i Workman, 2016).
- Pèrdua de mecanismes inhibitoris espinals descendents (Melzack i Loeser, 1978; Rosenquist et al., 2017).

1.2.5. Localització del DN en la lesió medul·lar

Seguint els criteris de classificació proporcionats per Siddall et al. (2000), cal especificar de manera més detallada la localització del dolor en pacients amb una LM. El **DN per sobre** del nivell lesionat, corresponent al SDRC o mono-neuropaties compressives, no sol ser habitual en la LM. En canvi, el **DN a nivell** de lesió té components centrals i perifèrics que són difícils de discriminar (Siddall et al., 2003). És propi de la siringomièlia o compressió/ traumatismes/ isquèmies medul·lars. Es pot dividir en dos tipus:

- Dolor radicular: produït per una lesió a l'arrel nerviosa (traumatisme). Sol aparèixer simptomatologia aguda i pot estar relacionada o associada amb lesions inflamatòries pròpies de la cicatriu amb aracnoïditis o bé produït per la inestabilitat mecànica de la columna vertebral. Sol ser unilateral i pot empitjorar a l'augmentar els moviments de la columna. Els descriptors més utilitzats són cremor, punyalades o rampes (Siddall et al., 1999).
- Dolor sense dany a les arrels nervioses: associat a lesions o alteracions del SNC, específicament a la medul·la espinal o altres estructures no especificades (Siddall i Cousins, 1997; Ragnarsson, 1997). Es presenta de forma bilateral. Es sol localitzar en espatlles, braços i mans en lesions cervicals, realitzant una circumferència en el tòrax o abdomen en lesions toràciques i en extremitats inferiors en lesions lumbars. Sol aparèixer amb simptomatologia aguda i freqüentment es converteix en dolor crònic (Siddall et al., 1999).

El **DN per sota** de lesió, es considera un dolor central causat per un dany directe a la medul·la espinal (Siddall et al., 1999), també anomenat dolor fantasma o dolor central per desafrentització (Ragnarsson, 1997). Generalment és difús, asimètric, pot presentar-se de manera bilateral, irregular en una o ambdues extremitats inferiors, genitals i zona anal. Té múltiples descriptors. No es correlaciona amb el nivell d'activitat, pot variar d'intensitat, es pot veure influenciat per alteracions psicossomàtiques o infeccions d'orina i febre (Ragnarsson, 1997) i sol millorar amb el descans nocturn (Fenollosa et al., 1993). Sol aparèixer amb simptomatologia aguda i freqüentment es converteix en dolor crònic (Siddall et al., 1999).

En termes generals, el dolor a nivell de la lesió neurològica apareix normalment durant la fase aguda en l'adquisició de la LM, mentre que el dolor per sota del nivell lesionat sol aparèixer després d'un any (Burke et al., 2017).

1.2.6. Perfils sensorials de dolor

La complexa manifestació de la plasticitat mal adaptativa del SN que provoca l'aparició de dolor, es manifesta majoritàriament a nivell i per sota de la LM, provocant sensacions doloroses i varietat de símptomes que suggereixen diferents mecanismes subjacents en la generació del dolor (Zeilig et al., 2012; Finnerup et al., 2014). S'ha orientat la presència

del símptomes sensorials en l'origen fisiopatològic divers segons l'especificitat dels mecanismes encara desconeguts del DN (Von Hehn, Baron i Woolf, 2012).

Aquests últims anys ha augmentat la recerca per tal de determinar els canvis sensorials que es produeixen durant el procés de cronificació del dolor ja que s'han evidenciat diferències individuals causades per variàncies genotípiques i endofenotípiques (Tracey, 2011). L'interès clínic recau en demostrar la relació entre els perfils sensorials i els mecanismes subjacents per tal d'anticipar una millor resposta a l'hora de proporcionar un tractament (Baron, Förster i Binder, 2012).

Progressivament s'han anat proposant estudis que incorporen una estratificació de pacients amb DN segons els fenotips clínics presentats (signes i símptomes) (Attal et al., 2011; Finnerup i Jensen, 2006; Truini, Garcia-Larrea i Cruccu, 2013) amb l'objectiu de classificar els pacients segons els perfils sensorials definits ja que agrupant les característiques clíniques del dolor, sorgides de diferents vies somat sensorials afectades, s'entreu una resposta diferent al tractament aplicat (Attal et al., 2008; Baron et al., 2009; Westermann et al., 2012).

Seguint el mateix concepte, altres autors han corroborat l'existència de diferents perfils sensorials específics en els pacients amb DN a causa de lesions en els nervis perifèrics, amb combinacions i clústers que presenten característiques anòmales comunes (Baron et al., 2009; Freemann et al., 2014; Soler et al., 2016).

Altres estudis més recents, han focalitzat l'interès en estudiar de manera específica població amb dolor crònic, analitzant per subgrups de característiques homogènies variables predictorres que condicionen la qualitat de vida dels subjectes (Larsson et al., 2017; Bäckryd et al., 2018).

1.2.7. Dolor i repercussions psicològiques

Des de mitjans del segle passat, la teoria multidimensional del dolor de Melzack i Casey (1968) ja va considerar l'experiència com un fenomen complex amb diferents dimensions a contemplar a l'hora de conceptualitzar, avaluar i intervenir persones que referien dolor de diferent índole. Van definir tres dimensions:

1. Dimensió sensorial / discriminativa: relacionada directament amb els mecanismes anatomofisiològics implicats (escorça somat sensorial) en la detecció, localització, qualitat, intensitat i característiques témporo-espacials del dolor.
2. Dimensió motivacional / afectiva: implica la subjectivitat de l'experiència del dolor, l'aversion, experiències prèvies i reaccions emocionals tals com l'ansietat, estrès o depressió.
3. Dimensió cognitiva / evaluativa: relacionada amb l'afectivitat i el processament de creences, valors i variables cognitives com l'autoeficàcia o estratègies cognitives-conductuals per afrontar el dolor.

Cada una de les dimensions anteriors atribueixen al dolor unes característiques especials i úniques, relacionant-se de tal manera que transforma l'experiència dolorosa en un fenomen únic i subjectiu. Segons Rosenquist et al. (2017) la interpretació del dolor està influïda per molts factors (genètics, causes mèdiques, gènere, experiències doloroses passades, experiències vitals) i també dóna suport a la 'matriu del dolor' de Melzack i Casey (1968) per correlacionar els factors entre si, dificultant la capacitat que pot tenir un subjecte amb una LM i DN per afrontar la nova situació.

Tot i considerar la pròpia LM la conseqüència física més greu com a pèrdua de la funcionalitat del cos, s'ha descrit el DN crònic com la variable de més interès i repercussió en aquells subjectes que després d'una lesió intenten recuperar el màxim nivell d'activitat (Siddall et al.,2000). La segona variable d'interès entre la població europea ha estat l'alteració de la sexualitat després d'una LM, afectant la QdV, dificultant l'adaptació i l'afrontament (Kennedy, Lude i Taylor, 2006; Van der Meer et al., 2017).

S'ha associat com a condició debilitant associada a conseqüències bio-psico-socials. Estudis posteriors han pogut determinar la repercussió negativa i disminució en la qualitat de vida (QdV) (Soler et al., 2007, Siddall et al.,2001; Defrin et al., 2002), així com destacar la interferència negativa en les activitats de la vida diària, capacitat laboral, oci i descans nocturn alterat (Widerström-Noga et al., 1999, 2002; Ravenscroft et al., 2000). Estudis posteriors van estudiar la qualitat de son de pacients amb LM amb dolor i sense, conclouent que una baixa qualitat de son s'associava amb la severitat del dolor, ansietat i depressió (Norrbrink, Kowalski i Lundeberg, 2006).

S'han evidenciat factors psicològics com el catastrofisme, l'evitació, la por, l'ansietat i alteracions afectives i cognitives que poden desenvolupar una amplifacació de la percepció del dolor (Gracely et al., 2004). Estudis posteriors han observat que el funcionament psicosocial es correlaciona amb l'activació neuronal (Gracely et al., 2004; Seminowicz i Davis, 2007).

Alteracions cognitives

Valoracions subjectives de pacients amb dolor i la recerca empírica han demostrat que el dolor crònic està associat amb dèficits cognitius en diversos dominis de funcionament, incloent l'atenció, la concentració, la memòria de treball a curt termini i funcions executives (Moriarty et al., 2011; Berryman et al., 2013; Moriarty i Finn, 2014). S'ha demostrat que els pacients amb dolor crònic es caracteritzen per un patró de processament selectiu d'informació relacionada amb dolor i a més, es troba evidenciat per latències primerenques dels potencials evocats (Montoya et al., 2005b, Flor et al., 1997, Larbig et al., 1996).

Aquests mateixos factors cognitius s'han vist relacionats amb l'amplifacació i cronificació del dolor (Tracey i Mantyh, 2007, Apkarian et al., 2005, Wiech et al., 2008). Posteriorment, s'ha pogut demostrar que segons la interpretació d'un estímul (factor

cognitiu) el subjecte és capaç de modificar la pròpia experiència dolorosa, ja sigui incrementant o disminuint la percepció del dolor (Atlas et al., 2010). El dolor augmenta al dirigir l'atenció cap a l'estímul dolorós, mentre que disminueix quan es distreu l'atenció (Wiech et al., 2008).

Alteracions afectives

L'adquisició d'una LME suposa un distrès emocional reactiu a les alteracions percebudes, canvis físics, cognitius, familiars i socials, així com les pròpies limitacions físiques adquirides o la interferència del dolor en la qualitat de vida.

Des d'una perspectiva psicobioquímica, l'associació entre l'estrès (ansietat i depressió) i el dolor presenta tres possibles explicacions: i) el dolor com a causa de l'estat anímic alterat; ii) l'estat d'ànim està implicat en la generació del dolor; i iii) l'estat d'ànim i el dolor són deguts a la disfunció d'altres processos centrals comuns. Les regions cerebrals involucrades amb el processament del dolor i l'alteració emocional són el nucli *acumbens*, l'escorça prefrontal medial i la substància gris periaqueductal (Descalzi et al., 2017).

L'ansietat s'ha detectat en més del 45% de lesionats medul·lars referint excessives preocupacions, por o pànic (Mitchell, Burns i Dorstyn, 2008), contribuint a desenvolupar un alt risc d'ansietat generalitzada (Craig, Tran i Middleton, 2009). De manera més específica en LM traumàtiques, Le i Dorstyn (2016) han indicat una prevalença d'ansietat entre un 15-32%.

La disminució de la simptomatologia ansiosa pot estar relacionada amb les característiques clíniques de la LM (Agar, Kennedy i King, 2006; Chung et al., 2006), les preocupacions i por a possibles complicacions secundàries com la disreflèxia o el dolor (Kennedy i Duff, 2001) o les característiques psicopatològiques del pacient prèvies a la lesió (Tuszynski et al., 2007).

S'ha constatat que el concepte de resiliència és clau per l'individu amb LM i dolor per tal de potenciar la presa de decisions mitjançant una actitud proactiva durant la neurorehabilitació (Kornhaber et al., 2018). Altres autors han estudiat la importància de les estratègies cognitives d'afrontament, juntament amb el concepte de resiliència i el suport familiar, descrivint una relació positiva entre ells (Geard et al., 2018).

Gruener et al. (2017) determina diferències significatives entre individus amb una LM, dolor crònic i distrès psicològic (ansietat, depressió i estrès post-lesió) associant la presència de dolor crònic amb dimensions afectives alterades.

En relació la **depressió**, Craig, Tran i Middleton (2009) van determinar el 30% de risc a desenvolupar depressió durant la fase de rehabilitació després de la LM. Posteriorment a aquesta etapa, es troba un 27% de risc en el període de reinserció en la vida comunitària. En la revisió de Williams i Murray (2015) es presenta una prevalença estimada d'un 18.7-26.3% en LM traumàtiques.

Arango-Lasprilla et al. (2011) després d'estudiar la prevalença de depressió durant els primers 5 anys de la lesió, conclou que existeixen factors predictors de desenvolupament i manteniment de la depressió, incloent característiques demogràfiques, característiques clíniques pròpies de la lesió i factors externs de la rehabilitació.

Estudis més recents han determinat diferències significatives en la prevalença de desenvolupar depressió, en major incidència en LM no traumàtiques (21.1%). Com a factors de risc s'ha determinat el sexe femení, el dolor crònic i altres dificultats psicosocials (Saurí et al., 2017).

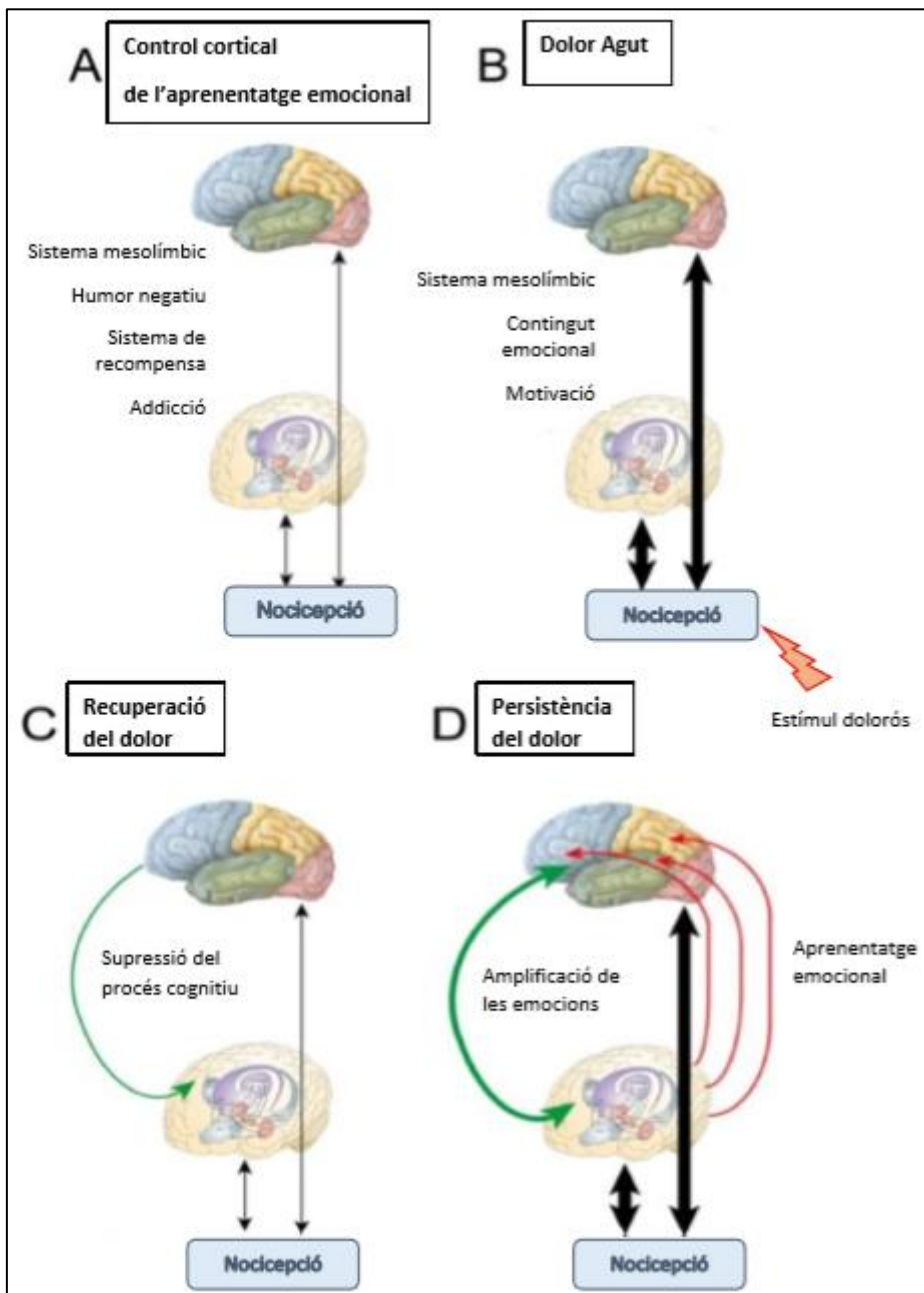


Figura 3. El dolor crònic depèn de les propietats corticolímbiques que interactuen amb els estímuls nociceptius (Traduït de: Vachon-Presseau, E., Centeno, M.V., Ren, W., Berger, S.E., Tétrault, P., Ghantous, M., et al. (2016).

Nota: A) En subjectes sans, les senyals aferents del sistema perifèric són constantment traduïdes pel sistema mesolímbic i l'escorça, i rarament són transformades en senyals d'alerta perquè els símptomes nociceptius inconscientment evoquen un aprenentatge i alteració del comportament; B) Després d'una lesió que provoca una allau de canvis nociceptius aberrants, les propietats del circuit corticolímbic determinen els resultats a llarg termini; C) Els circuits corticolímbics reverberants poden, a través de les diferències interindividuals en habilitats cognitives o propietats de la xarxa anatòmica/funcional, suprimir l'activitat límbica i facilitar la recuperació del patiment amb dolor i disminuir la severitat dels símptomes juntament amb la regeneració del teixit; D) Alternativament, una resposta de valoració emocional elevada, motivada per predisposicions de les propietats anatòmiques / funcionals corticolímbiques, conduiria a la reorganització de la circuits de presa de decisions, que proporcionen un senyal d'aprenentatge i, al mateix temps, solidifiquen un perfil de dolor crònic cortical. La dinàmica dels bucles reverberants corticolímbics depenen tant de la cirurgia cerebral límbica preexistent com de la reorganització després de l'esdeveniment d'incitació i aquestes interaccions determinaran la probabilitat de recuperar-se o cronificar-se.

1.2.8. Tractament del dolor neuropàtic

Durant la última dècada han augmentat de manera significativa la quantitat d'assajos clínics cercant l'efectivitat de tractaments farmacològics o alternatius pel maneig del dolor. Tot i així, la gestió del DN se centra en el tractament dels símptomes ja que la causa originària del dolor rarament pot ser tractada. Els pacients amb DN no responen davant d'analgèsics comuns i l'enfoc terapèutic escollit anirà més enllà de teràpies conservadores, abans d'iniciar fàrmacs més elaborats o tècniques de neuromodulació (Colloca et al., 2017).

Intervenció farmacològica

S'han proposat nombroses recomanacions terapèutiques durant la última dècada amb varietat de fàrmacs estudiats pel maneig adequat del DN (Dworkin et al., 2007; Tan et al., 2010; Attal et al., 2010; Moulin et al., 2014). Tot i així, alguns dels fàrmacs més estudiats aconseguixen reduir aproximadament el 50% del dolor en un terç de pacients (Yeziarski et al., 1996; Finnerup et al., 2002; Siddall et al., 2006) i poden desenvolupar efectes adversos que limiten la seva utilitat clínica (Finnerup et al., 2015).

Com cita Colloca et al., (2017) seguint la base d'una revisió sistemàtica i metaanàlisi realitzat de tots els estudis de fàrmacs reportats des de 1966, es considera la pregabalina (un anàleg de la GABA), la gabapentina (un inhibidor de GABA), la duloxetina (un inhibidor de la recaptació de serotonina-noradrenalina) i diversos antidepressius tricíclics (amitriptilina) com a fàrmacs altament recomanats, convertint-se en tractaments de primera línia per al dolor neuropàtic perifèric i central.

Les altes concentracions en capsaïcina, els pegats de lidocaïna i el tramadol (un opioide amb efectes d'inhibició de la recaptació de la serotonina i la noradrenalina) presenten proves febles en suport del seu ús i es recomana només com a tractament de segona

línia per al dolor neuropàtic perifèric. Els opioides forts (l'oxicodona o la morfina) i la toxina botulínica A (administrats per especialistes mèdics) obtenen baixes recomanacions per al seu ús com a tractaments de tercera línia (*Taula 6*).

Per altra banda, hi ha tractament emergents dirigits a estudiar els mecanismes d'acció implicats en el DN. Aquests inclouen estudis específics per bloquejar els canals de sodi (Rice et al., 2014; Emery et al., 2016) en la neuràlgia postherpètica i altres assajos en fase inicial amb cèl·lules mare (Braz et al., 2012; Chen et al., 2015).

Altres tractaments que proposen intervencions més invasives pels pacients són aquelles en les que tenen lloc procediments quirúrgics per 'bloquejar' nervis, l'estimulació de la medulla espinal o del nervi perifèric o bé introduir fàrmacs que es van dispensant de forma gradual per modular o reduir el DN (Cruccu et al., 2007; Dworkin et al., 2013). Tot i que en algunes d'aquestes intervencions s'han associat complicacions o empitjorament del dolor (Eldabe, Buchser i Duarte, 2016).

En relació la farmacoteràpia i les tècniques d'estimulació cerebral s'ha detectat que la carbamazepina, el dextrometorfà i el bloqueig del canal de calci de la flunarizina disminueixen els efectes de la tDCS anodal en l'excitabilitat cortical motora (Nitsche et al., 2003a). Al contrari, l'agonista NMDA parcial D-cicloserina pot prolongar els efectes de la tDCS anodal en l'excitabilitat cortical (Nitsche et al., 2004). Aquests resultats obren la possibilitat de modular farmacològicament els efectes de tDCS i actuar sobre el potencial de resposta i variabilitat del tractament.

Taula 6. *Farmacologia utilitzada pel maneig del DN* (Colloca et al., 2017).

FÀRMACS	EFFECTES ADVERSOS
Antidepressius tricíclics	
Nortriptilina	- Somnolència
Desipramina	- Efectes anticolinèrgics
Amitriptilina	- Augment de pes
Clomipramina	
Imipramina	
Inhibidors de recaptació de Serotonina-Noradrenalina	
Duloxetina	- Nàusees, dolor abdominal, diarrees.
Venlafaxina	- Hipertensió a altes dosis.
Canals de calci $\alpha_2\delta$	
Gabapentina	- Sedació, marejos
Pregabalina	- Augment de pes
Lidocaïna tòpica	
Lidocaïna 5%	- Erupció cutània, pruïja
Pegats capsaïcina 8%	- Picors, eritemes, dolor, hipertensió alta
Opioides	
Tramadol	- Nàusees, vòmits, diarrees, somnolència.
Morfina	
Oxicodona	
Neurotoxina	
Toxina botulínica A	- Dolor local durant la punxada.

Intervencions no farmacològiques

Al mateix temps, estudis de tractaments no farmacològics també han anat en augment durant els últims anys. Destaquen els assajos clínics en tècniques de neuromodulació i neuroestimulació amb l'EMT (Moore, Lempka i Machado, 2014; Lefaucher, 2016) i la tDCS (Fregni et al., 2006; Lefaucher, 2016). Aquesta última tècnica, la tDCS, també ha estat estudiada en combinació de tècniques d'il·lusió visual (Moseley, 2007; Soler et al., 2010) reportant milloria i reducció clínicament significativa del dolor.

També s'han estudiat grups específics amb l'acupuntura (Norrbrink i Lundeberg, 2011), la hipnosi (Jensen et al., 2009) i teràpia física, reportant aquesta última gran satisfacció i percepció de milloria després del tractament neurorehabilitador amb professionals especialitzats (Widerström-Noga, Felipe-Cuervo i Yeziarski, 2001; Perry, Nicholas i Middleton, 2010).

Intervencions psicològiques

Les intervencions psicològiques estan dissenyades per promoure el canvi en la percepció del dolor, identificant i modificant cognicions mal adaptatives o creences irracionals, potenciar estratègies d'afrontament de cada individu per tal d'afrontar i conviure amb el dolor, reduint les conseqüències, efectes adversos de les limitacions (discapacitat física), controlar la possible alteració emocional (síntomatologia depressiva o ansiosa) associada al procés i afavorir la reinserció de l'individu a la societat.

S'han estudiat tractaments psicoterapèutics amb finalitats psico-educatives pel maneig del dolor per tal de potenciar estratègies cognitives i conductuals (Ehde i Jensen, 2004). Altres estudis també han mostrat com el tractament interdisciplinari podia reduir la simptomatologia ansiosa, millorar la QdV i la qualitat de son (Norrbrink, Kowalski i Lundeberg, 2006). Altres autors s'han centrat en la teràpia de compromís i acceptació (Vowles et al., 2014) amb la finalitat d'empoderar els pacients.

La teràpia cognitiva-conductual (TCC) és la que ha rebut més atenció en els últims anys. La revisió del *Cochrane* sobre intervencions psicològiques en dolor crònic (Williams, Eccleston i Morley, 2012) va analitzar dades de 35 assajos realitzats, destacant els efectes lleus i moderats d'aplicar la psicoeducació, tècniques de respiració i relaxació i tractament psicològic habitual.

Altres autors han demostrat com la TCC augmenta l'activació neuronal provocada pel dolor en l'escorça prefrontal dorsolateral i ventrolateral, és a dir, en regions implicades en la modul·lació del dolor (Jensen et al., 2012). Posteriorment, s'ha pogut corroborar com després de l'aplicació d'un programa cognitiu-conductual existeix una percepció de reducció en la intensitat del dolor, menor ansietat i major participació en activitats socials (Heutink et al., 2014). Tot i així es continua constatant la manca d'evidències, consistència interna i seguretat de les intervencions psicològiques pel DN (Eccleston, Hearn, Williams, 2015).

1.3. TÈCNiques DE NEUROMODULACIÓ I NEUROESTIMULACIÓ

Durant la última dècada, l'interès de la neurociència i neurofisiologia aplicada ha estat focalitzat en els tractaments d'estimulació cerebral, de manera invasiva o no invasiva, per tal de cercar la màxima eficàcia reduint la simptomatologia i la interferència dels trastorns afectius, com la depressió major o el trastorn bipolar (Richieri et al., 2010), els trastorns per abús de substàncies (Salling i Martínez, 2016), la malaltia de Parkinson (Moro i Lang, 2006) o el dolor crònic (Coffrey, 2001) davant la resistència farmacològica, efectes adversos i cronicitat.

L'objectiu de les tècniques d'estimulació és modular l'activitat cerebral en àrees específiques del cervell, provocant canvis plàstics directes al nivell d'excitabilitat cortical o inhibint l'activitat neuronal. Intentar millorar l'adaptació dels patrons d'activitat, reduir els canvis maladaptatius i restaurar l'equilibri en les xarxes neuronals alterades pot contribuir a beneficis clínics significatius, minimitzant efectes secundaris i augmentant la funcionalitat de l'individu (Fregni i Pascual-Leone, 2007).

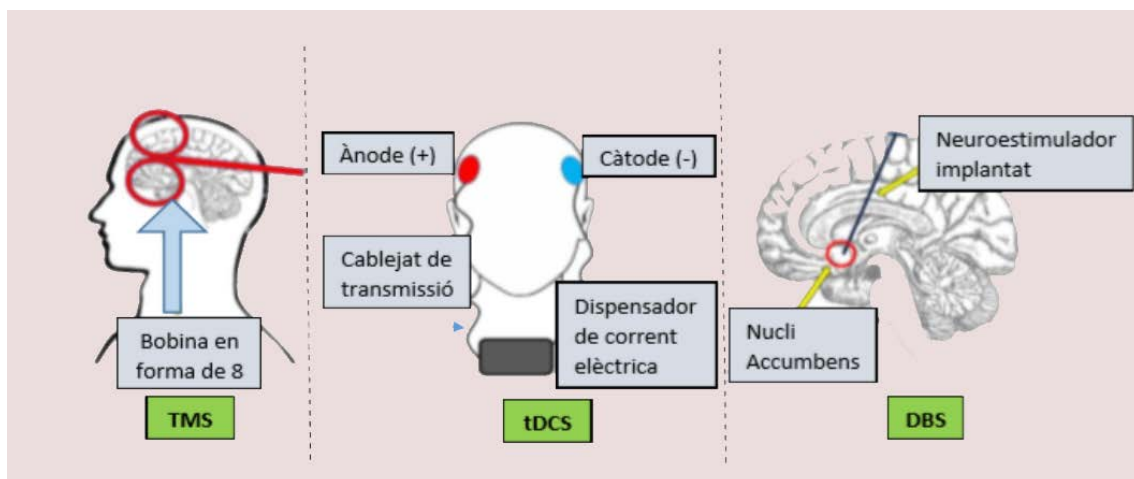


Figura 4. Tècniques d'estimulació cerebral més utilitzades (Coles, Kozack i George, 2018).
NOTA: Abreviacions: TMS: Estimulació Magnètica Transcranial; tDCS, estimulació transcranial per corrent directe; DBS, estimulació cerebral profunda.

1.3.1. Estimulació cerebral invasiva

L'**estimulació cerebral profunda** (DBS, *Deep Brain Stimulation*) consisteix en un procediment quirúrgic on s'implanta un electrode mitjançant una tècnica estereo-tàxica i tècniques de neuroimatge, com la ressonància magnètica (RM) o la tomografia axial computeritzada (TAC), per tal de localitzar específicament el punt diana.

Als Estats Units, *the Food and Drug Administration* (FDA) ha aprovat la DBS pel tractament del Parkinson, els tremolors essencials, la distonia i el trastorn obsessiu-compulsiu (TOC). A Europa, la Comissió Europea (CE) ha validat els mateixos usos

terapèutics, afegint també el tractament de l'epilèpsia refractària en adults (Tröster, 2018).

Des de 1990, la recerca empírica s'ha centrat en la DBS i el dolor crònic. S'ha induït la neuroplasticitat mitjançant neuroestimulació a nuclis talàmics i substància gris (SGP i periventricular) evidenciant certes millories en pacients que patien dolor post-ictus, dolor neuropàtic i dolor fantasma. Segons Coffrey, (2001) tant sols un 14% de la mostra va respondre, obtenint una percepció de milloria menor del 50% en la reducció del dolor.

Una altra tècnica invasiva utilitzada ha estat l'**estimulació de l'escorça motora** (MCS, *Motor Cortex Stimulation*) a través de tractament epidural al còrtex motor, específicament per síndromes de dolor central i perifèric (Tsubokawa et al., 1985, 1991, 1993). El primer estudi sobre l'eficàcia terapèutica de la tècnica per modular el DN en pacients amb una LM va ser publicat per Nguyen et al. (1997). Tanmateix, es van considerar efectes negatius adversos relacionats amb el procés quirúrgic (craniotomia, hematoma epidural, sagnat subdural, aparició de la sensacions fantasmes, entre d'altres) (Canavero et al., 1999).

1.3.2. Estimulació cerebral no invasiva

La comunitat científica ha manifestat un gran interès en el potencial de les tècniques d'estimulació cerebral no invasiva (ECNI) per tal d'investigar la neuroplasticitat humana i la capacitat d'induir canvis plàstics clínicament rellevants.

Les ECNI poden millorar la recuperació motora després d'una lesió neurològica a través de la inducció de canvis plàstics (Liew et al., 2014) així com modular la capacitat d'aprenentatge i memòria (Sandrini i Cohen, 2013). Aquestes lesions neurològiques, com els accidents cerebrovasculars o lesions a la medulla espinal, poden provocar alts nivells de dependència i discapacitat, cronificant les seqüeles i dificultant el procés d'adaptació.

Tot i així, en l'actualitat, la utilitat de les tècniques ECNI es veu limitada i condicionada per l'elevada variabilitat de resposta, ja sigui pels diferents mecanismes fisiopatològics implicats en la plasticitat (Nardone et al., 2013), les localitzacions difuses d'estimulació, els diferents nivells individuals d'excitabilitat o la complexitat de la xarxa neuronal (Hordache et al., 2017).

A continuació es presenten les dues tècniques no invasives amb major repercussió clínica en el tractament del dolor.

1.3.2.1. L'estimulació magnètica transcraneal (EMT)

L'estimulació magnètica transcraneal (EMT) és una tècnica neurofisiològica que aplica una neuroestimulació no invasiva al cervell utilitzada en la pràctica clínica i recerca aplicada. També s'utilitza com a complement d'altres mètodes neurocientífics en l'estudi

de les vies motores centrals, l'estudi de l'excitabilitat cortical i el mapeig de funcions cerebrals corticals (Pascual-Leone i Tormos, 2008).

Principis d'acció i mecanismes implicats

Els inicis de la tècnica van ser establerts al 1831 pel físic anglès Michael Faraday (1791-1867) a partir dels principis d'inducció electromagnètica. Va observar que un puls de corrent elèctric a través d'un filferro podia generar un camp magnètic. La freqüència de canvi d'aquest camp magnètic determina la inducció d'una corrent secundària en qualsevol conductor pròxim.

Posteriorment, Barker et al. (1985) va aconseguir desenvolupar el primer estimulador capaç de despolaritzar neurones de l'escorça cerebral i evocar moviments contra laterals al activar vies corticoespinals.

La corrent elèctrica es mou a través d'una bobina de fil de coure encapsulada en una carcassa de plàstic, situat a sobre del cap del pacient. En el moment que un puls de corrent passa a través de la bobina d'estimulació es genera un camp magnètic que traspasa el cuir cabellut, el crani, les meninges i el líquid cefaloraquidi, sent capaç d'induir canvis despolaritzant axons superficials i activar xarxes neuronals de l'escorça.

L'efecte d'acció generat en el cervell depèn de molts paràmetres físics i biològics, com ara el tipus i orientació de la bobina, la distància entre la bobina i el cervell, la forma d'ona del puls magnètic, la intensitat, la freqüència, el paradigma d'estimulació i les característiques intrínseques de les xarxes neuronals (Lefaucher et al., 2014).

La corrent necessària per generar un camp magnètic d'intensitat suficient per estimular l'escorça cerebral és d'aproximadament 7-10kA. Aquesta corrent és aplicada en un puls molt breu (aproximadament 1ms) a través de la bobina. Els pulsos poden ser monofàsics o polifàsics.

Les bobines d'estimulació poden ser de diferent forma i mides, tot i que les més utilitzades són la bobina circular i la bobina en forma de 8. Així, el camp elèctric generat, i per tant la precisió i penetració de l'estímul, depèn de la geometria de la bobina. S'ha de considerar també que la geometria no és l'únic aspecte condicionant a l'hora d'induir el camp elèctric, sinó també el tipus, l'orientació i el nivell d'activitat neuronal subjacent (Walsh i Pascual-Leone, 2003).

La variació en el temps és alta perquè ve determinada per la magnitud del camp magnètic i de la corrent secundària induïda, fent que aquesta última interactuï amb teixit de resistència i conductivitat diferents (cuir cabellut i crani, crani i líquid cefaloraquidi, líquid cefaloraquidi i cervell) (Wagner et al., 2004).

És per aquest motiu que estudis de modelatge i simulació dels efectes d'EMT en relació la precisió de la tècnica indiquen l'existència de factors d'interacció entre l'estimulació i les propietats dels subjectes. La presència de lesions focals o difuses amb estimulació d'alta freqüència (Picarelli et al., 2010), atròfia cerebral o la quantitat de líquid existent

poden alterar el camp magnètic induït i, per tant, els efectes de l'EMT (Wagner, Valero-Cabré i Pascual-Leone, 2007) obtenint com a conseqüència una variabilitat en la resposta.

Paradigmes d'estimulació

L'EMT pot aplicar-se a partir de **pulsos simples**, aplicant un estímul cada tres o més segons; com un parell d'estímuls separats per un interval de mil·lèsimes de segons o com un tren d'estímuls de freqüència variable aplicats sobre la mateixa àrea cerebral durant varis minuts. S'ha utilitzat per explorar vies motores centrals i l'excitabilitat cortical.

L'EMT de **pulsos aparellats** pot aplicar-se amb els dos estímuls iguals o de diferent intensitat aplicats a través de la bobina sobre la mateixa àrea del cervell. Normalment s'ha utilitzat per l'estudi de circuits d'inhibició o excitació cortico-corticals (Kujirai et al., 1993). De manera alternativa, els pulsos aparellats es poden aplicar utilitzant dues bobines, de manera que cadascuna d'elles proporcioni estímuls en zones diferents del cervell (Pascual-Leone i Walsh, 2001; Sack et al., 2005).

En canvi, l'EMT **repetitiva** s'utilitza per induir canvis en l'activitat cerebral amb l'objectiu de mantenir els beneficis més enllà del període d'estimulació. Aquesta aplicació terapèutica permet modular canvis voluntàriament i normalitzar alteracions o seqüeles (Tormos i Pascual-Leone, 2008).

Es parla del terme EMTr **lenta** (o de baixa freqüència: 1Hz) quan els estímuls són cada segon o menys amb l'objectiu de disminuir l'excitabilitat corticoespinal. Per contra, l'EMT **ràpida** utilitzarà freqüències més altes (5, 10 o 20Hz) aplicant estímuls per sobre de 20 vegades per segons, induint un augment de l'excitabilitat cortical (Berardelli et al., 1998). La diferència entre ambdues freqüències és l'efecte modulador sobre l'excitabilitat cortical (Pascual-Leone et al., 1994; Maeda et al., 2000).

Aplicacions clíniques

Les aplicacions terapèutiques de l'EMT s'han centrat en diferents àmbits: els trastorns afectius com la depressió major resistent als fàrmacs (O'Reardon et al., 2007b) i el trastorn d'estrès post-traumàtic (Isserles et al., 2013); el trastorn obsessiu-compulsiu (Berlim et al., 2013b); els símptomes negatius i al·lucinacions auditives de l'Esquizofrènia (Slotema et al., 2012a; Prikryl et al., 2013); els trastorns de moviment com el Parkinson (Maruo et al., 2013) i la distonia (Kimberley et al., 2013); l'epilèpsia (Sun et al., 2012); l'afàsia motora després d'un ictus (Khedr et al., 2014) i el dolor del SDRG (Picarelli et al., 2010) o el dolor neuropàtic d'origen central (Lefaucher et al., 2006, 2008, 2011; Hosomi et al., 2013).

De manera més específica, la revisió de la literatura en relació la cronicitat del dolor, la presència de dolor neuropàtic i la resistència farmacològica ha fet que la recerca

aplicada en EMT i dolor hagi estat d'interès, creant protocols específics d'actuació. Els estudis fins al moment han constatat que l'escorça motora primària (M1) contralateral al dolor és el punt escollit per realitzar l'estimulació (Lefaucher et al., 2014), tot i que altres estudis van intentar validar l'eficàcia de la tècnica en altres àrees corticals com l'escorça prefrontal (Brighina et al., 2011) o l'àrea dorsolateral posterior (Fierro et al., 2010).

En la guia terapèutica d'ús de l'EMT de Lefaucher et al. (2014) conclou, després d'analitzar 688 pacients, que el punt d'estimulació més utilitzat en el tractament del dolor crònic és l'escorça precentral motora de l'hemisferi contralateral al dolor. Les freqüències aplicades varien entre el 5-20Hz.

Un total de 511 pacients amb dolor neuropàtic crònic havien presentat reducció significativa del dolor, mentre que els 138 pacients restants no van presentar cap efecte analgèsic significatiu després del tractament. La resta de subjectes van presentar efectes negatius.

En relació el maneig del DN després d'una LM l'àrea M1 és la més utilitzada (Defrin et al., 2007; Tazoe i Pérez, 2015) però no està clar que sigui l'únic objectiu cortical. Fins a la data, no s'ha trobat cap estudi que hagi estudiat en profunditat els efectes produïts en altres punts corticals com les àrees parietals, àrea frontal, l'àrea motriu suplementària o l'escorça somatosensorial primària i secundària (Nardone et al., 2017).

Les conclusions generals de diferents revisions i metanàlisis realitzats constaten variabilitat de resposta ja que es presenta absència d'eficàcia (disminució del 4% de mitjana i menys del 30% de resposta en només el 5% de pacients), eficàcia significativa >30% en el 46-62% dels pacients) i també un alleugeriment significatiu >50% en el 29% dels pacients (Cruccu et al., 2007, Leo i Latif, 2007, Lefaucher et al., 2008, Leung et al., 2009, O'Connell et al., 2010, O'Connell et al., 2011).

Tot i així encara no s'han determinat els paràmetres d'estimulació òptims (mètode d'orientació, freqüència d'estimulació, nombre de polsos per sessió i planificació de les sessions). Continua existint variabilitat de resposta dins la població amb DN i la presència d'efectes secundaris tals com mal de cap (de Andrade et al., 2011), fosfens visuals, risc lleu de crisis d'epilèpsia i lesions focals cerebrals (Picarelli et al., 2010) poden dificultar el tractament.

1.3.2.2. L'estimulació transcraneal per corrent directe (tDCS)

Al 1960, els investigadors van iniciar la recerca amb l'ús dèbil de corrent elèctrica en models animals, provocant respostes neuronals evocades i efectes controlables en activitats espontànies (Bindman et al., 1964; Purpura i McMurtry, 1965).

Els primers estudis amb humans, pioners en la modulació de l'activitat cortical, van introduir el terme d'**estimulació transcraneal per corrent directe** (tDCS, *transcranial Direct Current Stimulation*) (Nitsche i Paulus, 2000, 2001). A partir d'aquest inici on s'objectivaren canvis plàstics per tal de revertir o minimitzar dèficits, es va considerar

una tècnica prometedora dins del context de la neurorehabilitació. S'ha utilitzat en gran varietat de símptomes dolorosos com la fibromiàlgia (Riberto et al., 2011), el dolor post-ictus (Khedr et al., 2013), dolor neuropàtic post-LM (Soler et al., 2010) i el SDRC, mostrant reducció del dolor després d'haver realitzat l'estimulació (Fregni et al., 2007).

Principis d'acció i mecanismes implicats

La tDCS es considera una intervenció neuromoduladora ja que no provoca potencials d'acció perquè el camp elèctric estàtic (la corrent directe proporcionada) no despolaritza la membrana neuronal. Actua induint modificacions en la polaritat de la membrana en repòs, alterant la seva excitabilitat (despolaritzant o hiperpolaritzant-la), depenent de l'orientació del camp elèctric, densitat i potència de la corrent, posició, mida i polaritat dels elèctrodes (Purpura i McMurtry, 1965).

El seu ús terapèutic radica en l'aplicació d'una corrent elèctrica de baixa amplitud sobre del cuir cabellut del pacient mitjançant dos elèctrodes no metàl·lics (entre 25-35cm²) recoberts d'esponges mullades per líquid fisiològic (Nitsche i Paulus, 2000; Iyer et al., 2005). L'ànode és l'elèctrode de carrega positiva, mentre que el càtode és el de càrrega negativa.

D'aquesta manera, amb els dos elèctrodes col·locats sobre el cuir cabellut, amb l'ànode a l'escorça motora primària (M1) i el càtode sobre la zona contralateral supra-orbital, es produeix un circuit elèctric seguint la direcció anterior-posterior; mentre que si es col·loquessin del revés es reduiria l'excitabilitat. És per aquest motiu que l'estimulació anòdica augmenta l'excitabilitat de l'escorça subjacent, mentre que la tDCS catòdica, la disminueix (Priori et al., 1998; Nitsche i Paulus, 2000).

L'activitat basal de les xarxes neuronals i les entrades de les vies aferents als camps d'estimulació també tenen una rellevància considerable en el procés d'estimulació, ja que la plasticitat induïda per la tDCS pot diferir entre un subjecte passiu i relaxat o en un subjecte que realitza tasques cognitives o motores (Antal et al., 2007).

La intensitat de la corrent elèctrica més utilitzada és la de 2mA. S'ha estudiat també la possibilitat d'incrementar la intensitat per tal de potenciar els efectes de l'estimulació, però no s'ha establert una relació directe ja que l'augment de la densitat elèctrica pot modificar l'excitabilitat de les neurones corticals no afectades (Creutzfeldt et al., 1962).

Una altra consideració a tenir en compte per entendre els efectes de la tDCS és que gairebé tots els teixits i cèl·lules són sensibles i perceben el camp elèctric adquirit, per tant, l'estimulació pot provocar canvis en els teixits no neuronals del cervell, incloent-hi les cèl·lules endotelials, els limfòcits o les cèl·lules gials (Ruuhonen i Karhu , 2012). Aquests efectes no s'han estudiat en profunditat i podrien alterar l'acció terapèutica de la tDCS.

En relació el temps d'estimulació, pocs segons són suficients per induir canvis en l'excitabilitat, finalitzant el seu efecte quan s'acaba el període d'estimulació (Priori et al.,

1998; Nitsche y Paulus, 2000). Una estimulació més llarga (15-20 minuts) permet mantenir els canvis durant aproximadament una hora (Priori, 2003) però solen desaparèixer els efectes als 10 dies (Been, Ngo i Miller, 2007). Si l'objectiu és realitzar una estimulació repetida per tal d'allargar, mantenir i estabilitzar resultats, es recomana estimular als subjectes una vegada al dia (Fregni et al., 2006).

El número de sessions terapèutiques d'estimulació és a partir d'una a diferents sessions en dies consecutius o bé alterns (Luedtke et al., 2013) per tal d'incrementar els efectes conductuals de la tDCS.

No es considera una tècnica d'alt cost, és de fàcil aplicació i no produeix dolor, amb mínims efectes secundaris tals com una possible irritació del cuir cabellut, lleu picor a la pell localitzada sota l'elèctrode, possibles breus fosfens visuals o presència d'un lleu mal de cap al finalitzar l'estimulació (Woods et al., 2016). S'ha pogut corroborar, a la revisió realitzada per Bikson et al. (2017), en més de 33.000 sessions de tDCS, i més de 1000 subjectes, sense detectar evidències de lesions irreversibles produïdes pels protocols convencionals de tDCS dins d'una àmplia gamma de paràmetres d'estimulació (≤ 40 min, ≤ 4 mA, ≤ 7.2 C).

Els efectes de la tDCS depenen de relacions espacials complexes entre els punts concrets d'estimulació, les àrees de projecció, les estructures envoltants en estat de repòs, les alteracions patològiques dels sistemes de transmissió i la medicació presa pels pacients (Brunoni et al., 2013a). Un estudi recent indica com la tDCS neuromodula específicament les àrees cerebrals compreses entre els elèctrodes. És per aquest motiu que es suggereix contemplar la direcció de la corrent elèctrica com a determinant en el procés de modificació i modul·lació de l'escorça cortical (Rawji et al., 2018).

Aquests factors podrien explicar la variabilitat dels resultats dels assaigs en tDCS. L'aplicació terapèutica personalitzada de les tècniques ECNI i l'ús de tècniques de neuroimatge s'haurien de contemplar en un futur no llunyà a l'hora de dissenyar protocols d'estimulació per tal de minimitzar la variabilitat interindividual dels canvis d'excitabilitat cortical en resposta a l'estimulació cortical amb tDCS (López-Alonso et al., 2014, 2015).

Aplicacions clíniques

Seguint els criteris establerts per la Federació Europea de Societats Neurològiques, s'ha establert una classificació per tal de valorar les evidències en la literatura científica publicada fins al moment. Es proposa una classificació (I a IV) segons el valor decreixent d'evidències.

- I. Classe I: assaig clínic controlat amb placebo, aleatoritzat, estudis prospectius amb avaluació de resultats definits amb població representativa ($n \geq 25$ subjectes en tractament actiu).
- II. Classe II: assaig aleatoritzat i controlat amb placebo, definit amb mostra menor ($n \geq 10$, però < 25).

- III. Classe III: altres assaigs controlats amb menys de 10 pacients, amb limitacions metodològiques en el disseny experimental, absència de grup control o objectius de l'estudi.
- IV. Classe IV: estudis sense control, estudis de cas únic.

A més de considerar també el seu nivell d'eficàcia valorant el protocol aplicat, distingint tres nivells d'evidència (A-B-C). A continuació es presenta una taula resum (*Taula 7*) on consten els estudis amb major eficàcia terapèutica que relaciona l'aplicació de la tDCS i la reducció del dolor.

La guia terapèutica d'ús de la tDCS de Lefaucher et al. (2017) conclou que el punt d'estimulació més utilitzat en el tractament del dolor crònic és l'escorça motora primària (M1).

M1 es defineix per la ubicació que ocupen els elèctrodes C3-C4 en el sistema internacional 10/20 d'electroencefalografia (EEG). S'aplica l'estimulació anodal a M1 de l'hemisferi contralateral al dolor (en el cas de dolor focal o dolor lateralitzat) o bé a l'hemisferi dominant (esquerre) en el cas de dolor més difús. Per altra banda, el càtode serà col·locat a la regió supra-orbital contra lateral (DaSilva et al., 2011).

S'ha suggerit que l'estimulació anodal a M1 pot reduir el dolor mitjançant l'activació de diferents circuits neuronals presents al gir precentral. Podria tractar-se de vies aferents o eferents implicades en el processament sensorial o cognitiu – emocional del dolor. Aquestes estructures es podrien localitzar al tàlem o a l'escorça dorsolateral prefrontal (DLPFC) (Lefaucher, 2006). També podria facilitar els controls inhibitoris propis de les vies descendents del dolor (Nguyen et al., 2011).

El protocol establert per a la majoria d'estudis, l'estimulació anodal a M1 s'ha distribuït a partir d'una intensitat de 2mA, amb elèctrodes d'una mida de 35cm². La duració de les sessions és de 20 minuts durant 5 dies consecutius, produint un efecte analgèsic mantingut durant 2-6 setmanes (Fregni et al., 2006; Valle et al., 2009; Antal et al., 2010; Kim et al., 2013).

	AUTORS	PACIENTS	PROTOCOL	ESTIMULACIÓ	INTENSITAT	DURACIÓ	SESSIONS	CLASSE
Dolor Neuropàtic i LM								
	Fregni et al. (2006a)	17 pacients amb LMT	11 actius 6 placebo	Ànode: M1(C3/C4) a l'hem. dominant o contralateral al dolor. Càtode: supraorbital contràri.	2mA	20 minuts	5 sessions (1 setmana, FU:16dies)	III
	Soler et al. (2010)	37 pacients amb LM	10 actius, 9 actius+IV, 9 placebo, 9 placebo+IV	Ànode: M1(C3/C4) a l'hem. dominant o contralateral al dolor. Càtode: supraorbital contràri.	2mA	20 minuts	10 sessions (2 setmanes, FU:2 mesos)	III
	Wrigley et al. (2013)	10 pacients LM ASIA A	Assaig clínic creuat	Ànode: M1(C3/C4) a l'hem.dominant. Càtode: supraorbital contràri.	2mA	20 minuts	5 sessions (1 setmana, FU:6 mesos)	II
	Yoon et al. (2014)	16 pacients amb LMT	10 actius 6 placebo	Ànode: M1 esquerra (C3). Càtode:supraorbital dret.	2mA	20 minuts	10 sessions (1 setmana, FU:1 dia).	III
Fibromiàlgia								
	Fregni et al. (2006e)	21 pacients	11 actius 10 placebo	Ànode: M1 esquerra (C3). Càtode: supraorbital dret.	2mA	20 minuts	5 sessions (1 setmana, FU:21 dies)	II
	Valle et al. (2009)	28 pacients	14 actius 14 placebo	Ànode: M1 esquerra (C3). Càtode: supraorbital dret.	2mA	20 minuts	10 sessions (2 setmanes, FU:60 dies)	II
	Riberto et al. (2011)	23 pacients	11 actius 12 placebo Rehabilitació	Ànode: M1 esquerra (C3). Càtode: supraorbital dret.	2mA	20 minuts	10 sessions (1sessió/Setmana)	II

Fagerlund et al. (2015)	48 pacients	24 actius 24 placebo		Ànode: M1 esquerra (C3). Càtode: supraorbital dret.	2mA	20 minuts	5 sessions (1 setmana, FU:1 setmana).	II
Foerster et al. (2015)	12 pacients	Assaig creuat	clínic	Ànode: M1 esquerra (C3). Càtode: supraorbital dreta.	2mA	20 minuts	5 sessions (1 setmana, FU: 1 setmana).	II
Jales Junior et al. (2015)	20 pacients	10 actius 10 placebo		Ànode: M1 esquerra (C3). Càtode: supraorbital dret.	1mA	20 minuts	10 sessions (10 setmanes: 1 sessió/Setmana)	II
Cummiford et al. (2016)	13 pacients	Assaig creuat	clínic	Ànode: M1 esquerra (C3). Càtode: supraorbital dret.	2mA	20 minuts	5 sessions (1 setmana).	III

Taula 7. *Protocols aplicats de tDCS en dolor (LM i Fibromiàlgia)*. Nota: Abreviacions: LMT: lesió medul·lar traumàtica; IV: il·lusió visual; M1: escorça motora primària; FU: *follow-up* (seguiment).

Variabilitat de resposta

Analitzant la interacció farmacològica s'ha detectat que la carbamazepina (antiepilèptic), el dextrometorfà i els bloquejadors dels canals de calci poden disminuir els efectes de la tDCS anodal durant l'excitabilitat cortical (Nitsche et al., 2003a). Per contra, un agonista parcial dels receptors NMD (fàrmac D-cycloserina o els inhibidors selectius de la recaptació de serotonina –ISRS-) pot allargar els efectes neuromoduladors (Nitsche et al., 2004).

A nivell de respostes positives o negatives davant l'estimulació realitzada s'ha considerat que un subjecte respon quan a partir de l'escala analògica visual (VAS) experimenta un alleugeriment del dolor en més d'un 30%-50% (Farrar et al., 2001; Klein et al., 2015). Els efectes analgèsics de la tDCS anodal s'han vist reflectits en diferents síndromes doloroses i assajos clínics, però és cert que no s'ha evidenciat l'eficàcia total del tractament.

La recerca a la pràctica clínica de la tDCS es veu obstaculitzada per la manca de consens sobre els paràmetres d'estimulació òptims, la variabilitat inter-individual significativa davant la resposta als tractaments i la validesa i fiabilitat de les dades intra-individuals (Chew, Ho i Loo, 2015).

Els efectes produïts per la tDCS són molt variables, amb aproximadament un 50% de respostes mínimes o absents després de l'aplicació del protocol. S'ha determinat inclús la variabilitat inter-individual comparant diferents paradigmes d'estimulació cerebral (López-Alonso et al., 2014). Tot i així, de manera més genèrica, es pot dir que existeixen variables intrínseques impossibles de modificar com l'edat, el gènere o factors genètics; mentre que també existeixen variables externes amb potencial de canvi com el punt clau d'estimulació o el nivell d'atenció del subjecte durant la sessió (Wiethoff, Hamada i Rothwell, 2014). Aquestes variables poden crear un efecte multifactorial davant la resposta a un mateix tractament.

Altres estudis han evidenciat que la variable del gènere masculí podia ser determinant a l'hora de percebre amb més dificultat l'estimulació a causa de la densitat de l'ós parietal frontal (Russell et al., 2013, 2014). Altres autors han atribuït la variabilitat de resposta a les diferències individuals anatòmiques (Kim et al., 2014) i als diferents paràmetres de corrent elèctrica (Horvath, Carte i Forte, 2014).

1.4. TÈCNiques D'IL·LUSIÓ VISUAL I REALITAT VIRTUAL

El desenvolupament constant de noves tecnologies aplicades a la ciència i a la recerca biomèdica ofereixen un potencial terapèutic significatiu dins l'àmbit de la neurorehabilitació.

Des dels inicis dels anys 90, Vilayanur S. Ramachandran va contribuir, dins l'estudi de la neurociència cognitiva, en el coneixement de síndromes neurològiques com el *membre fantasma*. A partir d'aquell moment, la plasticitat neuronal, la reorganització somatosensorial després d'una lesió adquirida i la proposta de tractaments específics per alleugerir el dolor van anar augmentant d'interès com a alternatives terapèutiques.

Els primers estudis van presentar el concepte de *mirror therapy* (Ramachandran i Rogers-Ramachandran, 1996; Ramachandran i Hirstein, 1998) on la utilització d'un mirall que reflectia la mà intacta dels amputats, eliminant visualment el monyó, podia revertir els canvis reorganitzatius dels pacients que percebien dolor en el membre fantasma, provocant sensacions sinestèsiques i propioceptives en el membre perdut, alleugerint el dolor paroxíctic.

Estudis posteriors van demostrar com el fenomen del dolor fantasma s'atribuïa a canvis plàstics mal adaptatius a l'escorça cortical i a l'àrea somatosensorial primària que provocaven alteracions sensitives i dolor (Cohen et al., 1991; Flor et al., 1995, 1998). Actualment, estudis més recents han pogut documentar els canvis i les alteracions produïdes en la representació de mapes sensorials i motors en humans amb dolor fantasma, SDRC i dolor després d'una LM, correlacionats amb la magnitud del dolor percebut (Flor, Nikolajsen i Jensen, 2006) (Figura 4).

Autors com Decety (1996) i Jeannerod (1995) van definir el concepte d'*imagineria motora* (IM) com aquell procés de simulació mental d'una determinada acció en absència de moviment. Amb els anys posteriors el concepte va anar evolucionant, i els estudis van proposar alternatives terapèutiques seguint el mateix disseny on les exposicions visuals eren un element clau per tal de reduir el dolor.

Giroux i Sirigu (2003) enregistraren imatges del cos en moviment exposant-les als subjectes que tenien una extremitat paralitzada. Moseley (2006) va reforçar el concepte d'IM on evidenciava la relació entre els canvis corticals que es produïen quan un subjecte era capaç d'imaginar un moviment i la reducció de les sensacions doloroses; mentre que Maclver et al. (2008) va introduir les tècniques de neuroimatge per tal de relacionar-les amb les zones corticals afectades pel dolor.

Aquesta evolució de coneixement, en relació al feedback visual necessari pel pacient amb dolor per tal de revertir les sensacions doloroses en sensacions menys molestes, va provocar un augment de tècniques alternatives cada vegada més innovadores.

L'evidència científica ha mostrat com l'IM induïx efectes similars a l'execució real del moviment, fet que comparteixen part dels mecanismes subjacents a la preparació i

execució motora (Bisio et al., 2014; Piedimonte et al., 2014). Estudis que han implicat tècniques neurofisiològiques han descrit també com els moviments imaginats comparteixen parcialment les xarxes corticals i subcorticals dels moviments reals (Guillot et al., 2012; Munzert, Lorey i Zentgraf, 2009a).

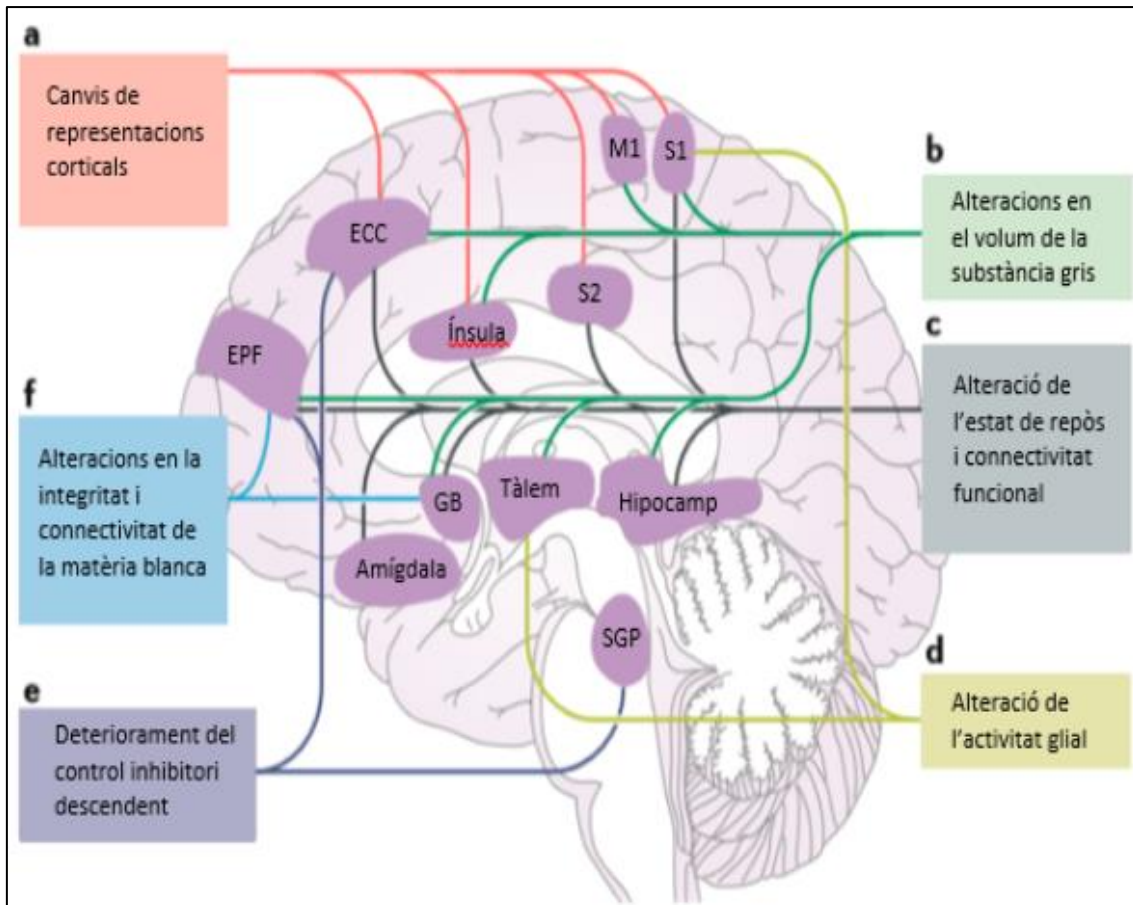


Figura 4. Canvis estructurals i funcionals al cervell humà en condicions de dolor crònic (Traduït de: Kuner i Flor, 2017). NOTA: Abreviacions: ECA, escorça cingulada anterior; GB, glia basal; M1, escorça motora primària; SGP, substància gris periaqueductal; EPF, escorça prefrontal; S1, escorça somatosensorial primària; S2, escorça somatosensorial secundària. a) Àrees cerebrals sotmeses a la reorganització funcional; b) Regions amb substància gris alterada; c) Alteració de l'estat de repòs i connectivitat funcional provocada pel dolor; d) Activació de la glia del cervell; e) Canvis en l'activitat de les vies inhibitoris descendents; f) Canvis en la integritat de la matèria blanca i la connectivitat estructural.

1.4.1. Recerca actual

L'evolució del concepte des d'il·lusió visual a la teràpia amb el mirall, traslladant després l'ús terapèutic en *realitat virtual* i *imageria motora*, ha portat a donar importància a les tècniques que poden proporcionar la màxima eficàcia en la reducció de la simptomatologia dels pacients. És per aquest motiu que les estratègies destinades a revertir o modular la reorganització somatosensorial neuronal després d'una lesió neurològica poden convertir-se en un enfoc terapèutic important pel tractament del DN.

Moseley (2007) va aportar les primeres dades amb pacients lesionats medul·lars on se'ls hi presentava una intervenció amb *realitat virtual* (RV) amb l'objectiu de crear estímuls visuals que afavorissin una correcta integració de la informació sensorial i activitat motora per tal de reduir el dolor.

L'objectiu plantejat de les intervencions amb RV va ser mostrar als pacients estímuls sensorials interactius amb feedback constant a través de pantalles grans o monogràfiques, combinant també altres intervencions físiques o cognitives. S'ha demostrat com el *caminar virtual* ofereix una il·lusió al pacient amb limitacions físiques, normalitzant la marxa, millorant al mateix temps les funcions motores (Villiger et al., 2013; Zimmerli et al., 2013) i reduint la presència del DN en la LM (Kumru et al., 2013; Soler et al., 2010).

És per aquest motiu que la RV pot contribuir a la generació de canvis neuroplàstics que afavoreixen una normalització del processament sensitiu i motor, repercutint a les funcions motores i a la reducció del dolor (Moseley, Gallace i Spence, 2012).

Més recentment, a la revisió de Roosink i Mercier (2014) es continua plantejant el potencial beneficiós de les tècniques de RV com a elecció de tractament combinat davant les millores de les funcions motores i reducció del dolor en comparació amb teràpies convencionals aplicades de manera individual en el context de la neurorehabilitació.

Es corrobora repetidament que després d'una LM es produeixen canvis neurològics estructurals i funcionals tant a la medul·la espinal com al cervell, induint modificacions en l'organització i processament sensitiu i motriu. De manera més específica, Wrigley et al. (2009) va destacar que la reorganització somatosensorial era major en aquells pacients amb LM que descrivien el DN per sota el nivell de la lesió.

Soler et al. (2010) va estudiar la importància dels mecanismes subjacents als efectes de la RV que es recolzen en els efectes acumulatius de les sessions, aconseguint una major reducció del DN en pacients LM quan es combinava la RV i la tDCS conjuntament.

D'aquesta manera, la informació sensorial addicional i l'activació del sistema mirall, associat amb intervencions de RV, poden compensar la manca d'informació sensorial i motriu absent o alterada després de l'adquisició de la LM (Sumitani et al., 2008).

A partir de l'ús de tècniques neurofisiològiques específiques s'ha demostrat com a partir de l'observació directe i la realització de moviments específics in-situ s'augmenta l'excitabilitat cortico-espinal en comparació l'observació sola (Sakamoto et al., 2009), fet que produeix una major reducció de la inhibició de vies intracorticals (Kumru et al., 2008).

Estudis més recents han corroborat la presència d'il·lusions corporals i sensacions no doloroses, moviments esporàdics, 'corrents' internes associades a la LM en fases cròniques. Aquests resultats admeten que aquestes percepcions i algunes funcions cognitives (les representacions del cos o el moviment particular d'alguna extremitat) provinents de l'escorça somatosensorial i les vies motores alterades es veurien

normalitzades si rebessin inputs visuals o estimulacions específiques en àrees que ajudessin a reduir aquesta interpretació (Scandola et al., 2017).

Aquesta realitat dóna suport a les tècniques de neurorehabilitació que combinen estimulació cerebral no invasiva, com la tDCS o l'EMT, pel maneig del DN resistent als fàrmacs ja que poden induir canvis plàstics a l'escorça motora primària o somato-sensorial per tal de reorganitzar el SN i reduir el dolor.

Estudis recents han descrit també la utilitat de l'ús d'algunes tècniques psicoterapèutiques pel maneig del dolor fantasma com la retroalimentació visual amb el mirall, tècniques de RV immersives, la imageria visual, la dessensibilització i reprocessament per moviments oculars i la hipnosi (Cárdenas i Aranda, 2017).

CAPÍTOL 2

JUSTIFICACIÓ DE LA TESI

A continuació es presenta la institució que ha proporcionat l'espai, els pacients, l'àmbit de recerca i el coneixement global per tal de desenvolupar aquest projecte de tesi doctoral.

❖ **L'Institut Guttmann – Hospital de Neurorehabilitació**

Institut universitari adscrit a la UAB, forma part del Sistema Nacional de Salut (SISCAT), acreditat com a Hospital de Referència pel Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya, i també com a Centre de Referència Nacional –CSUR- per al tractament del Lesionat Medul·lar complex pel *Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad*.

Des de la seva constitució l'any 1962, tal com cita l'article 7 dels Estatuts Socials, es fixen els objectius i funcionament del centre:

“L'Institut Guttmann és una entitat sense ànim de lucre que té com a objectiu principal promoure, impulsar i aconseguir la rehabilitació integral de les persones afectades per una lesió medul·lar, un dany cerebral adquirit o una altra discapacitat d'origen neurològic, desenvolupar la recerca i la docència en aquest àmbit de la neurociència, i prestar-los el suport i els serveis més convenients per assolir una reinserció social satisfactòria; i alhora contribuir al ple reconeixement dels seus drets i a una efectiva equiparació d'oportunitats.”

És considerat una hospital d'alta especialització en el tractament medicoquirúrgic i de rehabilitació integral de persones (adults, joves i infants) amb lesió medul·lar, dany cerebral adquirit o qualsevol altra discapacitat d'origen neurològic.

La metodologia de treball del centre es basa en la relació interdisciplinària de l'equip de professionals que aborda el pacient de manera integral, buscant en el tot moment la implicació i participació activa de les famílies al llarg del procés assistencial rehabilitador.

L'objectiu del seu model assistencial és el de proporcionar la neurorehabilitació altament especialitzada per tal de restituir, minimitzar i compensar les alteracions funcionals de les persones afectades per una discapacitat neurològica.

L'ús de les noves tecnologies i l'aplicació de tècniques neurorehabilitadores avançades permeten utilitzar procediments terapèutics específics com per exemple l'ús de tècniques cerebrals no invasives pel maneig del dolor neuropàtic.

❖ **Assistència i Recerca**

L'adquisició d'una beca pre-doctoral l'any 2013 em va permetre participar en les tasques d'investigació contemplades al Pla Estratègic de Recerca dins el programa de Neuroestimulació, Neuromodulació i Neuropròtesis.

Entre els seus objectius, s'inclouïa el desenvolupament específic dels aspectes relacionats amb l' Estimulació Cerebral No Invasiva i la seva aplicació combinada amb procediments de rehabilitació per tal d' optimitzar els resultats clínics, a partir de la modulació controlada de l'activitat de xarxes neuronals. Les funcions principals a desenvolupar durant la beca van ser:

- Participar en el desplegament i aplicació dels programes d'estimulació cerebral no invasiva.
- Aplicar curosament els protocols clínics establerts.
- Recollir de manera acurada i sistemàtica les dades derivades dels tractaments realitzats.
- Analitzar les dades i elaborar els resultats com a treballs científics per a la seva difusió.

D'aquesta manera i amb aquests objectius de treball vaig tenir la possibilitat de començar un aprenentatge, un projecte assistencial i de recerca que actualment em porta a presentar aquesta tesi.

De manera global aquesta tesi ha resultat de l'assistència continuada, comunicació constant, intercanvi de coneixements, aplicació de protocols clínics, avaluació psicològica i realització de tractament psicoterapèutic específic en cadascun dels pacients amb lesió medul·lar i dolor neuropàtic amb l'interès d'aprofundir en el seu coneixement i les múltiples repercussions associades.

CAPÍTOL 3

PREGUNTES D'INVESTIGACIÓ, HIPÒTESIS I OBJECTIUS DE RECERCA

Aquest tercer capítol està format a partir de tres subapartats. El primer són les preguntes d'investigació sorgides a partir de qüestions i temàtiques plantejades en la literatura científica, així com també a partir de l'experiència clínica en l'atenció i tractament aplicat a pacients lesionats medul·lars amb dolor neuropàtic. En segon lloc, es presenten les hipòtesis que han determinat l'interès en la recerca, mantenint a l'expectativa els resultats obtinguts en la metodologia aplicada. Finalment, els objectius exposats han permès organitzar la investigació segons les característiques específiques i determinar amb la màxima concreció l'anàlisi i descripció dels resultats.

3.1. Preguntes d'investigació

- Per què davant d'un mateix tractament els participants obtenen respostes diferents?
- Existeixen factors predictors de resposta?
- Existeixen característiques clíniques pròpies del dolor que responguin davant del tractament de manera més efectiva?
- Es pot modificar la percepció del dolor percebuda segons el moment en el temps en que es realitzi un tractament?

3.2. Hipòtesis

Hipòtesi general

- Les variables personals, neurobiològiques i fisiopatològiques condicionen l'efecte i la resposta dels tractaments realitzats amb l'estimulació transcranial per corrent directe, provocant d'aquesta manera, diferències individuals.

Hipòtesis específiques

- Existeixen perfils sensorials específics de dolor que condicionen l'eficàcia i la resposta al tractament d'estimulació cerebral no invasiva.
- L'estimulació cerebral no invasiva aplicada en fase subaguda en pacients amb lesió medul·lar i dolor neuropàtic pot obtenir major eficàcia i respostes positives.
- La percepció de milloria dels pacients amb dolor crònic després de la intervenció serà menor que els pacients amb dolor agut.

3.3. Objectius

Objectiu general

Aprofundir en el coneixement de les variables predictives i explicatives de la millora clínica en pacients lesionats medul·lars amb dolor neuropàtic que realitzin tractament d'estimulació cerebral no invasiva (tDCS), combinat amb tècniques de realitat virtual, per optimitzar el pronòstic de les intervencions.

Objectius específics

1. Descriure el protocol aplicat, la metodologia emprada i les variables implicades de la mostra analitzada, així com els resultats obtinguts de la intervenció.
2. Validar el protocol aplicat així com descriure la presència o absència d'efectes secundaris.
3. Explorar i analitzar dues mostres de pacients lesionats medul·lars amb dolor neuropàtic agut i crònic per tal d'estudiar les diferències obtingudes a un mateix tractament.
4. Identificar i comparar les variables entre la població de 'responedors' i 'no responedors' per determinar les respostes heterogènies a una mateixa intervenció.
5. Estudiar els diferents perfils sensorials del dolor neuropàtic presents a la mostra analitzada.

CAPÍTOL 4

METODOLOGIA APLICADA

4.1. PARTICIPANTS

Mostra

La població d'estudi està constituïda per pacients –majoritàriament amb una lesió medul·lar adquirida- que estaven ingressats a l'Hospital de Neurorehabilitació Institut Guttmann per a la realització del tractament integral rehabilitador, o bé que acudien al mateix hospital per realitzar el tractament del dolor neuropàtic a partir de l'estimulació cerebral no invasiva (tDCS) i realitat virtual (RV).

Els pacients inclosos al present projecte s'han atès entre el juliol de 2013 i el juliol del 2017. Cadascun dels subjectes van ser informats prèviament sobre les característiques de l'estudi i van firmar un full d'informació i el consentiment informat amb l'objectiu d'assegurar el codi ètic i la llei orgànica 15/1999 de tractament i protecció de dades personals (LOPD). El projecte de tesi va ser aprovat pel Comitè d'Ètica de l'Hospital de Neurorehabilitació Institut Guttmann.

Criteris d'inclusió

A continuació es presenten els criteris d'inclusió que es van tenir en compte:

- Majors de 18 anys.
- Pacients amb lesió medul·lar completa o incompleta que presentin dolor neuropàtic persistent subagut (dolor present durant un període mínim de 3 mesos d'evolució) o crònic (més de 6 mesos d'evolució), definit per la IASP (*International Association for the Study of Pain*), avaluat i diagnosticat per el neuròleg o metge/essa rehabilitador/a referent del centre neurorehabilitador.
- El pacient nombrarà un o més dels següents descriptors a l'hora de descriure el dolor: cremor, fred dolorós, corrents elèctriques, pressió, formigueig o punxades.
- Existència d'al·lodínia o disestèsies al fred o al tacte.
- Dolor localitzat a nivell o per sota dels segments neurològics afectats per la LM.
- Tractament farmacològic estable, com a mínim dues setmanes prèvies a l'inici del tractament, prescrit pel neuròleg o metge/essa rehabilitador/a referent del centre.
- Persistir un dolor neuropàtic refractari (intensitat $\geq 4/10$ EN) tot i la pauta farmacològica òptima.
- Capaç de proporcionar el consentiment informat per participar en l'estudi.

Criteris d'exclusió

A continuació es presenten els criteris d'exclusió que es van tenir en compte:

- Alteració psicopatològica/psiquiàtrica diagnosticada que limiti l'avaluació de les diferents variables.
- Pacients amb símptomes de depressió severa (tal com es defineix amb una puntuació de >30 en el qüestionari de salut del pacient PHQ-9).
- Pacients amb dany cerebral adquirit associat a la LM, moderat o greu, amb alteracions cognitives que interfereixin en el procés d'avaluació del dolor i el desenvolupament del tractament amb realitat virtual.
- Pacients amb hipertensió mal controlada o símptomes de disreflèxia.
- Pacients amb cefalea tensional de més de 6 mesos de duració o més de 2 episodis de migranya al mes.
- Pacients amb presència de lesions al nervi òptic o lòbul occipital que interfereixin en el tractament amb realitat virtual.
- Presència de dolor d'altres orígens com l'espasticitat, dolor músculo-esquelètic, inflamatori o atrapament nerviós.
- Pacients amb antecedents d'abús de l'alcohol o consum de drogues.
- Pacients amb antecedents de malaltia neurodegenerativa.
- Neoplàsia maligna o qualsevol tipus de neoplàsia del sistema nerviós.
- Contraindicacions pròpies de l'ús de la tDCS, com l'embaràs o l'epilèpsia.

4.2. MATERIAL

Instruments d'avaluació

A continuació es presenten els instruments d'avaluació emprats per recollir cadascuna de les variables d'interès. Els qüestionaris administrats s'adjunten als annexos del projecte.

- Entrevista semi-estructurada: es recullen les característiques sociodemogràfiques dels subjectes, les variables clíniques i fenomenològiques del dolor, seguint els criteris establerts per la IASP (1979) atenent tots els criteris de localització, descriptors, intensitat i evolució.
- Escala numèrica (EN) (Downie et al., 1979): escala auto aplicada unidimensional que permet obtenir una puntuació de la intensitat general del dolor. El pacient ha d'assignar un valor numèric entre dos punts extrems de 0 a 10.
- Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI) (Bouhassira et al., 2004): s'ha utilitzat la versió espanyola validada per Villoria et al. (2011). Específicament dissenyat per avaluar els diferents símptomes del DN. Està compost per cinc

factors: 1) cremor; 2) dolor continu (opressió i compressió); 3) dolor paroxíctic (punxades, corrents elèctriques); 4) al·lodínia (alteració al tacte, al fred o a la pressió) i 5) disestèsies (formiguejos).

Inclou 12 ítems: 10 descriptors dels diferents símptomes amb un rang de 0 a 10 (0: absència – 10: màxima presència) i 2 ítems per avaluar la duració del curs del dolor espontani i paroxíctic. La puntuació de la intensitat total pot ser calculada com la suma de puntuacions dels 10 descriptors.

- Brief Pain Inventory (BPI) (Cleeland i Ryan, 1994): validat a l'espanyol per Badia et al., (2003). Serveix per mesurar la intensitat del dolor i el grau d'interferència a la vida diària. Es valora el màxim, el mínim i la mitja de dolor percebut durant la última setmana, així com també en el moment present d'iniciar o finalitzar el tractament rebut.

En relació la interferència del dolor, es registren 7 dominis de funcionament: les activitats en general, l'estat anímic, la capacitat de caminar, el treball habitual, les relacions socials, el son i el gaudir. Són valorables a través de puntuació de 0 (sense interferència) a 10 (completa interferència).

- Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) (Kroenke, Spitzer i Williams, 2001): validat a l'espanyol per Familiar et al., (2015). Instrument de cribatge de la simptomatologia depressiva basat en 9 criteris del DSM-V que avalua l'estat d'ànim deprimit, la pèrdua de gana, alteracions del son, alentiment psicomotriu, sentiments d'inutilitat i la ideació suïcida, entre un rang de puntuació mínima de 0 i màxima de 27.

Segons la puntuació obtinguda es determinen 5 categories de gravetat clínica: mínima (0-4), lleu (5-9), moderada (10-14), moderadament greu (15-19) i greu (20-27), ja indicador de depressió major. Es puntua segons la presència de símptomes durant els últims 15 dies i com de persistents han estat, puntuant de 0 (mai) a 3 (quasi tots els dies) en els 9 ítems.

- Ansietat: simptomatologia mesurada a partir de l'escala visual analògica (EVA) (Price et al., 1983) on el pacient ha d'indicar sobre una línia de 10cm la seva percepció d'ansietat, sent 0 l'absència i 10 la màxima i pitjor ansietat possible.

Instruments de Tractament

A continuació es detallen els instruments propis del desenvolupament del protocol clínic i l'aplicació del tractament per l'abordatge del dolor.

- Estimulació transcranial per corrent directe (tDCS) i Realitat virtual (RV): per a la realització de l'estudi i tractament individualitzat es va utilitzar un sistema personalitzat. El sistema es divideix en dues parts: la primera, l'estimulador que proporciona la corrent elèctrica, i en segon lloc, el sistema software d'ordinador per tal de presentar la realitat virtual a cada pacient.
 1. **L'estimulador** de corrent elèctric Starstim® (Neuroelectrics, Barcelona) proporciona un sistema *wireless* multicanal (8 canals) a través d'un casquet de neoprè adaptat al cuir cabellut dels pacients. L'estimulador utilitza punts de connexió amb els elèctrodes que operativament estan associats amb la superfície interior del casquet a través de la bateria elèctrica.
En el casc de neoprè (disponible amb dues mides, talla petita-gran) s'hi troba distribuït, segons el sistema EEG 10/20, diferents punts de localització d'elèctrodes. Proporciona una corrent constant de 2mA d'intensitat durant 20 minuts de duració (la intensitat de la corrent augmenta progressivament durant 10 segons fins arribar als 2mA al iniciar-se l'estimulació; mentre que a la finalització la sessió la intensitat es va reduint de manera progressiva).
 2. Els **elèctrodes** estan protegits per material esponjós, de 25cm² (5cm x 5cm), mullats per solució salina (0,9% NaCl; 308 mosm/l; Ph aprox.:5,5), col·locats específicament seguint el sistema EEG 10/20. L'ànode col·locat sobre C3 o C4, mentre que el càtode ubicat sobre l'àrea supraorbital contra lateral. Per aquells pacients que ubicaven el dolor únicament a la part esquerra o bé a la part dreta, l'ànode es col·locava sobre l'hemisferi contra lateral de l'hemisferi amb dolor, mentre que per aquells pacients que situaven en dolor en ambdues extremitats o parts del cos, l'ànode era situat sobre l'hemisferi dominant. Al finalitzar la sessió, les esponges es netejaven amb aigua i sabó, i el material es reemplaçava pel següent pacient.
 3. La **televisió** intel·ligent de plasma de 46", la **càmera ASUS Xtion live** i el **programa de realitat virtual** (*Guttmann Visual Illusion*) necessaris per induir l'experiència real d'il·lusió visual. També s'utilitzava una càmera de profunditat (Microsoft® Kinect2) per tal de capturar les parts d'anatomia dels pacients, necessari per generar la il·lusió visual. D'aquesta manera, l'ordinador integrat dins la televisió intel·ligent controla, gestiona i desenvolupa tant el sistema de realitat virtual com l'estimulació tDCS.

4.3. PROCEDIMENT

Avaluació clínica

El compromís i acceptació dels pacients a l'hora d'iniciar el tractament d'estimulació transcraneal per corrent directe (tDCS) i realitat virtual (RV) comportava una avaluació clínica en dos moments: la primera, prèvia a iniciar el tractament, per tal de conèixer les característiques clíniques i fenomenològiques del dolor, a partir dels instruments anteriorment descrits amb l'objectiu d'obtenir els valors basals. La segona avaluació es realitzava un cop es finalitzava el tractament per tal d'avaluar el possible canvi. L'avaluador clínic expert sempre va ser el mateix.

De manera consecutiva, es procedia a l'aplicació del protocol establert que constava de 10 sessions d'estimulació elèctrica, durant dues setmanes. Es realitzava una sessió diària, de 20 minuts de duració.

Per l'obtenció de les dades del grup control, es van obtenir els registres dels qüestionaris de dolor i estat d'ànim específics administrats durant la revisió mèdica anual dels pacients que acudien a l'àrea Neuropsicosocial de l'Institut Guttmann – Hospital Neurorehabilitador. Aquestes puntuacions obtingudes es consideraven 'nivell basal' dels participants. Posteriorment, a les dues setmanes (transcorreguts 10 dies laborables), es contactava de nou amb els pacients per tornar a registrar els mateixos qüestionaris, i així obtenir una avaluació consecutiva en el temps.

Aplicació del Protocol Clínic: tDCS amb RV

A continuació es presenten, de manera detallada i específica, els diferents passos que s'han seguit per tal d'iniciar i realitzar, de manera acurada, el protocol clínic.

1. Preparació de la pell: inspeccionar la pell del pacient per detectar possibles irritacions prèvies, talls, cicatrius o lesions existents per tal d'evitar estimular sobre la pell lesionada.
 - 1a. Per tal d'augmentar la conductància elèctrica, se separarà el cabell del punt específic on se situarà l'elèctrode, i si és necessari, es netejarà la superfície del cuir cabellut o el cabell amb alcohol etílic (96°). Si s'escau necessari, es pot utilitzar un gel conductiu en pacients amb cabell gras.
 - 1b. Al utilitzar elèctrodes reutilitzables, s'inspeccionarà l'estat dels cables, el material de la goma dels elèctrodes, el punt d'inserció de la peça metàl·lica conductora així com també del cobriment de les esponges per detectar desgast. Si hi ha evidències de deteriorament del material o dubtes sobre la seva funcionalitat, es canviarà el component per un de nou.

2. Preparació del casc: després d'haver definit la localització dels elèctrodes per a l'estimulació i la preparació adequada de la pell, es col·locarà el casc de neoprè (segons la mida del cap del pacient a triar: petita o gran) i les corresponents esponges amb elèctrodes ja inclosos en la localització pre-definida (ànode a C3 o C4 i càtode a FP1 o FP2). Ens assegurarem de que el casc estigui ben ajustat al cuir cabellut, alineat correctament.

3. Preparació dels elèctrodes i esponges: cada una de les esponges que cobreixen els elèctrodes han de ser mullades amb solució salina. Es sol utilitzar una xeringa, de 5ml. La quantitat de 5ml de solució NaCl per a cada esponja serà suficient. S'ha de tenir en compte de no mullar en excés per tal de no provocar una fuita d'aigua. S'ha d'afavorir en tot moment una bona transmissió de corrent elèctric a través de l'elèctrode i la pell.

4. Preparació de la sessió d'estimulació: connectar els cables a l'aparell de la tDCS i a cada un dels seus elèctrodes. L'estimulador s'ha d'encendre al moment d'iniciar el software. És important que els elèctrodes no es disconnectin o es tornin a connectar si ja s'ha iniciat el flux de corrent elèctric.
 - 4a. Prèviament s'haurà programat la configuració de l'estimulació (intensitat, temps d'estimulació, pujada-baixada d'intensitat de la corrent) en el software, on a cada canal de l'estimulador se li haurà assignat una polaritat concreta. És important inserir correctament cada cable-canal-elèctrode al lloc pertinent ja que els efectes de la tDCS són altament específics segons la polaritat i la localització.

5. Inici de l'estimulació elèctrica: S'ha d'intentar que el pacient estigui relaxat i còmode durant l'inici del procés i la continuïtat del procediment. A l'inici de l'estimulació es realitzarà un test d'impedància amb l'objectiu d'avaluar el correcte flux de corrent elèctric entre elèctrodes i la pell dels subjectes. En el cas d'una impedància alta (valors superiors als 10 KOhms, indicat també pel programa de manera específica mitjançant una icona de llum taronja o vermella) es revisarà la posició dels elèctrodes, assegurant el contacte amb la pell o el cuir cabellut, amb la possibilitat d'aplicar major quantitat de solució salina. Es repetirà el procediment fins que s'obtingui un nivell d'impedància adequada (el programa ho visualitza amb una icona de color verd). Durant tot el procediment d'estimulació, la impedància es monitoritza constantment cada segon per tal de garantir la seguretat i el desenvolupament correcte de la sessió.
 - 5a. Per tal de reduir els efectes adversos, s'inicia sempre l'estimulació amb un flux de corrent baix, augmentant la corrent de manera progressiva durant els 10 segons primers, fins arribar als 2mA , on es formalitza l'inici

de la sessió d'estimulació; mentre que al finalitzar, la intensitat es va reduint de manera progressiva.

5b. Al començament de la sessió, la majoria de pacients experimentaran una lleugera sensació de picor sota l'elèctrode, pessigolleig que després va desapareixent. En alguns casos, els subjectes poden descriure fenòmens visuals positius (fosfens retinians breus) descrits com a llums blanques, o sensacions de 'flash', si els elèctrodes es troben situats prop dels ulls. Aquests efectes es poden evitar allunyant l'elèctrode de l'àrea de les parpelles i modificant la intensitat de corrent al inici i final de la sessió de tractament.

6. Procediment de la realitat virtual: Només quan els valors d'impedància són correctes, s'inicia l'estimulació, fent possible al mateix temps l'inici de la realitat virtual. Durant el tractament, els pacients eren col·locats a 2 metres davant la pantalla, assentats en una cadira de rodes o una butaca, segons el seu nivell de lesió i posició correcta.

El software proporciona, a través de la captura de la càmera situada davant del pacient, la imatge *in vivo* de la part superior del subjecte, combinada amb una imatge digital animada d'unes cames en moviment constant de caminar, braços o mans, depenent de la modalitat escollida prèviament i part afectada pel dolor.

Es disposa de 3 possibles programes en funció de les necessitats dels pacients:

1. Lesió medul·lar amb DN en les extremitats inferiors (pacients amb lesions dorsals o lumbars): la il·lusió visual consisteix en visualitzar-se a un mateix caminant mentre que el pacient realment està assegut a la cadira de rodes o butaca.
2. Lesió medul·lar amb DN en les extremitats superiors (pacients amb lesions cervicals): utilitzada per a pacients amb dolor bilateral en el tren superior, amb reduïda mobilitat a conseqüència de la gran discapacitat produïda per la tetraplegia. La il·lusió visual consisteix en visualitzar-se a un mateix, realitzant moviments amb els braços i les mans, manipulant objectes a sobre d'una taula.
3. Dany cerebral amb DN a l'hemicós (ictus): utilitzada per a pacients amb dolor unilateral en el tren superior o inferior, amb bona mobilitat a l'hemicós no afectat. La il·lusió visual consisteix en visualitzar-se a un mateix movent ambdues parts del cos quan realment només en mobilitza una part.

Mentre el pacient visualitzava aquesta combinació d'il·lusió visual creada per sistemes de realitat virtual, l'estimulació transcraneal es proporcionava durant els 20 minuts de tractament, activant l'escorça motora.

4.4. DISSENY

El disseny del projecte de tesi actual s'ha basat en la metodologia quantitativa observacional, descriptiva, a través d'hipòtesis exploratòries per dos dels estudis realitzats; i en l'exposició i descripció d'uns casos únics en el tercer treball publicat.

A continuació es presenten les característiques sobre el disseny de cadascun dels treballs:

1. Estudi prospectiu observacional

S'inclouen tots els pacients que realitzen el protocol clínic del tractament amb tDCS i RV. L'objectiu de l'estudi és el de comparar dues mostres de pacients, classificant-lo segons la presència de dolor agut o crònic, per tal de descriure els resultats obtinguts al tractament i identificar possibles factors predictors de resposta. Tots els pacients van rebre la mateixa avaluació clínica abans i després del tractament, així com també el protocol clínic establert de tDCS i RV.

No és necessari un grup control ja que no es pretén comprovar l'efecte de la tècnica d'estimulació en si mateixa. El tractament d'estimulació és una característica comuna a les dues cohorts exposades (a un temps llarg –crònics- i a un temps curt –aguts-), per tant, l'objectiu recau en la descripció i comparació mútua ja que el 'temps' és la possible causa de l'efecte que es vol estudiar.

Com a estadístics descriptius es van calcular les freqüències absolutes i les relatives per a les variables categòriques; les mitjanes i els intervals de confiança per a les variables quantitatives contínues i per a les variables quantitatives ordinals les medianes i els respectius rangs.

Es va utilitzar la prova estadística de t de Student per a les variables quantitatives amb distribució normal en les dues mostres independents; mentre que la prova no paramètrica de U de Mann-Whitney va ser l'escollida per les que no presentaven normalitat. Per les variables categòriques es va utilitzar el khi-quadrat (χ^2).

Es van realitzar comparacions entre grups de totes les variables per determinar l'homogeneïtat basal. Es va procedir a identificar les diferències dins de cada grup i entre grups al finalitzar el tractament, així com comparar el canvi percebut en cada grup i determinar el percentatge total de milloria. De manera més

específica, es va descriure i comparar el canvi entre els pacients 'responedors' vers els 'no responedors' segons les cohorts estudiades.

El nivell de significació estadística ha estat de $p < .05$. L'anàlisi de les dades s'ha realitzat mitjançant el paquet estadístic IBM SPSS versió 16.0.

2. **Estudi prospectiu de grups paral·lels amb grup control**

L'objectiu de l'estudi és el de descriure l'efecte del tractament i analitzar si l'efecte combinat de tDCS amb RV mostra diferències en la percepció del dolor neuropàtic segons els *clusters* de pacients analitzats. L'objectiu secundari és el de descriure els perfils sensorials detectats i aprofundir en el coneixement del dolor neuropàtic en resposta a l'estimulació cerebral no invasiva.

La comparació del grup control versus el grup experimental (tractament amb el protocol clínic del dolor amb tDCS i RV) dins el primer nivell de comparació de variables sociodemogràfiques i clíniques del dolor permet visualitzar les diferències entre ambdós grups. En els dos grups analitzats s'han recollit les mateixes dades. No s'ha procedit a la realització de les comparacions entre els dos moments d'avaluació en el temps (avaluació basal i al final del tractament) per manca de temps. Es considera la limitació metodològica més significativa de l'estudi. Es té previst aprofundir l'anàlisi comparant ambdós grups seguint el model lineal general de regressió.

Es van utilitzar estadístics descriptius per les variables quantitatives i qualitatives sociodemogràfiques dels pacients, així com també la descripció de les característiques clíniques i fenomenològiques del dolor, tant pel grup que va rebre la intervenció com pel grup control.

Per a la descripció i anàlisi dels *clusters* s'ha utilitzat metodologia d'anàlisi multivariant amb l'objectiu de definir característiques homogènies dels pacients i classificar-les amb subgrups específics per determinar respostes més favorables al tractament realitzat.

El nivell de significació estadística ha estat del 5%. L'anàlisi de les dades s'ha realitzat mitjançant el paquet estadístic IBM SPSS versió 16.0.

3. **Letter to the editor**

Es publica en aquest format de *Letter to the editor* un recull de tres casos on els pacients van experimentar efectes secundaris durant el tractament d'estimulació cerebral no invasiva en forma de petites lesions (cremades) a la pell, a nivell supraorbital.

L'objectiu de la publicació és el d'explicar detalladament el protocol aplicat en tDCS pel maneig del dolor i descriure l'efecte secundari produït. Es citen diferents factors a tenir en compte per a posteriors estudis.

S'ha publicat a la revista especialitzada en recerca bàsica, translacional i clínica en neuromodulació *Brain Stimulation* (ISSN: 1935-861X, Impact Factor: 6.078), al mes de Juny de 2014.

CAPÍTOL 5

RESULTATS

RESULTATS

5.1. Article 1

- Manuscrit original:
Predictive factors of neuropathic pain treatment following SCI: tDCS and virtual reality.

ARTICLE 1. Manuscrit original

Predictive factors of neuropathic pain treatment following SCI: tDCS and virtual reality.

Rodríguez, N.^{1,2}, López, J.^{1,2}, Opisso, E.^{1,2}, Tormos, J.M.^{1,2}, Obiols, J.², Soler, M.D.^{1,2}

¹ Institut Guttmann, Hospital de Neurorehabilitació, Institut Universitari adscrit a la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), 08916, Badalona (BCN), Catalunya - Espanya.

² Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), 08193, Bellaterra (BCN), Catalunya - Espanya.

Corresponding author: Neus Rodríguez Corcoll.

E-mail: neus.rodriguez@gmail.com

Full postal address: Institut Guttmann, Hospital de Neurorehabilitació. Camí Can Ruti, s/n. 08916, Badalona, Barcelona, Spain

Abstract: The aim of this study was to evaluate the analgesic effect of transcranial direct current stimulation of the motor cortex and techniques of non-immersive virtual reality in patients, with neuropathic pain following spinal cord injury. Patients have been classified into two groups based on whether they had acute or chronic pain related with the time (months) since injury. The main hypothesis of our study was that individual response differences in tDCS outcomes might be partly due to the moment of stimulation application. Both groups received the same protocol for the management of NP. Clinical assessment was performed before and after the last day of treatment. Clinical assessment included overall pain intensity perception, Neuropathic Pain Symptom Inventory, Brief Pain Intensity and Patient Health Questionnaire – 9 items. Each patient received ten treatment sessions during two consecutive weeks. Forty-three patients participated in the study. Acute pain group was made up of 23 subjects, while chronic pain group consisted of 20 participants. Our results demonstrate that transcranial direct current stimulation and virtual reality can be effective in the management of neuropathic pain following spinal cord injury in 54% of the total patients. *Responders* reported to moderate-substantial pain improvement after treatment. The remaining 48% were considered *non-responders*. Despite the general perception of improvement, no group showed greater improvement over the other. Only anxiety within the acute pain group showed better results. Therefore, we cannot corroborate the initial hypothesis because acute pain group has not obtained greater benefit in relation to reduction of pain.

Keywords: spinal cord injury; neuropathic pain; transcranial direct current stimulation; virtual reality; predictors.

INTRODUCTION

Following spinal cord injury (SCI), acute or chronic pain is a common secondary complication with neuropathic pain (NP) cited, as the most debilitating condition associated with low quality of life (QOL), sleep interferences (Widerström-Noga et al., 2001), mood disorders, chronic stress or cognitive complications (Felix, Cruz-Almeida and Widerström-Noga, 2007). Prevalence rates for NP is established at 53%, 19% for at-level NP and 27% for below-level NP (Burke et al., 2017).

At-level pain, which occurs in dermatomes near the SCI described as stabbing or allodynia, develops shortly after SCI; while below-level pain develops gradually than at-level pain, often classified as a continuous pain like burning (Sjölund, 2002; Vierck et al. 2000).

Acute NP usually appears immediately after the lesion acquisition (Siddall et al., 2003), detecting 75% of cases in the initial moments (Teixeira et al., 2013). Unfortunately, only 4-6% refer pain improvement or disappearance in the following days (Siddall and Loeser, 2001). In both complete and incomplete SCI, chronic pain develops within months.

The distinction between the diagnosis of acute and chronic NP is sometimes determined by an arbitrary interval of time since onset; the two most commonly used markers being 3 months and 6 months since onset (Turk and Okifuji, 2001) though some others have placed the transition from acute to chronic pain at 12 months (Main and Spanswick, 2001).

The transition from acute to chronic NP is not fully understood. The focus is on changes in neuronal plasticity as well as the roll of immune cells and glia (Miffliind and Kerr, 2014) but also recent evidences suggest that chronification process is associated with a dysregulation in descending modulatory circuits (Ossipov, Morimura and Porreca, 2014).

Biologic factors involved in this transition include central sensitization, neuroplastic changes, altered pain modulation, and changes to the "neuromatrix." (Pergolizzi, Raffa and Taylor, 2014). Chronic pain may involve irreversible pathophysiologic changes, so interrupting the cascade of events that allows acute pain to advance to chronic pain is of crucial importance. Other studies have also reported that pain catastrophizing, pain interference, anxiety and psychological distress correlates positively with chronic pain severity and quality of life's reduction (Gruener et al., 2018).

In 60% of cases, NP after SCI is still refractory to conventional medical treatments (Finnerup et al., 2005). Pregabalin, a pharmacological treatment, has shown the most effective results from randomized controlled trials (Cardenas et al., 2013). However, strategies aimed to reverse or to modulate the somatosensory neural reorganization after injuries are valuable alternative therapeutic approaches to NP. Transcranial direct current stimulation (tDCS) has been established as a useful therapeutic option for patients with NP (Fregni et al., 2006). Several studies demonstrate its efficacy, good tolerance and minimal side effects (Kumru et al., 2013; Soler et al., 2010).

The mechanisms underlying the analgesic effects of tDCS are not fully understood. It is known that tDCS can successfully modulate the excitability of various brain sites and various parameters of tDCS have been used (stimulation sites, intensities, frequencies and stimulation durations) (Luedtke et al., 2012); however the findings are often inconsistent with a large degree of variability between individual subjects when identical stimulation protocols were applied.

To fill a gap in knowledge, we compared two groups' samples of patients with NP following spinal cord injury with the aim to determine whether the moment of tDCS application was a predictive value of treatment response. We hypothesized that individual response differences in tDCS outcomes might be partly due to the moment of stimulation application, believing that early stimulation during the subacute phase of the SCI would provide better results in comparison to patients with chronic pain.

METHODS

Patients

Forty-three subjects with NP evaluated at the Institut Guttmann Neurorehabilitation Hospital (Badalona, Spain) between July 2013 and June 2014 were included in the study. All patients came for the rehabilitation treatment or performed the NP treatment by non-invasive brain stimulation (tDCS) and non-immersive virtual reality (VR).

The inclusion criteria were: 1) age over 18 years; 2) chronic neuropathic pain diagnosed by an expert physician following the diagnostic criteria suggested by the IASP (International Association for the Study of Pain); 3) a pain intensity of at least 4 out of 10 in the numerical rating scale (NRS); and 4) stable pharmacological treatment for at least 2 weeks. SCI was classified according to neurological level and the American Spinal Cord Injury Association Impairment Scale (ASIA). Patients with alcohol or substance abuse were excluded, as any other chronic medical condition in which tDCS is relatively contraindicated, such as pregnancy or epilepsy. Patients with evidence of depression (PHQ-9 > 14 points) were also excluded (Beck, Steer and Brown, 1996). The tDCS stimulation protocol was the same for both groups. Institutional approval and informed consent from the patient were taken prior to study.

Clinical evaluation

All patients were evaluated twice: before treatment (baseline) and 10 days later (at the end of the treatment). All patients underwent a structured interview to assess the clinical and phenomenological pain characteristics: descriptive factors, location, intensity, interference with activities of daily living, sleep and mood as anxiety and depression state. The same researcher performed all clinical evaluations.

The primary outcome measure was the percentage of change in average daily pain intensity score from the baseline week to the last day of treatment, measured by Brief Pain Inventory (BPI) average intensity. Patients were asked to rate their pain, indicating the number that best described their pain on average over the previous 24 hours, from 0 (no pain) to 10 (unbearable pain). The following secondary outcome measures were used:

- Anxiety: It was measured on a NRS ranging from 0 (no anxiety) to 10 (worst anxiety).
- Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) (Kroenke, Spitzer and Williams, 2001): PHQ-9 is a self-administered questionnaire used to monitor the severity of depression and response to a specific treatment. It scores nine DSM-V criteria as 0 (not at all) to 3 (nearly every day). It is used to make a tentative diagnosis of depression in at-risk populations and it has been validated for use in primary care.
- Neuropathic pain symptom inventory (NPSI) (Bouhassira et al., 2004): NPSI was used for the assessment of different symptoms of neuropathic pain. After exploring the localization and temporal characteristics of pain, we categorized the pain descriptors into five main types according to the five-factor solution: (i) burning; (ii) spontaneous / continuous pain (oppressive and squeezing); (iii) paroxysmic pain (shooting or electric current); (iv) mechanical allodynia and (v) dysesthesia (sensation of tingling or pins and needles). A total intensity score can be calculated as the sum of the scores of the 10 descriptors. In addition, NPSI proposes to derive five subscores corresponding to the mean scores of the items belonging to each of the five factors identified in the factor analysis.
- Brief pain inventory (BPI) (Cleeland and Ryan, 1994): BPI subscales were used to measure the interference with general activity, sleep, mood and enjoyment of life, walking ability, ability to work and perform daily tasks and relationship with other people. The score ranged from zero to 10 (no interference – complete interference).

Study design and Procedures

Prospective cohort study. Subjects were classified into two groups based on whether they had acute or chronic pain related with the time (months) since injury. Following Main and Spanswick (2001) criteria, patients with *acute pain* (n=23) were those who acquired the injury in less than twelve months (mean±SD: 8.82±22.45); while subjects who experienced pain for more than a year were called *chronic pain* group (n=24; mean±SD: 111.45±86.28).

According to IMMPACT recommendations (Dworkin et al., 2008) patients were categorized as *responders* if their pain change score was ≥30%, which has been suggested as a clinically meaningful reduction in pain. Participants who reported <30% improvement or an increase in pain were categorized as *non-responders*.

Transcranial direct current stimulation (tDCS) and Virtual Reality (VR)

A customized system for neuropathic pain rehabilitation called *Neuropain Teletreatment* was used. The system was divided in two parts, first consisted of a wireless multichannel

transcranial current stimulator (Starstim®, Neuroelectronics, Barcelona, Spain) with a cap sized to fit over a portion of a patient's head, and second, customized computer software to present the non-immersive virtual reality to the patients. The stimulator used a: connecting points for electrodes operatively associated with an inner surface of the cap and a power supply in electrical communication with the electrodes and with a control interface. The system further comprised a computer and an associated control unit to provide a patient's self-operation of said tDCS apparatus and a camera to capture at least a partial image of said patient and a screen to present the images.

The electrodes were located into the correct place in the neoprene cap. The sponge electrodes of 25cm² was used (5cm x 5cm) soaked with a saline solution (0.9% NaCl; 308 mosm/l). The anode was placed over C3 or C4 (EEG 10/20 system) aiming to target the motor cortex, and the cathode over the contralateral supraorbital area (Nitsche et al., 2001; 2003). For patients with asymmetric pain, the anode was placed contralateral to the afflicted body part, while for patients with symmetric pain, the anode was placed over the dominant hemisphere. A constant current of 2 mA intensity was applied in daily sessions of 20 min (Current was ramped-up for 10 s until it reached 2 mA; and finally the device was turned-off with a ramp-down of 10 s during a period of 2 weeks (from Monday to Friday; total of 10 treatment sessions). After each session and patient, the material was replaced and cleaned with soap and water.

The procedure was always the same; initially there was an impedance check of both electrodes. When impedance values were correct, the stimulation began together with the virtual reality. During tDCS patients were sitting in front of a screen (47") at a distance of 2 meters. Subjects sat either in a wheelchair or in a normal chair, depending on their level of impairment. In order to induce the experience of a realistic gait perception, the computer software presents real-time image of patient's upper body – in combination of a complementary image of an animated digital image (representing the movement of a pair of walking legs or moving arms).

The injured patient was presented with a representation in augmented reality of his/her legs in movement, thus activating the motor cortex. At the same time, small electrical currents were applied at specific cortical regions.

Statistical Analysis

Quantitative variables were represented as mean \pm standard deviation; qualitative variables were described as number (percentage). Each subtype of pain and psychological variables were evaluated only in patients who presented that kind of pain or symptom. For general pain perception, subtypes of pain (NPSI), BPI, PHQ and anxiety scores, we calculated the difference of change at the end of the treatment in comparison to baseline.

Normal distribution was assessed with Kolmogorov–Smirnov test. Baseline homogeneity was compared by chi-squared tests for categorical data and t-test for continuous

variables, except for variables that did not meet the normal distribution in which Mann-Whitney U-test was used.

We used either parametric or non-parametric statistics for group comparison: t-test or Wilcoxon Signed Ranks Test was used to compare intragroup differences after treatment. Data analysis was performed using IBM SPSS 16.0. The significance level was set at $p < 0.05$.

RESULTS

1. Patient characteristics

Forty-three subjects participated in the study (70% were males). The mean age was 49.91 years [standard deviation (SD) = 14.62, range 25–79 years]. Traumatic SCI accounted for 44.2% of patients, and the rest due to medical causes. Regarding the level of NP 63% reported below level pain, 12% at level pain and 26% at both levels. Clinical characteristics of the patients are summarized in *Table 1*.

Acute pain group was represented by 56.5% of males, 43.5% had traumatic injuries and 70% of patients localized below-level pain. *Chronic pain* group was represented by 85% of males, 55% had a medical etiology, 55% with thoracic lesions and 55% with below-level pain. Demographic variables and clinical characteristics related to the lesion and pain were similar in both groups of patients except of gender ($P \leq 0.05$) and time (months) since injury (8.82 ± 22.45 versus 94.75 ± 78.70).

2. General pain perception

Baseline scores of pain intensity evaluated with the BPI average item were similar in both groups ($p = 0.323$). In addition, there were not significant differences between groups ($p > 0.05$) regarding NPSI baseline scores.

After treatment, according to the BPI average pain within each group, a statistically significant reduction was found in comparison to baseline values ($p < 0.001$). When we wanted to test the difference of change between groups, there were no statistically significant differences ($p = 0.630$). Regarding the NPSI scores within each group, patients revealed significant improvement after the last day of treatment ($p < 0.001$). However, there were no significant change when we compared both groups ($p = 0.313$).

Following IMMPACT Recommendations consensus statement (Dworkin et al., 2008), 23,3% of patients were no-responders considering 0-9% reduction of pain; 23.3% reflected minimally important changes. Almost 26% of patients reported moderate reduction in pain intensity ($\geq 30\%$ to 49%) and 28% had substantial improvement ($\geq 50\%$) at the end of treatment (see *Figure 1*).

	Acute pain (n=23)	Chronic pain (n=20)	Total (n=43)	p-value
Age (years)*	48.17 (14.1)	51.90 (15.2)	50.38 (14.2)	0.443
Gender				0.043*
Male	13 (56.5)	17 (85.0)	30 (69.8)	
Female	10 (43.5)	3 (15.0)	13 (30.2)	
Etiology				0.582
Medical	13 (56.5)	11 (55.0)	24 (55.8)	
Traumatic	10 (43.5)	9 (45.0)	19 (44.2)	
ASIA				0.333
A	7 (30.4)	9 (45.0)	16 (37.2)	
B	1 (4.3)	1 (5.0)	2 (4.7)	
C	1 (4.3)	3 (15.0)	4 (9.3)	
D	11 (47.8)	5 (25.0)	16 (37.2)	
Type of Lesion				0.759
Cervical	8 (34.8)	5 (25.0)	13 (30.2)	
Thoracic	10 (43.5)	11 (55.0)	21 (48.4)	
Lumbar	1 (4.3)	2 (10.0)	3 (7.0)	
Stroke	3 (13.0)	1 (5.0)	4 (9.3)	
Others	1 (4.3)	1 (5.0)	2 (4.7)	
Pain level				0.603
At level	2 (8.7)	3 (15.0)	5 (11.6)	
Below	16 (69.6)	11 (55.0)	27 (62.8)	
Both	5 (21.7)	6 (30.0)	11 (25.6)	

Table 1. Clinical and demographic variables of the study sample. NOTE. Values are n (%) unless otherwise noted.*Values are mean (standard deviation (SD)). * $P \leq 0.05$ significant. ASIA classification: A= Complete. No sensory or motor function is preserved in the sacral segments S4–S5; B = Incomplete. Sensory but no motor function is at least partially preserved below the neurological level and includes the sacral segments S4–S5; C = Incomplete. Motor function is partially preserved below the neurological level, but with more than half of key muscles below the neurological level having a muscle strength grade less of than 3; D = Incomplete. Motor function is largely preserved below the neurological level, with at least half of key muscles below the neurological level with a muscle strength grade greater or equal to 3. Below-level pain was defined as neuropathic pain present more than three dermatomes below the neurological level equal and at-level pain as pain located within the dermatome at and three dermatomes below the neurological level. Below-level pain extending to the *at-level* area is classified as both if the patient is unable to distinguish two separate pain problems.

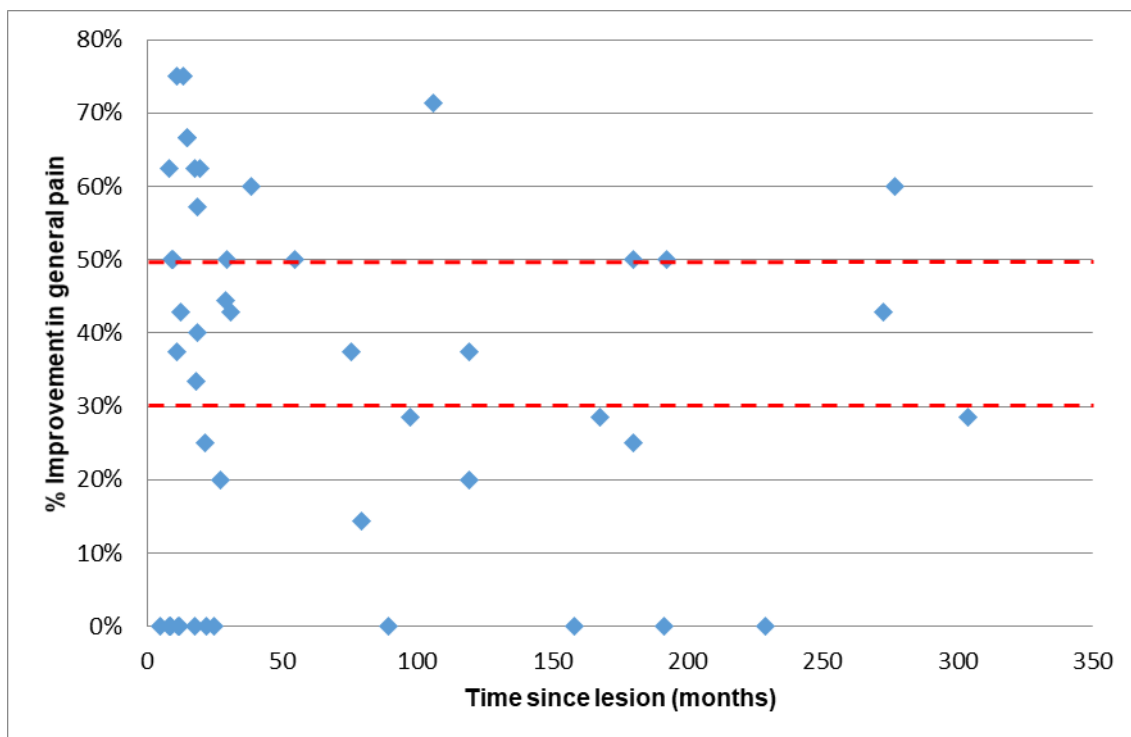


Figure 1. Individual perception of change. NOTE: The percentage of improvement for the general pain perception in each patient at the last day of treatment is shown. The discontinuous red lines indicate the significant improvement percentages, according to IMMPACT recommendations (30% and 50%).

2.1. Changes in subtypes of pain

There were no baseline significant differences between groups regarding the severity of the subtypes on neuropathic pain symptoms.

Regarding *acute pain* group after treatment, there were a significant reduction in burning pain ($p=0.011$), paroxysmic pain ($p=0.007$), allodynia ($p=0.008$), dysaesthesias ($p=0.006$), except continuous pain ($p>0.05$). Patients in *chronic pain* group showed significant reduction in all subtypes of pain ($p<0.05$), except dysaesthesias ($p=0.192$) (Table 2). When we wanted to compare the difference of change between groups, according to t-test or Mann-Whitney test, no significant results were found ($p>0.05$).

	Acute pain			Chronic pain		
	Baseline	End-Point	p-value	Baseline	End-Point	p-value
NPSI						
Burning	4.08(4.42)	2.52(3.38)	0.011*	4.00(4.32)	2.95(3.37)	0.041*
Spontaneous	2.63(2.83)	2.39(3.07)	0.257	4.35(4.10)	2.52(3.01)	0.011*
Paroxysmic	2.43(2.54)	1.54(1.99)	0.007*	2.32(2.49)	1.45(2.00)	0.017*
Allodynia	2.16(2.36)	1.41(2.03)	0.008*	2.30(2.69)	1.51(2.20)	0.011*
Dysesthesias	3.15(2.79)	2.63(2.75)	0.006*	3.00(2.59)	2.45(2.75)	0.192
Total	14.47(6.55)	10.50(7.39)	<0.001	16.22(6.62)	10.89(6.53)	<0.001

Table 2. Consecutive NPSI outcome measures at each point evaluation for both groups.

NOTE: Abbreviation NPSI: Neuropathic Pain Symptom Inventory. Data are expressed as mean (standard deviation) of the efficacy variables at each time point of evaluation. * $P \leq 0.05$ significant; ** $P < 0.001$ highly significant.

3. Associated symptoms

Baseline scores for anxiety and PHQ-9 were similar among groups ($p=0.529$, $p=1.35$, respectively).

After intervention, within each group, a statistically significant reduction in anxiety was found in comparison to baseline levels ($p<0.05$). Regarding PHQ-9 within each group, all had a reduction of depressive symptomatology at the end of the treatment ($p<0.05$). Baseline scores for sleep and life interference were similar between groups ($p=0.100$, $p=0.104$, respectively). Within each group, there was a significant interference reduction of pain in sleep and life interference perception ($p<0.05$) (Table 3).

When we wanted to compare the difference of change between groups for each variable at the end of treatment, no significant results were found ($p>0.05$).

	Acute pain			Chronic pain		
	Baseline	End-Point	p-value	Baseline	Endpoint	p-value
PHQ-9						
Total	6.17(5.10)	4.43(4.26)	0.030*	8.70(5.75)	6.45(5.54)	0.007*
ANXIETY						
VAS	4.65(3.09)	3.52(3.08)	0.001**	4.05(3.10)	3.30(2.51)	0.007*
BPI						
Life Interference	5.65(2.65)	3.30(2.40)	<0.001	6.90(2.77)	5.30(2.67)	0.004*
Sleep Interference	1.30(2.81)	0.43(1.16)	0.042*	2.90(3.78)	1.45(2.56)	0.042*

Table 3. Associated symptoms measured by PHQ-9, Anxiety VAS, mean scores from life, and sleep interference in BPI. NOTE: Abbreviation PHQ-9: Patient Health Questionnaire – 9 items; VAS: Visual Analogical Scale; BPI: Brief Pain Intensity. Data are expressed as mean (standard deviation) of the efficacy variables at each time point of evaluation. Subscale scores are ordered by group. Higher ratings on the Brief Pain Inventory (BPI) indicate more interference of pain in different daily living areas. * $P \leq 0.05$ significant; ** $P < 0.001$ highly significant.

4. Profiles of patients depending on response

Of the total 43 patients, 23 (51.43%) achieved a $\geq 30\%$ reduction in BPI average pain score at post-treatment compared with baseline – these were defined as *responders*. 48.15% ($n=20$) of subjects represented *non-responders* group. Demographic variables and clinical characteristics related to the lesion and pain were similar in both groups ($P \leq 0.05$) (See Table 4). No significant differences were found.

Responders from *acute pain* group ($n=11$) were represented by 50% of females, 61.5% had a medical etiology and 60% of patients localized below-level pain. *Non-responders* in the same group were characterized by traumatic etiology (70%). *Responders* from *chronic pain* group ($n=12$) were represented by 65% of males, 78% had traumatic injuries and 100% of them localized at level pain. Women (67%) with thoracic lesions (46%) performed *Non-responders* profile from the same group.

	Acute pain		Chronic pain	
	Responders n=11	Non-responders n=12	Responders n=12	Non-responders n=8
Age (years)*	52.0 (15.2)	44.5 (12.7)	50.8 (17.6)	53.5 (11.5)
Gender				
Male	6 (46.2)	7 (53.8)	11 (64.7)	6 (35.3)
Female	5 (50.0)	5 (50.0)	1 (33.3)	2 (66.7)
Etiology				
Medical	8 (61.5)	5 (38.5)	5 (45.5)	6 (54.5)
Traumatic	3 (30.0)	7 (70.0)	7 (77.8)	2 (22.2)
ASIA				
A	2 (28.6)	5 (71.4)	6 (66.7)	3 (33.3)
B	1 (100)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
C	1 (100)	0 (0)	2 (66.7)	1 (33.3)
D	5 (45.5)	6 (54.5)	3 (60.0)	2 (40.0)
Type of Lesion				
Cervical	1 (12.5)	7 (87.5)	3 (60.0)	2 (40.0)
Thoracic	6 (60.0)	4 (40.0)	6 (54.5)	5 (45.5)
Lumbar	1 (100)	0	2 (100)	0
Stroke	2 (66.7)	1 (33.3)	1 (100)	0
Others	1 (100)	0	0 (0)	1 (100)
Pain level				
At level	1 (50.0)	1 (50.0)	3 (100)	0 (0)
Below	7 (43.8)	9 (56.3)	6 (54.5)	5 (45.5)
Both	3 (60.0)	2 (40.0)	3 (50.0)	3 (50.0)

Table 4. Descriptive values from responders and non-responders within each group. NOTE. Values are n (%) unless otherwise noted.*Values are mean (standard deviation (SD)).

4.1. Changes in NPSI - subtypes of pain depending on response.

Regarding *acute pain* group, there were baseline significant differences at dysesthesias ($p=0.025$) between responders and non-responders. When comparing responders with non-responders within the same group, only paroxistic pain had a significant improvement ($p=0.019$).

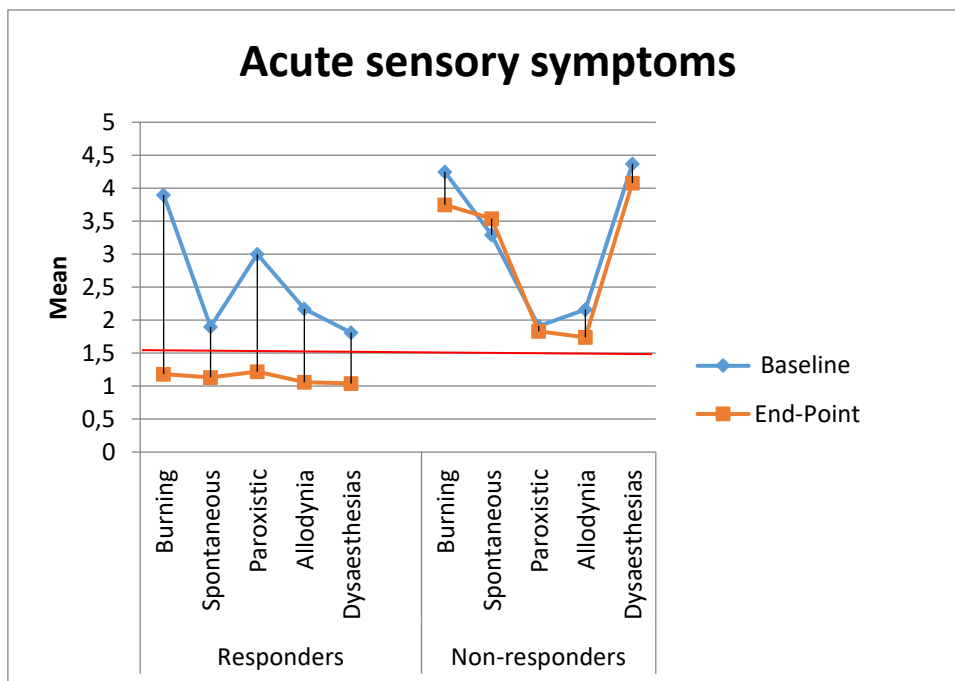


Figure 2. Mean values from NPSI symptoms evaluated at baseline and end-point treatment in *acute group*. NOTE: Abbreviation NPSI: Neuropathic Pain Symptom Inventory.

	ACUTE PAIN				p-value
	Responders n=11		Non-responders n=12		
	Baseline	End-Point	Baseline	End-point	
NPSI					
Burning	3.90 (4.52)	1.18 (1.72)	4.25 (4.51)	3.75 (4.09)	0.065
Spontaneous	1.90 (1.95)	1.13 (1.38)	3.29 (3.40)	3.54 (3.76)	0.051
Paroxistic	3.00 (2.40)	1.22 (1.12)	1.91 (2.65)	1.83 (2.57)	0.019*
Allodynia	2.17 (2.07)	1.06 (1.24)	2.16 (2.69)	1.74 (2.56)	0.069
Dysethesias	1.81 (2.22)	1.04 (1.35)	4.37 (2.78)	4.08 (2.94)	0.316
Total	12.80 (5.33)	5.65 (3.01)	15.99 (7.39)	14.95(7.48)	<0.001**

Table 5. Mean values from NPSI symptoms. NOTE: Abbreviation NPSI: Neuropathic Pain Symptom Inventory. Measures evaluated at each point of evaluation, separated by *responders* and *non-responders* in *acute group*. Values are mean (standard deviation (SD)). * $P \leq 0.05$ significant; ** $P < 0.001$ highly significant.

Regarding *chronic pain* group, there were baseline significant differences at allodynia ($p=0.016$) between responders and non-responders. When comparing responders with non-responders within the same group, burning and spontaneous pain had a significant change at the end of the treatment ($p=0.009$, $p=0.002$, respectively).

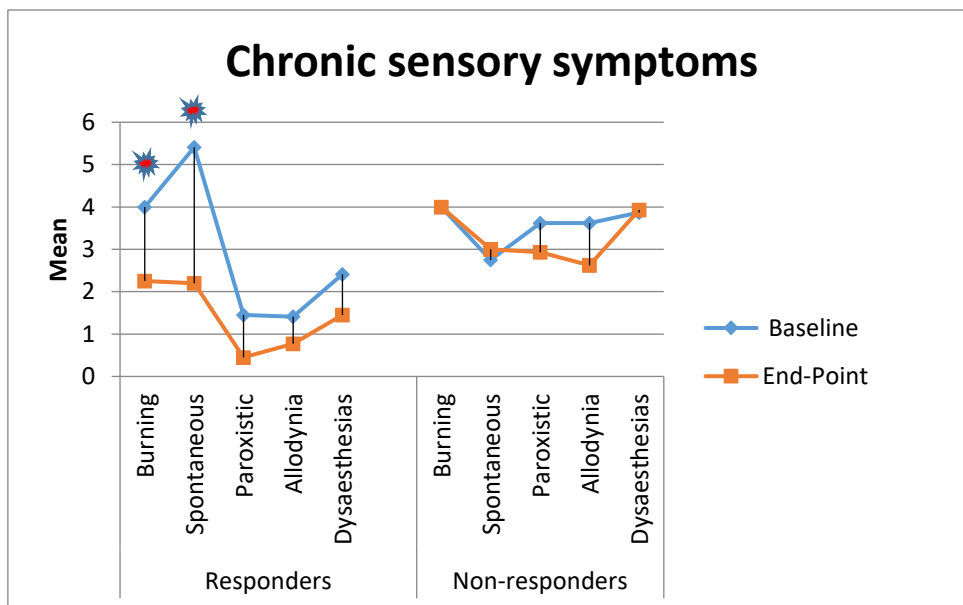


Figure 3. Mean values from NPSI symptoms evaluated at baseline and end-point treatment in chronic group. NOTE: Abbreviation NPSI: Neuropathic Pain Symptom Inventory.

	CHRONIC PAIN				p-value
	Responders n=12		Non-responders n=8		
	Baseline	End-Point	Baseline	End-Point	
NPSI					
Burning	4.00 (4.49)	2.25 (2.49)	4.00 (4.37)	4.00 (4.37)	0.009*
Spontaneous	5.41 (3.95)	2.20 (1.98)	2.75 (4.02)	3.00 (4.24)	0.002*
Paroxistic	1.45 (2.25)	0.45 (1.07)	3.62 (2.38)	2.93 (2.21)	0.733
Allodynia	1.41 (2.71)	0.77 (1.89)	3.62 (2.19)	2.62 (2.26)	0.228
Dysesthesias	2.41 (2.60)	1.45 (2.13)	3.87 (2.47)	3.93 (3.02)	0.252
Total	14.70 (7.17)	7.15 (4.35)	18.50(5.31)	16.50 (5.11)	0.001**

Table 6. Mean values from NPSI symptoms. NOTE: Abbreviation NPSI: Neuropathic Pain Symptom Inventory. Measures evaluated at each point of evaluation, separated by *responders* and *non-responders* in *chronic group*. Values are mean (standard deviation (SD)). * $P \leq 0.05$ significant; ** $P < 0.001$ highly significant.

4.2. Changes in associated symptoms depending on response.

In relation to anxiety within the *acute pain* group, *responders* had a significant improvement ($p=0.023$) with respect to baseline comparing to *non-responders*. None of the other variables (PHQ-9 and BPI items) changed significantly ($p>0.05$). Within *chronic pain* group, no differences were found between *responders* and *non-responders*.

In relation to the depressive symptomatology (PHQ-9), in any of the groups a significant improvement was obtained ($p>0.05$). In relation to the BPI items (interference of sleep and interference in the activities of daily life), no different results were obtained depending on the response obtained to the treatment.

DISCUSSION

The current study aimed to compare a sample of patients with NP, classified into two groups, based on whether they had acute or chronic pain. Our study is the first that compares tDCS effects on patients with acute versus chronic pain. It was possible to corroborate in 52% of the total patients an improvement in the perception of pain at the end of the treatment. The remaining 48% failed to obtain the minimum of significant clinical improvement.

Despite the general perception of improvement, no group showed greater improvement over the other. Therefore, we cannot corroborate the initial hypothesis because acute pain group has not obtained greater benefit in relation to reduction of pain). It is concluded that temporal criteria (acute vs chronic pain) is not a predictive factor of response. Nowadays, it is still unknown why some subjects respond favorably to treatment in comparison to those who do not respond.

The transition from acute to chronic pain has many unknowns. Although maladaptive plasticity is established as a factor in pain chronicity, the specific nature of circuit alterations in diverse segments of the nociceptive pathway is not well understood (Kuner and Flor, 2016). Previous works have revealed the complex interactions between the nervous and immune system that result in both peripheral and central sensitization, essential components to the development of chronic pain (Miffilin and Kerr, 2014). Chronic pain may involve irreversible pathophysiologic changes, so interrupting the cascade of events that allows acute pain to advance to chronic pain is of crucial importance (Pergolizzi, Raffa and Taylor, 2014).

Neuropathic changes are traditionally associated with chronic pain, whereas acute pain has been considered as a protective nociceptive process (Humble, Dalton and Li, 2015). However, acute NP is now also considered to be an eminently treatable but significantly under-recognized condition (Dworkin et al., 2007; Gray, 2008). In addition, severe post-operative pain is associated with a far higher risk of developing chronic pain (Kalkmann et al., 2003; Kehlet et al., 2006; Hanley et al., 2007). However, it might be interesting to redefine the temporal concept of pain because, as we have seen in our study, the plasticity changes are developed immediately after SCI (days, weeks) and trying to distinguish an acute patient within 6 months of evolution does not show significant differences with a chronic pain patient (Zeilig et al., 2012).

Nevertheless, we were unable to test the assumption that the time of pain evolution could be a predictive factor for clinical response. Receiving non-invasive brain stimulation during the acute phase of pain development has not been better than receiving it when the pain has already been cronified. We have not been able to find previous literature where treatment effects of non-invasive brain stimulation techniques at different stages of evolution of pain were compared. So, further research is needed to understand the plasticity and chronification of pain.

Variability of response to tDCS

Our results demonstrate that the combination of tDCS and VR showed statistically significant improvements in pain for *responders*, as for associated symptoms as anxiety, depression and other activities of daily living as sleep or life interference. Although overall mean pain score was improved at end-point, a large proportion of patients (46%) did not achieve reduction in pain of at least 30%.

Recent articles discuss about individual differences that can contribute to variability of response to tDCS. Evidence on the large variability in individual cortical excitability and responses suggests that stimulation may affect individuals differently. Several targets have been studied: subject's age (Heise et al., 2014), gender (Russell et al., 2014), cranial and brain anatomy (Kim et al., 2014; Li et al., 2015), brain white matter properties (Mansour, 2013), genetics (Hasan et al., 2013) or hormonal levels and pre-existing regional excitability (Krause et al., 2014). However, few studies have clearly verified the main cause of this individual variability (Kim JH et al., 2014; Jung-Hoon Kim et al., 2014; Katz et al., 2017).

All studies conclude that an individual's unique neurophysiology, anatomy, pain development, sensory profiles and psychology may influence the response to tDCS (Bikson et al., 2016; Lefaucheur et al., 2017; Medeiros-Miranda et al., 2018). Future studies might be designed to identify sensitive predictive factors within patient's effects in order to assess these important aspects.

Subgroups of neuropathic symptoms

Our study also provides an accurate description and comparison of groups in order to determine differences in pain characteristics. Despite some response differences between individuals, we can observe changes in some neuropathic sensory patterns with greater responsiveness than others. Some other recent studies have been focusing in the study of sensory patterns analyzing profiles and clusters to identify predictive pain factors related to tDCS (Baron et al., 2012, 2017; Freeman et al., 2014; Mahn et al., 2011; Serra, 2010; Soler et al., 2017).

When responders and non-responders have been compared in acute group, paroxysmic pain has been the one that has obtained a greater change. Our findings are consistent with the results of Fregni et al. (2016) who found that tDCS in patients with SCI and paroxysmic pain had a significantly greater reduction compared to patients with continuous pain. It is worth noting, however, that the major response to the chronic pain group was burning and spontaneous pain. Further research is needed to understand the differences.

Depression and anxiety

In addition to the analgesic effect of tDCS, the results of the combined tDCS and VR intervention in our study showed greater effects on anxiety, depression and activities of daily living. More specifically, a greater reduction in anxiety was found between acute *responders* group. Our results provides evidences that in acute phases of SCI and acute pain, anxiety obtains lower scores at the end of treatment comparing with chronic phases.

Paroxysmic pain crises (shooting or electric currents) are characterized by their spontaneity. The patient has no perception of control over this type of pain as it appears and disappears at any time during the day, even at night, interfering disruptively in their quality of life. Therefore, perceiving a reduction in paroxysmic pain could cause effects on anxiety, reducing the anxious symptomatology. In contrast, in chronic pain stages, the most significant change is in burning and spontaneous pain (pressure, squeezing) where there is less perception of daily life activities' interference.

According to literature, studies that use neuromodulation techniques to reduce anxiety and manipulate the activation of its brain regions conclude that there is a relation between anodal tDCS as an effective tool to mitigate incipient anxiety (Heeren et al., 2016; To et al., 2018).

NP is associated with a powerful affective component (Navratilova et al., 2013). Properties of the brain's emotional learning circuitry can predict the transition to chronic pain. (Apkarian, Baliki and Farmer, 2013). It is well established that chronic pain impairs cognition, particularly memory, attention and mental flexibility (Attal et al., 2014).

It is known that mood disorders, as depression or anxiety, play an important role in the exacerbation of pain perception. Anxiety is thought to be an important mediator in the cognitive constructs of catastrophizing, hypervigilance and fear avoidance in the exacerbation of pain experiences (Woo, 2010). Otherwise, depression is predictive for pain in many conditions (O'Donnell et al., 2013; Wasserman et al., 2014) and some studies have detected that the presence of a neuropathic component correlates with higher values for depression and anxiety (Radat, Margot-Duclot and Attal, 2013; Uher and Bob, 2013). It could be explained from coping strategies or possible changes induced in plasticity, making the process of pain chronification not worsen the mood of subjects. Furthermore, the refractory nature of pain following SCI and the associated psychosocial distress emphasize the need for a greater understanding of not only pathophysiological but also psychosocial mechanisms in the generation and maintenance of SCI-related pain and pain-related suffering (Widerström-Noga et al., 2008). The causal relationship between brain abnormalities and transition to chronic pain remains largely unknown.

Conclusion and Implications

We were unable to verify the assumption that stimulating in an acute pain phase would have better results than chronic phases. Acknowledging variability can encourage us to explore individual response patterns, possible predictive factors or discuss about neuropathic pain phenotyping in different sensory profiles.

The management of chronic pain is still a challenge because the condition of chronicity rarely responds to one single type of treatment, and the efficacy and variability of response varies from one individual to another. Longitudinal studies with larger number of subjects in randomized trials are needed to further understand the link between pain intensity, response to tDCS and chronicity over time and to examine the efficacy and effectiveness of collaborative approaches to treatment.

Chronic pain does not show an adaptive function and induces biochemical and phenotypic changes in the nervous system that intensify and alter sensory information threatening the patient's welfare. Neural mechanisms mediating the transition from acute to chronic pain remain largely unknown. Hence it is necessary to obtain a better understanding of pathophysiology of pain and of real treatment's efficacy.

REFERENCES

- American Spinal Injury Association. (1982). Standards for Neurological Classification of Spinal Injury Patients. Chicago, IL: American Spinal Injury Association.
- Apkarian, A.V., Balinki, M.N., Farmer, M.A. (2013). Predicting transition to chronic pain. *Curr Opin Neurol*, 26(4), 360-367.
- Attal, N., Masselin-Dubois, A., Martínez, V., Jayr, C., Albi, A., Fermanian, J., et al. (2014). Does cognitive functioning predict chronic pain? Results from a prospective surgical cohort. *Brain*, 137, 904-917. doi: 10.1093/brain/awt354.
- Baron, R., Förster, M., Binder, A. (2012). Subgrouping of patients with neuropathic pain according to pain-related sensory abnormalities: a first step to a stratified treatment approach. *Lancet Neurol*, 11, 999–1005.
- Baron, R., Maier, C., Attal, N., Binder, A., Bouhassira, D., Cruccu, G., et al. (2017). Peripheral neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles. *Pain*, 158(2), 261-272.
- Beck, A.T., Steer, R.A., Brown, G.K. (1996). Manual for the Beck Depression Inventory–II. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Bikson, M., Grossman, P., Thomas, C., Zannou, A.L., Jiang, J., Adnan, T., et al. (2016). Safety of transcranial direct current stimulation: evidence based Update. *Brain Stimul*, 9(5), 641-661.
- Bouhassira, D., Attal, N., Fermain, J., Alchaar, H., Gautron, M., Masquelier, E., et al. (2004). Development and validation of the neuropathic pain symptom inventory. *Pain*, 108, 248-257.
- Burke, D., Fullen, B.M., Stokes, D., Lennon, O. (2017). Neuropathic pain prevalence following spinal cord injury: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain*, 21, 29-44.
- Cardenas, D.D., Nieshoff, E.C., Suda, K., Goto, S., Sanin, L., Kaneko, T., et al. (2013). A randomized trial of pregabalin in patients with neuropathic pain due to spinal cord injury. *Neurology*, 80, 533–539.
- Cleeland, C.S., Ryan, K.M. (1994). Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore*, 23(2), 129-138.
- Dworkin, R.H., Backonja, M., Rowbotham, M.C., Allen, R.R., Argoff, C.R., Bennett, G.J., et al. (2003). Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms and treatment recommendations. *Arch Neurol*, 60(11), 1524-1534.
- Dworkin, R.H., O'Connor, A.B., Backonja, M., Farrar, J.T., Finnerup, N.B., Jensen, T., et al. (2007). Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*, 132, 237–251.
- Dworkin, R.H., Turk, D.C., Wyrwich, K.W., Beaton, D., Cleeland, C.S., Farrar, J.T. et al. (2008). Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain*, 9, 105-121.
- Felix, E.R., Cruz-Almeida, Y., Widerström-Noga, E.G. (2007). Chronic pain after spinal cord injury: what characteristics make some pains more disturbing than others? *J Rehabil Res Dev*, 44(5), 703-715.
- Finnerup, N.B., Otto, M., McQuay, H.J., Jensen, T.S., Sindrup, S.H. (2005). Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain*, 118(3), 289-305.
- Freeman, R., Baron, R., Bouhassira, D., Cabrera, J., Emir, B. (2014). Sensory profiles of patients with neuropathic pain based on the neuropathic pain symptoms and signs. *Pain*, 155, 367– 376.

- Fregni, F., Boggio, P., Lima, M., Ferreira, M.J., Wagner, T., Rigonatti, S.P., et al. (2006). A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain*, *122*(1-2), 197-209.
- Gray, P. (2008). Acute neuropathic pain: diagnosis and treatment. *Curr Opin Anaesthesiol*, *21*(5), 590-595.
- Hanley, M.A., Jensen, M.P., Smith, D.G., Ehde, D.M., Edwards, W.T., Robinson, L.R. (2007). Preamputation pain and acute pain predict chronic pain after lower extremity amputation. *J Pain*, *8*(2), 102-109.
- Heeren, A., Billieux, J., Philippot, P., De Raedt, R., Baeken, C., Timary, P., et al. (2016). Impact of transcranial direct current stimulation on attentional bias for threat: a proof-of-concept study among individuals with social anxiety disorder. *Soc Cogn Affect Neurosci*, *12*(2), 251–260.
- Horvath, J.C., Carter, O., Forte, J.D. (2014). Transcranial direct current stimulation: five important issues we aren't discussing (but probably should be). *Front Syst Neurosci*, *8*, 2.
- Humble, S.R., Dalton, A.J., Li, L. (2015). A systematic review of therapeutic interventions to reduce acute and chronic post-surgical pain after amputation, thoracotomy or mastectomy. *Eur J Pain*, *19*(4), 451-465.
- IASP Task Force on Taxonomy. (1994, 2005). Classification of chronic pain. Description of chronic pain syndromes and definition of pain terms. 2nd ed. Seattle: IASP Press.
- Jensen, T.S., Baron, B., Haanpää, M., Kalso, E., Loeser, J.D., Rice, A.S., et al. (2011). A new definition of neuropathic pain. *Pain*, *152*(10), 2204-2205. doi: 10.1016/j.pain.2011.06.017.
- Kalkman, C.J., Visser, K., Moen, J., Bonse, G.J., Grobbee, D.E., Moons, K.G. (2003). Preoperative prediction of severe postoperative pain. *Pain*, *105*(3), 415-423.
- Katz, B., Au, J., Buschkuhl, M., Abagis, T., Zabel, C., Jaeggi, S.M., et al. (2017). Individual differences and long-term consequences of tDCS-augmented cognitive training. *J Cogn Neurosci*, *29*(9), 1498-1508.
- Kehlet, H., Jensen, T.S., Woolf, C.J. (2006). Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*, *367*(9522), 1618-1625.
- Kroenke, H., Saitoh, Y., Osaki, Y., Nishimura, H., Kato, A., Hatazawa, J., et al. (2001). The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*, *16*, 606-613.
- Kumru, H., Soler, M.D., Vidal, J., Navarro, X., Tormos, J.M., Pascual-Leone, A., et al. (2013). The effects of transcranial direct current stimulation with visual illusion in neuropathic pain due to spinal cord injury: an evoked potentials and quantitative thermal testing study. *Eur J Pain*, *17*(1), 55-66.
- Kuner, R., Flor, H. (2016). Structural plasticity and reorganisation of chronic pain. *Nat Rev Neurosci*, *18*(1), 20-30.
- Lefaucheur, J.P., Antal, A., Ayache, S.S., Benninger, D.H., Brunelin, J., Cogiamanian, F., et al. (2017). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol*, *128*, 56–92.
- Luedtke, K., Rushton, A., Wright, C., Geiss, B., Juergens, T.P., May, A. (2012). Transcranial direct current stimulation for the reduction of clinical and experimental induced pain: A systematic review and meta-analysis. *Clin J Pain*, *28*, 452-61.
- Mahn F, Hüllemann P, Gockel U, Brosz M, Freynhagen R, Tölle TR, et al. (2011). Sensory symptom profiles and co-morbidities in painful radiculopathy. *PLoS One*, *6*, e18018. doi: 10.1371/journal.pone.0018018.

- Main, C.J., Spanswick, C.C. (2001). Pain management: an interdisciplinary approach. Elsevier. p. 93. ISBN 0-443-05683-8.
- Medeiros-Miranda, M.C., de Moraes, A.A., da Costa, M.L., Fernandes-Franco, C.I. (2018). Transcranial direct current stimulation in the modulation of neuropathic pain: a systematic review. *Neurological research*, 30, 1-9. doi: 10.1080/01616412.2018.1453190.
- Mifflin, K.A., Kerr, B.J. (2014). The transition from acute to chronic pain: understanding how different biological systems interact. *Can J Anaesth*, 61(2), 112-122.
- Navratilova, E., Atcherley, C.W., Porreca, F. (2015). Brain circuits encoding reward from pain relief. *Trends Neurosci*, 38, 741-750.
- O'Donnell, M.J., Diener, H.C., Sacco, R.L., Panju, A.A., Vinisko, R., Yusuf, S. (2013). Chronic pain syndromes after ischemic stroke: PROFESS Trial. *Stroke*, 44(5), 1238-1243. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.671008.
- Ossipov, M.H., Morimura, K., Porreca, F. (2014). Descending pain modulation and chronification of pain. *Curr Opin Support Palliat Care*, 8(2), 143-151.
- Pergolizzi, J.V., Raffa, R.B., Taylor, R. (2014). Treating acute pain in light of the chronification. *Pain Manag Nurs*, 15(1), 380-390. doi:10.1016/j.pmn.2012.07.004.
- Radat, F., Margot-Duclot, A., Attal, N. (2013). Psychiatric co-morbidities in patients with chronic peripheral neuropathic pain: a multicentre cohort study. *Eur J Pain*, 17(10), 1547-1557.
- Russell, M.J., Goodman, T., Wang, Q., Groshong, B., Lyeth, B.G. (2014). Gender differences in current received during transcranial electrical stimulation. *Frontiers in psychiatry*, 5, 104.
- Serra J. (2010). Sensory profiles: The cliché and the challenge. *Pain*, 150, 384-385.
- Siddall, P.J., Loeser, J.D. (2001). Pain following spinal cord injury. *Spinal Cord*, 39(2), 63-73.
- Sjölund, B.H. (2002). Pain and rehabilitation after spinal cord injury: the case of sensory spasticity? *Brain Res Rev*, 40(1-3), 250-256.
- Soler, M.D., Kumru, H., Pelayo, R., Vidal, J., Tormos, J.M., Fregni, F., et al. (2010). Effectiveness of transcranial direct current stimulation and visual illusion on neuropathic pain in spinal cord injury. *Brain*, 133, 2565-2577.
- Soler, M.D., Morriña, D., Rodríguez, N., Saurí, J., Vidal, J., Navarro, A., et al. (2017). Sensory symptom profiles of patients with neuropathic pain after spinal cord injury. *Clin J Pain*, 33(9), 827-834.
- Stillman, M.D., Barber, J., Burns, S., Williams, S., Hoffman, J.M. (2017). Complications of spinal cord injury over the first year after discharge from inpatient rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*, 98(9), 1800-1805. doi: 10.1016/j.apmr.2016.12.011.
- Teixeira, M.J., Paiva, W.S., Assis, M.S., Fonoff, E.T., Bor-Seng-Shu, E., Cecon, A.D. (2013). Neuropathic pain in patients with spinal cord injury: report of 213 patients. *Arq Neuropsiquiatr*, 71(9A), 600-603.
- To, W.T., De Ridder, D., Hart, J.J., Vanneste, S. (2018). Changing brain networks through non-invasive neuromodulation. *Front Hum Neurosci*, 12, 128. doi: 10.3389/fnhum.2018.00128.
- Turk, D.C., Okifuki, A. (2001). Pain terms and taxonomies. In Loeser, D., Butler, S.H., Chapman, J.J., Turk, D.C. *Bonica's management of pain*. (3rd ed.). lippincott Williams & Wilkins. Pp.18-25. ISBN 0683-30462-3.

- Uher, T., Bob, P. (2013). Neuropathic pain, depressive symptoms, and C-reactive protein in sciatica patients. *Int J Neurosci*, 123(3), 204–208.
- Vierck, C.J., Siddall, P., Yeziarski, R.P. (2000). Pain following spinal cord injury: animal models and mechanistic studies. *Pain*, 89(1), 1-5.
- Wasserman, R.A., Brummett, C.M., Goesling, J., Tsodikov, A., Hassett, A.L. (2014). Characteristics of chronic pain patients who take opioids and persistently report high pain intensity. *Reg Anesth Pain Med*, 39(1), 13–17. doi: 10.1097/AAP.000000000000024.
- Widerström-Noga, E., Biering-Sørensen, F., Bryce, T., Cardenas, D.D., Finnerup, N.B., Jensen, M.P., et al. (2008). The international spinal cord injury pain basic data set. *Spinal Cord*, 46(12), 818-823.
- Widerström-Noga, E.G., Felipe-Cuervo, E., Yeziarski, R.P. (2001). Chronic pain after spinal injury: interference with sleep and daily activities. *Arch Phys Med Rehabil*, 82(11), 1571-1577.
- Woo, A.K. (2010). Depression and anxiety in pain. *Rev Pain*, 4(1), 8-12.
- Zeilig, G., Enosh, S., Rubin-Asher, D., Lehr, B., Defrin, R. (2012). The nature and course of sensory changes following spinal cord injury: predictive properties and implications on the mechanism of central pain. *Brain*, 135, 418–430.

RESULTATS

5.2. Article 2

- Manuscrit original:
¿Son los fenotipos del dolor predictores de respuesta después de la estimulación por corriente directa y realidad virtual en pacientes con dolor neuropático después de una lesión medular?

¿Son los fenotipos de dolor predictores de respuesta después de la estimulación por corriente directa y realidad virtual en pacientes con dolor neuropático después de una lesión medular?

Rodríguez-Corcoll, N.^{1,2}, Obiols, J.², Soler-Fernández, M.D.^{1,2}

¹ Institut Guttmann, Hospital de Neurorehabilitació, Institut Universitari adscrit a la Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), 08916, Badalona (BCN), Catalunya - Espanya.

² Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), 08193, Bellaterra (BCN), Catalunya – Espanya.

Resumen:

Introducción: El tratamiento del dolor neuropático (DN) en pacientes con una lesión medular (LM) supone un reto terapéutico ya que muchos pacientes no responden a los tratamientos aplicados. La estimulación cerebral no invasiva (tDCS) asociada a las técnicas de realidad virtual (RV), han mostrado resultados favorables en ensayos clínicos randomizados y controlados. No obstante, es eficaz en un porcentaje de pacientes. En la literatura científica de los últimos años, y con el objetivo de mejorar los resultados terapéuticos, se ha propuesto un tratamiento basado en los fenotipos de dolor neuropático de acuerdo con los presuntos mecanismos de dolor subyacentes.

Objetivo: Analizar la eficacia del tratamiento combinado tDCS + VR y si el efecto producido por el tratamiento aplicado produce efectos diferenciales reduciendo la percepción del dolor neuropático en función de distintos perfiles sensoriales de dolor.

Método: 130 sujetos participaron en el estudio. En 65 pacientes con dolor neuropático tras una lesión medular adquirida se les aplicó el protocolo combinado de tDCS y RV durante 10 días siguiendo el protocolo anteriormente publicado (Soler et al., 2010). La evaluación clínica del dolor se realizó antes y al finalizar el tratamiento, a partir de los cuestionarios específicos *Neuropathic Pain Symptom Inventory* (NPSI), *Brief Pain Inventory* (BPI) y *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9). En un grupo de 65 pacientes con DN y LM, que acudieron a la revisión médica periódica, se les aplicó el mismo protocolo de evaluación.

Resultados: A partir de los 10 ítems sensoriales discriminativos del NPSI se identificaron 5 *clusters* de pacientes. La percepción general de cambio en el dolor, al final de la intervención, fue clínicamente significativa en la mayoría de pacientes comparado con el grupo control, pero con variabilidad específica según los *clusters*, aunque sin diferencias significativas entre ellos. Los perfiles que obtuvieron mayor respuesta de cambio fueron los caracterizados por el dolor paroxístico y la alodinia mecánica. Los

pacientes también mejoraron en el estado de ánimo, calidad de sueño y en la percepción de la calidad de vida.

Conclusión: Este estudio, que analiza el efecto de la tDCS + RV con una acción principalmente no selectiva sobre los mecanismos de dolor neuropático, ha encontrado una utilidad limitada en emplear el análisis del fenotipo sensorial del dolor como variable predictora de resultado.

Palabras clave: dolor neuropático, lesión medular, estimulación transcraneal por corriente directa, realidad virtual, fenotipo.

1. INTRODUCCIÓN

A pesar de que la alteración en la sensibilidad, la pérdida de funciones y de movimiento después de una lesión medular (LM) supone un gran impacto físico, emocional y social para el individuo, se considera el dolor neuropático (DN) una de las peores consecuencias adquiridas después de la lesión neurológica. Actualmente, la prevalencia de DN se establece en un 53% de pacientes con LM (Burke et al., 2017).

Algunos pacientes experimentan dolor espontáneo, disestesias o descargas eléctricas, mientras que otros describen sensación de hormigueo y entumecimiento (Bryce et al., 2012; Soler et al., 2017). Estos síntomas a veces coexisten con una alteración en la sensibilidad al tacto, presión o frío convirtiendo una caricia en el dolor más severo percibido en la piel. Cualquiera de los fenómenos anteriormente descritos causan una percepción de dolor, de manera constante o en forma de crisis de dolor, con una intensidad que oscila entre moderada a severa.

El DN influye de manera negativa en la vida de la persona, pudiendo interferir en el proceso de neurorehabilitación y posterior inserción en la vida comunitaria. Esta condición, dificulta la puesta en marcha de mecanismos de afrontamiento adaptativos, disminuyendo progresivamente su percepción de calidad de vida, estado de ánimo, alterando el sueño y las relaciones sociales (Saurí et al., 2017).

Actualmente, el tratamiento del dolor, sigue siendo un reto terapéutico ya que la respuesta obtenida de la terapia farmacológica es insuficiente o inadecuada (Siddall, 2009). Se ha podido constatar en distintos estudios que la estimulación anodal por corriente directa (tDCS) provoca un alivio en el DN (Fregni et al., 2006; Valle et al., 2009; Antal et al., 2010; Soler et al., 2010; Kim et al., 2014). Además, esta técnica puede ser utilizada como tratamiento único, así como en combinación con otros tratamientos de neurorehabilitación, con el objetivo de obtener efectos sinérgicos.

La complejidad en la percepción del DN no debería medirse únicamente empleando un ítem numérico, sino también evaluando los perfiles sensoriales específicos del dolor, como son los descriptores cualitativos. El DN es causado por una combinación compleja de diferentes mecanismos fisiopatológicos subyacentes, la mayoría aún desconocidos (Truini et al., 2013), que se cree se manifiestan como diferentes fenotipos de dolor, es decir, diferentes constelaciones del dolor, como son sus descriptores, aspectos

temporales o manifestaciones sensoriales (Baron et al., 2012). Es más, algunos estudios recientes apoyan la idea de que la combinación de perfiles sensoriales específicos de DN pueden reflejar la presencia de mecanismos fisiopatológicos concretos. Por ejemplo, algunos ensayos clínicos que utilizan fármacos para el control del dolor respaldan la existencia de fenotipos específicos en pacientes, lo que podría conducir a terapias personalizadas en el futuro (Freeman et al., 2014; Bouhassira et al., 2014). Por esta razón, la respuesta a tratamientos específicos podría estar relacionada con los mecanismos de dolor subyacentes. Teóricamente, se obtendría una respuesta óptima al tratamiento en un individuo si el particular mecanismo(s) del dolor en juego es ese paciente coincide exactamente con el mecanismo(s) de acción del tratamiento.

Poco se sabe sobre los mecanismos exactos del DN después de una LM. Si los síntomas sensoriales específicos reflejan mecanismos diferentes en el dolor (Von Hehn et al., 2012), debería ser posible utilizar estos perfiles concretos para personalizar los tratamientos dirigidos a paliar síntomas, y, por lo tanto, adaptar e individualizar la terapia al paciente (Lefaucher et al., 2017; Soler et al., 2017). Recientemente se ha aportado la clasificación de pacientes con LM y DN clasificados en 5 *clusters*, definidos cada uno de ellos por distintos perfiles de dolor sensorial (Soler et al., 2017) con algunas hipótesis, pero sin datos concluyentes. La dificultad para determinar el mecanismo o patrón del dolor en cada paciente continúa siendo un reto y obstáculo para aplicar de manera eficiente el tratamiento de estimulación.

Una forma de evaluar posibles mecanismos es realizar un estudio de fenotipos sensoriales, según sus síntomas de dolor, a partir de signos y pruebas sensoriales cuantitativas. Usando este enfoque, se pueden dibujar subgrupos de pacientes, lo que posiblemente refleje mecanismos subyacentes del dolor (Baron et al., 2012).

Por esta razón, siguiendo el mismo enfoque y línea de trabajo, en el presente estudio nos proponemos analizar si el efecto de la tDCS en combinación con la RV tiene efectos diferenciales en la mejoría del DN según los *clusters* definidos previamente. Se ha utilizado un método estadístico multivariado con el objetivo de identificar los *clusters* de pacientes con distintas respuestas al tratamiento recibido para mejorar la predicción del efecto analgésico.

2. MÉTODO

2.1. Pacientes

Un total de 130 pacientes con LME y DN fue evaluado por la misma psicóloga clínica, especializada en dolor, en el Hospital de Neurorehabilitación Institut Guttmann. El reclutamiento de pacientes empezó en el mes de Julio del 2013, completando la muestra a finales de julio del 2017. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: 1) sujetos mayores de 18 años; 2) DN diagnosticado por el neurólogo o médico rehabilitador experto siguiendo los criterios de la IASP (International Association for the Study of

Pain); 3) dolor localizado a nivel o por debajo del segmento neurológico afectado por la lesión; 4) tratamiento farmacológico estable al menos durante 15 días. Los pacientes con antecedentes de abuso de alcohol u otras sustancias psicotrópicas quedaron excluidos, así como aquellas condiciones crónicas de dolor músculo-esquelético o las contraindicadas por la tDCS como la epilepsia o el embarazo. También se excluyeron aquellos sujetos con depresión moderada o severa (más de 14 puntos obtenidos en el PHQ-9) (Kroenke, Spitzer i Williams, 2001).

2.2. Evaluación clínica

La lesión medular se clasificó según los estándares internacionales para la clasificación neurológica de la LM (Kirschblum et al., 2014).

El dolor neuropático persistente se definió como dolor crónico en un área de anormalidad sensorial que corresponde a la lesión de la médula espinal. Se excluyó de la definición cualquier dolor relacionado principalmente con el movimiento, la inflamación u otro daño tisular local específico (Treede et al., 2008). El dolor por debajo del nivel era diagnosticado cuando el dolor se localizaba en más de tres dermatomas por debajo de la lesión neurológica; el dolor a nivel era diagnosticado cuando se localizaba en el mismo dermatoma y en los tres siguientes por debajo de la lesión.

Todos los pacientes fueron evaluados en dos momentos. Los pacientes que recibieron el tratamiento se evaluaron antes de iniciar las sesiones obteniendo las puntuaciones basales y 10 días después (al final del tratamiento). Para los pacientes incluidos en el grupo control también se realizó una evaluación consecutiva, con un margen de dos semanas entre ambas evaluaciones. Todos los pacientes fueron evaluados con idéntico protocolo y por el mismo evaluador, recogiendo datos relacionados con las características socio-demográficas del paciente y variables clínicas del dolor: edad, sexo, etiología, severidad de la lesión, tipo de lesión, tiempo desde la lesión, factores descriptivos del dolor, localización, intensidad, interferencia en las actividades de la vida diaria, así como también el estado depresivo.

2.3. Instrumentos

La medida de resultado primaria fue el porcentaje de cambio en la puntuación de la intensidad media del dolor en las últimas 24 horas el último día de tratamiento (ítem BPI). La intensidad de dolor se evaluó usando una escala numérica. Se les pidió a los pacientes que calificaran su dolor, indicando el número que mejor describía su dolor en promedio durante las últimas 24 h desde 0 (sin dolor) hasta 10 (dolor insoportable). Se emplearon las siguientes medidas de resultado secundarias.

- Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI) (Bouhassira et al., 2004; Villoria et al., 2011). El dolor neuropático debe diagnosticarse correctamente para un tratamiento óptimo. Diseñado para la evaluación de los diferentes síntomas del DN, el cuestionario incluye 10 descriptores de dolor correspondientes a los

descriptores sensoriales: dolor continuo espontáneo (quemazón, presión, desgarró), dolor paroxístico (descargas eléctricas y puñaladas), dolor evocado (provocado por el cepillado, evocado por la presión y evocado por estímulos fríos), dolor como agujas y hormigüeo-entumecimiento. Cada ítem se evalúa numéricamente desde un (0) como ausencia de dolor o hasta el (10) como el máximo dolor experimentado. El NPSI tiene propiedades psicométricas que sugieren que se puede utilizar para caracterizar subgrupos de pacientes con dolor neuropático y verificar si responden de manera diferente al tratamiento (Bouhassira et al., 2004). Tiene una buena validez de constructo, una alta fiabilidad test-retest y es sensible al cambio. Se ha traducido a varios idiomas y se han utilizado ensayos clínicos (Crawford et al., 2008).

- Brief Pain Inventory (BPI) (Cleeland i Ryan, 1994; Badia et al., 2003). Instrumento capaz de detectar cambios en el nivel del dolor y registrar el grado de impacto del dolor en las actividades de la vida diaria a partir de un puntaje total de severidad del dolor y un puntaje de interferencia del dolor. La puntuación total de severidad del dolor se calcula a partir de los cuatro ítems sobre la intensidad del dolor. Cada ítem tiene una calificación de 0 (sin dolor) hasta 10 (máximo dolor imaginable). La puntuación de interferencia del dolor corresponde a distintos ítems dónde a partir del registro de 7 dominios de funcionamiento, como son la interferencia en las actividades generales, el estado anímico, el trabajo, las relaciones sociales, la capacidad de caminar, la calidad de sueño y calidad de vida, se califican del 0 (no interfiere) al 10 (interfiere completamente). Como medida principal registramos el promedio de intensidad total del BPI. La consistencia interna es alta para los ítems de severidad del dolor ($0.81 < \alpha < 0.89$) así como para la escala de interferencia ($0.88 < \alpha < 0.95$). También tiene una buena validez de constructo y buena fiabilidad para la intensidad del dolor ($r = 0.8$) e interferencia del dolor ($r = 0.8$) (Keller et al., 2004).
- Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) (Kroenke, Spitzer i Williams, 2001; Familiar et al., 2015). Instrumento de cribado de sintomatología depresiva basado en 9 criterios del DSM-V con el fin de evaluar el estado de ánimo deprimido, la pérdida de apetito, alteraciones en el sueño, enlentecimiento psicomotriz, sentimientos de inutilidad o ideación suicida. El puntaje PHQ-9 se dividió en las siguientes categorías de severidad: 0-4 (mínima), 5-9 (leve), 10-14 (moderada), 15-19 (moderadamente grave) y 20 (grave). Los puntajes más altos indicaron una mayor gravedad de los síntomas de depresión, y a partir de una puntuación total de 10 fue indicativa de un diagnóstico de depresión siguiendo criterios del DSM-IV. El cuestionario PHQ-9 tiene buenas propiedades psicométricas y es sensible al cambio relacionado con el tratamiento (Titov et al., 2011)

2.4. Procedimiento

Se trata de un estudio clínico de grupos paralelos con grupo control. Comparamos pacientes asignados a un grupo control (pacientes con dolor neuropático que acudían a la revisión médica periódica con LM, que presentaban DN. En la selección, se tuvo en cuenta las variables edad, sexo y tiempo de la LM para poderlos comparar con el grupo tratamiento) con pacientes que recibieron el tratamiento de estimulación no invasiva.

En el grupo de pacientes asignado como grupo experimental empleamos un sistema personalizado para el tratamiento del DN. El sistema en cuestión se divide en dos partes: la primera consta de un estimulador eléctrico multicanal inalámbrico (Starstim®, Neuroelectrics, Barcelona, España) con un casco de neopreno de dimensiones personalizadas que se ajustan sobre la cabeza del paciente. La segunda parte del sistema, consta de un software en un ordenador para presentar la realidad virtual personalizada a los pacientes. Por último, se utilizó una cámara RGBD (Microsoft® Kinect®) para capturar una imagen parcial del paciente y una pantalla de 47" donde visualizar las imágenes.

Para iniciar el procedimiento de estimulación eléctrica, los electrodos se insertaron en el casquete de neopreno: el ánodo fue colocado sobre C3 o C4 (sistema EEG 10/20) apuntando hacia el córtex motor, y el cátodo se ubicó sobre el área supraorbital contralateral (Nitsche y Paulus, 2001; Nitsche et al., 2003). Las esponjas que recubren los electrodos (5cm x 5cm) se empaparon de solución salina (0.9%NaCl). Para aquellos pacientes que padecían dolor asimétrico, el ánodo se colocaba sobre el hemisferio contralateral al hemicuerpo doloroso, mientras que para aquellos pacientes que sufrían dolor en ambos lados, el ánodo fue colocado sobre el hemisferio dominante (Soler et al., 2010).

Una corriente eléctrica constante de 2mA de intensidad fue aplicada en sesiones diarias de 20 minutos de duración (de lunes a viernes, un total de 10 sesiones). La intensidad de la corriente aumenta progresivamente durante 10 segundos y cuando los valores de impedancia fueron adecuados, la estimulación se inició al mismo tiempo que la ilusión visual.

Durante el tratamiento de tDCS y RV, los pacientes estaban situados o bien en la propia silla de ruedas o en un sillón estándar, dependiendo de su nivel de lesión, colocados a 2 metros de distancia frente a la pantalla. Con el propósito de inducir una experiencia real de marcha al paciente, el software muestra la parte superior del paciente combinado con una imagen digital animada de un par de piernas o brazos en movimiento, dependiendo de la modalidad de programa seleccionada y del área que se quiera trabajar (brazos o piernas). De esta manera, el paciente fue representado visualmente a través de la combinación de ilusión visual y realidad con sus piernas o brazos en movimiento, activando el mismo córtex motor que está siendo estimulado a través de la corriente eléctrica. Al finalizar las sesiones de estimulación, el material era reemplazado y lavado con agua y jabón.

2.5. Efectos secundarios

Los efectos secundarios se registraron utilizando un formulario estándar antes y después de cada sesión de tDCS y RV. La intensidad se podía registrar como 'ausencia', 'leve', 'moderado' o 'severo'. Se les preguntaba si habían experimentado durante la sesión algún tipo de dolor de cabeza, molestias musculares en el cuello, picor en el

cuero cabelludo, tensión, estremecimiento, sensación de quemazón, pinchazos, adormecimiento, problemas de atención-concentración o alguna otra sensación.

2.6. Análisis estadístico

Las principales variables se presentaron como totales y por *clusters* a partir de estadísticos descriptivos en el grupo intervención y el control (media y desviación para variables continuas; frecuencias relativas y absolutas en las categóricas). Para los resultados relevantes obtenidos a partir del análisis de las diferencias entre grupos se utilizaron las medias a partir del modelo lineal generalizado (MLG). La comparación entre los dos momentos de evaluación (puntuación basal y al final del tratamiento) también se aplicó el MLG, utilizando los valores basales como una covariable. En todos los análisis realizados, el nivel de significación fue establecido en el 5%.

3. RESULTADOS

Un total de 130 sujetos participaron en este estudio abierto: 65 pacientes recibieron tratamiento, mientras que los 65 restantes se consideraron grupo control. Dentro del grupo de pacientes que recibieron tratamiento, el 69.8% de la muestra eran hombres; la edad media era 49 (SD=14.9), entre un rango de 21 a 84 años. Les lesiones traumáticas sumaban el 55.4% de casos. En relación al nivel de DN, el 56.9% reportaron dolor por debajo de la lesión, 15.4% a nivel de lesión y un 27,7% en ambos. En el 41.5% de los casos había transcurrido entre dos y 10 años, mientras que el 32.2% fue superior a los 10 años. Las características socio-demográficas de los pacientes y las variables clínicas de la lesión y el DN se describen en la Tabla 1 y Tabla 2.

Descriptores del dolor	Grupo Tratamiento N=65	Grupo Control N=65	P-valor
Quemazón	4.74 (3.97)	4.31 (3.76)	0.526
Desgarro	3.03 (3.87)	2.63 (3.53)	0.539
Opresión	3.68 (3.72)	3.49 (3.52)	0.772
Corriente eléctrica	4.62 (4.29)	4.06 (4.11)	0.454
Pinchazos	4.37 (4.20)	3.89 (4.02)	0.510
Alodinia al tacto	4.40 (3.84)	3.49 (3.75)	0.175
Alodinia por presión	1.52 (3.24)	1.34 (2.85)	0.731
Alodinia al frío	1.25 (3.02)	1.48 (3.11)	0.668
Hormigueo	2.32 (3.43)	4.45 (3.72)	0.001*
Estremecimiento	4.45 (3.32)	1.57 (2.35)	<0.001*

Tabla 2. Descriptores del dolor indicados por los pacientes, según el cuestionario NPSI. Nota: Abreviación del NPSI: *Neuropathic Pain Symptom Inventory*. La severidad del dolor fue puntuada hasta un máximo de 10 puntos, en la escala numérica (des de 0 como ausencia del síntoma, a 10 definido como el peor dolor imaginable). Los valores muestran media (desviación estándar). Nivel de significación: $p < 0.05$.

	Grupo Tratamiento N=65	Grupo Control N=65	P- valor
Edad (años)	49(14.9)	48.1 (14.6)	0.727
Sexo			
Hombres	47 (69.8%)	44 (67.7%)	0.702
Mujeres	18 (27.7%)	21 (32.3%)	
Tiempo desde la lesión			0.425
< 2 años	17 (26.2%)	13 (20.0%)	
2 – 10 años	27 (41.5%)	24 (36.9%)	
> 10 años	21 (32.3%)	28 (43.1%)	
Etiología			1.000
Médica	29 (44.6%)	29 (44.6%)	
Traumática	36 (55.4%)	36 (55.4%)	
Nivel neurológico AIS			0.860
A	31(47.7%)	29 (44.6%)	
B, C, D	34 (52.3%)	36 (55.4%)	
Tipo de lesión			0.065
Cervical	17 (26.2%)	28 (43.1%)	
Torácica	48 (73.8%)	37 (56.9%)	
Localización del dolor			0.120
A nivel	10 (15.4%)	7(10.8%)	
Por debajo	37 (56.9%)	48 (73.8%)	
Ambos	18 (27.7%)	10 (15.4%)	

Tabla 1. Características socio-demográficas y clínicas de los pacientes. Nota: los valores son n (%) excepto la variable *edad* (años) donde los valores muestran media (desviación estándar). $P \leq 0.05$ (U de Mann-Whitney). Nivel neurológico: el segmento más caudal de la médula espinal con función sensorial y motora normal en ambos lados del cuerpo. Abreviación de AIS: *American Impairment Scale*. AIS A = Completo. No se preserva ninguna función sensorial o motora en los segmentos sacros S4-S5; B = Incompleto sensorial, pero sin función motora conservada al menos parcialmente por debajo del nivel neurológico e incluye los segmentos sacros S4-S5; C = Incompleto. La función motora está parcialmente preservada debajo del nivel neurológico, pero con más de la mitad de los músculos clave debajo el nivel neurológico tiene un grado de resistencia muscular menor que 3; D = Incompleto. La función motora se conserva en gran medida por debajo del nivel neurológico, con al menos la mitad de los músculos clave por debajo del nivel neurológico con un grado de resistencia muscular mayor o igual a 3; E = Función sensorial y motora normal.

3.1. Cambios en *NPSI*, *BPI* y *PHQ-9* después del tratamiento combinado

En el grupo de pacientes que recibió la combinación del tratamiento de tDCS con la RV se detectó una reducción significativa en la mayoría de subtipos de dolor al compararlo con el grupo control. El dolor descrito como opresión ($p=0.28$), la alodinia al frío ($p=0.62$) y la alodinia a la presión ($p=0.92$) no presentó cambios significativos después del tratamiento. Los cambios clínicamente significativos se encontraron en los subtipos descritos como dolor con quemazón ($p=0.00$), desgarró ($p=0.01$), descargas eléctricas ($p=0.00$), puñaladas ($p=0.00$), alodinia al tacto ($p=0.00$), entumecimiento ($p=0.00$) y hormigueo ($p=0.00$).

En relación a las puntuaciones totales del BPI y el PHQ-9 también se detectaron diferencias significativas comparándolas con el grupo control ($P < 0.001$). No se detectó ningún cambio en el grupo control.

3.2. Análisis de *clusters* del grupo Intervención

Utilizando los 10 ítems sensoriales del NPSI, se identificaron 5 *clusters* en el grupo tratamiento. Los tamaños de los grupos por *clusters* variaron entre 7 y 17 pacientes. Las características basales por *cluster* se presentan en la Tabla 3.

	Cluster I (n=7)	Cluster II (n=16)	Cluster III (n=17)	Cluster IV (n=11)	Cluster V (n=14)	p-valor
Años (edad)*	45.7 (14.1)	48.5 (12.6)	49.4 (15.2)	47.0 (14.4)	52.4 (18.8)	0.868
Sexo						0.055
Hombre	2 (28.6%)	12 (75.0%)	14 (82.4%)	10 (90.9%)	9 (64.3%)	
Mujer	5 (71.4%)	4 (25.0%)	3 (17.6%)	1 (9.09%)	5 (35.7%)	
Tiempo desde la lesión						0.027*
< 2	2 (28.6%)	1 (6.25%)	5 (29.4%)	1 (9.09%)	8 (57.1%)	
2-10	2 (28.6%)	11 (68.8%)	7 (41.2%)	3 (27.3%)	4 (28.6%)	
> 10	3 (42.9%)	4 (25.0%)	5 (29.4%)	7 (63.6%)	2 (14.3%)	
Etiología						0.086
Médica	4 (57.1%)	7 (43.8%)	6 (35.3%)	2 (18.2%)	10 (71.4%)	
Traumática	3 (42.9%)	9 (56.2%)	11 (64.7%)	9 (81.8%)	4 (28.6%)	
Nivel neurológico AIS						0.011*
A	1 (14.3%)	8 (50.0%)	10 (58.8%)	9 (81.8%)	3 (21.4%)	
B, C, D	6 (85.7%)	8 (50.0%)	7 (41.2%)	2 (18.2%)	11 (78.6%)	
Tipo de lesión						0.002*
Cervical	6 (85.7%)	4 (25.0%)	4 (23.5%)	0 (0.00%)	3 (21.4%)	
Torácica	1 (14.3%)	12 (75.0%)	13 (76.5%)	11 (100%)	11 (78.6%)	
Nivel de dolor						0.090
A nivel	0 (0.00%)	1 (6.25%)	6 (35.3%)	2 (18.2%)	1 (7.14%)	
Por debajo	4 (57.1%)	8 (50.0%)	6 (35.3%)	8 (72.7%)	11 (78.6%)	
Ambos	3 (42.9%)	7 (43.8%)	5 (29.4%)	1 (9.09%)	2 (14.3%)	
Total BPI	-1.73 (1.32)	-2.20 (1.15)	-0.40 (0.97)	-2.00 (2.38)	-0.18 (1.08)	<0.001
Total PHQ-9	9.29 (6.97)	9.19 (6.31)	5.24 (3.63)	5.09 (3.78)	7.21 (6.36)	0.150

Tabla 3. Características basales según los *clusters*. Nota: los valores son n (%) excepto cuando *: los valores muestran media (desviación estándar). Nivel de significación: $p < 0.05$. Nivel neurológico: el segmento más caudal de la médula espinal con función sensorial y motora normal en ambos lados del cuerpo. Abreviación de AIS: *American Impairment Scale*. AIS A = Completo. No se preserva ninguna función sensorial o motora en los segmentos sacros S4-S5; B = Incompleto sensorial, pero sin función motora conservada al menos parcialmente por debajo del nivel neurológico e incluye los segmentos sacros S4-S5; C = Incompleto. La función motora está parcialmente preservada debajo del nivel neurológico, pero con

más de la mitad de los músculos clave debajo el nivel neurológico tiene un grado de resistencia muscular menor que 3; D = Incompleto. La función motora se conserva en gran medida por debajo del nivel neurológico, con al menos la mitad de los músculos clave por debajo del nivel neurológico con un grado de resistencia muscular mayor o igual a 3; E = Función sensorial y motora normal.

Con respecto a las variables demográficas presentadas, tres parámetros mostraron diferencias significativas entre las puntuaciones basales de los *clusters* (tabla 2). El primero se refiere a la severidad de la lesión, medida a través de la escala AIS ($p=0.011$). Así, los pacientes del *Cluster I* y *V* presentaron en su mayoría una lesión medular incompleta (ASIA B, C, D), en contraposición al *cluster IV* dónde predominaron las lesiones completas (ASIA A). El segundo parámetro fue el tipo de lesión ($p=0.002$). Todos los pacientes del *cluster IV* tuvieron una LM torácica, en el *cluster I* la mayoría eran lesiones cervicales, mientras que en los restantes también predominaron las lesiones torácicas. Para la variable tiempo transcurrido desde la lesión, ésta fue menor en el *cluster V* en comparación los otros.

3.3. Perfiles sensoriales de dolor según los *clusters* en el grupo intervención.

El *cluster I* estaba formado por 7 pacientes (5 mujeres y 2 hombres) todos con dolor por debajo del nivel de la lesión. 6 pacientes tenían lesiones incompletas (85.7%) y otros 6 tenían lesiones cervicales (85.7%). La sintomatología depresiva fue valorada como leve-moderada (9.29 ± 6.9 ; distancia 3-16 puntos). Los pacientes de este *cluster* referían una intensidad moderada de descargas eléctricas (86%) y hormigueo (85%), combinado con un intenso dolor evocado al tacto y al frío (alodinia, 100%).

El *cluster II* estaba integrado por 16 pacientes (12 hombres, 4 mujeres) de los que 12 (75%) tenían una lesión torácica. Presentaban sintomatología depresiva, valorada como leve-moderada (9.19 ± 6.31 ; distancia 3-16 puntos). En relación a los subtipos de dolor, los pacientes básicamente describían síntomas severos de quemazón, descargas eléctricas y dolor evocado al tacto (93% sufrían cada uno de los síntomas descritos).

El *cluster III* consistía en 17 pacientes (14 hombres, 3 mujeres), 13 de ellos (76.5%) con LM torácicas. En este grupo, la sintomatología depresiva fue valorada como mínima-leve (5.24 ± 3.63 ; distancia 1.8-8.7 puntos). El grupo se definía con graves crisis de dolor en forma de pinchazos o puñaladas (100% de los pacientes), seguido de opresión y dolor evocado al tacto.

El *cluster IV* lo integraba un grupo de 11 pacientes (10 hombres), la mayoría con lesiones completas (81%) de origen traumático (81%) a nivel torácico (100%). La sintomatología depresiva fue valorada como mínima-leve (5.09 ± 3.78 ; distancia 1.2-8 puntos). Todos ellos destacaron por las bajas puntuaciones obtenidas, sin destacar ningún perfil específico.

Por último, el *cluster V* lo constituía un grupo de 14 pacientes (9 hombres) que padecían dolor opresivo severo (92%) y puñaladas (92%) seguido por el entumecimiento y

hormiguelo (86%). La sintomatología depresiva fue valorada como leve-moderada (7.21 ± 6.36; distancia 0.8-11.05 puntos). La mayoría tenían lesiones torácicas incompletas con dolor por debajo de la lesión (78.6%).

Las puntuaciones obtenidas a partir del promedio de cada ítem del cuestionario NPSI, de los 65 pacientes del grupo de intervención, se presentan en la *Figura 1*.

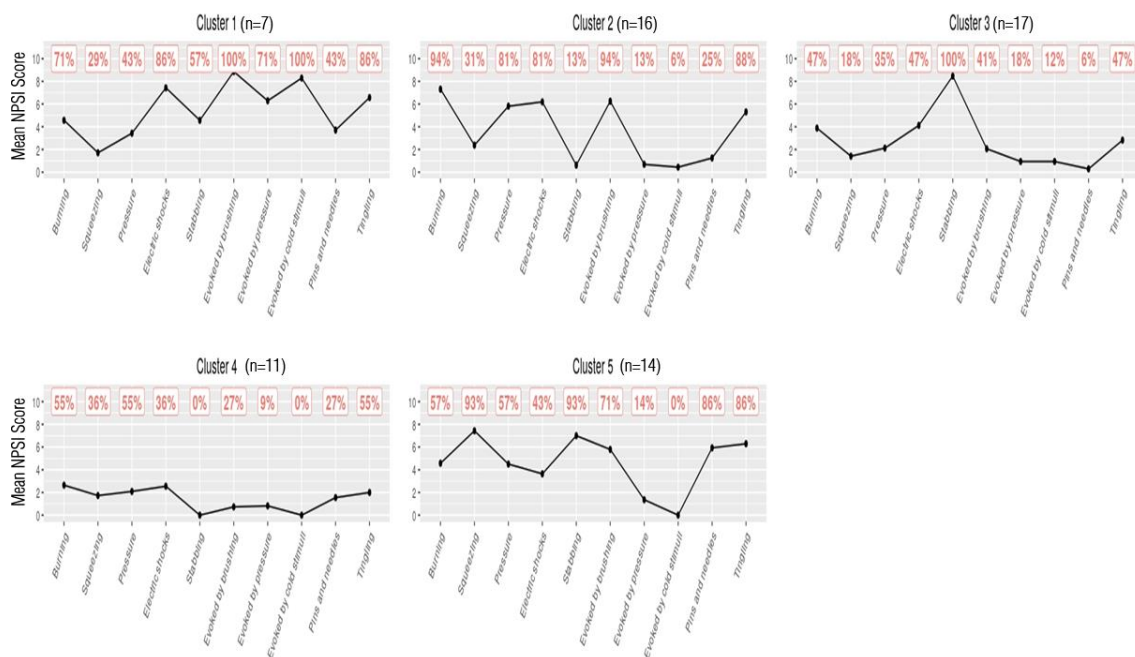


Figura 1. Perfiles sensoriales de los pacientes del grupo Intervención, diferenciado por clusters, según el cuestionario NPSI. Nota: Abreviación del NPSI: *Neuropathic Pain Symptom Inventory*. La severidad del dolor fue puntuada hasta un máximo de 10 puntos, en la escala numérica (des de 0 como ausencia del síntoma, a 10 definido como el peor dolor imaginable). Se obtuvo un promedio para cada descriptor del dolor. Se puede observar, en rojo, el porcentaje de pacientes que describen cada uno de los subtipos de dolor y el promedio del dolor.

3.4. Efectos de la intervención sobre componentes del dolor neuropático

En términos generales, el cambio en la percepción del dolor evaluado a partir de la intensidad media del dolor percibida en las últimas 24 horas (ítems BPI) reveló un efecto significativamente positivo de la intervención aplicada ($p \leq 0.01$). Sin embargo, en el grupo tratamiento no se han encontrado diferencias significativas entre los diferentes clusters ($p = 0.114$). En la Figura 3 se puede observar de manera específica para cada cluster el efecto de cambio percibido.

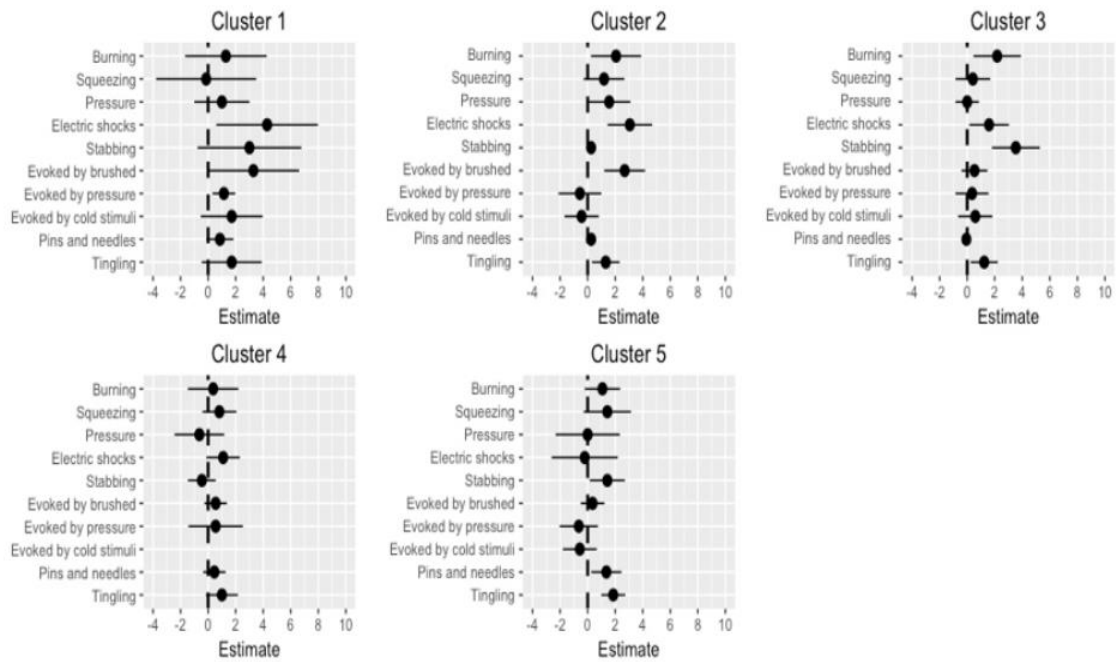


Figura 3. Promedio obtenido de cada uno de los descriptores del dolor según el cuestionario NPSI. Nota: Abreviación NPSI: Neuropathic Pain Symptom Inventory. La severidad del dolor fue puntuada hasta un máximo de 10 puntos, en la escala numérica (des de 0 como ausencia del síntoma, a 10 definido como el peor dolor imaginable).

Para evaluar el efecto del tratamiento y considerar cuando se trataba de un cambio clínicamente significativo, seguimos los criterios y recomendaciones consensuadas por el documento IMMPACT (Dworkin et al., 2008). Los pacientes con una percepción $\geq 30\%$ de mejora del dolor fueron considerados ‘respondedores’.

Siguiendo este criterio, en la *Figura 4* se puede observar el porcentaje de mejora obtenida por cada sujeto según el *cluster* establecido medido por el ítem del BPI. Un porcentaje mayor de sujetos en los *clusters* II, III y IV fueron ‘respondedores’ al finalizar el tratamiento (53%, 50% y 71% respectivamente) en comparación con los *clusters* I y V (45% y 36%).

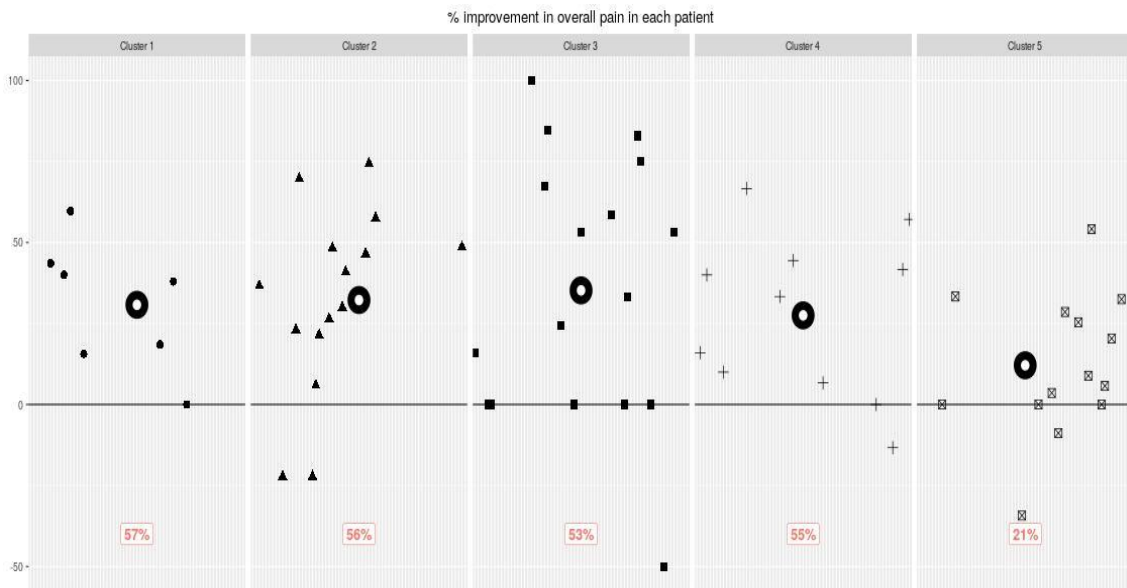


Figura 4. Porcentaje de mejora en la percepción del dolor para cada paciente del grupo intervención. Nota: Abreviación del NPSI: *Neuropathic Pain Symptom Inventory*. El porcentaje de mejora en la percepción general de cambio en el dolor (BPI) para cada paciente y media total del grupo (círculo negro) registrado en el último día del tratamiento, en cada uno de los *clusters*. Los pacientes con $\geq 30\%$ de mejora en el dolor se consideraron ‘respondedores’.

3.5. Cambios en el BPI

En lo que se refiere a la interferencia del dolor en funciones y actividades de la vida diaria de los pacientes, no se detectan diferencias significativas entre *clusters* después de realizar el tratamiento ($p=1.207$), aunque el *cluster* II muestre los mejores resultados en la percepción de cambio en estado anímico, actividad general, descanso y disfrutar de la vida (*figura 5*).

3.6. Cambios en la escala de depresión PHQ-9

Las puntuaciones basales para la depresión fueron similares en los cinco *clusters* ($p=0.150$). La sintomatología depresiva se redujo de manera significativa después del tratamiento para toda la muestra de sujetos ($P<0.0001$) pero no se detectaron diferencias entre *clusters* ($p=0.161$). Los niveles de depresión disminuyeron sustancialmente ($\geq 30\%$) después del tratamiento en los *clusters* I (85.7%), 22 (81.2%) y IV (54.6%) (*Fig.5*).

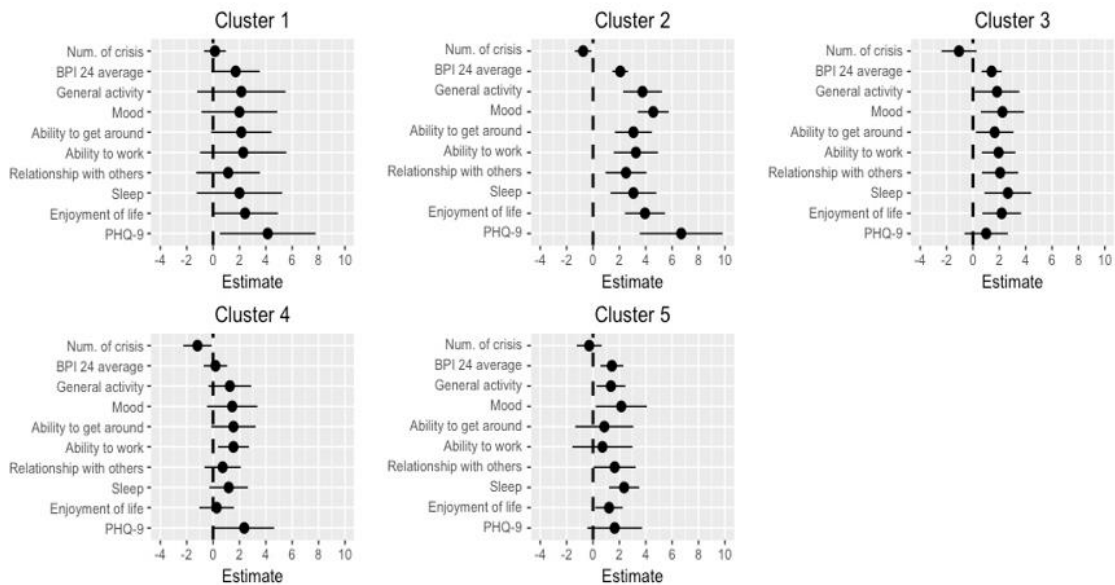


Figura 5. Cambios del grupo intervención al final del tratamiento en el BPI y PHQ-9, diferenciados por clusters. Nota: Abreviación del BPI: *Brief Pain Inventory*. En la imagen se observan los puntajes obtenidos a partir de la media de los ítems del BPI. Las correspondientes medias se obtuvieron basándose en la escala de calificación de 10 puntos (de 0= sin interferencia, a 10= interferencia completa). Abreviación del PHQ-9: *Patient Health Questionnaire – 9*.

3.7. Efectos secundarios y tolerancia

Solamente 6 pacientes refirieron dolor de cabeza muy leve durante el tratamiento de estimulación (durante la primera sesión) mientras que 22 sujetos describieron sensaciones de hormigueo (leve-moderado) debajo del electrodo del cuero cabelludo, pero ninguno de ellos lo consideró molesto ni se detuvo la sesión. Reportaron que el dolor de cabeza había desaparecido al cabo de 2-3 horas sin ningún otro tipo de repercusión; así como la sensación de hormigueo se redujo añadiendo más solución salina en la esponja que recubría el electrodo.

4. DISCUSIÓN

En el presente estudio, la combinación de la tDCS asociada a la RV ha mostrado resultados satisfactorios en la reducción general del DN después de una LM, así como en las consecuencias asociadas como la interferencia en el sueño o la sintomatología depresiva. Estos resultados confirman nuestros primeros resultados (Soler et al., 2010; 2017).

No obstante, nuestros datos indican que la estimulación cerebral no invasiva, la tDCS y RV, no muestra ningún efecto específico en el fenotipo sensorial del dolor, es decir, no existe un fenotipo específico que logre una mejor respuesta con este tipo de tratamiento en particular.

Hemos podido identificar 5 subgrupos de pacientes con DN con fenotipos y perfiles sensoriales semejantes que han respondido, en diferente medida, al tratamiento recibido. Cuando hemos analizado los distintos *clusters*, no hemos hallado diferencias significativas en las respuestas entre *clusters*, aunque el efecto más marcado en la reducción del dolor se ha encontrado en los *clusters* II (53%), III (50%) y IV (71%), aunque el *cluster* I y el *cluster* V obtuvieron entre un 30% y 45% de mejora. A pesar de que otros estudios previos han validado el efecto analgésico de la técnica utilizada (Fregni et al., 2006; Valle et al., 2009; Antal et al., 2010; Kim et al., 2014), este es el primer estudio que investiga los efectos de la tDCS, combinada con la RV, en relación los distintos fenotipos o perfiles sensoriales de DN.

Los fenotipos del dolor encontrados en el presente estudio han sido similares a otros estudios realizados en población con dolor crónico. Más específicamente, el *cluster* II coincide con el estudio de Bouhassira et al. (2014) y Widerstrom et al. (2016). En este último, se establecieron paralelismos en los pacientes con LM donde se destacaba un dolor ardiente, disestesias severas y leves-moderadas intensidades en otras dimensiones (dolor paroxístico, presión y dolor evocado).

La identificación de criterios relevantes permitiría la clasificación de los pacientes en distintos subgrupos, con el supuesto de que estos grupos tienen diferentes mecanismos de dolor subyacentes y, por lo tanto, responderán de manera distinta a los tratamientos. Poder llevar a cabo la identificación pertinente realmente facilitaría el poder hacer coincidir los mecanismos moleculares del DN con el tratamiento que usamos. Sin embargo, en la literatura, algunos autores afirman que los fenotipos clínicos basados en síntomas y signos no reflejan directamente el mecanismo molecular subyacente del dolor (Attal y Bouhassira, 2015; Jensen y Baron, 2003). Emplear un análisis de fenotipos sensoriales es, en el mejor de los casos, sugestivo de los mecanismos moleculares y la ubicación de la generación del dolor.

En la literatura, ha sido difícil predecir de forma convincente el efecto de los antidepresivos y anticonvulsivos sobre el DN en la práctica clínica (Finnerup et al., 2015). Además de las relaciones poco claras entre los mecanismos de dolor molecular y los síntomas y signos clínicos, la complejidad de la biología en la cronificación del dolor y neuroplasticidad así como los mecanismos de estimulación no específicos de la tDCS y RV (Kuner y Flor, 2017; Lefaucher, 2016; Lefaucher et al., 2017), es decir, con múltiples mecanismos de acción y/o sitios de acción poco definidos.

En el presente estudio, tampoco se ha identificado ningún ítem del NPSI que por sí solo identificara un fenotipo respondedor específico, aunque en general se ha observado un mayor alivio en los pacientes con dolor paroxístico (dolor punzante y descargas eléctricas) y alodinia evocada al tacto. Estos tres síntomas citados anteriormente eran los que caracterizaban los perfiles sensoriales de los *clusters* I, II y III. En contraposición, en el *cluster* V la respuesta al tratamiento fue baja para los pacientes que experimentaban este tipo de dolor punzante en una intensidad moderada. Las características de este *cluster* V eran diferentes: se caracterizaba por tener el mayor número de pacientes con lesiones torácicas incompletas con dolor por debajo de la

lesión que obtuvieron resultados moderados en el dolor punzante y la opresión. Los pacientes en el *cluster* IV que mostraban inicialmente puntuaciones de intensidad baja-moderada en todos los subtipos de dolor, no presentaban cambios significativos tras el tratamiento. Quizá por la dificultad que pueden tener estos pacientes a la hora de diferenciar los síntomas, como sugería Baron et al. (2012), podrían quedar excluidos de los ensayos clínicos en los que se evalúe el efecto de un medicamento sobre un síntoma sensorial específico.

En la literatura actual, se constata una gran variabilidad de respuesta tanto en los tratamientos farmacológicos como no farmacológicos, incluso cuando los pacientes están afectados por la misma etiología o nivel de lesión (Colloca et al., 2017). Un factor clave en esta variabilidad puede ser la manera en que el mensaje del dolor es modulado por el SNC. Las señales se pueden incrementar o reducir según ascienden por la vía dorsal de la medula espinal, hacen relevo en los núcleos subcorticales para llegar finalmente al córtex cerebral. Un estado de dolor crónico induce cambios psicológicos y alteraciones cognitivas en la atención, estado anímico, motivación, aprendizaje y memoria (Simons et al., 2014). Nuestros resultados indican la existencia de una relación muy cercana entre el dolor y el estado anímico, especialmente en el *cluster* I y II donde la intensidad del dolor es especialmente elevada. El cerebro de los pacientes con DN recibe persistentemente inputs sensoriales errantes, proyectados al tálamo y al córtex, cómo también a todo el circuito del sistema límbico, indicando altos índices de dolor y ansiedad, depresión y alteración del sueño (Colloca et al., 2017). Áreas como el córtex cingular anterior y la amígdala están implicados en la cronificación del dolor y las proyecciones de estas áreas pueden modular las trayectorias descendentes de la sustancia gris periacueductal al tronco encefálico para luego actuar en las vías espinales (Navratilova et al., 2015).

En pacientes con DN se describen dificultades a la hora de conciliar o mantener el sueño, aunque la mayoría de ellos refieren mala calidad de sueño o poca duración (Roth et al., 2010). La alteración del sueño es también un trastorno frecuente en pacientes con dolor crónico, y puede conducir a la ansiedad y depresión, pudiendo ambos incrementar la percepción del dolor y la interferencia en el descanso nocturno (Argoff, 2007). En nuestro estudio, los pacientes, después de recibir la intervención, refirieron una menor interferencia del dolor en su calidad de sueño. Un estudio, que empleó la polisomnografía (Fregni et al., 2006), demostró cómo la estimulación tDCS anodal en la corteza motora primaria mejoraba la calidad del sueño, aumentando la eficacia del sueño y disminuyendo los despertares. En este estudio, se emplearon los mismos parámetros de estimulación, tanto de la intensidad de la estimulación como número de sesiones. En nuestro estudio, los pacientes que mostraron una reducción en el dolor paroxístico (punzadas) también experimentaron menor interferencia del dolor en el descanso nocturno.

Este proceso modulador también puede afectar a la percepción final de dolor y a la respuesta obtenida al tratamiento. La estimulación cortical tDCS probablemente activa vías centrales de control inhibitorio y ayuda a mejorar el alivio del dolor. La estimulación

M1 puede afectar vías descendentes anti-nociceptivas basadas en opioides (Maarrawi et al., 2007) a través de su relación con la sustancia gris periacueductal (Pagano et al. 2011).

En el protocolo utilizado en el presente estudio se han observado efectos antidepresivos. La estimulación M1 puede tener influencia sobre aspectos emocionales y cognitivos del dolor a través del sistema límbico, córtex cingular anterior y amígdala (Kishima et al., 2007).

La sinergia entre las técnicas de neuromodulación como la tDCS y la técnica de RV parece confirmarse. Las técnicas de RV están diseñadas para preservar la representación corporal y restaurar de manera precisa la topografía cortical, aún si las sensaciones son transferidas a un territorio cortical distinto. Esta intervención puede actuar como un medio para prevenir la plasticidad desadaptativa, y como consecuencia, reducir el dolor refractario. Además, puede operar como un fortalecimiento de mecanismos clave como la activación sensorio motriz del dolor (Roosink y Mercier, 2014) y activar una red de áreas cerebrales conocida como 'sistema espejo' (Lenggenhager et al., 2013). Des de hace unos años las neuronas espejo explicaron el intercambio entre la entrada visual y la imagen corporal dinámica que subyace al fenómeno del miembro fantasma, pero actualmente se corrobora que la existencia de toda la red espejo es clave para la estimulación sensorial directa de las neuronas motoras (Guenther, 2016).

El presente análisis tiene ciertas limitaciones. Primero, para analizar los fenotipos del dolor solamente empleamos el registro clínico de síntomas multidimensionales del cuestionario NPSI, sin emplear pruebas sensoriales de diferentes tipos de fibra nerviosa y función mediante QST o examen clínico, como en otros estudios (Freeman et al., 2014), limitando el análisis. En segundo lugar, la definición de los diversos fenotipos es un tema de discusión. Aunque inspirado por el gran análisis de conglomerados (Baron, Förster y Binder, 2012) no hay ciertas definiciones de ningún fenotipo, y otras definiciones de los fenotipos podrían haber llevado a otros resultados, y tal vez, a una conclusión diferente. Otro inconveniente es que el número de pacientes dentro de algunas categorías fenotípicas es bajo para proporcionar información útil y relevante. La ausencia del grupo control apoyaría también los resultados actuales apoyando la presencia de perfiles sensoriales entre los pacientes con dolor. Finalmente, el tratamiento de estimulación tDCS tiene acciones no corroboradas (Lefaucher et al., 2017) y no ideales con respecto al estudio de la acción específica del fenotipo, es decir, múltiples mecanismos de acción y / o localizaciones poco definidos.

A modo de conclusión, nuestros resultados confirman la evidencia de que la terapia neuromoduladora, combinando la tDCS y la RV, tiene efectos beneficiosos en pacientes con DN después de una LM, sin encontrar diferencias destacadas entre fenotipos. Estos resultados deberían ser confirmados por ensayos aleatorios más grandes y así poder ayudar a optimizar la aplicación de tratamientos selectivos en grupos específicos de pacientes con dolor.

REFERENCIAS

- Antal, A., Terney, D., Kuhl, S., Paulus, W. (2010). Anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex ameliorates chronic pain and reduces short intracortical inhibition. *J Pain Symptom Manag*, 39, 890-903.
- Argoff, C.E. (2007). The coexistence of neuropathic pain, sleep, and psychiatric disorders: a novel treatment approach. *Clin J Pain*, 23, 15-22.
- Attal, N., Bouhassira, D., Baron, R., Dostrovsky, J., Dworkin, R.H., Finnerup, N., et al. (2011). Assessing symptom profiles in neuropathic pain clinical trials: can it improve outcome?. *Eur J Pain*, 15, 441-443.
- Badia, X., Muriel, C., Gracia, A., Núñez-Olarte, J.M., Perulero, N., Gálvez, R., et al. (2003). Validation of the Spanish versión of the Brief Pain Inventory in patients with oncological pain. *Med Clin*, 25, 120(2), 52-59.
- Baron, R., Förster, M., Binder, A. (2012). Subgrouping of patients with neuropathic pain according to pain-related sensory abnormalities: a first step to a stratified treatment approach. *Lancet Neurol*, 11, 999-1005.
- Bouhassira, D., Attal, N., Fermain, J., Alchaar, H., Gautron, M., Masquelier, E., et al. (2004). Development and validation of the neuropathic pain symptom inventory. *Pain*, 108, 248-257.
- Bouhassira, D., Wilhelm, S., Schacht, A., Perrot, S., Kosek, E., Cruccu, G., et al. (2014). Neuropathic pain phenotyping as a predictor of treatment response in painful diabetic neuropathy: data from the randomized, double-blind. *Pain*, 155(10), 2171-2179.
- Bryce, T., Biering-Sorensen, F., Finnerup, N., Cardenas, D., Defrin, R., Lundberg, T., et al. (2012). International spinal cord injury pain classification: part I. Background and description. *Spinal Cord*, 50, 413-17.
- Burke, D., Fullen, B.M., Stokes, D., Lennon, O. (2017). Neuropathic pain prevalence following spinal cord injury: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain*, 21, 29-44.
- Cleeland, C.S., Ryan, K.M. (1994). Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore*, 23(2), 129-138.
- Colloca, L., Taylor, L., Bouhassira, D., Baron, R., Dickenson, A.H., David Yarnitsky, D., Freeman, R., et al. (2017). Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*, 3, 17002.
- Crawford, B., Bouhassira, D., Wong, A., Dukes, E. (2008). Conceptual adequacy of the neuropathic pain symptom inventory in six countries. *Health Qual Life Outcomes*, 6, 62.
- Dworkin, R.H., Turk, D.C., Wyrwich, K.W., Beaton, D., Cleeland, C.S., Farrar, J.T. et al. (2008). Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain*, 9, 105-121.
- Familiar, I., Ortiz-Panozo, E., Hall, B., Vieitez, I., Romieu, I., Lopez-Ridaura, R. Et al. (2015). Factor structure of the Spanish version of the Patient Health Questionnaire-9 in Mexican women. *International journal of methods in psychiatric research*, 24(1), 74-82.
- Finnerup, N.B., Attal, N., Haroutounian, S., McNicol, E., Baron, R., Dworkin, R.H., et al. (2015). Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*, 14, 162-173.
- Freeman, R., Baron, R., Bouhassira, D., Cabrera, J., Emir, B. (2014). Sensory profiles of patients with neuropathic pain based on the neuropathic pain symptoms and signs. *Pain*, 155, 367- 376.
- Fregni, F., Boggio, P., Lima, M., Ferreira, M.J., Wagner, T., Rigonatti, S.P., et al. (2006). A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain*, 122(1-2), 197-209.

- Jensen, T.S., Baron, R. (2003). Translation of symptoms and signs into mechanisms in neuropathic pain. *Pain*, 102(1-2), 1-8.
- Keller, S., Bann, C.M., Dodd, S.L., Schein, J., Mendoza, T.R., Cleeland, C.S. (2004). Validity of the brief pain inventory for use in documenting the outcomes of patients with noncancer pain. *Clin J Pain*, 20(5), 309-318.
- Kim, J.H., Kim, D.W., Chang, W.H., Kim, Y.H, Kim, K., Im, Ch. (2014). Inconsistent outcomes of transcranial direct current stimulation may originate from anatomical differences among individuals: electric field simulation using individual MRI data. *Neurosci Lett*, 564, 6-10.
- Kirshblum, S., Waring, W. (2014). Updates for the International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 25, 505–517.
- Kishima, H., Saitoh, Y., Osaki, Y., Nishimura, H., Kato, A., Hatazawa, J., et al. (2007). Motor cortex stimulation in patients with deafferentation pain: activation of the posterior insula and thalamus. *J Neurosurg*, 107, 43-48.
- Kroenke, H., Saitoh, Y., Osaki, Y., Nishimura, H., Kato, A., Hatazawa, J., et al. (2001). The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*, 16, 606-613.
- Kuner, R., Flor, H. (2017). Estructural plasticity and reorganisation in chronic pain. *Nat Rev Neurosci*, 18(1), 20-30. doi: 10.1038/nrn.2016.162.
- Lefaucheur, J.P. (2016). Cortical neurostimulation for neuropathic pain: state of the art and perspectives. *Pain*, 157, 81–89.
- Lefaucheur, J.P., Antal, A., Ayache, S.S., Benninger, D.H., Brunelin, J., Cogiamanian, F., y et al. (2017). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol*, 128, 56–92.
- Maarrawi, J., Peyron, R., Mertens, P., Costes, N., Magnin, M., Sindou, M., et al. (2013). Motor cortex stimulation for pain control induces changes in the endogenous opioid system. *Neurology*, 69, 827-834.
- Navratilova, E., Atcherley, C.W., Porreca, F. (2015). Brain circuits encoding reward from pain relief. *Trends Neurosci*, 38, 741-750.
- Nitsche, M.A., Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, 57, 1899-1901.
- Nitsche, M.A., Liebetanz, D., Antal, A., Lang, N., Tergau, F., Paulus, W. (2003). Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation - technical, safety and functional aspects. *Suppl Clin Neurophysiol*, 56, 255-276.
- Pagano, R.L., Assis, D.V., Clara, J.A., Alves, A.S., Dale, C.S., Teixeira, M.J. (2011). Transdural motor cortex stimulation reverses neuropathic pain in rats: a profile of neuronal activation. *Eur J Pain*, 15, 268.e1-14.
- Roosink, M., Mercier, C. (2014). Virtual feedback for motor and pain rehabilitation after spinal cord injury. *Spinal Cord*, 52, 860-866.
- Roth, T., van Seventer, R., Murphy, T.K. (2010). The effect of pregabalin on pain-related sleep interference in diabetic peripheral neuropathy or postherpetic neuralgia: a review of nine clinical trials. *Curr Med Res Opin*, 26, 2411-2419.
- Saurí, J., Chamarro, A., Gilabert, A., Gifre, M., Rodríguez, N., Lopez, R., et al. (2017). Depression in individuals with traumatic and nontraumatic spinal cord injury living in the community. *Arch Phys Med Rehabil*, 98, 1165-73.
- Siddall, P. (2009). Management of neuropathic pain following spinal cord injury: now and in the future. *Spinal Cord*, 47, 352-359.
- Simons, L.E., Elman, I., Borsook, D. (2014). Psychological processing in chronic pain: A neural systems approach. *Neurosci Biobehavior Rev*, 39, 61-78.

- Soler, M.D., Kumru, H., Pelayo, R., Vidal, J., Tormos, J.M., Fregni, F., Navarro, X., Pascual-Leone, A. (2010). Effectiveness of transcranial direct current stimulation and visual illusion on neuropathic pain in spinal cord injury. *Brain*, 133, 2565-2577.
- Soler, M.D., Morriña, D., Rodríguez, N., Saurí, J., Vidal, J., Navarro, A., Navarro, X. (2017). Sensory symptom profiles of patients with neuropathic pain after spinal cord injury. *Clin J Pain*, 33(9), 827-834.
- Titov, N., Dear, B.F., McMillan, D., Anderson, T., Zou, J., Sunderland, M. (2011). Psychometric comparison of the PHQ-9 and BDI-II for measuring response during treatment of depression. *Cognitive behaviour therapy*, (40:2), 126-136. DOI: 10.1080/16506073.2010.550059.
- Treede, R.D., Jensen, T.S., Campbell, J.N., Cruccu, G., Dostrovsky, J.O., Griffin, J.W., et al. (2008). Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*, 70, 1630-1635.
- Truini, A., Garcia-Larrea, L., Cruccu, G. (2013). Reappraising neuropathic pain in humans — how symptoms help disclose mechanisms. *Nat Rev Neurol*, 9, 572–582.
- Valle, A., Roizenblatt, S., Botte, S., Zaghi, S., Riberto, M., Tufik, S., et al. (2009). Efficacy of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of fibromyalgia: results of a randomized, sham-controlled longitudinal clinical trial. *J Pain Manag*, 2, 353-61.
- Villoria, J., Rodríguez, M., Berro, M.J., Stern, A., Sánchez-Magro, I. (2011). Psychometric validation of the neuropathic pain symptom inventory for its use in Spanish. *J Pain Symptom Manage*, 42(1), 134-146.
- Von Hehn, C.A., Baron, R., Woolf, C.J. (2012). Deconstructing the neuropathic pain phenotype to reveal neural mechanisms. *Neuron*, 73, 638–652.
- Widerström-Noga, E.G., Felix, E.R., Adcock, J.P., Escalona, M., Tibbet, J. (2016). Multidimensional neuropathic pain phenotypes after spinal cord injury. *J Neurotrauma*, 33, 482-492.

RESULTATS

5.3. Article 3

- Letter to the editor:

Rodríguez, N., Opisso, E., Pascual-Leone, A., Soler, M.D. (2014). Skin lesions induced by transcranial direct current stimulation (tDCS). *Brain Stimulation*, 7(5), 765-767.

Brain Stimulation – Journal (Elsevier)

Basic, Translational and Clinical Research in Neuromodulation

ISSN: 1935-861X. Journal metrics:

- CiteScore: 4.46
- Impact Factor: 6.120
- 5-year Impact Factor: 5.896

Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Brain Stimulation

journal homepage: www.brainstimjrn.com

Letter to the Editor

Skin Lesions Induced by Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS)

For several years, at the Institute Guttmann Neurorehabilitation Hospital (Barcelona, Spain), we have been applying Transcranial direct current stimulation (tDCS) for the management of Neuropathic pain after spinal cord injury. TDCS has been established as useful therapeutic option for patients with neuropathic pain [1]. Several recent studies demonstrate its efficacy, good tolerance and minimal side effects [2,3]. Our accumulated experience spans to having treated more than 100 patients, using always the same standardized protocols. Direct current is delivered with a batterydriven, constant current stimulator (NeuroConn, Ilmenau, Germany) and two surface sponge electrode pads (7.5 cm, 35 cm²) soaked with a saline solution (0.9% NaCl; 308 mosm/l). The anode is placed over C3 or C4 (EEG 10/20 system) aiming to target the motor cortex, and the cathode over the contralateral supraorbital area [4,5]. The electrodes were fastened into position by using two rubber polyester headbands (70 cm x 3 cm). For patients with asymmetric pain, the anode is placed contralateral to the afflicted body part, while for patients with symmetric pain, the anode is placed over the dominant hemisphere. A constant current of 2 mA intensity is applied in daily sessions of 20 min (Current was ramped-up for 15 s until it reached 2 mA; and finally the device was turned-off with a ramp-down of 15 s) during a period of 2 weeks (from Monday to Friday; total of 10 treatment sessions). After each session and patient, the material was replaced and cleaned with soap and water.

Here we report on three cases of skin burns during this tDCS treatment. All three affected patients were men with little hair on their scalp. The three were stimulated with the same parameters getting values of impedance of 3e4.5 kU. Their skin's surface was not cleaned with alcohol because the impedance levels were correct. All reported a usual tingling and itching sensation under the electrodes, but none experienced significant discomfort or pain. Following our standard operating procedures, constant electrode's moistness, electrode position and impedance levels were controlled and stable during stimulation sessions.

All patients showed a mild redness of the skin under the central part of the electrodes after the tDCS session but it disappeared after few minutes without discomfort. However, in all three instances, the skin lesions occurred under the cathode (supraorbital region) at the end of the sessions. By separating the electrodes from the skin they presented small skin lesions, which resembled red burns, with small blisters (Fig.1). The extension

of the lesions ranged from 2 to 3 mm up to 1.5 cm. Lesions appeared after the second stimulation session in one patient, while for the other two, they appeared between the eighth and tenth sessions. None of the patients had a skin lesion before the start, skin disease or a history of any pathological skin disorder.

Stimulation sessions were interrupted when the skin lesions appeared and postponed for a week until the lesions disappeared (lesions healed without any scars). Once stimulation sessions with new electrodes were restarted, none of the subjects noted pain or discomfort, and lesions did not reappear.

To our knowledge, these side effects have only been reported twice previously [6,7]. In one instance the skin lesion was under the cathode, while in the second reported case the lesion was under the anode, but in both cases the lesions occurred in the supraorbital region. In both published instances the investigators had used tap water to moisten the electrodes. Tap water can contain metallic particles which can be iontophoretically transferred into the skin and cause heating. However, in our patients the burns occurred despite the use of saline solution.

Palm et al. [6] applied tDCS at the same intensity as in our protocol (2 mA) but Frank et al. [7] used lower intensities (1.5 mA). Frank et al. [7] found skin lesions located in the area where the wire connects with the electrode (forehead), but in our patients we were careful to prevent contact with the wire or the connector with the skin.

Current density must not exceed 14.29 mA/cm^2 to prevent tissue damage [5]. In our patients current densities were approximately 0.057 mA/cm^2 ($2 \text{ mA}/35 \text{ cm}^2$), which is far below safety thresholds. Despite having a good electrode contact with the skin, a homogenous electrode pressure could not be guaranteed because the maximum pressure of the band was centered in the middle of the sponge. In spite of these conditions, we did not observe any effect of considerable heat under surface electrodes, such as redness or sweating. We conclude that the electrodes were not dried out because we kept on moisturizing them whenever they seemed to start drying out (controlled from the impedance values).



Figure 1. Cathodal skin lesion after tDCS.

In addition to stimulation intensity, several other factors can affect current density, e.g. sponge shape, solution salinity, skin conditions, electrode shape, location, placement and electrode subsection. Several studies simulate the current flow density across the skin in different models [8,9].

Considering our experience and the two previously published cases it seems that the properties of the skin may be the key factor for the risk of burns. However, it is also important to remember electrode characteristics: the shape of the electrodes can determine the potential risk for higher current densities at the edges, and the material integrity of the electrodes which can be lost over time can affect isotropic conductivity.

Based on the above, tDCS electrodes may need to be replaced periodically and round electrodes may offer some advantages over square or rectangular electrodes. Rectangular electrodes are known to cause moderately higher peak concentration of current, comparing to round electrodes, at least at the rectangular electrode corners [10]. Measures to reduce the risk of skin lesions should include a more homogenous subsection of the electrodes thinking of using caps to make it safer and more effective.

***Neus Rodríguez**

* Corresponding author. Tel.: +34 93 497 77 00x2254.

E-mail address: nrodriguez@guttmann.com (N. Rodríguez)

Eloy Opisso

Institute Guttmann Neurorehabilitation Hospital (University Institute attached to the Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)), Department of Research and Innovation. Camí de can ruti, s/n. 08916 Badalona, Spain

Álvaro Pascual-Leone

Berenson-Allen Centre for Noninvasive Brain Stimulation,
Department of Neurology, Beth Israel Deaconess Medical Centre and Harvard Medical School, 330 Brookline Avenue, KS-158 Boston, MA 02215, USA
Institute Guttmann Neurorehabilitation Hospital (University Institute attached to the Universitat Autònoma de Barcelona (UAB))

Maria Dolors Soler

Institute Guttmann Neurorehabilitation Hospital (University Institute attached to the Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)). Department of Clinical Psychology, Camí de can ruti, s/n. 08916 Badalona, Spain.

Received 25 March 2014 Available online xxx <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2014.06.005>

References

- [1] Fregni F, Boggio PS, Lima MC, et al. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain* 2006;122:197e209.
- [2] Soler MD, Kumru H, Pelayo R, et al. Effectiveness of transcranial direct current stimulation and visual illusion on neuropathic pain in spinal cord injury. *Brain* 2010;33:2565e77.
- [3] Kumru H, Soler MD, Vidal J, et al. The effects of transcranial direct current stimulation with visual illusion in neuropathic pain due to spinal cord injury: an evoked potentials and quantitative thermal testing study. *Eur J Pain* 2013; 17(1):55e66.
- [4] Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 2001;57:1899e901.
- [5] Nitsche MA, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W. Safety criteria for transcranial direct current stimulation (tDCS) in humans. *Clin Neurophysiol* 2003; 114(11):2220e2.
- [6] Palm U, Keeser D, Schiller C, et al. Skin lesions after treatment with transcranial direct current stimulation. *Brain Stimul* 2008;1:386e7.
- [7] Frank E, Wilfurth S, Landgrebe M, et al. Anodal skin lesions after treatment with transcranial direct current stimulation. *Brain Stimul* 2010;3:58e9.
- [8] Miranda PC, Faria P, Hallett M. What does the ratio of injected current to electrode area tell us about current density in the brain during tDCS? *Clin Neurophysiol* 2009;120(6):1183e7.
- [9] Kronberg G, Bikson M. Electrode assembly design for transcranial direct current stimulation: a FEM modeling study. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2012;2012:891e5.
- [10] Minhas P, Datta A, Bikson M. Cutaneous perception during tDCS: role of electrode shape and sponge salinity. *Clin Neurophysiol* 2011;122(4):637e8.

CAPÍTOL 6

DISCUSSIÓ

La conducta humana està modelada pels canvis ambientals i les previsions, les modificacions fisiològiques i les experiències. El cervell, per tant, com a últim responsable del comportament en els éssers humans, ha de tenir la capacitat d'adaptar-se de manera dinàmica en resposta als estímuls i les demandes canviants.

El cervell està contínuament sotmès a una remodelació plàstica. Per això, la plasticitat no és un estat ocasional del SN, sinó el seu estat de normalitat. No és possible entendre el funcionament psicològic normal, ni les manifestacions o conseqüències d'una malaltia, sense considerar el concepte de **plasticitat cerebral** (Pascual-Leone i Tormos, 2010). El canvi dinàmic de les xarxes neuronals podria considerar-se la clau de l'evolució perquè el SN es pugui escapar de les restriccions del seu propi genoma (i el seu alt nivell d'especialització cel·lular) i adaptar-se, de manera fluïda i ràpida, a les pressions del medi, els canvis fisiològics i les experiències de l'entorn. Aquestes troballes donen motius d'esperança. Això vol dir que, tot i que es poden produir canvis en el SN, no són necessàriament irreversibles.

Tot i així, els canvis plàstics del SN no necessàriament donen lloc a avantatges comportamentals. Per tant, el repte és comprendre els mecanismes i les conseqüències de la plasticitat per tal de modular –suprimint uns i potenciant altres- i aconseguir la promoció de canvis adaptatius en el cervell de cada individu. El comportament i la neuroestimulació poden modular la plasticitat i promoure resultats desitjables per a cada persona específica.

La comprensió de la neuroplasticitat ha provocat canvis en el vell concepte del dolor on s'entenia simplement com a sensacions que es transmetien a través de les vies nervioses sensibles. Els resultats sobre la complexitat del processament del dolor, inclosa la neuroplasticitat, demostren que l'experiència del dolor involucra tota una 'orquestra' de canvis en la fisiopatologia cerebral. Això significa que la millor oportunitat d'èxit en el tractament del dolor es produeix quan l'avaluació i el tractament abarca molts factors, no tant sols en els que desencadenen el dolor, sinó també en la identificació dels factors temporals i psicològics ja que poden alterar la capacitat de resposta del SN i amplificar els senyals entrants.

Tanmateix, alguns autors han adoptat l'opinió que els processos centrals poden arribar a ser tant dominants i fixos que generen dolor en absència d'entrada perifèrica. Afortunadament, no existeix molta evidència científica que recolzi aquesta visió. Encara que les lesions del SN, com el dany a la medul·la espinal, puguin donar lloc a canvis estructurals extremadament resistents al canvi, la neuroplasticitat específica depenent de l'activitat (canvis centrals que depenen de les senyals entrants a la medul·la espinal i el cervell) com a resposta a les entrades nociceptives no són tant resistents.

S'ha demostrat que les persones amb dolor associat amb l'artrosi de maluc tenen canvis neuroplàstics, incloent-hi una reducció del volum de la matèria grisa en algunes regions del cervell. És important destacar que aquests canvis s'han demostrat posteriorment a la cirurgia existosa, on la substitució total del maluc provoca una disminució significativa del dolor, sense importar prèviament el grau d'interferència del dolor o el temps de

cronificació prèviament present (Gwilym et al., 2010). Aquests resultats suggereixen que la neuroplasticitat depèn més del processament del dolor que no pas el contrari.

Dins d'una situació patològica, com pot ser l'adquisició d'una lesió medul·lar amb dolor neuropàtic, els esforços recauen en entendre els mecanismes implicats que regulen i condicionen la neuroplasticitat de cada individu, ja que la naturalesa canviant del sistema nerviós és una de les seves propietats fonamentals; i al mateix temps, una gran incògnita per continuar demostrant les diferències entre persones.

La recerca aplicada s'ha utilitzat per entendre aquests mecanismes, que regulen la neuroplasticitat al llarg de l'evolució i les diferències interindividuais, i ha permès obrir noves línies d'investigació i proposar les quals podrien ser de gran ajuda en la prevenció, cribatge i tractament de possibles alteracions psiquiàtriques i neurològiques.

En l'actualitat, l'aparició de tècniques d'estimulació cerebral no invasiva han aportat alternatives terapèutiques innovadores per a modular la plasticitat cerebral amb l'objectiu de desenvolupar nous abordatges de diagnòstic i tractament en patologies del sistema nerviós. Estudiar les conseqüències conductuals de les àrees d'activació cerebral i modular l'excitabilitat cortical d'aquestes, suposa entendre amb major profunditat els mecanismes neurobiològics implicats; i al mateix temps, ampliar el coneixement que suposa l'aplicació d'aquestes tècniques neuromoduladores.

L'objectiu inicial d'aquest projecte de recerca va ser estudiar variables específiques com la cronicitat i els perfils sensorials del dolor -considerats possibles factors predictors de resposta- amb la voluntat d'aprofundir en el coneixement dels mecanismes reguladors de la plasticitat cerebral i cercar coincidències en la heterogeneïtat dels pacients que responguessin de manera favorable al tractament d'estimulació cerebral no invasiva (tDCS), on les funcions cognitives superiors que engloben el processament del dolor i les emocions es troben encara limitades pel nostre coneixement.

És per aquest motiu que els tres estudis que s'han presentat han focalitzat l'interès en la complicació disruptiva com és el dolor i les variables fenomenològiques específiques que el caracteritzen (perfils sensorials), així com les variables pròpies de l'estat anímic on els subjectes presenten alteracions (simptomatologia depressiva, ansietat, menor qualitat de son), l'estratègia de tractament neuromodulador aplicat (tDCS) i per últim, els efectes secundaris produïts per la tècnica.

Cronicitat en el dolor

El dolor després d'una lesió a la medul·la espinal és una seqüela comú. La LM ocasiona una alteració en la projecció d'informació des de les àrees motores, en l'escorça cerebral, cap als nuclis motors i les neurones motores inferiors, responsables de transmetre l'impuls des de la medul·la als músculs, així com una alteració en la informació sensorial que arriba l'escorça. L'escorça cerebral constitueix el nivell més complex d'integració de la informació sensorial i motora. L'alteració de la informació de sortida (motora) i d'arribada (sensorial) altera la integració sensorial i motora d'aquesta

informació, que en un 53% de pacients es tradueix en un quadre clínic anomenat dolor neuropàtic (Burke et al., 2017).

Durant els últims anys, els estudis han validat els canvis cerebrals funcionals i estructurals després d'una LM (Dahlberg et al., 2018). Tenint en compte que l'impacte físic en la discapacitat adquirida és el major factor, a més de les conseqüències emocionals, cognitives, familiars i socials, no és d'estranyar doncs que la plasticitat actuï com a factor clau en aquest procés d'adaptació.

Molts estudis s'han centrat en documentar els canvis en la representació dels mapes sensorials i motors en pacients amb dolor fantasma i DN després d'una LM (Flor, Nikolajsen i Jensen, 2006; Dahlberg et al., 2018) destacant que les alteracions a les estructures somatosensorials del cervell, així com la reorganització cortical produïda per la plasticitat, els canvis en la substància blanca i tàlem es correlacionen amb la percepció i magnitud del dolor.

El procés de cronificació que progressivament es va desenvolupant amb el pas del temps és complex i els mecanismes neurobiològics que subjuguen la transició des del dolor agut al crònic són tant sols parcialment coneguts i de difícil tractament un cop s'han instaurat (Mifflin i Kerr, 2014). Durant la transició cap al dolor crònic, estudis recents han assenyalat les vies moduladores descendents com a agents disruptius, creant circuits que, de manera aberrant, faciliten i promouen el manteniment del dolor crònic (Ossipov, Morimura i Porreca, 2014).

En el primer estudi es va seleccionar la variable de cronicitat del dolor (dolor agut vs dolor crònic) amb la hipòtesi de que estimular i modificar els circuits implicats en la transmissió del dolor en fases agudes (durant el primer any de la LM) faria que s'obtinguessin millors resultats de resposta al tractament d'estimulació. A partir dels resultats obtinguts en la mostra estudiada, s'ha pogut constatar que no han existit diferències entre els dos grups estudiats ja que de manera molt igualitària s'ha mostrat el mateix número de pacients que han experimentat reducció significativa del dolor al finalitzar al tractament, tant en el grup amb dolor agut (n=11) com en els pacients amb dolor crònic (n=12).

D'aquesta manera, descartem la variable estudiada com a predictora de resposta al tractament. Tot i que la plasticitat maladaptativa s'estableix com un factor de la cronicitat del dolor, la naturalesa específica de les diferents alteracions en les vies nociceptives encara és desconeguda (Kuner i Flor, 2017). Altres autors continuen sostenint que realitzar intervencions amb tècniques d'estimulació cerebral no invasiva en etapes inicials pot induir canvis neuronals que s'oposen a la plasticitat maladaptativa (Naro et al., 2016), fet que representa una oportunitat per evitar el desenvolupament i cronificació del DN.

Tot i així, els criteris temporals actualment establerts que diferencien el dolor agut vers el dolor crònic poden suposar conceptes arbitraris que no es basen en coneixements científics actualitzats. Són molts els articles en la literatura que mostren la rapidesa (dies,

setmanes) dels canvis plàstics després d'una lesió nerviosa (Bell, 2018; Mansour et al., 2014; Schwaller i Fitzgerald, 2014).

Per exemple, Endo et al. (2008) va combinar estudis de neuroimatge a nivell cerebral i medul·lar amb proves de contrast en una mostra de rosegadors, demostrant com els territoris de l'escorça somatosensorial desaferentitats del membre posterior responien a l'estimulació de la pota anterior 3 dies després de la secció del cordó medul·lar. També va poder demostrar canvis dinàmics en el SNC en resposta a la lesió, conclouent que la plasticitat cortical era evident als 3 dies posteriors de la lesió, no sent un fenomen fix ni establert. Una setmana després, la lesió era menys aparent per augmentar de forma gradual després de diversos mesos d'evolució, mantenint-se els canvis fins als 6 mesos després de la lesió, quan els territoris adjacents dels membres posterior s'activaven completament davant l'estímul dels membres anteriors. Per aquesta raó, és possible el fet de no haver detectat diferències significatives entre ambdós grups d'estudi de la nostra mostra (aguts vs crònics) ja que les definicions del dolor no es classificarien adequadament amb els nostres pacients.

El primer pas necessari per tal d'identificar els mecanismes de desenvolupament del dolor i el seu procés cap a la transició recau en estudiar en profunditat l'origen del dolor agut. L'estudi i el coneixement en aquest cas de diferents aspectes com les conseqüències de l'adquisició de la LM, els canvis plàstics que es desenvolupen a nivell cortical i subcortical, així com les modificacions produïdes pel processament del dolor en si mateix podrien revelar possibles factors de risc per el desenvolupament del dolor crònic.

De manera similar, les característiques demogràfiques, així com les variables clíniques de la lesió, del dolor i les psicològiques es consideren també factors de risc per la cronicitat del dolor (Chapman i Vierck, 2017). Identificar aquests factors podria proporcionar orientació sobre els possibles mecanismes subjacents implicats en la cronificació del dolor. En l'anàlisi del primer treball no es va detectar cap variable demogràfica, psicològica ni clínica relacionada amb el dolor ni la lesió que proporcionés un indicador de predicció.

Variabilitat de resposta al tractament

Un altre punt rellevant d'aquesta tesi ha estat l'anàlisi que ha permès descriure i analitzar les diferències obtingudes davant la resposta al mateix protocol i tractament aplicat. Seguint les recomanacions establertes en el consens IMMPACT (Dworkin et al., 2008), s'han considerat respostes clínicament significatives aquelles en les que s'obtenia una percepció de milloria igual o superior al 30%. En el nostre estudi, tant sols un 23% no van referir canvi al finalitzar el tractament; un 23% van referir una lleu percepció de reducció del dolor, mentre que el 54% restant de pacients van obtenir una milloria clínicament significativa.

Evidències que provenen d'altres estudis d'estimulació cerebral no invasiva han suggerit l'existència de subgrups de subjectes definits segons la resposta que han obtingut quan han realitzat un mateix tractament. Aquests han pogut concloure com la meitat dels subjectes responien favorablement amb una reducció d'excitabilitat cortical mesurable en resposta a l'estimulació, mentre que l'altra meitat no responia al tractament (Wassermann, 2002; López-Alonso et al., 2014). Això podria explicar els nostres resultats tot i que no hem pogut realitzar proves neurofisiològiques específiques. En un anterior estudi realitzat pel nostre equip (Kumru i Soler, 2011) es van aportar evidències on la intervenció mitjançant tDCS i IV produïa canvis neurofisiològics detectables a les vies somatosensorials espino-corticals.

Altres autors han constatat com les particularitats úniques de cada individu, així com la neurofisiologia, l'anatomia i la psicologia, determinen la resposta que es pot obtenir del tractament d'estimulació. Reconèixer la variabilitat de resposta ens pot ajudar a entendre els diferents patrons de resposta, reconèixer la manca de tècniques de control sobre les mostres o entendre les interferències creades per les tasques motores o cognitives per tal de facilitar dissenys de protocols més complets (Horvath et al., 2014).

Perfils sensorials del dolor neuropàtic

El dolor neuropàtic està causat per una combinació complexa de manifestacions patofisiològiques al sistema nerviós somatosensorial així com de diversos mecanismes maladaptatius de la plasticitat cerebral (Finnerup et al., 2016). El dolor es manifesta a partir de diferents fenotips a partir dels quals els pacients usen diferents descriptors, aspectes temporals, intensitats varies i manifestacions sensorials específiques (Bouhassira i Attal, 2016). Es creu que la identificació de diferents fenotips incrementa el coneixement dels mecanismes fisiopatològics implicats, així com també la possibilitat de proporcionar i millorar tractaments individualitzats pel maneig del dolor (Von Hehn, Baron i Woolf, 2012).

Baron, Förster i Minder (2012) van descriure, en el seu primer treball de categorització, pacients amb DN mitjançant subgrups de pacients amb símptomes sensorials homogenis. El potencial interès d'estudiar els perfils sensorials del dolor específics recau en entendre els diferents mecanismes moleculars del dolor, i d'aquesta manera, extrapolant i generalitzant els resultats, poder oferir tractaments individualitzats. A partir d'aquell moment, els estudis s'han centrat en la busca de variables predictoras, indicadors específics, fenotips i perfils sensorials del dolor.

Partint d'aquesta idea i línia d'estudi, el segon article que configura aquesta tesi es va centrar en l'anàlisi de l'efecte de la tDCS, en combinació amb la RV, per observar els efectes diferencials en la milloria del DN segons els *clusters* que prèviament s'havien identificat en la mostra de pacients, amb la hipòtesi de que certs descriptors podien ser emprats com a variables predictoras de resultat. Després de la detecció de 5 subgrups de pacients amb característiques sensorials semblants es va procedir a analitzar i comparar les respostes que van obtenir del tractament.

La percepció general de canvi en el dolor al final de la intervenció va ser clínicament significativa en la majoria de pacients comparat amb el grup control, però amb variabilitat específica segons els *clusters*, encara que sense diferències significatives entre ells. Els perfils que van obtenir major resposta de canvi van ser els caracteritzats pel dolor paroxíctic (descàrregues elèctriques i punxades) i l'al·lodínia mecànica. Aquests resultats també han coincidit amb altres autors on les característiques del dolor paroxíctic i l'al·lodínia a la pressió i al tacte també s'han vist modificades (Bouhassira et al., 2014; Widerström et al., 2016). Els pacients també van millorar en l'estat d'ànim, la qualitat de son i en la percepció general de la qualitat de vida.

Aquest estudi, que analitza l'efecte de la tDCS i RV amb una acció principalment no selectiva sobre els mecanismes de dolor neuropàtic, ha trobat una utilitat limitada a l'hora d'emprar l'anàlisi del fenotip sensorial del dolor com a variable predictora de resultat. Tot i així, és el primer estudi que se centra en l'anàlisi de resposta davant l'estimulació cortical tDCS i RV en relació als diferents símptomes sensorials i fenotips del dolor.

La hipersensibilitat sensorial és comú dins dels perfils de pacients amb DN i sol indicar hiperexcitabilitat neuronal central (Finnerup et al., 2007). L'al·lodínia sol ser present des dels inicis de la instauració de la lesió i al mateix temps suggereix que la seva presència en moments aguts o subaguts pugui ser un predictor per tal de que es desenvolupi el DN (Siddall et al., 1999).

És per aquest motiu que quan parlem del mosaic dels símptomes sensorials anomenats perfils o fenotips del dolor, es reflecteixen mecanismes fisiopatològics de fibres nervioses alterades i d'altres de preservades com els blocs de conducció, la generació d'impulsos ectòpics i la sensibilització central i perifèrica (Campbell i Meyer, 2006). A partir de les evidències de l'existència de perfils sensorials i fenotips de DN, així com també la variabilitat de resposta obtinguda en el tractament amb la tDCS, s'entreu la necessitat de predir els subjectes que responen favorablement a la intervenció, tant per la pràctica clínica on els tractaments de primera línia són beneficiosos en menys del 50% dels pacients, com pel disseny dels assajos clínics, on els resultats negatius poden ser obtinguts a causa d'un baix percentatge de pacients *responders* (Baron et al., 2017).

Estudis que s'han centrat en l'anàlisi per subgrups de pacients han conclòs que aquest tipus d'estratificació podria suposar una limitació a l'hora d'extrapolar els resultats, ja que el fet de reduir la mostra a nivell estadístic pot disminuir i condicionar els efectes beneficiosos i esperables de la tDCS (López-Alonso et al., 2014). Així que la identificació del tipus de resposta obtinguda abans de l'anàlisi dels resultats pot contribuir a una diferent interpretació dels efectes de la tDCS.

Aquest fet es podria tenir en compte dins el nostre segon estudi amb la mostra estudiada on es va detectar 5 *clusters*. Aquest fet, juntament amb l'absència de diferències estadístiques entre les variables sociodemogràfiques i clíniques del dolor i la lesió, provoca desconeixement en relació als mecanismes i possibles estratègies

d'afrontament no estudiades ja que poden haver interferit en la reducció del dolor i percepció de milloria.

Un dels aspectes que no s'ha tingut en compte a l'estudi ha estat el registre de la farmacoteràpia utilitzada pel tractament del dolor i dels psicofàrmacs dels pacients. Alguns estudis han validat com determinats fàrmacs interfereixen en els efectes de l'estimulació cerebral (Nitsche et al., 2003a). És per aquest motiu que es podria considerar variable d'interès en futurs estudis.

Aspectes psicològics rellevants

No hi ha dubte que el pacient en una condició de màxima vulnerabilitat física i amb dolor sever es troba en un context emocional negatiu, provocat per l'impacte del dolor mantingut i les conseqüències personals, familiars, socials i laborals. Diferents estudis centrats en la comorbiditat de trastorns afectius, LM i dolor han pogut determinar majors puntuacions en les escales d'ansietat, depressió i la variable del catastrofisme en comparació subjectes sans (Montoya et al., 2005a, Staud et al., 2003, Geisser et al., 2003).

És per aquest motiu que aquestes variables s'han considerat d'interès en els dos estudis presentats, on l'ansietat i el qüestionari PHQ-9 (simptomatologia depressiva) van ser administrats per tal de valorar el canvi al finalitzar al tractament i considerar-ho variables predictores, o bé factors de risc, en el procés de manteniment del dolor (per aquest motiu un dels criteris d'exclusió va ser puntuacions elevades en el qüestionari PHQ-9 que s'associaven a criteris diagnòstics de Depressió Major). Altres estudis recents (Gruener et al., 2017) han constatat diferències significatives entre individus amb una LM, dolor crònic i distrès psicològic (ansietat, depressió i estrès post-lesió) associant la presència de dolor crònic amb dimensions afectives alterades.

En el primer estudi on s'estudiava la cronicitat del dolor, les variables de l'ansietat, PHQ-9 i ítems del BPI (interferència del dolor en les activitats de la vida diària i alteració del son) mostraven característiques homogènies basals entre grups des d'un inici, mostrant diferències significatives en totes elles al finalitzar el tractament d'estimulació. Tant el grup de pacients amb dolor agut com els pacients amb dolor crònic van referir canvis significatius, amb menor percepció d'ansietat, reducció de la simptomatologia depressiva, millor descans nocturn i menor interferència del dolor en les activitats diàries. En les anàlisis més específiques per cercar indicadors o factors predictors en els subjectes que van obtenir respostes favorables, només els pacients *responders* amb dolor agut van obtenir canvis clínics en la simptomatologia ansiosa.

Cal destacar en els nostres resultats que la reducció de la clínica ansiosa en els pacients està relacionada amb la disminució en la percepció del dolor paroxíctic (descàrregues elèctriques, punxades). Aquest tipus de dolor es caracteritza per l'espontaneïtat i l'absència de control per part del pacient ja que interfereix de manera disruptiva en la seva qualitat de vida, diürna i nocturna. Aquest fet explicaria doncs que aquest subtipus

de dolor amb un alt component ansiós hagi respost favorablement quan els individus del grup agut han percebut reducció del dolor. Estudis recents han demostrat la relació existent entre l'estimulació anodal tDCS com a eina mitigadora sobre l'ansietat recent (Heeren et al., 2016; To et al., 2018).

Altres autors s'han centrat en l'estudi de les propietats cortico-límbiques del cervell quan interactua amb informació nociceptiva, conclouent que la xarxa anatòmica-funcional és canviant ja que es redueix l'activitat límbica, alterant els aspectes cognitius i emocionals dels subjectes (Vachon-Preseau et al., 2016). Altres autors valoren la interacció dels circuits límbics amb els processos prefrontals que determinen com un estímul dolorós es transforma en una estat emotiu. Aquesta xarxa límbica afavoreix l'aprenentatge i és capaç de modular l'escorça restant, induint alteracions funcionals i anatòmiques que es converteixen en les estratègies d'afrontament psicològiques o el distrès emocional (Apkarian, Balink i Farmer, 2013).

Estimulació cortical tDCS i Realitat Virtual

En els últims anys, les tècniques ECNI s'han utilitzat cada vegada més en el tractament de diverses condicions clíniques, entre elles la modul·lació del DN a M1 i a l'escorça DLPF (Lefaucher et al., 2017). Ambdós estudis que s'han presentat en el projecte de tesi actual han validat, en més de la meitat de la mostra estudiada, els efectes beneficiosos de la tècnica d'estimulació tDCS -juntament amb la RV-, en la reducció del dolor neuropàtic després d'una LM. S'han corroborat estudis anteriors on s'havia aplicat el mateix protocol (Soler et al., 2010, 2017; Kumru et al., 2013).

Un dels treball anteriors del nostre grup (Soler et al., 2010) consistia en un estudi de grups paral·lels, aleatoritzat, amb doble cec i control grupal. Es va analitzar l'efecte analgèsic de la tDCS en l'escorça motora, juntament amb tècniques d'IV, aplicades de manera separades com també conjuntament, en pacients amb DN central associat a una LME. Es van estudiar un total de 40 subjectes i els resultats van mostrar com la combinació d'ambdues tècniques (tDCS i IV) reduïa de manera significativa la intensitat del dolor i la interferència del dolor en les activitats de la vida diària. A més, els seus efectes es van mantenir durant més temps (4 setmanes) en comparació als altres dos grups que van rebre un sol tractament. Altres estudis més recents continuen validant com les intervencions d'ECNI poden induir canvis neuronals que s'oposen a la plasticitat maladaptativa en una etapa inicial, la qual cosa representa una oportunitat significativa per evitar el desenvolupament del DN (Naro et al., 2016).

Tot i així, en els mateixos estudis s'han detectat diferents factors que s'han presentat com a elements significatius a l'hora d'extrapol·lar i generalitzar els resultats, com han estat l'existència de subgrups específics, les característiques sensorials homogènies i la variabilitat de resposta entre els subjectes davant del mateix protocol aplicat, fet que també s'ha relacionat amb estudis anteriors on es qüestiona l'eficàcia de la tDCS ja que

en alguns casos ha obtingut els mateixos resultats que grups placebo (Verhagen et al., 2007).

Cal destacar la importància de les tècniques de RV i IV on l'objectiu principal d'aquestes intervencions és el de motivar, distreure i implicar diferents àrees cerebrals que es vegin relacionades amb l'esforç cognitiu per tal d'evadir temporalment el dolor. La tasca cognitiva requereix de concentració i atenció sostinguda en un temps determinat en sessions d'entrenament individualitzat. La teràpia amb RV i IV consta d'exercicis repetitius i constants de moviments específics orientats a objectius neurorehabilitadors, a més d'aconseguir nivells d'atenció augmentada, intrínseca i extrínseca.

Estudis recents, com el de Collins et al. (2017) i Bassolino et al. (2018), han pogut corroborar com la RV, juntament amb l'estimulació cerebral, ha provocat canvis perceptius creant sensació de moviment en les mans dels pacients estudiats. Altres autors prèviament també havien pogut induir sensacions il·lusòries a les extremitats a partir de la informació virtual rebuda (Blanke et al., 2015; Kiltner et al., 2015).

Per contra, altres línies d'investigació han suggerit que qualsevol activitat cognitiva o motora activa transcorreguda durant o després de la sessió amb tDCS pot interferir negativament amb els efectes de l'estimulació, inclús eliminar-los completament (Horvath et al., 2014). Aquest fet s'hauria de contemplar en aquells casos que no han obtingut respostes positives al tractament.

Aquests descobriments revelen la notable complexitat del dolor i flexibilitat de la plasticitat corporal en el lesionat medul·lar, suggerint que és necessari comprendre millor la causa del dolor abans de realitzar qualsevol avanç en l'aplicació del tractament amb estimulacions cerebrals (Pazzaglia i Zantedeschi, 2016).

Efectes secundaris

Segons la literatura, els efectes adversos més descrits són la percepció de cremor, picor, formigueig, lleuger mal de cap i tensió durant l'inici del tractament o bé les primeres sessions d'estimulació, en una tercera part dels pacients amb lleu intensitat i duració (Bikson et al., 2016).

L'excepció presentada en el tercer article publicat es va atribuir al contacte heterogeni de l'elèctrode amb la pell dels pacients i a la reducció progressiva de la solució salina (humitat) sota del càtode, tot i que durant les sessions d'estimulació es va controlar mitjançant els valors d'impedància proporcionats per l'estimulador.

Molts pocs estudis han descrit aquestes lesions prèviament (Palm et al., 2008; Frank et al., 2010). Actualment, les recomanacions es basen en la utilització d'elèctrodes coberts d'esponges de cautxú mullades en solució salina o bé l'aplicació prèvia de crema conductora. No es recomana l'aigua de l'aixeta i tot i utilitzar la solució salina s'ha de

tenir cura ja que en sessions d'estimulació més llargues pot augmentar la resistència al contacte i causar l'assecat progressiu de les esponges (Woods et al., 2016).

Actualment s'ha de destacar també que no existència de ressenyes bibliogràfiques sobre l'ús específic de la tDCS en el maneig del DN, de manera que hi ha un buit en quant a la investigació de la qualitat dels estudis, l'aplicabilitat, validesa i seguretat en l'aplicació de la tècnica (Medeiros-Miranda et al., 2018).

CAPÍTOL 7

LIMITACIONS DE LA RECERCA

A continuació es planteja el llistat de limitacions de la recerca aplicada que han pogut condicionar els resultats i les conclusions obtingudes:

- **Absència d'ús de tècniques de neuroimatge (RM).** L'anàlisi i el coneixement sobre l'estructura morfològica cortical hauria proporcionat una major precisió a l'hora de col·locar els elèctrodes i definir el lloc d'estimulació, de manera individualitzada i precisa; a més d'obtenir informació específica sobre neurotransmissors implicats com el GABA o les concentracions de glutamat.
- **Absència d'ús previ d'estimulació magnètica transcraneal (TMS).** L'obtenció de l'umbral d'excitabilitat cortical de cada subjecte podria definir les vies corticoespinals implicades en el processament i transducció del dolor.
- **Absència de registres sensorials.** No s'ha registrat a partir dels potencials motors evocats l'amplitud de modulació, registre que es té en compte en la majoria d'estudis de la tDCS.
- **Ús dels fàrmacs.** No s'ha registrat ni valorat l'efecte que hagin pogut provocar fàrmacs comuns entre els pacients amb DN com els antidepressius tricíclics, la gabapentina o la pregabalina.
- **Absència de grup control.** No s'ha pogut utilitzar procediments de control sobre la mostra estudiada, com tampoc l'estimulació activa simulada o bé l'estimulació fora dels objectius del protocol clínic aplicat.
- **Representativitat de la mostra.** Un major nombre de subjectes proporcionaria major validesa externa que s'associaria a la generalització dels coneixements.
- **Anàlisis estadístiques.** L'anàlisi per subgrups de pacients i característiques sensorials del dolor pot haver limitat la generalització dels resultats ja que ha reduït considerablement la mostra a nivell estadístic.

CAPÍTOL 8

CONCLUSIONS

Les principals conclusions de la present tesi són:

En relació el primer estudi:

- Un 54% dels pacients amb LM de la mostra estudiada ha obtingut una reducció clínicament significativa del dolor després de rebre l'estimulació anodal tDCS combinada amb RV; un 23% de la mostra va referir canvis lleus i el 23% no va referir cap canvi.
- Els pacients amb dolor paroxíctic (descàrregues elèctriques i punxades) i al·lodínia evocada al tacte són els que perceben major reducció de dolor un cop finalitzat el tractament.
- Tant el grup de pacients amb dolor agut com els pacients amb dolor crònic es van detectar canvis significatius en menor percepció d'ansietat, reducció de la simptomatologia depressiva, millor descans nocturn i menor interferència del dolor en les activitats diàries.
- De manera més específica, la reducció clínicament significativa de l'ansietat es va detectar dins l'anàlisi dels pacients *responders* del grup *dolor agut*.
- Els pacients del grup *dolor crònic* després del protocol aplicat no milloren la simptomatologia ansiosa ni depressiva, així com tampoc milloren la qualitat de son i es manté la interferència del dolor en les activitats de la vida diària.
- La variable de cronicitat no ha actuat com a predictora de resposta davant del tractament d'estimulació cortical tDCS i RV.

En relació el segon estudi:

- La teràpia neuromoduladora tDCS, juntament amb la RV, desencadena efectes beneficiosos per pacients amb dolor neuropàtic després d'una lesió medul·lar.
- S'han detectat 5 subgrups de pacients en la mostra estudiada amb característiques sensorials homogènies.
- No existeix un fenotip clínic sensorial que respongui més eficaçment en l'aplicació del protocol d'estimulació.
- No s'ha identificat cap descriptor del dolor predictor d'un fenotip específic tot i que els pacients amb dolor paroxíctic (descàrregues elèctriques i punxades) i al·lodínia evocada al tacte són els que perceben major reducció de dolor un cop finalitzat el tractament.
- Tots els pacients mostren reducció significativa de la simptomatologia depressiva després del tractament, així com menor interferència del dolor en el son i les activitats de la vida diària.

En relació el tercer estudi:

- Existeixen efectes secundaris de la tècnica d'estimulació presentades com a petites cremades sota el càtode.
- La pressió heterogènia del contacte de l'elèctrode amb la pell, l'augment de resistència i conductància elèctrica, les propietats individuals de la pell o bé altres factors desconeguts dels elèctrodes poden haver estat les causants de les lesions tissulars superficials.
- No existeixen suficients estudis en la literatura que validin uns mateixos paràmetres de seguretat, variabilitat, fiabilitat i interferències en les respostes.

CAPÍTOL 9

FUTURES LÍNIES D'INVESTIGACIÓ

A continuació es presenten alguns dels aspectes a tenir en compte per a futures investigacions en relació la tècnica d'estimulació cortical tDCS, el maneig i tractament del dolor neuropàtic i les conseqüències cognitives, emocionals i socials que els pacients perceben.

- Oferir tractaments altament especialitzats i individualitzats pel maneig del dolor neuropàtic, a partir del coneixement que progressivament es va obtenint de les tècniques d'estimulació cerebral no invasiva.
- Utilitzar les tècniques de neuroimatge per tal d'aprofundir en la recerca i el coneixement clínic de les variables i paràmetres implicats en la variabilitat individual.
- Registrar, a partir de tècniques neurofisiològiques específiques com els potencials motors evocats, respostes sensorials i/o motores.
- En relació la predicció de la plasticitat, cercar la màxima estabilitat en termes d'obtenció de beneficis a llarg termini, intentant cercar el balanç òptim dels protocols d'estimulació.
- Estudiar mostres representatives i homogènies, en estudis longitudinals, multicèntrics, aleatoritzats, amb doble cec, de grups paral·lels controlats amb placebo per tal d'avaluar la seguretat i l'eficàcia de la tècnica.
- Determinar uns paràmetres fixos establerts en els protocols d'assajos clínics amb estimulació cerebral no invasiva per tal d'homogeneïtzar criteris i conclusions sobre els beneficis i respostes adequades.
- Utilitzar condicions de control sobre les mostres estudiades per tal de diferenciar els efectes provocats per la tDCS de les possibles respostes naturals dels subjectes.
- Continuar la recerca per obtenir major informació sobre possibles factors que es puguin identificar com a predictors / moduladors, de manera fiable.
- Aprofundir en el coneixement dels aspectes psicològics i emocionals relacionats amb el processament del dolor, procés de cronificació i reducció de la qualitat de vida.
- Estudiar la comorbiditat entre l'estat anímic, la cronificació del dolor i la teràpia farmacològica.
- Proporcionar un pla específic de tractament i seguiment psicològic als afectats pel dolor neuropàtic amb l'objectiu d'estudiar les actituds dels participants vers al tractament, detectar les expectatives i situar els problemes emocionals en l'origen del diagnòstic o en el manteniment del trastorn adaptatiu.
- Validar protocols clínics que incloguin tractaments multidisciplinaris i integratius.

CAPÍTOL 10

REFERÈNCIES

- Agar, E., Kennedy, P., King, N.S. (2006). The role of negative cognitive appraisals in PTSD symptoms following spinal cord injuries. *Behav Cogn Psychother*, 34, 437–452.
- Alcaraz-Romero, V.M. (2001). *Estructura y función del sistema nervioso: recepción sensorial y estados del organismo*. 2da edición, México: Editorial el manual moderno, S.A
- American Spinal Injury Association. (1982). *Standards for Neurological Classification of Spinal Injury Patients*. Chicago, IL: American Spinal Injury Association.
- Antal, A., Terney, D., Kuhl, S., Paulus, W. (2010). Anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex ameliorates chronic pain and reduces short intracortical inhibition. *J Pain Symptom Manag*, 39, 890-903. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2009.09.023.
- Antal, A., Terney, D., Poreisz, C., Paulus, W. (2007). Towards unravelling task-related modulations of neuroplastic changes induced in the human motor cortex. *Eur J Neurosci*, 26, 2687-2691.
- Apkarian, A.V., Bushnell, M.C., Treede, R., Zubieta, J. (2005). Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *European Journal of Pain*, 9, 463-463.
- Apkarian, A.V., Hashmi, J.A., Balinki, M.N. (2011). Pain and the brain: Specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain. *Pain*, 152(3), 49-64. doi: 10.1016/j.pain.2010.11.010.
- Apkarian, A.V., Balinki, M.N., Farmer, M.A. (2013). Predicting transition to chronic pain. *Curr Opin Neurol*, 26(4), 360-367. doi: 10.1097/WCO.0b013e32836336ad.
- Arango-Lasprilla, J.C., Ketchum, J.M., Starkweather, A., Nicholls, E., Wilk, A.R. (2011). Factors predicting depression among persons with spinal cord injury 1 to 5 years post injury. *NeuroRehabilitation*, 29, 9–21. doi: 10.3233/NRE-2011-0672.
- Argoff, C.E. (2007). The coexistence of neuropathic pain, sleep, and psychiatric disorders: a novel treatment approach. *Clin J Pain*, 23, 15-22.
- Atlas, L.Y., Bolger, N., Lindquist, M.A., Wager, T.D. (2010). Brain mediators of predictive cue effects on perceived pain. *J Neurosci*, 30, 12964-12977.
- Attal, N., Bouhassira, D. (2015). Pharmacotherapy of neuropathic pain: which drugs, which treatment algorithms? *Pain*, 156(1), 104-114. doi: 10.1097/01.j.pain.0000460358.01998.15.
- Attal, N., Bouhassira, D., Baron, R., Dostrovsky, J., Dworkin, RH, Finnerup, N., et al. (2011). Assessing symptom profiles in neuropathic pain clinical trials: can it improve outcome?. *Eur J Pain*, 15, 441–443. doi: 10.1016/j.ejpain.2011.03.005.
- Attal, N., Cruccu, G., Baron, R., Haanpää, M., Hansson, P., Jensen, T.S., et al. (2010). EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*, 17, 1113–1188.
- Attal, N., Fermanian, C., Fermanian, J., Lanteri-Minet, M., Alchaar, H., Bouhassira, D., et al. (2008). Neuropathic pain: are there distinct subtypes depending on the aetiology or anatomical lesion? *Pain*, 138, 343–353. doi: 10.1016/j.pain.2008.01.006.
- Attal, N., Masselin-Dubois, A., Martínez, V., Jayr, C., Albi, A., Fermanian, J., et al. (2014). Does cognitive functioning predict chronic pain? Results from a prospective surgical cohort. *Brain*, 137, 904-917. doi: 10.1093/brain/awt354.
- Backonja, M.M., Galer, B.S. (1998). Pain assessment and evaluation of patients who have neuropathic pain. *Neurol Clin*, 16, 775-790.
- Bäckryd, E., Persson, E.B., Larsson, A.I., Fischer, M.R., Gerdle, B. (2018). Chronic pain patients can be classified into four groups: Clustering-based discriminant analysis of psychometric data from 4665

- patients referred to a multidisciplinary pain centre (a SQRP study). *PLoS ONE*, 13(2): e0192623. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192623>.
- Badia, X., Muriel, C., Gracia, A., Núñez-Olarte, J.M., Perulero, N., Gálvez, R., et al. (2003). Validation of the Spanish versión of the Brief Pain Inventory in patients with oncological pain. *Med Clin*, 25, 120(2), 52-59.
- Baron, R., Förster, M., Binder, A. (2012). Subgrouping of patients with neuropathic pain according to pain-related sensory abnormalities: a first step to a stratified treatment approach. *Lancet Neurol*, 11, 999–1005. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70189-8.
- Baron, R., Tölle, T.R., Gockel, U., Brosz, M., Freynhagen, R. (2009). A cross-sectional cohort survey in 2100 patients with painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: differences in demographic data and sensory symptoms. *Pain*, 146, 34–40. doi: 10.1016/j.pain.2009.06.001.
- Baron, R., Maier, C., Attal, N., Binder, A., Bouhassira, D., Cruccu, G., et al. (2017). Peripheral neuropathic pain: a mechanism-related organizing principle based on sensory profiles. *Pain*, 158(2), 261-272.
- Bassolino, M., Franza, M., Bello-Ruiz, J., Pinardi, M., Schmidlin, T., Stephan, M.A., et al. (2018). Non-invasive brain stimulation of motor cortex induces embodiment when integrated with virtual reality feedback. *Eur J Neuroscience*, 47(7), 790-799. doi: 10.1111/ejn.13871.
- Beck, A.T., Steer, R.A., Brown, G.K. (1996). Manual for the Beck Depression Inventory–II. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Been, G., Ngo, T.T., Miller, S.M., Fitzgerald, P.B. (2007). The use of tDCS and CVS as methods of non-invasive brain stimulation. *Brain Res Rev*, 56, 346-361.
- Bell, A. (2018). The neurobiology of acute pain. *Vet Jour*, 237, 55-62. doi: 10.1016/j.tvjl.2018.05.004.
- Berryman, C., Stanton, T.R., Jane Bowering, K., Tabor, A., McFarlane, A., Lorimer Moseley, G. (2013). Evidence for working memory deficits in chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain*, 154(8), 1181-1196. doi: 10.1016/j.pain.2013.03.002.
- Bikson, M., Grossman, P., Thomas, C., Zannou, A.L., Jiang, J., Adnan, T., et al. (2016). Safety of transcranial direct current stimulation: evidence based Update. *Brain Stimul*, 9(5), 641-661. doi: 10.1016/j.brs.2016.06.004.
- Bindman, L.J., Lippold, O.C., Redfeam, W.T. (1964). The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. *J Physiol*, 172, 369-382.
- Bisio, A., Avanzino, L., Ruggeri, P., Bove, M. (2014). The tool as the last piece of the athlete's gesture imagery puzzle. *Neuroscience*, 265, 196–203. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.01.050.
- Blanke, O., Slater, M., Serino, A. (2015). Behavioral, Neural, and Computational Principles of Bodily Self-Consciousness. *Neuron*, 88, 145 –166. doi: 10.1016/j.neuron.2015.09.029.
- Bodner, D.R. (2009). A Pioneer in Optimism: the legacy of Donald Munro, MD. *Spinal Cord Med*, 32(4), 355–356.
- Bonica, J.J. (1991). History of pain concepts and pain therapy. *Mt Sinai J Med*, 58(3), 191-202.
- Bouhassira, D., Attal, N. (2016). Translational neuropathic pain research: a clinical perspective. *Neuroscienc*, 338, 27-35. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.03.029.
- Bouhassira, D., Attal, N., Fermain, J., Alchaar, H., Gautron, M., Masquelier, E., et al. (2004). Development and validation of the neuropathic pain symptom inventory. *Pain*, 108, 248-257.

- Bouhassira, D., Wilhelm, S., Schacht, A., Perrot, S., Kosek, E., Cruccu, G., et al. (2014). Neuropathic pain phenotyping as a predictor of treatment response in painful diabetic neuropathy: data from the randomized, double-blind. *Pain*, *155*(10), 2171-2179. doi: 10.1016/j.pain.2014.08.020.
- Braz, J.M., Sharif-Naeini, R., Vogt, D., Kriegstein, A., Alvarez-Buylla, A., Rubenstein, J.L., et al. (2012). Forebrain GABAergic neuron precursors integrate into adult spinal cord and reduce injury-induced neuropathic pain. *Neuron*, *74*, 663–675. doi: 10.1016/j.neuron.2012.02.033.
- Brighina, F., De Tommaso, M., Giglia, F., Scalia, S., Cosentino, G., Puma, A., et al. (2011). Modulation of pain perception by transcranial magnetic stimulation of left prefrontal cortex. *J Headache Pain*, *12*, 185-191. doi: 10.1007/s10194-011-0322-8.
- Brunoni, A.R., Ferrucci, R., Bortolomasi, M., Scelzo, E., Boggio, P.S., Fregni, F., et al. (2013a). Interactions between transcranial direct current stimulation (tDCS) and pharmacological interventions in the Major Depressive Episode: findings from a naturalistic study. *Eur Psychiatry*, *28*, 356-361.
- Bryce, T., Biering-Sorensen, F., Finnerup, N., Cardenas, D., Defrin, R., Lundeberg, T., et al. (2012). International spinal cord injury pain classification: part I. Background and description. *Spinal Cord*, *50*, 413-17. doi: 10.1038/sc.2011.156.
- Burke, D., Fullen, B.M., Stokes, D., Lennon, O. (2017). Neuropathic pain prevalence following spinal cord injury: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain*, *21*, 29-44.
- Campbell, J.N., Meyer, R.A. (2006). Mechanisms of neuropathic pain. *Neuron*, *52*, 77–92.
- Canavero, S., Bonicalzi, V., Castellano, G., Perozzo, P., Massa-Micon, B. (1999). Painful supernumerary phantom arm following motor cortex stimulation for central poststroke pain. Case report. *J Neurosurg*, *91*(1), 121-123.
- Capriotti, T., Frizzell, J.P. (2016). *Pathophysiology: introductory concepts and clinical perceptions*. Philadelphia: F. A. Davis Company.
- Cardenas, D.D., Nieshoff, E.C., Suda, K., Goto, S., Sanin, L., Kaneko, T., et al. (2013). A randomized trial of pregabalin in patients with neuropathic pain due to spinal cord injury. *Neurology*, *80*, 533–539.
- Cárdenas, K., Aranda, M. (2017). Uso de psicoterapias como tratamiento del dolor del miembro fantasma. *Rev Colomb Psiquiatría*, *46*(3), 178-186. Doi: 10.1016/j.rcp.2016.08.003.
- Chapman, C.R., Vierck, C.J. (2017). The Transition of Acute Postoperative Pain to Chronic Pain: An Integrative Overview of Research on Mechanisms. *Journal of Pain*, *18*(4), 359e.e1-359.e38. doi: 10.1016/j.jpain.2016.11.004.
- Chen, G., Park, C.K., Xie, R.G., Ji, R.R. (2015). Intrathecal bone marrow stromal cells inhibit neuropathic pain via TGF-beta secretion. *J Clin Invest*, *125*, 3226–3240.
- Crawford, B., Bouhassira, D., Wong, A., Dukes, E. (2008). Conceptual adequacy of the neuropathic pain symptom inventory in six countries. *Health Qual Life Outcomes*, *6*, 62. doi: 10.1186/1477-7525-6-62.
- CoffeyCoffey, R.J. (2001). Deep brain stimulation for chronic pain: results of two multicenter trials and a structured review. *Pain Med*, *2*, 183–192.
- Colloca, L., Ludman, T., Bouhassira, D., Baron, R., Dickenson, A.H., Yarnitsky, D., Freeman, R., et al. (2017). Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*, *3*, 17002. doi:10.1038/nrdp.2017.2.
- Craig, A., Tran, Y., Middleton, J. (2009). Psychological morbidity and spinal cord injury: a systematic review. *Spinal Cord*, *47*, 108-14. doi: 10.1038/sc.2008.115.
- Creutzfeldt, O.D., Fromm, G.H., Kapp, H. (1962). Influence of transcortical D-C currents on cortical neuronal activity. *Exp Neurol*, *5*, 436-452.

- Cruccu, G., Aziz, T.Z., Garcia-Larrea, L., Hansson, P., Jensen, T.S., Lefaucheur, J.P., et al. (2007). EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol*, *14*, 952–970.
- Cummiford, C.M., Nascimento, T.D., Foerster, B.R., Clauw, D.J., Zubieta, J.K., Harris, R.E., et al. (2016). Changes in resting state functional connectivity after repetitive transcranial direct current stimulation applied to motor cortex in fibromyalgia patients. *Arthritis Res Ther*, *18*, 40.
- Dahlberg, L.S., Becerra, L., Borsook, D., Linnman, C. (2010). Brain changes after spinal cord injury, a quantitative meta-analysis and review. *Neuroscience and Biobehavioral*, *90*, 272-293. doi: 10.1016/j.neubiorev.2018.04.018
- DaSilva, A.F., Volz, M.S., Bikson, M., Fregni, F. (2011). Electrode positioning and montage in transcranial direct current stimulation. *J Vis Exp*, *51*, pii: 2744. doi: 10.3791/2744.
- Decety, J. (1996). The neurophysiological basis of motor imagery. *Behav Brain Res*, *77*, 45–52.
- De Vivo, M.J. (1997). Causes and Corts of Spinal cord injury in the United States. *Spinal Cord*, *35*, 809-813.
- Defrin, R., Ohy, A., Blumen, N, Urca, G. (2002). Pain following spinal cord injury: letter to the editor. *Spinal Cord*, *40*, 96-97.
- Defrin, R., Grunhaus, L., Zamir, D, Zeilig, G. (2007). The effect of a series of repetitive transcranial magnetic stimulations of the motor cortex on central pain after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*, *88*, 1574–1580. Doi: 10.1016/j.apmr.2007.07.025.
- Demant, D.T., Lundt, K., Vollert, J., Maier, C., Segerdahl, M., Finnerup, N.B., et al. (2014). The effect of oxcarbazepine in peripheral neuropathic pain depends on pain phenotype: a randomised, double - blind, placebo-controlled phenotype-stratified study. *Pain*, *155*, 2263-2273. doi: 10.1016/j.pain.2014.08.014.
- Descalzi, G., Mitsi, V., Purushothaman, I., Gaspari, S., Avrampou, K., Loh, Y.E., et al. (2017). Neuropathic pain promotes adaptive changes in gene expression in brain networks involved in stress and depression. *Sci Signal*, *10* (471), pii: eaaj1549. doi: 10.1126/scisignal.aaj1549.
- Downie, W.W., Leatham, P.A., Rhind, V.M., Wright, V., Branco, J.A., Anderson, J.A. (1979). Studies with pain rating scales. *Ann Rheum Dis*, *37*, 378-381.
- Dworkin, R.H., Backonja, M., Rowbotham, M.C., Allen, R.R., Argoff, C.R., Bennett, G.J., et al. (2003). Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms and treatment recommendations. *Arch Neurol*, *60*(11), 1524-1534. Doi: 10.1001/archneur.60.11.1524.
- Dworkin, R.H., O'Connor, A.B., Kent, J., Mackey, S.C., Raja, S.N., Stacey, B.R. et al. (2013). Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations. *Pain*, *154*, 2249–2261.
- Dworkin, R.H., O'Connor, A.B., Backonja, M., Farrar, J.T., Finnerup, N.B., Jensen, T., et al. (2007). Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*, *132*, 237–251. doi: 10.1016/j.pain.2013.06.004.
- Dworkin, R.H., Turk, D.C., Wyrwich, K.W., Beaton, D., Cleeland, C.S., Farrar, J.T. et al. (2008). Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain*, *9*, 105-121. doi: 10.1016/j.pain.2009.08.019.
- Eccleston, C., Hearn, L., Williams, A.C. (2015). Psychological therapies for the management of chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, *10*, CD011259. doi: 10.1002/14651858.CD011259.pub2.
- Ehde, D., Jensen, M. (2004). Feasibility of a cognitive restructuring intervention for treatment of chronic pain in persons with disabilities. *Rehabil Psychol*, *49*, 254–258.

- Eldabe, S., Buchser, E., Duarte, R. (2016). Complications of spinal cord stimulation and peripheral nerve stimulation techniques: a review of the literature. *Pain Med*, 17, 325–336.
- Ellison, D.L. (2017). Physiology of Pain. *Crit Care Nurs Clin North Am*, 29(4), 397-406. doi: 10.1016/j.cnc.2017.08.001.
- Emery, E.C., Luiz, A.P., Wood, J.N. (2016). Nav1.7 and other voltage-gated sodium channels as drug targets for pain relief. *Expert Opin Ther Targets*, 20, 975–983. doi: 10.1517/14728222.2016.1162295.
- Endo, T., Spenger, C., Westman, E., Tominaga, T., Olson, L. (2008). Reorganization of sensory processing below the level of spinal cord injury as revealed by fMRI. *Exp Neurol*, 209(1), 155-160. Doi: 10.1016/j.expneurol.2007.09.017.
- Fagerlund, A.J., Hansen, O.A., Aslaksen, P.M. (2015). Transcranial direct current stimulation as a treatment for patients with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Pain*, 156, 62-71.
- Familiar, I., Ortiz-Panozo, E., Hall, B., Vieitez, I., Romieu, I., Lopez-Ridaura, R., et al. (2015). Factor structure of the Spanish version of the Patient Health Questionnaire-9 in Mexican women. *International journal of methods in psychiatric research*, 24(1), 74-82. doi: 10.1002/impr.1461.
- Farrar, J.T., Young, J.P., LaMoreaux, L., Werth, J.L., Poole, R.M. (2001). Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain*, 94(2), 149-158.
- Felix, E.R., Cruz-Almeida, Y., Widerström-Noga, E.G. (2007). Chronic pain after spinal cord injury: what characteristics make some pains more disturbing than others? *J Rehabil Res Dev*, 44(5), 703-715.
- Feng, W., Wei, G., Shiping, Z., Ke, R., Ronald, D. (2009). Supraspinal Glial-Neuronal Interactions Contribute to Descending Pain Facilitation. *J Neurosci*, 28(42), 10482–10495. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3593-08.2008.
- Fenollosa, P., Pallares, J., Cervera, J., Pelegrin, F., Inigo, V., Giner, M., et al. (1993). Chronic pain in the spinal cord injured: statistical approach and pharmacological treatment. *Paraplegia*, 31(11), 722-729.
- Fierro, B., De Tommaso, M., Giglia, G., Palermo, A., Brighina, F. (2010). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) during capsaicin-induced pain: modulatory effects on motor cortex excitability. *Exp Brain Res*, 203, 31.
- Finnerup, N.B., Attal, N., Haroutounian, S., McNicol, E., Baron, R., Dworkin, R.H., et al. (2015). Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*, 14, 162–173. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70251-0.
- Finnerup, N.B., Baastrup, C. (2012). Spinal cord injury pain: mechanisms and management. *Curr Pain Headache Rep*, 16, 207-16. doi: 10.2217/pmt.15.47.
- Finnerup, N.B., Haroutounian, S., Kamerman, P., Baron, R., Bennett, D.L., Bouhassira, D., et al. (2016). Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain*, 157, 1599–1606. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000492.
- Finnerup, N.B., Jensen, T.S. (2006). Mechanisms of disease: mechanism-based classification of neuropathic pain — a critical analysis. *Nat Clin Pract Neurol*, 2, 107–115. DOI:10.1038/ncpneuro0118.
- Finnerup, N.B., Johannesen, I.L., Sindrup, S.H., Bach, F.W., Jensen, T.S. (2001). Pain and dysesthesia in patients with spinal cord injury: A postal survey. *Spinal Cord*, 39(5), 256-262.
- Finnerup, N.B., Norrbrink, C., Trok, K., Piehl, F., Johannesen, I.L., Sorensen, J.C., et al. (2014). Phenotypes and predictors of pain following traumatic spinal cord injury: a prospective study. *J Pain*, 15(1), 40–48. doi: 10.1016/j.jpain.2013.09.008.
- Finnerup, N.B., Otto, M., McQuay, H.J., Jensen, T.S., Sindrup, S.H. (2005). Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain*, 118(3), 289-305.

- Flor, H., Elbert, T., Knecht, S., Wienbruch, C., Pantev, C., Birbaumer, N., et al. (1995). Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature*, *375* (6531), 482-484.
- Flor, H., Elbert, T., Mühlhnickel, W., Pantev, C., Wienbruch, C., Taub, E. (1998). Cortical reorganization and phantom phenomena in congenital and traumatic upper-extremity amputees. *Exp Brain Res*, *119*(2), 205-212.
- Flor, H., Knost, B., Birbaumer, N. (1997). Processing of pain- and body-related verbal material in chronic pain patients: central and peripheral correlates. *Pain*, *73*, 413-421.
- Flor, H., Nikolajsen, L., Jensen, T.S. (2006). Phantom limb pain: a case of maladaptive CNS plasticity?. *Nat Rev Neurosci*, *7*, 873–881.
- Foerster, B.R., Nascimento, T.D., DeBoer, M., Bender, M.A., Rice, I.C., Truong, D.Q., et al. (2015). Excitatory and inhibitory brain metabolites as targets of motor cortex transcranial direct current stimulation therapy and predictors of its efficacy in fibromyalgia. *Arthritis Rheumatol*, *67*, 576-81.
- Freeman, R., Baron, R., Bouhassira, D., Cabrera, J., Emir, B. (2014). Sensory profiles of patients with neuropathic pain based on the neuropathic pain symptoms and signs. *Pain*, *155*, 367– 376.
- Fregni, F., Boggio, P., Lima, M., Ferreira, M.J., Wagner, T., Rigonatti, S.P., et al. (2006). A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain*, *122*(1-2), 197-209.
- Fregni, F., Pascual-Leone, A. (2007). Technology insight: noninvasive brain stimulation in neurology- perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS. *Nat Clin Pract Neurol*, *3*(7), 383-93.
- Fukuoka T, Kondo E, Dai Y, Hashimoto, N., Noguchi, K. (2001). Brain-derived neurotrophic factor increases in the uninjured dorsal root ganglion neurons in selective spinal nerve ligation model. *J Neurosci*, *21*, 4891-4900.
- Geard, A., Kirkevold, M., Løvstad, M., Schanke, A.K. (2018). Exploring narratives of resilience among seven males living with spinal cord injury: a qualitative study. *BMC Psychol*, *6*, 1.
- Geisser, M.E., Casey, K.L., Brucksch, C.B., Ribbens, C.M., Appleton, B.B., Crofford, L.J. (2003). Perception of noxious and innocuous heat stimulation among healthy women and women with fibromyalgia: association with mood, somatic focus, and catastrophizing. *Pain*, *102*, 243-250.
- Giraux, P., Sirigu, A. (2003). Illusory movements of the paralyzed limb restore motor cortex activity. *NeuroImage*, *20*, 107-111.
- Gollin, B.S. (1981). *Developmental plasticity: behavioral and biological aspects of variation in developmental*. Nueva York: Academic Press.
- Gracely, R.H., Geisser, M.E., Giesecke, T., Grant, M.A., Petzke, F., Williams, DA., et al. (2004). Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain*, *127*, 835-843.
- Gracely, R.H., Petzke, F., Wolf, J.M., Clauw, D.J. (2002). Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, *46*, 1333-1343.
- Gray, P. (2008). Acute neuropathic pain: diagnosis and treatment. *Curr Opin Anaesthesiol*, *21*(5), 590-595.
- Gruener, H., Zeilig, G., Laufer, Y., Blumen, N., Defrin, R. (2018). Increased psychological distress among individuals with spinal cord injury is associated with central neuropathic pain rather than the injury characteristics. *Spinal Cord*, *56*(2), 176 – 184. doi: 10.1038/s41393-017-0014-6.

- Guillot, A., Di Rienzo, F., MacIntyre, T., Moran, A., Collet, C. (2012). Imagining is Not Doing but Involves Specific Motor Commands: A Review of Experimental Data Related to Motor Inhibition. *Front Hum Neurosci*, 6, 1–22. doi: 10.3389/fnhum.2012.00247.
- Gwilym, S.E., Filippini, N., Douaud, G., Carr, A.J., Tracey, I. (2010). Thalamic atrophy associated with painful osteoarthritis of the hip is reversible after arthroplasty: a longitudinal voxel-based morphometric study. *Arthritis Rheum*, 62 (10), 2930-2940. doi: 10.1002/art.27585.
- Hagen, E.M., Rekan, T. (2015). Management of Neuropathic Pain Associated with Spinal Cord Injury. *Pain Ther*, 4(1), 51-65. doi: 10.1007/s40122-015-0033-y.
- Hains, B.C., Waxman, S.G. (2007). Sodium channel expression and the molecular pathophysiology of pain after SCI. *Prog Brain Res*, 161, 195-203.
- Hallet, M. (1995). The plastic brain. *Ann Neurol*, 38, 4-5.
- Hanley, M.A., Jensen, M.P., Smith, D.G., Ehde, D.M., Edwards, W.T., Robinson, L.R. (2007). Preamputation pain and acute pain predict chronic pain after lower extremity amputation. *J Pain*, 8(2), 102-109.
- Hansson, P. (2002). Neuropathic pain: clinical characteristics and diagnostic workup. *Eur J Pain*, 6, Suppl A: 47-50.
- Harmsen, I.E., Rowland, N.C., Wennberg, R.A., Lozano, A.M. (2018). Characterizing the effects of deep brain stimulation with magnetoencephalography: A review. *Brain Stimulation*, 11(3), 481-491.
- Heeren, A., Billieux, J., Philippot, P., De Raedt, R., Baeken, C., Tlmary, P., et al. (2016). Impact of transcranial direct current stimulation on attentional bias for threat: a proof-of-concept study among individuals with social anxiety disorder. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 12(2), 251–260.
- Heutink, M., Post, M.W., Luthart, P., Schuitemaker, M., Slangen, S., Sweers, J., et al. (2014). Long-term outcomes of a multidisciplinary cognitive behavioural programme for coping with chronic neuropathic spinal cord injury pain. *J Rehabil Med*, 46(6), 540-546. Doi: 10.2340/16501977-1798.
- Hordacre, B., Goldsworthy, M.R., Vallence, A.M., Darvishi, S., Moezzi, B., Hamada, M., et al. (2017). Variability in neural excitability and plasticity induction in the human cortex: A brain stimulation study. *Brain Stimul*, 10(3), 588-595. doi: 10.1016/j.brs.2016.12.001.
- Horvath, J.C., Carter, O., Forte, J.D. (2014). Transcranial direct current stimulation: five important issues we aren't discussing (but probably should be). *Front Syst Neurosci*, 8, 2.
- Hou, S., Duale, H., Cameron, A.A., Abshire, S.M., Lyttle, T.S., Rabchevsky, A.G. (2008). Plasticity of lumbosacral propriospinal neurons is associated with the development of autonomic dysreflexia after thoracic spinal cord transection. *J Comp Neurol*, 509(4), 382–399.
- Huether, S., McCance, K. (2016). *Understanding pathophysiology*. 6th edition. Mosby, p. 340–342.
- Humble, S.R., Dalton, A.J., Li, L. (2015). A systematic review of therapeutic interventions to reduce acute and chronic post-surgical pain after amputation, thoracotomy or mastectomy. *Eur J Pain*, 19(4), 451-465.
- IASP Task Force on Taxonomy. (1994, 2005). *Classification of chronic pain*. Description of chronic pain syndromes and definition of pain terms. 2nd ed. Seattle: IASP Press.
- IASP Subcommittee on Taxonomy. (1979). Pain terms: a list with definitions and notes on usage. *Ram*, 6, 249-252.
- Ignatavicius, D., Workman, M.L. (2016). *Assessment and care of patients with pain*. 8th edition. St Louis (MO): Elsevier.
- In Breasted, J. H., Stanton, A.F. (1930). *The Edwin Smith surgical papyrus*. Chicago, Ill: University of Chicago Press.

- Iyer, M.B., Matty, U., Grafman, J., et al. (2005). Safety and cognitive effects of frontal DC brain polarization in healthy individuals. *Neurology*, *64*, 872-875.
- Jales-Junior, L.H., Costa, M.D., Jales-Neto, L.H., Ribeiro, J.P., Freitas, W.J., Teixeira, M.J. (2015). Transcranial direct current stimulation in fibromyalgia: effects on pain and quality of life evaluated clinically and by brain perfusion scintigraphy. *Rev Dor São Paulo*, *16*, 37-42.
- Jeannerod, M. (1995). Mental imagery in the motor context. *Neuropsychologia*, *33*, 1419–1432.
- Jensen, T.S., Baron, R. (2003). Translation of symptoms and signs into mechanisms in neuropathic pain. *Pain*, *102*(1-2), 1-8.
- Jensen, T.S., Baron, B., Haanpää, M., Kalso, E., Loeser, J.D., Rice, A.S., et al. (2011). A new definition of neuropathic pain. *Pain*, *152*(10), 2204-2205. doi: 10.1016/j.pain.2011.06.017.
- Jensen, K.B., Kosek, E., Wicksell, R., Kemani, M., Olsson, G., Merle, J.V., et al. (2012). Cognitive behavioral therapy increases pain-evoked activation of the prefrontal cortex in patients with fibromyalgia. *Pain*, *153*(7), 1495-1503. doi: 10.1016/j.pain.2012.04.010.
- Ji, R.R., Kohno, T., Moore, K.A., Woolf, C.J. (2003). Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci*, *26*, 696-705.
- Jurkiewicz, M.T., Mikulis, D.J., Mclroy, W.E., Fehlings, M.G., Verrier, M.C. (2007). Sensorimotor cortical plasticity during recovery following spinal cord injury: a longitudinal fMRI study. *Neurorehabil Neural Repair*, *21*(6), 527–538.
- Kalkman, C.J., Vlsser, K., Moen, J., Bonsel, G.J., Grobbee, D.E., Moons, K.G. (2003). Preoperative prediction of severe postoperative pain. *Pain*, *105*(3), 415-423.
- Kaplan, B. A trio of trials. A: Lerner, R.M. (1983). *Developmental psychology: historical and philosophical*. Hillsdale: Erlbaum.
- Katz, B., Au, J., Buschkuehl, M., Abagis, T., Zabel, C., Jaeggi, S.M., et al. (2017). Individual differences and long-term consequences of tDCS-augmented cognitive training. *J Cogn Neurosci*, *29*(9), 1498-1508.
- Kehlet, H., Jensen, T.S., Woolf, C.J. (2006). Persistent postsurgical pain: risk factors and prevention. *Lancet*, *367*(9522), 1618-1625.
- Keller, S., Bann, C.M., Dodd, S.L., Schein, J., Mendoza, T.R., Cleeland, C.S. (2004). Validity of the brief pain inventory for use in documenting the outcomes of patients with noncancer pain. *Clin J Pain*, *20*(5), 309-318.
- Kennedy, P., Lude, P., Taylor, N. (2006). Quality of life, social participation, appraisals and coping post spinal cord injury: a review of four community samples. *Spinal Cord*, *44*(2), 95-105.
- Kennedy, P., Duff, J. (2001). Post-traumatic stress disorder and spinal cord injuries. *Spinal Cord*, *39*, 1 –10.
- Kim, J.H., Kim, D.W., Chang, W.H., Kim, Y.H, Kim, K., Im, Ch. (2014). Inconsistent outcomes of transcranial direct current stimulation may originate from anatomical differences among individuals: electric field simulation using individual MRI data. *Neurosci Lett*, *564*, 6-10.
- Kishima, H., Saitoh, Y., Osaki, Y., Nishimura, H., Kato, A., Hatazawa, J., et al. (2007). Motor cortex stimulation in patients with deafferentation pain: activation of the posterior insula and thalamus. *J Neurosurg*, *107*, 43-48.
- Kirshblum, S., Waring, W. (2014). Updates for the International Standards for Neurological Classification of Spinal Cord Injury. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, *25*, 505–517.
- Kornhaber, R., Mclean, L., Betihavas, V., Cleary, M. (2018). Resilience and the rehabilitation of adult spinal cord injury survivors: A qualitative systematic review. *J Adv Nurs*, *74*(1), 23-33.

- Kroenke, H., Saitoh, Y., Osaki, Y., Nishimura, H., Kato, A., Hatazawa, J., et al. (2001). The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*, *16*, 606-613.
- Kumru, H., Soto, O., Casanova, J., Valls-Sole, J. (2008). Motor cortex excitability changes during imagery of simple reaction time. *Experimental brain research*, *189*(3), 373–378.
- Kumru, H., Soler, M.D., Vidal, J., Navarro, X., Tormos, J.M., Pascual-Leone, A., et al. (2013). The effects of transcranial direct current stimulation with visual illusion in neuropathic pain due to spinal cord injury: an evoked potentials and quantitative thermal testing study. *Eur J Pain*, *17*(1), 55-66.
- Kuner, R., Flor, H. (2017). Estructural plasticity and reorganisation in chronic pain. *Nat Rev Neurosci*, *18*(1), 20-30. doi: 10.1038/nrn.2016.162.
- Larbig, W., Montoya, P., Flor, H., Bilow, H., Weller, S., Birbaumer, N. (1996). Evidence for a change in neural processing in phantom limb pain patients. *Pain*, *67*, 275-283.
- Larsson, B., Gerdle, B., Bernfort, L., Levin, L.A., Dragioti, E. (2017). Distinctive subgroups derived by cluster analysis based on pain and psychological symptoms in swedish older adults with chronic pain – a population study. *BMC Geriatr*, *17*(1), 200. doi: 10.1186/s12877-017-0591-4.
- Le, J., Dorstyn, D. (2016). Anxiety prevalence following spinal cord injury: a meta-analysis. *Spinal Cord*, *54*(8), 570-578. doi: 10.1038/sc.2016.69.
- Lefaucheur, J.P. (2016). Cortical neurostimulation for neuropathic pain: state of the art and perspectives. *Pain*, *157*, 81–89. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000401.
- Lefaucheur, J.P., André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH et al. (2014). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol*, *125*, 21-50. doi: 10.1016/j.clinph.2014.05.021.
- Lefaucheur, J.P., Antal, A., Ahdab, R., Ciampi de Andrade, D., Fregni, F., Khedr, E.M. et al. (2008). The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS) to relieve pain. *Brain Stimul*, *1*, 337–344. doi: 10.1016/j.brs.2008.07.003.
- Lefaucheur, J.P., Antal, A., Ayache, S.S., Benninger, D.H., Brunelin, J., Cogiamanian, F., et al. (2017). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol*, *128*, 56–92. doi: 10.1016/j.clinph.2016.10.087.
- Liew, S.L., Santarnecchi, E., Buch, E.R., Cohen, L.G. (2014). Non-invasive brain stimulation in neurorehabilitation: local and distant effects for motor recovery. *Front Hum Neurosci*, *8*, 378.
- Lome, B. (2005). Acute pain and critically ill trauma patient. *Crit Care Nurs Q*, *28*(2), 200–207.
- Lopez-Alonso, V., Cheeran, B., Rio-Rodriguez, D., Fernandez-Del-Olmo, M. (2014). Inter-individual variability in response to noninvasive brain stimulation paradigms. *Brain Stimul*, *7*, 372-380.
- Lopez-Alonso, V., Fernandez-Del-Olmo, M., Costantini, A., Gonzalez-Henriquez, J.J., Cheeran, B. (2015). Intra-individual variability in the response to anodal transcranial direct current stimulation. *Clin Neurophysiol*, *126*, 2342-2347. doi: 10.1016/j.clinph.2015.03.022.
- Luedtke, K., Rushton, A., Wright, C., Geiss, B., Juergens, T.P., May, A. (2012). Transcranial direct current stimulation for the reduction of clinical and experimental induced pain: A systematic review and meta-analysis. *Clin J Pain*, *28*, 452-61. doi: 10.1097/AJP.0b013e31823853e3.
- Maarrawi, J., Peyron, R., Mertens, P., Costes, N., Magnin, M., Sindou, M., et al. (2013). Motor cortex stimulation for pain control induces changes in the endogenous opioid system. *Neurology*, *69*, 827-834.

- Maclver, K., Lloyd, D.M., Kelly, S., Roberts, N., Nurmikko, T. (2008). Phantom limb pain, cortical reorganization and the therapeutic effect of mental imagery. *Brain*, 131, 2181-2191.
- Maegele, M., Muller, S., Wernig, A., Edgerton, V.R., Harkema, S.J. (2002). Recruitment of spinal motor pools during voluntary movements versus stepping after human spinal cord injury. *J Neurotrauma*, 19(10), 1217-1229.
- Mahn, F., Hüllemann, P., Gockel, U., Brosz, M., Freynhagen, R., Tölle, T.R., et al. (2011). Sensory symptom profiles and co-morbidities in painful radiculopathy. *PLoS One*, 6(5), e18018. doi: 10.1371/journal.pone.0018018.
- Main, C.J., Spanswick, C.C. (2001). *Pain management: an interdisciplinary approach*. Elsevier. p. 93. ISBN 0-443-05683-8.
- Mansour, A.R., Farmer, M.A., Baliki, M.N., Apkarian, A.V. (2014). Chronic pain: the role of learning and brain plasticity. *Restor Neurol Neurosci*, 32(1), 129-139. doi: 10.3233/RNN-139003.
- Margot-Duclot, A., Tournebise, H., Ventura, M., Fattal, C. (2009). What are the risk factors of occurrence and chronicity of neuropathic pain in spinal cord injury patients? *Ann Phys Rehabil Med*, 52(2), 111-23.
- Marieb, E.N. (2008). *Anatomía y Fisiología humana*. Madrid, España: Pearson Educación.
- Mazaira, J., Labanda, F., Romero, J., Garcia, M.E., Gambarruta, C., Sanchez, A., et al. (1998). Epidemiología de la lesión medular y otros aspectos. *Rehabilitación*, 32, 365-37.
- McCleskey, E.W., Gold, M.S. (1999). Ion channels of nociception. *Annu Rev Physiol*, 61, 835-856.
- Medeiros-Miranda, M.C., de Moraes, A.A., da Costa, M.L., Fernandes-Franco, C.I. (2018). Transcranial direct current stimulation in the modulation of neuropathic pain: a systematic review. *Neurological research*, 30, 1-9. doi: 10.1080/01616412.2018.1453190.
- Melzack, R., Casey, K.L. (1968): Sensory, motivational, and central control determinants of pain. A new conceptual model. En D. Kenshalo (Ed.): *The skin senses*. Springfield: Charles C. Thomas.
- Mifflin, K.A., Kerr, B.J. (2014). The transition from acute to chronic pain: understanding how different biological systems interact. *Can J Anaesth*, 61(2), 112-122. doi: 10.1007/s12630-013-0087-4.
- Mitchell, M.C., Burns, N.R., Dorstyn, D.S. (2008). Screening for depression and anxiety in spinal cord injury with DASS-21. *Spinal Cord*, 46, 547-551.
- Montoya, P., Pauli, P., Batra, A., Wiedemann, G. (2005b). Altered processing of pain-related information in patients with fibromyalgia. *European Journal of Pain*, 9, 293-303.
- Montoya, P., Sitges, C., Garcia-Herrera, M., Izquierdo, R., Truyols, M., Blay, N., et al. (2005a). Abnormal affective modulation of somatosensory brain processing among patients with fibromyalgia. *Psychosom Med*, 67, 957-963.
- Moore, N.Z., Lempka, S.F., Machado, A. (2014). Central neuromodulation for refractory pain. *Neurosurg Clin N Am*, 25, 77-83. doi: 10.1016/j.nec.2013.08.011.
- Moriarty, O., Finn, D.P. (2014). Cognition and pain. *Curr Opin Support Palliat Care*, 8(2), 130-136.
- Moriarty, O., McGuire, B.E., Finn, D.P. (2011). The effect of pain on cognitive function: a review of clinical and preclinical research. *Prog Neurobiol*, 93(3), 385-404. doi: 10.1016/j.pneurobio.2011.01.002.
- Moro, E., Lang, A.E. (2006). Criteria for deep-brain stimulation in Parkinson's disease: review and analysis. *Expert Rev Neurother*, 6, 1695-1705.
- Moseley, G.L. (2006). Graded motor imagery for pathologic pain: a randomized controlled trial. *Neurology*, 67, 2129-2134.

- Moseley, G.L. (2007). Using visual illusion to reduce at-level neuropathic pain in paraplegia. *Pain*, 130(3), 294-298.
- Moseley, G.L., Gallace, A., Spence, C. (2012). Bodily illusions in health and disease: physiological and clinical perspectives and the concept of a cortical 'body matrix'. *Neurosci Biobehav Rev*, 36, 34-46.
- Moulin, D., Boulanger, A., Clark, A.J., Clarke, H., Dao, T., Finley, G.A. et al. (2014). Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manag*, 19, 328–335.
- Munzert, J., Lorey, B., Zentgraf, K. (2009a). Cognitive motor processes: The role of motor imagery in the study of motor representations. *Brain Res Rev*, 60, 306–326. doi: 10.1016/j.brainresrev.2008.12.024.
- Naro A., Milardi D., Russo M., Terranova C., Rizzo V., Cacciola A., et al. (2016). Non-invasive brain stimulation, a tool to revert maladaptive plasticity in neuropathic pain. *Front Hum Neurosci*, 10, 376.
- Napadow, V., LaCount, L., Park, K., As-Sanie, S., Clauw, D.J., Harris, R.E. (2010). Intrinsic brain connectivity in fibromyalgia is associated with chronic pain intensity. *Arthritis Rheum*, 62, 2545-2555.
- Navarro, X. (2009). Neural plasticity after nerve injury and regeneration. *Int Rev Neurobiol*, 87, 483-505.
- Navratilova, E., Xie, J., King, T., Porreca, F. (2013). Evaluation of reward from pain relief. *Ann N Y Acad Sci*, 1282, 1–11. doi: 10.1111/nyas.12095.
- Navratilova, E., Atcherley, C.W., Porreca, F. (2015). Brain circuits encoding reward from pain relief. *Trends Neurosci*, 38, 741-750. doi: 10.1016/j.tins.2015.09.003.
- Nguyen J.P. et al. (1997). Treatment of Deafferentation Pain by Chronic Stimulation of the Motor Cortex: Report of a Series of 20 Cases. In: Ostertag C.B., Thomas D.G.T., Bosch A., Linderoth B., Broggi G. (eds) *Advances in Stereotactic and Functional Neurosurgery 12. Acta Neurochirurgica Supplements, vol 68*. Springer, Vienna.
- Nitsche, M.A., Jaussi, W., Liebetanz, D., Lang, N., Tergau, F., Paulus, W. (2004). Consolidation of human motor cortical neuroplasticity by D-cycloserine. *Neuropsychopharmacology*, 29(8), 1573-1578.
- Nitsche, M.A., Liebetanz, D., Antal, A., Lang, N., Tergau, F., Paulus, W. (2003). Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation - technical, safety and functional aspects. *Suppl Clin Neurophysiol*, 56, 255-276.
- Nitsche, M.A., Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*, 527, 633-639.
- Nitsche, M.A., Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, 57, 1899-1901.
- Norrbrink, B.C., Kowalski, J., Lundeberg, T. A. (2006). Comprehensive pain management programme comprising educational, cognitive and behavioural interventions for neuropathic pain following spinal cord injury. *J Rehabil Med*, 38(3), 172–180.
- Norrbrink, B.C., Lund, I., Hultling, C., Levi, R., Werhagen, L., Ertzgaard, P., et al. (2003). Gender related differences in pain in spinal cord injured individuals. *Spinal Cord*, 41(2), 122–128.
- Norrbrink, B.C., Lundeberg, T. (2011). Acupuncture and massage therapy for neuropathic pain following spinal cord injury - an exploratory study. *Acupunct Med*, 29, 108-115. doi: 10.1136/aim.2010.003269.
- Ochoa, J.L. (1993). Editorial. Essence, investigation and management of “neuropathic pains: hopes from acknowledgment of chaos. *Muscle and Nerve*, 16, 997–1008.
- O’Connell, N.E., Wand, B.M., Marston, L., Spencer, S., Desouza, L.H. (2010). Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*, CD00820.

- O'Connell, N.E., Wand, B.M., Marston, L., Spencer, S., Desouza, L.H. (2011). Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. A report of a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur J Phys Rehabil Med*, 47, 309–327. doi: 10.1002/14651858.CD008208.pub4.
- O'Donnell, M.J., Diener, H.C., Sacco, R.L., Panju, A.A., Vinisko, R., Yusuf, S. (2013). Chronic pain syndromes after ischemic stroke: PROFESS Trial. *Stroke*, 44(5), 1238–1243.
- Ossipov, M.H., Morimura, K., Porreca, F. (2014). Descending pain modulation and chronification of pain. *Curr Opin Support Palliat Care*, 8(2), 143-151. doi: 10.1097/SPC.0000000000000055.
- Pagano, R.L., Assis, D.V., Clara, J.A., Alves, A.S., Dale, C.S., Teixeira, M.J. (2011). Transdural motor cortex stimulation reverses neuropathic pain in rats: a profile of neuronal activation. *Eur J Pain*, 15, 268: e1-14. doi: 10.1016/j.ejpain.2010.08.003.
- Pascual-Leone, A., Tormos-Muñoz, J.M. (2010). Caracterización y modulación de la plasticidad del cerebro humano. *Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia*, 29. Madrid: Instituto de España.
- Pascoal-Faria, P., Yalcin, N., Fregni, F. (2015). Neural markers of neuropathic pain associated with maladaptive plasticity in spinal cord injury. *Pain Pract*, 15(4), 371-377. doi: 10.1111/papr.12237.
- Pergolizzi, J.V., Raffa, R.B., Taylor, R. (2014). Treating acute pain in light of the chronification. *Pain Manag Nurs*, 15(1), 380-390. doi: 10.1016/j.pmn.2012.07.004.
- Perry, K.N., Nicholas, M.K., Middleton, J.W. (2010). Comparison of a pain management program with usual care in a pain management center for people with spinal cord injury-related chronic pain. *Clin J Pain*, 26(3), 206-216. doi: 10.1097/AJP.0b013e3181bfff8f3.
- Piedimonte, A., Garbarini, F., Rabuffetti, M., Pia, L., Berti, A. (2014). Executed and imagined bimanual movements: a study across different ages. *Dev Psychol*, 50, 1073–1080.
- Price, D.D., McGrath, P.A., Rafii, A., Buckingham, B. (1983). The validation of visual analogue scales as ratio scale measures in chronic and experimental pain. *Pain*, 17, 45-56.
- Prieto, J.B., Bayona, E.A., León-Sarmiento, F.E. (2011). Neuroplasticidad, Neuromodulación y Neurorehabilitación: Tres conceptos distintos y un solo fin verdadero. *Salud Uninorte*, 27(1), 95-107.
- Priori, A. (2003). Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. *Clin Neurophysiol*, 114, 589-595.
- Priori, A., Berardelli, A., Rona, S., Accornero, N., Manfredi, M. (1998). Polarization of the human motor cortex through the scalp. *Neuroreport*, 9, 2257-2260.
- Purpura, D.P., McMurtry, J.G. (1965). Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. *J Neurophysiol*, 28, 166-185.
- Radat, F., Margot-Duclot, A., Attal, N. (2013). Psychiatric co-morbidities in patients with chronic peripheral neuropathic pain: a multicentre cohort study. *Eur J Pain*, 17(10), 1547–1557.
- Ragnarsson, K.T. (1997). Management of pain in persons with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*, 20(2), 186-199.
- Ramachandran, V.S., Hirstein, W. (1998). The perception of phantom limbs. The D.O. Hebb lecture. *Brain*, 121, 1603-1630.
- Ramachandran, V.S., Rogers-Ramachandran, D. (1996). Synaesthesia in phantom limb induced with mirrors. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 263, 377-386.
- Ramón y Cajal, S. (1913). *Estudios sobre la degeneración y regeneración del sistema nervioso*. Tomo I, Degeneración y regeneración de los nervios. Madrid, España: Imprenta de Hijos de Nicolás Moya.

- Ravenscroft, A., Ahmed, Y.S., Burnside, I.G. (2000). Chronic pain after SCI. A patient survey. *Spinal Cord*, 38(10), 611-4.
- Rawji, V., Ciocca, M., Zacharia, A., Soares, D., Truong, D., Bikson, M., et al. (2018). tDCS changes in motor excitability are specific to orientation of current flow. *Brain Stimul*, 11(2), 289-298.
- Riberto, M., Marcon, A.F., Monteiro de Benedetto, P.K., Dini, L.V., Nemoto K.H., Fregni, F., et al. (2011). Efficacy of transcranial direct current stimulation coupled with a multidisciplinary rehabilitation program for the treatment of fibromyalgia. *Open Rheumatol J*, 5, 45-50. doi: 10.2174/1874312901105010045.
- Rice, A.S., Dowrkin, R.H., McCarthy, T.D., Anand, P., Bountra, C., McCloud, P.I., et al. (2014). EMA401, an orally administered highly selective angiotensin II type 2 receptor antagonist, as a novel treatment for postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled phase 2 clinical trial. *Lancet*, 383, 1637–1647. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62337-5.
- Richieri, R., Adida, M., Dumas, R., Fakra, E., Azorin, J.M., Pringuey, D., et al. (2010). Affective disorders and repetitive transcranial magnetic stimulation: Therapeutic innovations. *Encephale*, 6, 197-201.
- Roosink, M., Mercier, C. (2014). Virtual feedback for motor and pain rehabilitation after spinal cord injury. *Spinal Cord*, 52, 860-866. doi: 10.1038/sc.2014.160.
- Rosenquist, E.W.K., Aronson, M.D., Crowley, M. (2017). Definition and pathogenesis of chronic pain. Uptodate; Chapter 3 physiology of pain from guide to pain management in lowresources settings. *International Association for the Study of Pain*, 14–27.
- Roth, T., van Seventer, R., Murphy, T.K. (2010). The effect of pregabalina on pain-related sleep interference in diabetic peripheral neuropathy or postherpetic neuralgia: a review of nine clinical trials. *Curr Med Res Opin*, 26, 2411-2419. doi: 10.1185/03007995.2010.516142.
- Ruohonen, J., Karhu, J. (2012). tDCS possibly stimulates glial cells. *Clin Neurophysiol*, 123, 2006-2009.
- Russell, M.J., Goodman, T., Pierson, R., Sheperd, S., Wang, Q., Groshong, B., et al. (2013). Individual differences in transcranial electrical stimulation current density. *J Biomed Res*, 27, 495-508.
- Russell, M.J., Goodman, T., Wang, Q., Groshong, B., Lyeth, B.G. (2014). Gender differences in current received during transcranial electrical stimulation. *Frontiers in psychiatry*, 5, 104.
- Sakamoto, M., Muraoka, N., Mizuguchi, N., Kanosue, K. (2009). Combining observation and imagery of an action enhances human corticospinal excitability. *Neuroscience research*, 65(1), 23-27.
- Salling, M.C., Martinez, D. (2016). Brain stimulation in addiction. *Neuropsychopharmacology*, 41, 2798–2809.
- Sandrini, M., Cohen, L.G. (2013). Noninvasive brain stimulation in neurorehabilitation. *Handb Clin Neurol*, 116, 499-524. doi: 10.1016/B978-0-444-53497-2.00040-1.
- Saurí, J., Chamarro, A., Gilabert, A., Gifre, M., Rodríguez, N., Lopez, R., et al. (2017). Depression in individuals with traumatic and nontraumatic spinal cord injury living in the community. *Arch Phys Med Rehabil*, 98, 1165-1173. doi: 10.1016/j.apmr.2016.11.011.
- Scandola, M., Aglioti, S.M., Avesani, R., Bertagnoni, G., Marangoni, A., Moro, V. (2017). Corporal illusions in chronic spinal cord injuries. *Conscious Cogn*, 49, 278-290. doi: 10.1016/j.concog.2017.01.010.
- Schwaller, F., Fitzgerald, M. (2014). The consequences of pain in early life: injury-induced plasticity in developing pain pathways. *Eur J Neurosci*, 39(3), 344-352. doi: 10.1111/ejn.12414.
- Seminowicz, D.A., Davis, K.D. (2007). A re-examination of pain-cognition interactions: implications for neuroimaging. *Pain*, 130, 8-13. Doi: 10.1016/j.pain.2007.03.036.
- Serra, J. (1999). Overview of neuropathic pain syndromes. *Acta Neurol Scand*, 173, 7-11.

- Serra, J. (2010). Sensory profiles: The cliché and the challenge. *Pain*, 150, 384–385. doi: 10.1016/j.pain.2010.07.002.
- Serra, J. (2007). *Tratado de dolor neuropático*. Especialidad: Neurología. Editorial Médica Panamericana.
- Serra, J., Ochoa, J., Campero, M. (2001). Human studies of primary nociceptors in neuropathic pain. En: Hansson, P., Fields, H.L., Hill, R.G., Marchettini, P. *Neuropathic Pain: Pathophysiology and treatment*. IASP Press, Seattle.
- Siddall, P. J. (2009). Management of neuropathic pain following spinal cord injury: now and in the future. *Spinal Cord*, 47, 352-359. doi: 10.1038/sc.2008.136.
- Siddall, P.J., Cousins, M.J. (1997). Neurobiology of pain. *Int Anesthesiol Clin*, 35(2), 1-26.
- Siddall, P.J., Loeser, J.D. (2001). Pain following spinal cord injury. *Spinal Cord*, 39(2), 63-73.
- Siddall, P.J., McClelland, J.M., Rutkowski, S.B., Cousins, M.J. (2003). A longitudinal study of the prevalence and characteristics of pain in the first 5 years following spinal cord injury. *Pain*, 103(3), 249-57.
- Siddall, P.J., Taylor, D.A., McClelland, J.M., Rutkowski, S.B., Cousins, M.J. (1999). Pain report and the relationship of pain to physical factors in the first 6 months following spinal cord injury. *Pain*, 81(1-2), 187-197.
- Siddall, P.J., Yezierski, R.P., Loeser, J.D. (2000). Pain following spinal cord injury: clinical features, prevalence, and taxonomy. *IASP Newsletter*, 3, 3-7.
- Simons, L.E., Elman, I., Borsook, D. (2014). Psychological processing in chronic pain: A neural systems approach. *Neurosci Biobehavior Rev*, 39, 61-78. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.12.006.
- Sjölund, B.H. (2002). Pain and rehabilitation after spinal cord injury: the case of sensory spasticity? *Brain Res Rev*, 40(1-3), 250-256.
- Snell, R.S. (2010). *Neuroanatomía Clínica*. Barcelona, España: Lippincott Williams & Wilkins.
- Soler, M.D., Kumru, H., Pelayo, R., Vidal, J., Tormos, J.M., Fregni, F., Navarro, X., Pascual-Leone, A. (2010). Effectiveness of transcranial direct current stimulation and visual illusion on neuropathic pain in spinal cord injury. *Brain*, 133, 2565-2577. doi: 10.1093/brain/awq184.
- Soler, M.D., Kumru, H., Vidal, J., Pelayo, R., Tormos, J.M., Fregni, F., Navarro, X., Pascual-Leone, A. (2010). Referred sensations and neuropathic pain following spinal cord injury. *Pain*, 150, 192-198. doi: 10.1016/j.pain.2010.04.027.
- Soler, M.D., Morriña, D., Rodríguez, N., Saurí, J., Vidal, J., Navarro, A., Navarro, X. (2017). Sensory symptom profiles of patients with neuropathic pain after spinal cord injury. *Clin J Pain*, 33(9), 827-834. doi: 10.1097/AJP.0000000000000467.
- Soler, M.D., Sauri-Ruiz, J., Curcoll, M.L., Benito-Penalva, J., Opisso-Salleras, E., Vidal-Samsó, J. (2007). Characteristics of chronic neuropathic pain and their relationship with psychological well-being in spinal cord injury patients. *Rev Neurol*, 44, 3-9.
- Staud, R., Robinson, M.E., Vierck, C.J., Cannon, R.C., Mauderli, A.P., Price, D.D. (2003). Ratings of experimental pain and pain-related negative affect predict clinical pain in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain*, 105, 215-222.
- Stensman R. (1994). Adjustment to traumatic spinal cord injury. A longitudinal study of self-reported quality of life. *Paraplegia*, 32, 416-422. Doi: 10.1038/sc.1994.68.

- Stillman, M.D., Barber, J., Burns, S., Williams, S., Hoffman, J.M. (2017). Complications of spinal cord injury over the first year after discharge from inpatient rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*, 98(9), 1800-1805. doi: 10.1016/j.apmr.2016.12.011.
- Sumitani, M., Miyauchi, S., McCabe, C.S., Shibata, M., Maeda, L., Saitoh, Y. et al. (2008). Mirror visual feedback alleviates deafferentation pain, depending on qualitative aspects of the pain: a preliminary report. *Rheumatology*, 47, 1038-1043. doi: 10.1093/rheumatology/ken170.
- Tan, T., Barry, P., Reken, S., Baker, M. (2010). Pharmacological management of neuropathic pain in non-specialist settings: summary of NICE guidance. *BMJ*, 340: c1079. doi: 10.1136/bmj.c1079.
- Tazoe, T., Perez, M.A. (2015). Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on recovery of function after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 96, 145–155. doi: 10.1016/j.apmr.2014.07.418.
- Teixeira, M.J., Paiva, W.S., Assis, M.S., Fonoff, E.T., Bor-Seng-Shu, E., Cecon, A.D. (2013). Neuropathic pain in patients with spinal cord injury: report of 213 patients. *Arq Neuropsiquiatr*, 71(9A), 600-603. doi: 10.1590/0004-282X20130103.
- Titov, N., Dear, B.F., McMillan, D., Anderson, T., Zou, J., Sunderland, M. (2011). Psychometric comparison of the PHQ-9 and BDI-II for measuring response during treatment of depression. *Cognitive behaviour therapy*, (40:2), 126-136. DOI: 10.1080/16506073.2010.550059.
- To, W.T., De Ridder, D., Hart, J.J., Vanneste, S. (2018). Changing brain networks through non-invasive neuromodulation. *Front Hum Neurosci*, 12, 128. doi: 10.3389/fnhum.2018.00128.
- Tracey, I. (2011). Can neuroimaging studies identify pain endophenotypes in humans?. *Nat Rev Neurol*, 7, 173-181. doi: 10.1038/nrneurol.2011.4.
- Tracey, I., Mantyh, P.W. (2007). The Cerebral Signature for Pain Perception and Its Modulation. *Neuron*, 55, 377-391. doi: 10.1016/j.neuron.2007.07.012.
- Treede, R.D., Jensen, T.S., Campbell, J.N., Cruccu, G., Dostrovsky, J.O., Griffin, J.W., et al. (2008). Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*, 70, 1630-1635. DOI:10.1212/01.wnl.0000282763.29778.59.
- Tröster, A. (2018). Successes and optimism in deep brain stimulation for neurological disorders: ripe for a surgical time out?. *Eur J Neurol*, 25(5), 705-706. doi: 10.1111/ene.13593.
- Truini, A., Garcia-Larrea, L., Cruccu, G. (2013). Reappraising neuropathic pain in humans — how symptoms help disclose mechanisms. *Nat Rev Neurol*, 9, 572–582. doi: 10.1038/nrneurol.2013.180.
- Tsubokawa, T., Katayama, Y., Yamamoto, T., Hirayama, T., Koyama, S. (1991). Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. *Acta Neurochir Suppl*, 52,137–139.
- Tsubokawa, T., Katayama, Y., Yamamoto, T., Hirayama, T., Koyama, S. (1993). Chronic motor cortex stimulation in patients with thalamic pain. *J Neurosurg*, 78, 393–401.
- Tsubokawa, T., Katayama, Y., Yamamoto, T., Hirayama, T. (1985). Deafferentation pain and stimulation of the thalamic sensory relay nucleus: clinical and experimental study. *Appl Neurophysiol*, 48, 166–171.
- Turk, D.C., Okifuki, A. (2001). Pain terms and taxonomies. In Loeser, D., Butler, S.H., CHampman, J.J., Turk, D.C. *Bonica's management of pain*. (3rd ed.). lippincott Williams & Wilkins. Pp.18-25. ISBN 0683-30462-3.
- Turner, J.A., Cardenas, D.D. (1999). Chronic pain problems in individuals with spinal cord injuries. *Semin Clin Neuropsychiatry*, 4(3), 186-194. Doi: 10.153/SCNP00400186.

- Turner, J.A., Cardenas, D.D., Warm, C.A., McClellan, C.B. (2001). Chronic pain associated with spinal cord injuries: a community survey. *Arch Phys Med Rehabil*, 82(4), 501–509. Doi: 10.1053/apmr.2001.21855.
- Tuszynski, M.H., Steeves, J.D., Fawcett, J.W., Lammertse, D., Kalichman, M., Rask, C. et al. (2007). Guidelines for the conduct of clinical trials for spinal cord injury as developed by the ICCP Panel: clinical trial inclusion/exclusion criteria and ethics. *Spinal Cord*, 45, 222–231.
- Uher, T., Bob, P. (2013). Neuropathic pain, depressive symptoms, and C-reactive protein in sciatica patients. *Int J Neurosci*, 123(3), 204–208. doi: 10.3109/00207454.2012.746335.
- Vachon-Preseu, E., Centeno, M.V., Ren, W., Berger, S.E., Tétréault, P., Ghantous, M., et al. (2016). The emotional brain as a predictor and amplifier of chronic pain. *J Dent Res*, 95(6), 605-612. doi: 10.1177/0022034516638027.
- Valle, A., Roizenblatt, S., Botte, S., Zaghi, S., Riberto, M., Tufik, S., et al. (2009). Efficacy of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of fibromyalgia: results of a randomized, sham-controlled longitudinal clinical trial. *J Pain Manag*, 2, 353-61. doi: 10.1111/j.1533-2500.2012.00562.x.
- Verhagen, A.P., Karels, C., Bierma-Zeinstra, S.M., Feleus, A., Dahagin, S., Burdorf, A., et al. (2007). Exercise proves effective in a systematic review of workrelated complaints of the arm, neck, or shoulder. *J Clin Epidemiol*, 60(2),110, e1–110. e14.
- Van Ver Meer, P., Post, M.W., van Leeuwen, C.M., van Kuppevelt, H.J., Smit, C.A., van Asbeck, F.W. (2017). Impact of health problems secondary to SCI one and five years after first inpatient rehabilitation. *Spinal Cord*, 55(1), 98-104. doi: 10.1038/sc.2016.103.
- Vierck, C.J., Siddall, P., Yeziarski, R.P. (2000). Pain following spinal cord injury: animal models and mechanistic studies. *Pain*, 89(1), 1-5.
- Villiger, M., Bohli, D., Kiper, D., Pyk, P., Spillmann, J., Meilick, B. et al. (2013). Virtual reality augmented neurorehabilitation improves motor function and reduces neuropathic pain in patients with incomplete spinal cord injury. *Neurorehabil Neural Repair*, 27, 675–683. doi: 10.1177/1545968313490999.
- Villoria, J., Rodríguez, M., Berro, M.J., Stern, A., Sánchez-Magro, I. (2011). Psychometric validation of the neuropathic pain symptom inventory for its use in Spanish. *J Pain Symptom Manage*, 42(1), 134-146.
- Von Hehn, C.A., Baron, R., Woolf, C.J. (2012). Deconstructing the neuropathic pain phenotype to reveal neural mechanisms. *Neuron*, 73, 638–652. doi: 10.1016/j.neuron.2012.02.008.
- Wasserman, R.A., Brummett, C.M., Goesling, J., Tsodikov, A., Hassett, A.L. (2014). Characteristics of chronic pain patients who take opioids and persistently report high pain intensity. *Reg Anesth Pain Med*, 39(1), 13–17. doi: 10.1097/AAP.0000000000000024.
- Waxman, S.G., Dib-Hajj, S., Cummins, T.R., Black, J.A. (1999). Sodium channels and pain. *Proc Natl Acad Sci*, 96(14), 7635-7639. doi: 10.1007/978-3-662-46450-2_3.
- Westermann, A., Krumova, E., Pennekamp, W., Horch, C.H., Baron, R., Maier, C. (2012). Different underlying pain mechanisms despite identical pain characteristics: A case report of a patient with spinal cord injury. *Pain*, 153, 1537–1540. doi: 10.1016/j.pain.2012.02.031.
- Whitridge, D. (1983). "Ludwig Guttmann. 3 July 1899 - 18 March 1980". Biographical Memoirs of Fellows of the Royal Society.
- Widerström-Noga, E., Biering-Sørensen, F., Bryce, T., Cardenas, D.D., Finnerup, N.B., Jensen, M.P., et al. (2008). The international spinal cord injury pain basic data set. *Spinal Cord*, 46(12), 818-823.
- Widerström-Noga, E.G., Duncan, R., Felipe-Cuervo, E., Turk, D.C. (2002). Assessment of the impact of pain and impairments associated with spinal cord injuries. *Arch Phys Med Rehabil*, 83(3), 395-404.

- Widerström-Noga, E.G., Felipe-Cuervo, E., Broton, J.G., Duncan, R.C., Yeziarski, R.P. (1999). Perceived difficulty in dealing with consequences of spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*, 80(5), 580-586.
- Widerström-Noga, E.G., Felipe-Cuervo, E., Yeziarski, R.P. (2001). Chronic pain after spinal injury: interference with sleep and daily activities. *Arch Phys Med Rehabil*, 82(11), 1571-1577.
- Widerström-Noga, E.G., Felix, E.R., Adcock, J.P., Escalona, M., Tibbet, J. (2016). Multidimensional neuropathic pain phenotypes after spinal cord injury. *J Neurotrauma*, 33, 482-492. doi: 10.1089/neu.2015.4040.
- Wiech, K., Ploner, M., Tracey, I. (2008). Neurocognitive aspects of pain perception. *Trends Cogn*, 12, 306-313. doi: 10.1016/j.tics.2008.05.005.
- Wiethoff, S., Hamada, M., Rothwell, J.C. (2014). Variability in response to transcranial direct current stimulation of the motor cortex. *Brain Stimulation*, 7, 468-475. doi: 10.1016/j.brs.2014.02.003.
- Williams, A.C., Eccleston, C., Morley, S. (2012). Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 11:CD007407.
- Williams, R., Murray, A. (2015). Prevalence of depression after spinal cord injury: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil*, 96(1), 133-140. doi: 10.1016/j.apmr.2014.08.016.
- Woo, A.K. (2010). Depression and anxiety in pain. *Rev Pain*, 4(1), 8-12.
- Wrigley, P.J., Gustin, S.M., McIndoe, L.N., Chakiath, R.J., Henderson, L.A., Siddall, P.J. (2013). Longstanding neuropathic pain after spinal cord injury is refractory to transcranial direct current stimulation: a randomized controlled trial. *Pain*, 154, 2178 - 2184. doi: 10.1016/j.pain.2013.06.045.
- Wrigley, P.J., Press, S.R., Gustin, S.M., Macefield, V.G., Gandevia, S.C., Cousins, M.J. et al. (2009). Neuropathic pain and primary somatosensory cortex reorganization following spinal cord injury. *Pain*, 141(1-2), 52-59. doi: 10.1016/j.pain.2008.10.007.
- Wyndaele, M., Wyndaele, J.J. (2006). Incidence, prevalence and epidemiology of spinal cord injury: what learns a worldwide literature survey?. *Spinal Cord*, 44(9), 523-529.
- Yeziarski, R.P. (2000). Pain following spinal cord injury: pathophysiology and central mechanisms. In: Sandkuler J, Broom B, Gebhart GF. Nervous System plasticity and chronic pain. Progress in brain research. Amsterdam (the Netherlands): Elsevier Science Pub Co, 129, 429-449.
- Yoon, E.J., Kim, Y.K., Kim, H.R., Kim, S.E., Lee, Y., Shin, H.L. (2014). Transcranial direct current stimulation to lessen neuropathic pain after spinal cord injury: a mechanistic PET study. *Neurorehabil Neural Repair*, 28, 250-259. doi: 10.1177/1545968313507632.
- Yu, C.G., Fairbanks, C.A., Wilcox, G.L., Yeziarski, R.P. (2003). Effects of agmatine, interleukin-10 and cyclosporin on spontaneous pain behavior after excitotoxic spinal cord injury in rats. *J Pain*, 4, 129-140.
- Zantedeschi, M., Pazzaglia, M. (2016). Commentary: Non-invasive Brain Stimulation, a Tool to Revert Maladaptive Plasticity in Neuropathic Pain. *Front Hum Neurosci*, 10, 544.
- Zeilig, G., Enosh, S., Rubin-Asher, D., Lehr, B., Defrin, R. (2012). The nature and course of sensory changes following spinal cord injury: predictive properties and implications on the mechanism of central pain. *Brain*, 135, 418-430. doi: 10.1093/brain/awr270.
- Zimmerli, L., Jacky, M., Lünenburger, L., Riener, R., Bolliger, M. (2013). Increasing patient engagement during virtual reality-based motor rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil*, 94, 1737- 1746. doi: 10.1016/j.apmr.2013.01.029.
- Zwecker, M., Zeilig, G., Ohry, A. (2004). Professor Heinrich Sebastian Frenkel: a forgotten founder of rehabilitation medicine. *Spinal Cord*, 42, 55-56.

