

Corriente Directa Transcraneal para el manejo de la fatiga en pacientes con esclerosis múltiple. Revisión sistemática

Transcranial Direct Current stimulation for the management of fatigue in patients with multiple sclerosis. Systematic review

Rodríguez-González P^a, Muñoz-Paredes I^b

^a Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Europea Miguel de Cervantes. Valladolid. España

^b Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de León. León. España

Correspondencia:

Pablo Rodríguez González
prodriguez7106@gmail.com

Recibido: 29 septiembre 2021

Aceptado: 17 noviembre 2021

RESUMEN

Introducción: la Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune que afecta a más de un millón de personas, siendo la fatiga su síntoma más incapacitante. La corriente directa transcraneal (CDT) es un tipo de estimulación no invasiva (NIBS) que ha demostrado ser beneficiosa en numerosos trastornos neurológicos. *Objetivo:* analizar la efectividad de la CDT en el tratamiento de la fatiga en personas con EM. *Material y método:* se ha realizado una revisión sistemática de diferentes ensayos clínicos entre los meses de junio y julio de 2020 en las bases de datos: PEDro, Pubmed y WOS. Con el objetivo de obtener una información actualizada, la búsqueda fue limitada a estudios de los últimos 10 años. Además, únicamente han sido incluidos artículos que fueran estudios clínicos aleatorizados (ECAS) o ensayos clínicos (EC). *Resultados:* doce artículos fueron seleccionados, 6 de los cuales escogieron la corteza prefrontal dorsolateral (DLPFC), 4 artículos escogieron la corteza somatosensorial primaria (S1), un artículo escogió la corteza parietal (CP), y un artículo escogió la corteza motora (CM). Todos estos estudios han mostrado tener efectos beneficiosos en la modificación del síntoma de la fatiga en pacientes con EM. *Conclusión:* aunque los resultados obtenidos sobre la CDT han sido beneficiosos en la modificación del síntoma de la fatiga, es necesario unificar los protocolos de actuación e intentar determinar cuál podría ser el método de actuación más efectivo en la modificación de dicho síntoma en pacientes que padecen de EM.

Palabras clave: esclerosis múltiple, corriente directa transcraneal, fatiga.

ABSTRACT

Introduction: Multiple Sclerosis (MS) is an autoimmune neurological disease that affects more than a million people, fatigue being its most disabling symptom. Direct transcranial current (DTC) is a type of non-invasive stimulation (NIBS) that has been shown to be beneficial in numerous neurological disorders. *Objective:* to analyze the effectiveness of DTC in treating fatigue in people with MS. *Material and method:* a systematic review of different clinical trials has been carried out between June and July 2020 in the databases: PEDro, Pubmed and WOS. In order to obtain up-to-date information, the search was limited to studies from the last 10 years. Furthermore, only articles that were randomized clinical trials (RCTs) or clinical trials (RCTs) have been included. *Results:* a total of twelve articles were selected, of which six chose the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), four articles chose the primary somatosensory cortex (S1), one article chose the parietal cortex (PC), and one article chose the cortex motor (CM). All these studies have shown to have beneficial effects in modifying the symptom of fatigue in patients

with MS. Conclusion: although the results obtained on CDT have been beneficial in modifying the symptom of fatigue, it is necessary to unify the action protocols and try to determine which could be the most effective method of action in modifying said symptom in patients suffering from of EM.

Keywords: *multiple sclerosis, transcranial direct current stimulation, fatigue.*

DISPONIBILIDAD DE DATOS ANALIZADOS

El intercambio de datos no es aplicable a este artículo, ya que no se generaron ni analizaron conjuntos de datos en el presente estudio.

INTRODUCCIÓN

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad autoinmune desmielinizante del sistema nervioso central (SNC) que afecta aproximadamente a 1,3 millones de personas, entre 20 y 40 años de edad. Uno de los síntomas con mayor repercusión negativa es la fatiga, que afecta cerca del 80 % de las personas que sufren esta enfermedad, siendo percibida como una sensación de agotamiento, falta de energía y cansancio⁽¹⁻⁵⁾.

El tratamiento farmacológico tiende a ser la primera opción, a pesar de que la fatiga sigue siendo un síntoma difícil de controlar en esta enfermedad, y por ello son necesarios nuevos enfoques. Una nueva aplicación para el manejo de este síntoma son las técnicas de estimulación no invasiva (NIBS) entre las que se encuentra la Corriente Directa Transcraneal (CDT), la cual ha demostrado ser beneficiosa en numerosos trastornos neurológicos como Parkinson o accidentes cerebro vasculares. La CDT basa su efecto en la modulación de la actividad cerebral produciendo cambios en la excitabilidad cortical. Para ello, se aplica una corriente galvánica de baja amplitud sobre el cuero cabelludo mediante dos electrodos (un ánodo y un cátodo) empapados en solución salina y unidos mediante un estimulador⁽⁶⁻¹¹⁾.

La patología de la fatiga es compleja y está influenciada por mecanismos periféricos y centrales, siendo la sobreactivación de las regiones frontales una de las causas del deterioro de los circuitos inhibitorios. Recientes avances en neuroimagen han identificado los que podrían ser los circuitos o redes de la fatiga en EM, denominándose en su conjunto: circuito cortico-tálamo-es-

triado-cortical. La aplicación de la CDT en diversas regiones como área dorsolateral prefrontal (DLPFC) o corteza parietal (CP) parece tener un papel importante sobre la activación de estas áreas, sin olvidarnos de la neuroplasticidad generada, la cual produce cambios en la excitabilidad cortical, promoviendo la recuperación⁽¹²⁻¹⁵⁾.

Debemos tener en cuenta que en función del área de aplicación de la corriente obtendremos diferentes resultados. Varios autores han determinado efectos beneficiosos sobre la fatiga, depresión, dolor crónico y capacidades motoras, destacando la seguridad de aplicación de esta técnica, las características prácticas de su uso y el bajo coste que supone. Sin embargo, los protocolos de actuación son heterogéneos y siguen sin estar bien definidos^(6,16,17). Existen otras revisiones centradas en esta temática, pero pocas de ellas toman como principal variable de estudio la fatiga, lo que consideramos esencial, ya que es una de las principales quejas de estos pacientes. A pesar de ello, en dichas revisiones no se detallan adecuadamente los parámetros de aplicación utilizados, parámetros que son necesarios para poder analizar la efectividad de esta terapia sobre el área de aplicación. Por todo ello, el objetivo de esta revisión es realizar un análisis de la efectividad en la modificación de la fatiga a través de la CDT en pacientes con EM, realizando a su vez una revisión de las distintas zonas corticales y parámetros de aplicación.

Es importante destacar que esta investigación ha ido dirigida a la enfermedad de forma global y no a un determinado tipo de EM.

MATERIAL Y MÉTODO

Metodología de búsqueda

Este trabajo ha consistido en una revisión sistemática, cuya realización de la búsqueda siguió los criterios PRISMA, y se llevó a cabo por dos buscadores simultá-

neos con el objetivo de contrastar resultados y comprobar que la búsqueda era correcta, los cuales realizaron la búsqueda y el análisis metodológico de manera independiente⁽¹⁸⁾.

Estrategia de búsqueda

La búsqueda fue realizada entre el 20 de junio y el 10 de julio de 2020 en las siguientes bases de datos: Web of Science (WOS), Pubmed y Physiotherapy Evidence Database (PEDro). Para su realización, se realizó la pregunta PICO (Pacientes-Intervención-Comparación-Resultados (*Outcome*)), tal y como se muestra en la figura 1. Los términos empleados para realizar la búsqueda fueron: *Multiple Sclerosis, transcranial direct current stimulation, non-invasive brain stimulation y fatigue*. Con el objetivo de obtener una información actualizada, la búsqueda fue limitada a estudios de los últimos 10 años y fueron excluidos los estudios que trataran otras enfermedades que no fueran la EM, o utilizaran otro tratamiento que no fuera la CDT, y solo han sido incluidos artículos que fueran estudios clínicos aleatorizados (ECAS) o ensayos clínicos (EC).

Variable principal

La variable principal analizada ha sido la fatiga, antes y después de las aplicaciones de la CDT. Se ha analizado a través de las siguientes escalas: la escala de impacto modificada de la fatiga (mFIS), la escala de la severidad de la fatiga (FSS), la escala visual analógica (EVA) y otras escalas cuantitativas que eran aceptables para su evaluación.

Calidad metodológica

La evaluación de la calidad metodológica fue realizada por 2 fisioterapeutas previamente entrenados en la aplicación de las escalas, quienes realizaron la búsqueda y el análisis metodológico de manera independiente, realizando un consenso sobre la calificación de cada artículo encontrado en los siguientes resultados.

Para su evaluación, se utilizó la escala PEDro, una herramienta cuya función es juzgar la calidad científica de los ensayos en Fisioterapia. Esta escala está formada por 11 ítems, valorados con un *Si* (presentes) o un *No* (ausentes) en la evaluación del ensayo y solo se otor-

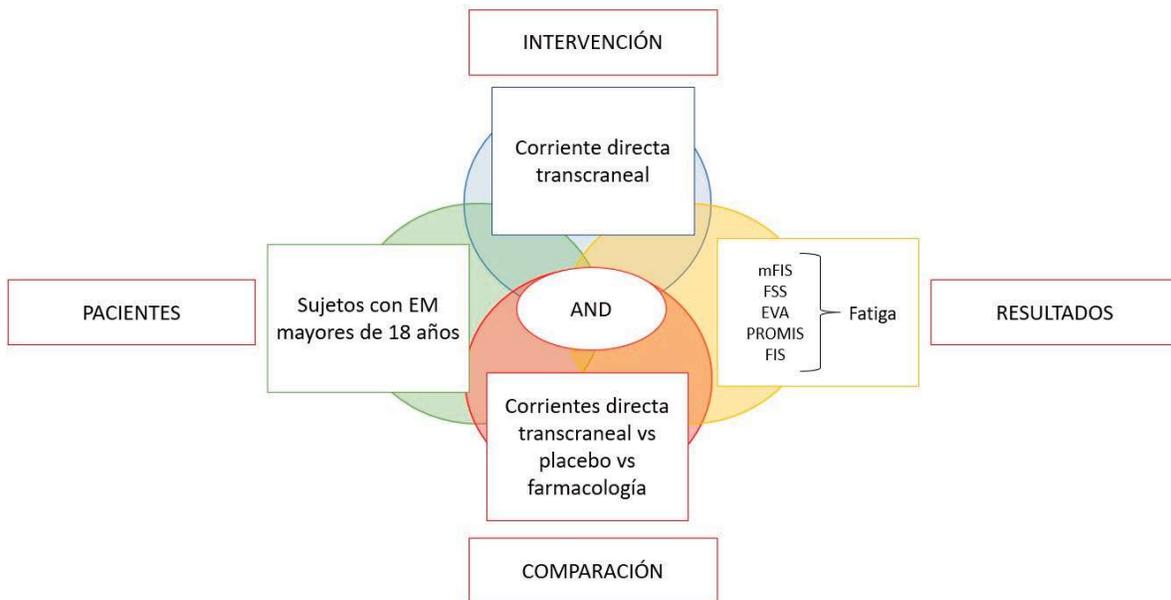


FIGURA 1. Estrategia PICO: análisis de la pregunta.

gan cuando el criterio ha sido cumplido claramente. Los criterios 2 a 9 sirven para identificar la credibilidad del artículo y los 10 y 11 para evaluar la información estadística. El criterio número 1, es el único que no se utiliza para calcular la puntuación total de la escala, y sirve para evaluar la validez externa o extrapolabilidad del ensayo. Cuanto mayor puntuación mayor calidad posee el estudio, pero a partir de 5 puntos ya son considerados como estudios con una alta calidad⁽¹⁹⁾.

Resultados

Se identificaron un total de 106 artículos, de los cuales se eliminaron 34 repetidos, 38 tras leer el *abstract* y 22 tras leer el texto completo. Finalmente se han seleccionado 12 artículos: 11 ECAS y 1 EC (figura 2) involucrando una muestra total de 303 participantes.

Los estudios analizados realizaron una evaluación de la CDT en diferentes áreas de estimulación cortical: DLPFC (izquierda : n = 5, bilateral: n = 1), el área somatosensorial primaria (S1) bilateral (n = 4), la corteza motora (CM) (n = 1) y CP (n = 1). En la tabla 1 se muestra un resumen de los protocolos utilizados en cada estudio reflejando los parámetros: lugar de localización, tamaño e intensidad de los electrodos, y tiempo de duración del tratamiento.

En la tabla 2, se reflejan los resultados intraestudio en relación a las distintas variables analizadas, entre las que cabe destacar la fatiga, junto a otras variables como la depresión, la ansiedad, o el dolor, así como las distintas escalas utilizadas para su medición.

Resultados en cuanto a la fatiga

Cuatro estudios seleccionados escogieron el área S1 como lugar de aplicación. De ellos, Cancelli y cols.⁽²¹⁾ y Tecchio y cols.^(30, 31) aplicaron una intensidad de 1.5 mA durante 5 sesiones de 15 minutos, obteniendo mejoras significativas en las puntuaciones de la escala de la fatiga modificada (mFIS), que pasó de 52,5, $42,1 \pm 2,6$ y $42,1 \pm 7,9$ antes de la estimulación a $27,6$, $31,0 \pm 4,0$ y $31,0 \pm 12,0$ después de la estimulación. El cuarto estudio en el que se aplicó la corriente en S1 fue el de Porcaro y

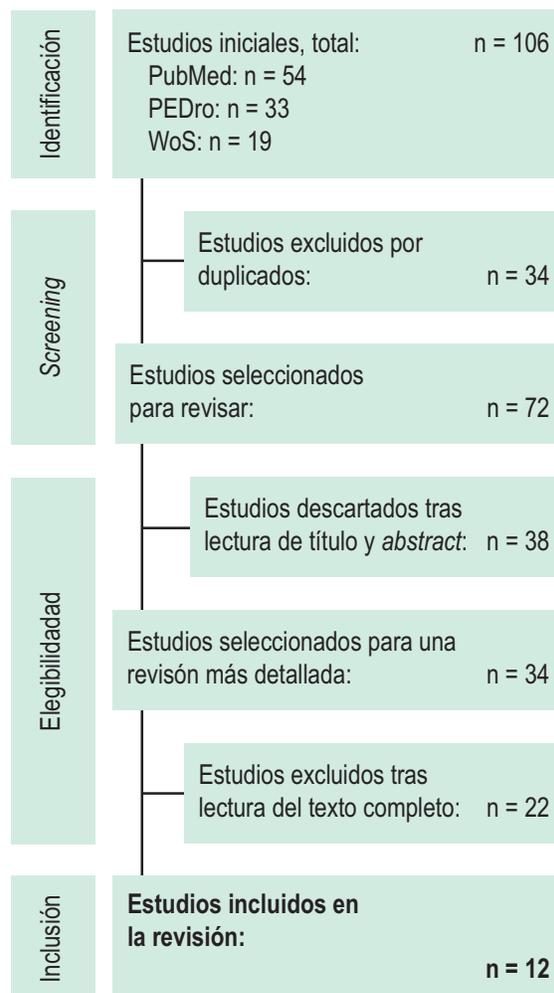


FIGURA 2. PRISMA: diagrama de flujo de los estudios incluidos.

cols.⁽²⁸⁾, que compararon la aplicación de la corriente en S1 en el hemisferio izquierdo y derecho de forma separada con la aplicación de la corriente en el área motora primaria (M1) en el hemisferio izquierdo y en el derecho, respectivamente. En él, no se detalla ni la intensidad ni el número de sesiones aplicadas. El tiempo de estimulación fue de 20 minutos, obteniendo mejoras significativas en la puntuación de la fatiga después de la corriente en el hemisferio izquierdo de S1^(21, 28, 30, 31).

Otra de las áreas seleccionadas fue la DLPFC izquierda. En ella, Ayache y cols.⁽²⁰⁾, Chavert y cols.⁽²⁴⁾ y Chalah y cols.⁽²²⁾ usaron la misma intensidad, 2,0 mA, y

TABLA 1. Parámetros utilizados en los estudios analizados.

Autor y año	Parámetros utilizados en los estudios analizados
Ayache y cols. (2016) ⁽²⁰⁾	<p>Localización. DLPFC izquierda.</p> <p>Intensidad. 2,0 mA.</p> <p>Electrodos. Casco de 25 cm², con ánodo DLPFC izquierda, cátodo (F3): región supraorbital derecha.</p> <p>Duración. 3 sesiones de 20 minutos.</p>
Cancelli y cols. (2018) ⁽²¹⁾	<p>Localización. S1 bilateral.</p> <p>Intensidad. 1,5 mA.</p> <p>Electrodos. Electrodo activo (S1): 35 cm². Electrodo referencia (Oz): 7x10 cm.</p> <p>Duración. 5 sesiones de 15 minutos.</p>
Chalah y cols. (2018) ⁽²²⁾	<p>Localización. DLPFC izquierda. CPP derecha.</p> <p>Intensidad. 2,0 mA.</p> <p>Electrodos. Esponjas 25 cm². Ánodo DLPFC izq. (F3) / PPC drcha. (P4). Cátodo (Oz).</p> <p>Duración. 5 sesiones de 20 minutos.</p>
Chalah y cols. (2020) ⁽²³⁾	<p>Localización. DLPFC izquierda y derecha.</p> <p>Intensidad. 2,0 mA.</p> <p>Electrodos. Ánodo DLPFC izquierda y derecha: 35 cm².</p> <p>Duración. 5 sesiones de 20 minutos.</p>
Chavert y cols. (2018) ⁽²⁴⁾	<p>Localización. DLPFC izquierda.</p> <p>Intensidad. 1,6 mA.</p> <p>Electrodos. Ánodo DLPFC izq.: 5x7 cm.</p> <p>Duración. 10 sesiones de 20 minutos.</p>
	<p>Localización. DLPFC izquierda.</p> <p>Intensidad. 2,0 mA (1,5 en caso de que no toleraran más).</p> <p>Electrodos. Ánodo DLPFC izq.: 5x7 cm.</p> <p>Duración. 20 sesiones de 20 minutos.</p>
Ferruchi y cols. (2014) ⁽²⁵⁾	<p>Localización. CM bilateral.</p> <p>Intensidad. 1,5 mA.</p> <p>Electrodos. Electrodo C3: 5x7 cm. Electrodo C4: 5x7 cm. Electrodo referencia (deltoides derecho): 5x7 cm.</p> <p>Duración. 5 sesiones de 15 minutos.</p>
Fiene y cols. (2018) ⁽²⁶⁾	<p>Localización. DLPFC izquierdo.</p> <p>Intensidad. 1,5 mA.</p> <p>Electrodos. Electrodo DLPFC izq.: 5x5 cm. Electrodo referencia (hombro derecho): 5x7 cm.</p> <p>Duración. 2 sesiones. Estimulación previa de 10 minutos. Estimulación 20 minutos + tarea de vigilancia.</p>

TABLA 1. Parámetros utilizados en los estudios analizados (continuación).

Autor y año	Parámetros utilizados en los estudios analizados
Hanken y cols. (2016) ⁽²⁷⁾	Localización. CP/CF derecha. Intensidad. 2,0 mA. Electrodos. Ánodo CP/CF derecha: 5x7 cm. Duración. 1 sesión de 40 minutos: 20 minutos tratamiento + 20 minutos tarea de vigilancia.
	Localización. CP derecha. Intensidad. 2,0 mA. Electrodos. Ánodo CP/CF derecha: 5x7 cm. Duración. 1 sesión de 40 minutos: 20 minutos tratamiento + 20 minutos tarea de vigilancia.
Porcaro y cols. (2019) ⁽²⁸⁾	Localización. S1 izquierda. S1 derecho. M1 izquierda. M1 derecho. Intensidad. No detallada. Electrodos. Superficies personalizadas para cada paciente cubriendo bilateralmente S1 o M1. Duración. 40 minutos de tratamiento (20 minutos estimulación + 20 minutos tarea de vigilancia).
Saiote y cols. (2014) ⁽²⁹⁾	Localización. DLPFC izquierda. Intensidad. 1,0 mA. Electrodos. Ánodo (S1): 35 cm ² . Cátodo (frente derecha): 6x5 cm. Duración. 5 sesiones de 20 minutos.
Tecchio y cols. (2014) ⁽³⁰⁾	Localización. S1 bilateral. Intensidad. 1,5 mA. Electrodos. Ánodo (S1): 35 cm ² . Cátodo (frente derecha): 7x10 cm. Duración. 5 sesiones de 15 minutos.
Tecchio y cols. (2015) ⁽³¹⁾	Localización. S1 _{wb} bilateral. SM1 _{hand} bilateral. Intensidad. 1,5 mA. Electrodos. Ánodo S1: 35 cm ² . Cátodo (oz): 6x14 cm. Ánodo SM1: no detallado. Cátodo (barbilla): no detallado. Duración. 5 sesiones de 15 minutos.

DLPFC: corteza prefrontal dorsolateral; S1: área somatosensorial primaria; CPP: corteza parietal posterior; CM: corteza motora; CP: corteza parietal; CF: corteza frontal; M1: área motora primaria; SM1: área sensoriomotora primaria.

un mismo tiempo de aplicación, 20 minutos, variando el número de sesiones. Ayache y cols.⁽²⁰⁾ realizaron 3 sesiones y no obtuvieron diferencias en las puntuaciones de la escala mFIS entre la corriente real y la simulada. Chalah y cols.⁽²²⁾ con un total de 5 sesiones, consiguieron una mejora significativa en la puntuación de la escala

de la severidad de la fatiga (FSS), pasando de $5,1 \pm 0,5$ a $3,3 \pm 0,4$. También hubo una mejora significativa en la puntuación de la mFIS, tanto en su escala global, que pasó de una puntuación de $43,6 \pm 5,1$ a $22,4 \pm 4,2$, como en la subescala física, pasando de $21,6 \pm 2,3$ a $11,6 \pm 2,2$ después de la intervención. El grupo de Chavert y

TABLA 2. Variables y resultados de los estudios analizados.

Autor y año	Estudios analizados: muestras, variables y resultados.
Ayache y cols. (2016) ⁽²⁰⁾	<p>Muestra y edad. n = 16. Diseño Cruzado. Edades: 18 a 70 años.</p> <p>Variables. EVA 0-100 dolor. BPI. HADS. mFIS.</p> <p>Intervención. I1: día 1: HADS, mFIS, BPI, EVA. I2: día 2: estimulación 2. I3: día 3: HADS, mFIS, BPI, EVA.</p> <p>Resultados. La escala EVA 0-100 mostró una disminución significativa del dolor para la corriente activa ($p = 0,024$), mientras que no hubo cambios significativos para la corriente simulada ($p = 0,66$). La BPI mostró cambios significativos para la corriente activa ($p = 0,02$) mientras que no hubo cambios para la corriente simulada. La mFIS y la HADS no mostraron cambios significativos para sus puntuaciones globales y subescalas.</p>
Cancelli y cols. (2018) ⁽²¹⁾	<p>Muestra y edad. n = 10. Diseño cruzado. Edad: 45 años.</p> <p>Variables. mFIS. FaRemus.</p> <p>Intervención. I0: antes de la intervención. I1: días 1-5 de estimulación real o simulada I2: 4 horas después del 5 día de tratamiento. I3: 4 semanas después de la intervención. I4: 8 semanas después de la intervención.</p> <p>Resultados. La fatiga se redujo un 42 % después de la estimulación real siendo significativamente mayor que después de la corriente placebo ($p = 0,012$). La respuesta al tratamiento fue mayor en aquellas personas con fatigas más severas al inicio del tratamiento.</p>
Chalah y cols. (2017) ⁽²²⁾	<p>Muestra y edad. n = 12. Diseño Cruzado. Edades: 18 a 70 años.</p> <p>Variables. FSS. mFIS. EVA 0-100 fatiga. CRQ.</p> <p>Intervención. I1: Día 1. Estimulación + FSS, mFIS, HADS y ANT. I2: Día 2-4: estimulación real. I3: Día 5: estimulación + FSS, mFIS, HADS, ANT y CRQ.</p> <p>Resultados. Solo la CDT en DLPFC izq. tuvo mejoras significativas sobre la FSS ($p < 0,01$), y mFIS global ($p < 0,05$) y sus subescalas mFIS física y psicológica ($p < 0,01$). Para la subescala mFIS cognitiva no obtuvo mejoras. La escala EVA 0-100 no tuvo mejoras con ningún bloque de estimulación. La CDT activa sobre PPC mostró mejoras significativas para la escala HADS para la ansiedad ($p < 0,05$) y la depresión ($p < 0,01$). La CRQ mostró que todos toleraron bien las sesiones sin síntomas graves; 2 pacientes señalaron somnolencia y otros 2 dolor de cabeza después de la PPC activa. Ningún paciente diferenció entre corriente real y simulada.</p>
Chalah y cols. (2020) ⁽²³⁾	<p>Muestra y edad. n = 11. Diseño Cruzado. Edades: 18 a 75 años.</p> <p>Variables. HANDS. mFIS. FSS.</p> <p>Intervención. I1: Día 1. I2: Final primer bloque. I3: 1 semana después.</p> <p>Resultados. mFIS mostró una mejora significativa ($p = 0,043$) en la corriente real. Los efectos se mantuvieron hasta una semana después del bloque de intervención mientras que la intervención simulada no llegó a alcanzar valores significativos. Con respecto a la FSS no hubo diferencias significativas en ambos grupos ($p = 0,512$). La CR también mejoró significativamente la ansiedad ($p < 0,05$) que fue medida mediante la escala HADS para la ansiedad, pero el efecto tardó en manifestarse una semana después la estimulación.</p>

TABLA 2. Variables y resultados de los estudios analizados (continuación).

Autor y año	Estudios analizados: muestras, variables y resultados.
Chavert y cols. (2018) ⁽²⁴⁾	<p>Muestra y edad. <u>Estudio 1</u>: n = 35, CR: 15; CS: 20. Edades: 18 a 70 años. <u>Estudio 2</u>: n = 27; CR: 15; CS: 12. Edades: 18 a 70 años.</p> <p>Variables. En los <u>dos estudios</u>: PROMIS-fatiga.</p> <p>Intervención. En <u>ambos estudios</u>, fueron sesiones realizadas remotamente en el hogar y supervisadas a través de videollamada. Mientras se realizaba la sesión, los pacientes debían realizar juegos de entrenamiento cognitivo.</p> <p>Resultados. El <u>estudio 1</u> que aplicó un total de 10 sesiones de tratamiento, mostró una modesta reducción de la fatiga ($p = 0,30$). El <u>estudio 2</u> que aplicó 20 sesiones de tratamiento, mostró una reducción significativa de la fatiga ($p = 0,02$). En <u>ambos estudios</u> se estableció que existía una correlación entre la tasa de respondedores al tratamiento y la severidad de la fatiga de los pacientes, siendo mayor para aquellos pacientes con síntomas de fatiga graves.</p>
Ferruchi y cols. (2018) ⁽²⁵⁾	<p>Muestra y edad. n = 25. Diseño Cruzado. Edad: 23 a 70 años.</p> <p>Variables. FIS. BDI.</p> <p>Intervención. I0: antes de comenzar el tratamiento. I1: al finalizar el día 5. I2: 1 semana después del tratamiento. I3: 3 semanas después del tratamiento.</p> <p>Resultados. Los resultados fueron clasificados en pacientes respondedores y no respondedores al tratamiento. La tasa de respondedores fue del 65 % de los participantes del estudio. Los respondedores mejoraron hasta un 30 % su puntuación en la FIS después de recibir la corriente real con cambios que se mantuvieron hasta un mes después. No hubo cambios en la corriente real ni simulada en la escala BDI ($p > 0,05$).</p>
Fiene y cols. (2018) ⁽²⁶⁾	<p>Muestra y edad. n = 14. Diseño Cruzado. Edad: 43 años.</p> <p>Variables. Amplitud de onda P300. Latencia de onda P300.</p> <p>Intervención. I0: antes tratamiento; I1: preestimulación + estimulación; I2: 5" de pausa + medición post estimulación.</p> <p>Resultados. Existe una correlación negativa entre fatiga y la amplitud de la onda P300 ($p = 0,051$), por lo que un aumento de la fatiga supone una disminución de la amplitud de la onda P300, tanto en amplitud como en latencia. Los resultados indican que la CDT induce modulaciones para la actividad frontal ya que producen un incremento de la amplitud de onda P300 durante la estimulación y que persiste cuando esta finaliza ($p = 0,001$).</p>
Hanken y cols. (2016) ⁽²⁷⁾	<p>Muestra y edad. n = 52. CP: 18, CF: 17, CS: 17. Edades: 19 a 44 años.</p> <p>Variables. EVA 0-100 Fatiga. RT.</p> <p>Intervención. Se compara la vigilancia de los 5 primeros minutos con los 5 últimos.</p> <p>Resultados. La CP mostró una disminución en el RT mientras que los otros dos grupos presentaron un incremento. En los primeros 5 minutos no hubo diferencia en la tarea de vigilancia, mientras que en los 5 últimos se muestra una diferencia significativa entre los grupos CP y CF ($p = 0,026$) con un RT mayor para la CF. La EVA 0-100 mostró un incremento en su puntuación para la corriente simulada ($p = 0,002$) y la estimulación frontal ($p = 0,005$) y una disminución en la estimulación parietal ($p = 0,063$).</p>

TABLA 2. Variables y resultados de los estudios analizados (continuación).

Autor y año	Estudios analizados: muestras, variables y resultados.
Hanken y cols. (2016) ⁽²⁷⁾	<p>Muestra y edad. n = 46. CR: 23, CS: 23. Edades: 19 a 44 años.</p> <p>Variables. EVA 0-100 Fatiga. RT.</p> <p>Intervención. I1 = antes de realizar la prueba. I2 = después de realizar la estimulación real o placebo. I3 = después de realizar la tarea de vigilancia.</p> <p>Resultados. La tarea de vigilancia difirió significativamente entre la afectación leve o moderada de la fatiga cognitiva entre el grupo activo y el grupo placebo ($p = 0,012$). Mientras que el grupo activo redujo significativamente ($p = 0,097$) en el RT, el grupo placebo aumento su RT significativamente ($p = 0,030$). La EVA mostró que para aquellos pacientes con fatiga leve o moderada hubo una mayor reducción en la puntuación que aquellos pacientes con fatiga severa.</p>
Porcaro y cols. (2019) ⁽²⁸⁾	<p>Muestra y edad. n = 11. Diseño cruzado. Edades: 24 a 50 años.</p> <p>Variables. mFIS.</p> <p>Intervención. I0 = antes de tratamiento. I1 = después del tratamiento (5-7 días después de M1).</p> <p>Resultados. Hubo diferencias en el tratamiento entre S1 y M1. Además, el efecto fue distinto para las áreas izq. y dcha. de S1, siendo más fuerte el efecto ($p = 0,004$) para el hemisferio izquierdo de S1.</p>
Saiote y cols. (2014) ⁽²⁹⁾	<p>Muestra y edad. n = 13. Diseño cruzado. Edades: 37 a 59 años.</p> <p>Variables. Escala de fatiga percibida. mFIS. BDI. HADS.</p> <p>Intervención. <u>Bloque 1:</u> I0: Día 0, cuestionarios. I2: Día 1-5: estimulación CMT. I3: Días 8, 10, 15: medición de resultados. I4: Día 30: medición de resultados + CMT (para controlar los síntomas). <u>Bloque 2</u> (2 semanas después). Mismo procedimiento con CDT.</p> <p>Resultados. Hubo cambios significativos ($p = 0,005$) en la fatiga percibida después de la corriente activa, pero no después de la corriente simulada ($p = 0,308$). No hubo cambios significativos en la escala mFIS global ni en sus subescalas. La HADS ansiedad disminuyó significativamente ($p = 0,005$) en la corriente simulada pero no para la corriente activa. Se encontró una correlación entre la carga de la lesión y la modificación subjetiva de la fatiga, estableciendo que aquellos que presentaban una mayor lesión en el área DLPFC respondían mejor al tratamiento.</p>
Tecchio y cols. (2014) ⁽³⁰⁾	<p>Muestra y edad. n = 10. Diseño cruzado. Edad media: 45 años.</p> <p>Variables. mFIS.</p> <p>Intervención. I0: antes de comenzar el tratamiento. I2: Día 1-5 estimulación real/simulada. I2: 4 h después del tratamiento. I3: 4 semanas después del tratamiento. I4: 8 semanas después del tratamiento.</p> <p>Resultados. La puntuación de mFIS dependió del tipo de estimulación. Siendo una reducción significativa de la fatiga ($p = 0,014$) para la CDT activa y no habiendo una mejora significativa para la simulada ($p = 0,901$). Después de la corriente real la mejora de la fatiga fue de un 21 %.</p>

TABLA 2. Variables y resultados de los estudios analizados (continuación).

Autor y año	Estudios analizados: muestras, variables y resultados.
Tecchio y cols. (2015) ⁽³¹⁾	<p>Muestra y edad. n = 21. Diseño cruzado. SM1 = 13. S1 = 8. Edades medias: SM1: 45 años. S1: 38 años.</p> <p>Variables. mFIS.</p> <p>Intervención. I0: antes del tratamiento. I1: 4 horas después del tratamiento.</p> <p>Resultados. Hubo una reducción significativa de la fatiga ($p = 0,014$) para la CDT activa, pero no hubo una mejora significativa para la corriente simulada ($p = 0,901$) en S1. Después de la corriente real la mejora de la fatiga fue de un 28 % y un 8 % para la simulada en S1. No se observó efecto en la corriente real ni simulada para los niveles de fatiga con los electrodos en SM1. Aumentó un 40 % la excitabilidad de SM1, pero no se encontró asociación entre estos cambios y una disminución de mFIS.</p>

n: muestra; I: intervención; EVA0-100: escala visual analógica; BPI: escala breve de dolor; HADS: escala Hamilton de ansiedad y depresión; mFIS: escala de impacto de la fatiga modificada; CR: corriente real; CS: corriente simulada; FaRemus: alivio de la fatiga en EM; M_x : medición de las escalas; FSS: escala de severidad de la fatiga; CRQ: cuestionario de calificación de control; RT: tiempo de reacción. PROMIS: sistema de información de medición de resultados; BDI: inventario de depresión Beck; EVA-10: escala visual analógica para la fatiga; FIS: escala de impacto de la fatiga; RT: tiempo de reacción.

cols.⁽²⁴⁾ realizó 2 estudios. En el primero, aplicó 10 sesiones y obtuvo una reducción significativa modesta de la fatiga en la escala abreviada de sistema de información de medición de resultados de la fatiga (PROMIS) que cambió de $26,9 \pm 7,6$ a $24,4 \pm 6,3$. En el segundo aplicó 20 sesiones con una reducción significativa más notable de la fatiga, que pasó de $26,6 \pm 9,2$ a $21,0 \pm 6,4$ para la misma escala^(20, 22, 24).

Saiote y cols.⁽²⁹⁾ también utilizaron la DLPFC izquierda como lugar de estimulación, pero su protocolo fue diferente. Aplicaron 5 sesiones de 15 minutos y una intensidad de 1 mA. Los respondedores al tratamiento (7 en total) obtuvieron una mejora significativa de la fatiga percibida. Esta variable fue medida por un cuestionario en el que cada paciente calificó el cambio en la fatiga percibida en comparación con la evaluación previa, obteniendo una puntuación cercana a -5, o lo que es igual, una retirada completa de este síntoma⁽²⁹⁾.

Por otro lado, Chalah y cols.⁽²³⁾ utilizaron la corriente de forma bilateral en la DLPFC con un protocolo de aplicación de 2 mA de intensidad y 5 sesiones de 20 minutos de duración, obteniendo una mejora significativa de la fatiga en la escala mFIS que pasó de una puntuación de

$48,19 \pm 15,30$, a $39,27 \pm 22,99$ con cambios que se conservaron hasta un mes después.

Por último, 2 estudios usaron diferentes lugares de estimulación. Por un lado, la CM de forma bilateral con una intensidad de 1,5 mA durante 5 sesiones de 15 minutos en el caso de Ferruchi y cols.⁽²⁵⁾, obteniendo una mejora de hasta un 30 % en la puntuación de la escala de impacto de la fatiga (FIS). Por otro, Hanken y cols.⁽²⁷⁾ que evaluaron la aplicación de la corriente en la CP, y en la corteza frontal (CF) en comparación con la CP. En este segundo estudio se aplicó una intensidad de 1,5 mA en una sesión en la que los sujetos tenían que realizar tareas de desempeño cognitivo durante 20 minutos mientras recibían la estimulación, seguidos de otros 20 minutos en los que realizaban las tareas sin la estimulación. En él, se obtuvieron mejoras en la puntuación de la fatiga percibida con un cambio de puntuación de 52,8 a 44,00 evaluada con la escala EVA 0 a 100 de la fatiga en la CP^(25, 27).

Variables que guardan relación con la fatiga

El tiempo de reacción (RT) es el tiempo que se tarda

en responder a tareas cognitivas debido a una atención mantenida hacia un síntoma. Tiene una relación directa con la fatiga, de manera que su reducción supone la disminución de la atención a un determinado síntoma, lo que los autores denominan una reducción de la vigilancia. Por otro lado, la Onda P300 refleja la cantidad de recursos atencionales y la velocidad de clasificación de los estímulos. De esta forma, un aumento de este parámetro supondrá una reducción de la fatiga.

Hanken y cols.⁽²⁷⁾ y Fiene y cols.⁽²⁶⁾ estudian estos parámetros en sus trabajos, donde demuestran que una mejora en la variable fatiga tras la aplicación de la CDT sobre las áreas CP y DLPFC izquierda supone una reducción del RT y un incremento de la Onda P300, lo que contrarresta la disminución del rendimiento cognitivo asociado a la fatiga en esta población.

DISCUSIÓN

Efectos de la CDT

El objetivo inicial de nuestro estudio era analizar la efectividad de la CDT en la modificación de la fatiga en pacientes con EM, el cual podemos afirmar que se ha cumplido, y que efectivamente la CDT puede ser una herramienta útil en el tratamiento de la fatiga.

La evidencia afirma que, tanto la aplicación de intensidades bajas como altas han sido eficaces en la modificación de la fatiga en pacientes con EM, siendo considerada baja la intensidad < 2 mA^(21, 24-26, 29-31) y alta la ≥ 2 mA^(20, 22, 23, 27). El metaanálisis de Wan-Yu Hsu y cols.⁽¹⁷⁾ reafirma esta premisa en sujetos con EM, aunque también afirma que podría haber diferencias a la hora de tratar adultos sanos, donde las intensidades altas tendrían un mayor efecto. En cuanto a la aplicación de las altas intensidades en EM se consigue una mayor eficacia debido a la alteración en la respuesta del cerebro a la CDT, en función de la actividad inflamatoria que se puede presentar a consecuencia de la enfermedad. Sin embargo, esta revisión no analiza en profundidad las respuestas a diferentes variables en función del área cortical estimulada.

De esta forma parece que la dosis aplicada en algunas áreas de estimulación podría ser un parámetro de-

terminante en la aplicación de la corriente, como explican Palm y cols.⁽³²⁾ en su revisión, los cuales afirman que el efecto de las NIBS sobre el área DLPFC ha mostrado ser dosis dependiente. Esto quiere decir que la efectividad de la corriente depende de la dosis recibida, y cuanto menor sea la estimulación, menor será el efecto producido sobre esta área. Este estudio evaluó la depresión, pero este mismo efecto podríamos extrapolarlo a la fatiga, ya que otros estudios como el de Ayache y cols.⁽²⁰⁾ han demostrado que la aplicación de un número de sesiones minoritarias (3 en este caso) no produce cambios significativos en la fatiga. En cambio, la aplicación de un número mayor de sesiones en la misma región cortical como las aplicadas por Chavert y cols.⁽²⁴⁾, muestran efectos mayormente significativos respecto a la modificación del síntoma de la fatiga en el grupo que recibía un mayor número de sesiones en comparación con el grupo que recibía menos dosis, lo que podría indicar que un aumento en el número de sesiones tiene efectos más significativos en la modificación de la fatiga^(15, 17-19, 24, 27).

En su revisión, Liu y cols.⁽²⁾ afirman que una excitabilidad anormal en la M1 y en la S1 podría contribuir a la fatiga en pacientes con EM, lo que también fue corroborado por Cancelli y cols.⁽²¹⁾ que aplicaron la CDT sobre el área S1 reduciendo un 42 % de la fatiga después de la estimulación. También Tecchio y cols.⁽³⁰⁾ y Porcaro y cols.⁽²⁹⁾ obtuvieron cambios significativos en la modificación de la fatiga tras la estimulación de esta misma área. El grupo de Tecchio y cols.⁽³¹⁾ comparó la estimulación de S1 con la estimulación en el área sensoriomotora (SM1) obteniendo únicamente resultados positivos en S1. En cambio, los efectos tras la estimulación en el área SM1 no obtuvieron cambios significativos a pesar de que aumentó la excitabilidad en un 40 %. Esto parece indicar que no existe asociación entre un aumento en la excitabilidad de SM1 y la disminución de la fatiga⁽³¹⁾.

Los estudios analizados hicieron un seguimiento a corto y medio plazo midiendo los efectos sobre la fatiga hasta 8 semanas después del tratamiento. En la respuesta al tratamiento, parece existir una tasa de respondedores y no respondedores. Es decir, existe una variabilidad interindividual de entre el 30 y 50 % para conseguir un aumento de la excitabilidad cortical. Entre los estudios analizados observamos que aquellos sujetos que obtuvieron una mayor puntuación en la escala

de severidad de la fatiga, obtuvieron una mayor modificación de dicho síntoma después del tratamiento con la CDT⁽³³⁾. El estudio de Saiote y cols.⁽²⁹⁾ reportó una mayor tasa de respondedores en aquellos pacientes que tenían una mayor puntuación en la escala BDI para la depresión. Esto podría indicar una relación entre la fatiga y la depresión, lo cual también comparte el estudio de Bakshi y cols.⁽³⁴⁾ en el que se correlacionó la depresión severa con una mayor puntuación en las escalas de la fatiga. El estudio de Chalah y cols.⁽²³⁾ obtuvo mejoras sobre la fatiga que se mantuvieron hasta una semana después, y fue en este momento cuando empezaron a manifestarse las mejoras sobre la ansiedad. Este resultado podría ser interpretado como una relación entre la fatiga y la ansiedad, y que la disminución del impacto de la fatiga después de la estimulación podría haber permitido a los pacientes un mayor rendimiento cognitivo, reduciendo el síntoma de la ansiedad^(17, 18, 20, 21, 24, 28, 29).

Quizás es por este motivo, que la depresión y la ansiedad han sido 2 de las variables más estudiadas junto a la fatiga, ya que podrían guardar una importante relación. En este ámbito la corteza parietal posterior derecha (CPP) parece ser el área más adecuada para la modificación de estos síntomas como se observó en los estudios de Chiaravalloti y cols.⁽³⁵⁾ y Chalah y cols.⁽²²⁾, los cuales obtuvieron buenos resultados en la modificación de dichos síntomas relacionados con este dominio cognitivo. De hecho, el segundo estudio comparó la estimulación de la DLPFC izquierda y la PPC derecha, y únicamente obtuvo mejoras significativas en la depresión y ansiedad en la PPC derecha^(17, 30).

Si nos referimos a efectos secundarios, solo los reportaron en 2 de los 12 estudios, que además eran de baja importancia^(20, 22). En el resto de los estudios la corriente fue bien tolerada y en la mayoría de ellos los pacientes no distinguían la corriente real de la simulada^(6, 15, 17, 21). En contraposición, tenemos el tratamiento farmacológico, donde la mayoría de estudios parece indicar que la cantidad de efectos reportados es muy alta, y su evidencia no tiene poder suficiente. Es por ello, que la CDT parece ofrecer mejores resultados en la modificación del síntoma de la fatiga, así como mayor seguridad y tolerabilidad^(15, 17, 31-39).

Uno de los tratamientos que parece tener un gran potencial en la modificación de este síntoma es el entrena-

miento físico (EF). Hasta hace poco se creía que el EF podía empeorar los síntomas de los pacientes con EM, pero cada vez hay más estudios que avalan su potencial como un tratamiento efectivo en pacientes con EM y rechazan que puedan tener efectos secundarios o influir en la aparición de brotes^(45, 46). Si nos referimos específicamente al manejo de la fatiga en pacientes con EM, la revisión de Motl y cols.⁽⁴⁷⁾ comparó el tratamiento mediante el EF frente al farmacológico, determinando la superioridad del EF como intervención. Existen muchos tipos de EF que podrían ser prometedores en la modificación de este síntoma, pero parece que el ejercicio de resistencia podría ser el más efectivo. A pesar de ello, son necesarios estudios orientados a determinar la dosis óptima de intervención, ya que, actualmente no existe un protocolo definido establecido⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾.

Futuras líneas de investigación

Una futura línea de investigación interesante podría ser la combinación de la CDT y el EF, que ya se está llevando a cabo en otros ámbitos poblacionales con otras enfermedades como el Parkinson. En cuanto su aplicación de manera combinada sobre la EM, sólo el estudio de Piloni y cols.⁽⁴⁹⁾ combinó la CDT con el ejercicio aeróbico en pacientes con EM, y efectuó una única sesión midiendo sus efectos inmediatos a la intervención. La conclusión del estudio sugiere que una única sesión de tratamiento no es suficiente para producir cambios en la marcha y la movilidad, ya que es probable que la respuesta de la CDT sea acumulativa⁽⁴⁹⁾.

Resultados más prometedores llegan de la mano de Mendoca y cols.⁽⁵⁰⁾, Lopes y cols.⁽⁵¹⁾, Mortensen y cols.⁽⁵²⁾ y Chang y cols.⁽⁵³⁾. En estos 4 artículos combinaron la CDT con diferentes modalidades de tratamiento (ejercicio aeróbico en la fibromialgia, ejercicio aeróbico en dolor neuropático, terapia ocupacional y ejercicios estiramientos en pacientes con osteoartritis de rodilla) obteniendo mejores resultados cuando realizaban las respectivas terapias de forma combinada con la CDT en comparación a las intervenciones de forma aislada. Por todo esto, la CDT en combinación con otras modalidades de terapia o de ejercicio parece potenciar los efectos de las terapias a las que acompaña, aumentando el abanico de mejora de

nuestros pacientes, lo que a la larga puede suponer un aumento en su calidad de vida⁽⁵⁰⁻⁵³⁾.

Limitaciones

Previamente a la exposición de las conclusiones es importante señalar la alta heterogeneidad que se observa en los estudios analizados en cuanto a las áreas de estimulación y en los parámetros utilizados (intensidad, los tiempos de estimulación y número de sesiones aplicadas), así como en la muestra, tanto en la severidad de la sintomatología de la fatiga (leve, moderada o severa), como en el tipo de EM (remitente recurrente, primaria o secundaria progresiva) que presentaban los sujetos de los estudios.

CONCLUSIÓN

La CDT ha mostrado ser una herramienta adecuada para el tratamiento de la fatiga en pacientes con EM. Entre sus ventajas están su seguridad y tolerancia, y su bajo coste. La CDT, podría ser útil en la modificación de otros síntomas, como la depresión, la ansiedad o el dolor. Debido a la alta heterogeneidad que existe actualmente, son necesarias nuevas investigaciones que definan un protocolo unificado y óptimo para esta población. Una línea de aplicación futura podría ser la combinación de la CDT con otras terapias como el EF o la terapia ocupacional, con objeto de aumentar la efectividad del tratamiento. Sin embargo, son necesarias más líneas de investigación que puedan avalar dichas afirmaciones.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos, derecho a la privacidad y consentimiento informado. En este artículo no aparecen datos personales de sujetos de estudio.

Conflicto de intereses. Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

Financiación. Los autores declaran que no han recibido ningún tipo de financiación para este trabajo.

Fuentes de apoyo. Para la realización de la revisión se ha contado con el apoyo del Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Europea Miguel de Cervantes (Valladolid).

Contribución de autoría. Todos los autores de esta revisión declaran que cumplen con los criterios de autoría habiendo participado activamente en el diseño, estrategia de la búsqueda, lectura, análisis de los documentos incluidos y han contribuido intelectualmente al desarrollo, redacción, supervisión y revisión del estudio. Todos los autores han tenido acceso completo al contenido de este artículo y han aprobado la versión final presentada. Los autores asumen la plena responsabilidad pública del contenido del presente artículo.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece a la Universidad Europea Miguel de Cervantes la colaboración en la participación de este estudio, así como todo el apoyo y cariño recibido por familiares y amigos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Khan F, Amatya B. Rehabilitation in Multiple Sclerosis: A Systematic Review of Systematic Reviews. *Arch Phys Med Rehabil.* 2017 Feb; 98(2): 353-67.
2. Liu M, Fan S, Xu Y, Cui L. Non-invasive brain stimulation for fatigue in multiple sclerosis patients: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2019 Nov; 36: 101375.
3. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: Clinical aspects. *Curr Opin Neurol.* 2018;3 1(6): 752-9.
4. Tur C. Fatigue Management in Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol.* 2016 Jan; 18(6): 26.
5. Rottoli M, La Gioia S, Frigeni B, Barcella V. Pathophysiology, assessment and management of multiple scler-

- rosis fatigue: an update. *Expert Rev Neurother.* 2017 Apr; 17(4): 373–9.
6. Ashrafi A, Mohseni-Bandpei MA, Seydi M. The effect of tDCS on the fatigue in patients with multiple sclerosis: A systematic review of randomized controlled clinical trials. *J Clin Neurosci.* 2020 Aug; 78: 277–83.
 7. Ayache SS, Chalah MA. The place of transcranial direct current stimulation in the management of multiple sclerosis-related symptoms. *Neurodegener Dis Manag.* 2018 Dec; 8(6): 411–22.
 8. Ayache SS, Chalah MA. Transcranial direct current stimulation: A glimmer of hope for multiple sclerosis fatigue? *J Clin Neurosci.* 2018 Sep; 55: 10–2.
 9. Dedoncker J, Brunoni AR, Baeken C, Vanderhasselt MA. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effects of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Over the Dorsolateral Prefrontal Cortex in Healthy and Neuropsychiatric Samples: Influence of Stimulation Parameters. *Brain Stimul.* 2016 Jul-Aug; 9(4): 501–17.
 10. Palm U, Ayache SS, Padberg F, Lefaucheur JP. Non-invasive brain stimulation therapy in multiple sclerosis: A review of tDCS, rTMS and ECT results. *Brain Stimul.* 2014 Nov-Dec; 7(6): 849–54.
 11. Stilling JM, Monchi O, Amoozegar F, Debert CT. Transcranial Magnetic and Direct Current Stimulation (TMS/tDCS) for the Treatment of Headache: A Systematic Review. *Headache.* 2019 Mar; 59(3): 339–57.
 12. Iodice R, Manganeli F, Dubbioso R. The therapeutic use of non-invasive brain stimulation in multiple sclerosis - a review. *Restor Neurol Neurosci.* 2017; 35(5):497–509.
 13. Bassi MS, Gilio L, Buttari F, Maffei P, Marfia GA, Restivo DA, et al. Remodeling functional connectivity in multiple sclerosis: A challenging therapeutic approach. *Front Neurosci.* 2017 Dec 13; 11: 710.
 14. Ayache SS, Chalah MA. Fatigue in multiple sclerosis: Pathophysiology and emergent interventions. *Arch Ital Biol.* 2018 Dec 31; 156(4): 149–52.
 15. Leocani L, Colombo B, Magnani G, Martinelli-Boneschi F, Corsi M, Rossi P, et al. Fatigue in Multiple Sclerosis is associated with abnormal cortical activation to voluntary movement - EEG evidence. *Neuroimage.* 2001 Jun; 13(6 Pt 1): 1186–92.
 16. Liu M, Fan S, Xu Y, Cui L. Non-invasive brain stimulation for fatigue in multiple sclerosis patients: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2019 Nov; 36: 101375.
 17. Hsu WY, Cheng CH, Zanto TP, Gazzaley A, Bove RM. Effects of Transcranial Direct Current Stimulation on Cognition, Mood, Pain, and Fatigue in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol.* 2021 Mar 8; 12: 626113.
 18. Hutton B, Catalá-López F, Moher D. La extensión de la declaración PRISMA para revisiones sistemáticas que incorporan metaanálisis en red: PRISMA-NMA. *Med Clin (Barc).* 2016; 147(6): 262–6.
 19. Maher CG, Sherrington C, Herbert RD, Moseley AM, Elkins M. Reliability of the PEDro scale for rating quality of randomized controlled trials. *Phys Ther.* 2003 Aug; 83(8): 713–21.
 20. Ayache SS, Palm U, Chalah MA, Al-Ani T, Brigno A, Abdellaoui M, et al. Prefrontal tDCS decreases pain in patients with multiple sclerosis. *Front Neurosci.* 2016 Apr 8; 10: 147.
 21. Cancelli A, Cottone C, Giordani A, Migliore S, Lupoi D, Porcaro C, et al. Personalized, bilateral whole-body somatosensory cortex stimulation to relieve fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler J.* 2018 Sep; 24(10): 1366–74.
 22. Chalah MA, Riachi N, Ahdab R, Mhalla A, Abdellaoui M, Créange A, et al. Effects of left DLPFC versus right PPC tDCS on multiple sclerosis fatigue. *J Neurol Sci.* 2017 Jan 15; 372: 131–7.
 23. Chalah MA, Grigorescu C, Padberg F, Kümpfel T, Palm U, Ayache SS. Bifrontal transcranial direct current stimulation modulates fatigue in multiple sclerosis: a randomized sham-controlled study. *J Neural Transm.* 2020 Jun; 127(6): 953–61.
 24. Charvet LE, Dobbs B, Shaw MT, Bikson M, Datta A, Krupp LB. Remotely supervised transcranial direct current stimulation for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: Results from a randomized, sham-controlled trial. *Mult Scler J.* 2018 Nov; 24(13): 1760–9.
 25. Ferrucci R, Vergari M, Cogiamanian F, Bocci T, Ciocca M, Tomasini E, et al. Transcranial direct current stimulation (tDCS) for fatigue in multiple sclerosis. *NeuroRehabilitation.* 2014; 34(1): 121–7.
 26. Fiene M, Rufener KS, Kuehne M, Matzke M, Heinze HJ, Zaehle T. Electrophysiological and behavioral effects of frontal transcranial direct current stimulation on cognitive fatigue in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2018 Mar; 265(3): 607–17.
 27. Hanken K, Bosse M, Möhrke K, Eling P, Kastrup A, Antal A, et al. Counteracting fatigue in multiple sclerosis with right

- parietal anodal transcranial direct current stimulation. *Front Neurol.* 2016 Sep 21; 7: 154.
28. Porcaro C, Cottone C, Cancelli A, Rossini PM, Zito G, Tecchio F. Cortical neurodynamics changes mediate the efficacy of a personalized neuromodulation against multiple sclerosis fatigue. *Sci Rep.* 2019 Dec 3; 9(1): 1–10.
 29. Saiote C, Goldschmidt T, Timäus C, Steenwijk MD, Opitz A, Antal A, et al. Impact of transcranial direct current stimulation on fatigue in multiple sclerosis. *Restor Neurol Neurosci.* 2014; 32(3): 423–36.
 30. Tecchio F, Cancelli A, Cottone C, Zito G, Pasqualetti P, Ghazaryan A, et al. Multiple sclerosis fatigue relief by bilateral somatosensory cortex neuromodulation. *J Neurol.* 2014 Aug; 261(8): 1552–8.
 31. Tecchio F, Cancelli A, Cottone C, Ferrucci R, Vergari M, Zito G, et al. Brain plasticity effects of neuromodulation against multiple sclerosis fatigue. *Front Neurol.* 2015 Jul 3; 6: 141.
 32. Palm U, Chalah MA, Padberg F, Al-Ani T, Abdellaoui M, Sorel M, et al. Effects of transcranial random noise stimulation (tRNS) on affect, pain and attention in multiple sclerosis. *Restor Neurol Neurosci.* 2016; 34(2): 189–99.
 33. Strube W, Bunse T, Nitsche MA, Nikolaeva A, Palm U, Padberg F, et al. Bidirectional variability in motor cortex excitability modulation following 1 mA transcranial direct current stimulation in healthy participants. *Physiol Rep.* 2016 Aug; 4(15): 1–13.
 34. Bakshi R, Shaikh ZA, Miletich RS, Czarnecki D, Dmochowski J, Henschel K, et al. Fatigue in multiple sclerosis and its relationship to depression and neurologic disability. *Mult Scler.* 2000 Jun; 6(3): 181–5.
 35. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2008; 7(12): 1139–51.
 36. Miller P, Soundy A. The pharmacological and non-pharmacological interventions for the management of fatigue related multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2017 Oct 15; 381: 41–54.
 37. Brown JN, Howard CA, Kemp DW. Modafinil for the treatment of multiple sclerosis-related fatigue. *Ann Pharmacother.* 2010 Jun; 44(6): 1098–103.
 38. Cohen JA, Hunter SF, Brown TR, Gudesblatt M, Thrower BW, Llorens L, et al. Safety and efficacy of ADS-5102 (amantadine) extended release capsules to improve walking in multiple sclerosis: A randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. *Mult Scler J.* 2019 Apr; 25(4): 601–9.
 39. Khazaei M, Karevan A, Taheri M, Ghafouri-Fard S. Comparison of the effects of amantadine and ondansetron in treatment of fatigue in patients with multiple sclerosis. *Clin Transl Med.* 2019 Jul 1; 8(1): 20.
 40. Krupp LB, Coyle PK, Doschner C, Miller A, Cross AH, Jandors L, et al. Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline, and placebo. *Neurology.* 1995 Nov; 10(9): 1437–47.
 41. Ledinek AH, Sajko MC, Rot U. Evaluating the effects of amantadine, modafinil and acetyl-L-carnitine on fatigue in multiple sclerosis - Result of a pilot randomized, blind study. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013 Dec; 115(1): 86–9.
 42. Nourbakhsh B, Revirajan N, Waubant E. Treatment of fatigue with methylphenidate, modafinil and amantadine in multiple sclerosis (TRIUMPHANT-MS): Study design for a pragmatic, randomized, double-blind, crossover clinical trial. *Contemp Clin Trials.* 2018 Jan; 64: 67–76.
 43. Yang Ting, Wang L, Deng X yang, Yu G. Pharmacological treatments for fatigue in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2017; 380: 256–61.
 44. Zifko UA, Rupp M, Schwarz S, Zipko HT, Maida EM. Modafinil in treatment of fatigue in multiple sclerosis: Results of an open-label study. *J Neurol.* 2002 Aug; 249(8): 983–7.
 45. Motl RW. Benefits, safety, and prescription of exercise in persons with multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother.* 2014 Dec; 14(12): 1429–36.
 46. Halabchi F, Alizadeh Z, Sahraian MA, Abolhasani M. Exercise prescription for patients with multiple sclerosis; potential benefits and practical recommendations. *BMC Neurol.* 2017 Sep 16; 17(1): 185.
 47. Motl RW, Sandroff BM. Benefits of Exercise Training in Multiple Sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015 Sep; 15(9): 1–9.
 48. Latimer-Cheung AE, Pilutti LA, Hicks AL, Martin Ginis KA, Fenuta AM, MacKibbin KA, et al. Effects of exercise training on fitness, mobility, fatigue, and health-related quality of life among adults with multiple sclerosis: A systematic review to inform guideline development. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013 Sep; 94(9): 1800–28.
 49. Pilloni G, Choi C, Coghe G, Cocco E, Krupp LB, Pau M, et al. Gait and Functional Mobility in Multiple Sclerosis: Immediate Effects of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) Paired With Aerobic Exercise. *Front Neurol.* 2020 May 5; 11: 310.
 50. Mendonca ME, Simis M, Grecco LC, Battistella LR, Bap-

- tista AF, Fregni F. Transcranial direct current stimulation combined with aerobic exercise to optimize analgesic responses in fibromyalgia: A randomized placebo-controlled clinical trial. *Front Hum Neurosci.* 2016 Mar 10; 10: 68.
51. Lopes BC, Medeiros LF, Silva de Souza V, Cioato SG, Medeiros HR, Regner GG, et al. Transcranial direct current stimulation combined with exercise modulates the inflammatory profile and hyperalgesic response in rats subjected to a neuropathic pain model: Long-term effects. *Brain Stimul.* 2020 May-Jun; 13(3): 774–82.
52. Mortensen J, Figlewski K, Andersen H. Combined transcranial direct current stimulation and home-based occupational therapy for upper limb motor impairment following intracerebral hemorrhage: A double-blind randomized controlled trial. *Disabil Rehabil.* 2016; 38(7): 637–43.
53. Chang WJ, Bennell KL, Hodges PW, Hinman RS, Young CL, Buscemi V, et al. Addition of transcranial direct current stimulation to quadriceps strengthening exercise in knee osteoarthritis: A pilot randomised controlled trial. *PLoS One.* 2017 Jun 30; 12(6): e0180328.