



Efecto de la estimulación transcraneal mediante corriente continua sobre el dolor y el consumo de opioides después de la cirugía raquídea

Effects of transcranial direct current stimulation in pain and opioid consumption after spine surgery

Rasha Hamed¹, Eman M. Khedr², Nourelhoda A. Haridy², Khaled O. Mohamed² y Saeid Elsayy¹

¹Department of Anesthesiology, Assiut University Hospital, Assiut, Egypt. ²Department of Neuropsychiatry, Faculty of Medicine, Assiut University, Assiut, Egypt

RESUMEN

Antecedentes: La estimulación transcraneal por corriente continua (ETCC o tDCS, por sus siglas en inglés) ha obtenido resultados prometedores para aliviar distintos tipos de dolor. El presente estudio compara la eficacia de tres sesiones de ETCC anódica aplicada sobre el área motora primaria (M1) o la corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL) izquierda, o simulada, para reducir el dolor y el consumo total de opioides en pacientes en el postoperatorio de una cirugía de columna vertebral.

Materiales: Sesenta y siete de 75 pacientes elegibles en el postoperatorio de una cirugía raquídea fueron asignados a uno de tres grupos experimentales. El grupo A recibió ETCC anódica sobre la corteza M1, el grupo B la recibió sobre la CPFDL izquierda (2 mA, 20 min) y el grupo C recibió una ETCC simulada, todos durante 3 días consecutivos del postoperatorio. Los pacientes se evaluaron mediante una escala analógica visual (EAV) y una escala analógica visual dinámica

ABSTRACT

Background: Transcranial direct current stimulation (tDCS) has shown promising results in alleviating different types of pain. The present study compares the efficacy of three sessions of anodal tDCS applied over primary motor area (M1) or the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) or sham on reducing pain and the total opioid consumption in postoperative spine surgery patients.

Materials: Sixty-seven out of 75 eligible patients for postoperative spine surgery were randomly allocated into one of the three experimental groups. Group A received anodal tDCS applied over M1 cortex, group B over left DLPFC cortex (2 mA, 20 min) and group C received sham tDCS, all for 3 consecutive postoperative days. Patients were evaluated using a visual analogue scale (VAS) and a dynamic visual analogue scale (DVAS) at baseline, and on each of the treatment days. The total morphine consumption over the 3 postoperative days was assessed.

Hamed R, Khedr EM, Haridy NA, Mohamed KO, Elsayy S. Efecto de la estimulación transcraneal mediante corriente continua sobre el dolor y el consumo de opioides después de la cirugía raquídea. *Rev Soc Esp Dolor*. 2023;30(1):49-59

Recibido: 14-12-2021
Aceptado: 21-05-2022

Correspondencia: Eman M. Khedr
emankhedr99@yahoo.com

Hamed R, Khedr EM, Haridy NA, Mohamed KO, Elsayy S. Effects of transcranial direct current stimulation in pain and opioid consumption after spine surgery. *Eur J Pain*. 2022;26(7):1594-604. DOI: 10.1002/ejp.1985.

* Este artículo se publicó originalmente en inglés. *Revista de la Sociedad Española del Dolor* es responsable de la exactitud de la traducción (Traductor: Carlos Badía).

Los términos de la licencia del artículo se pueden encontrar en la versión original publicada en el *European Journal of Pain*.

(EAVD) basalmente y en cada uno de los días de tratamiento. Se evaluó el consumo total de morfina durante los 3 días del postoperatorio.

Resultados: El ANOVA de dos vías de medidas repetidas no mostró ninguna diferencia significativa en la EAV de reposo entre los tres grupos. Sin embargo, hubo una mejoría significativa del dolor ($P < 0,001$) en la EAVD en ambos grupos activos (grupos A y B) frente al grupo con simulación (grupo C) en el postoperatorio, sin diferencias significativas entre los grupos activos. El consumo de morfina se redujo significativamente en ambos grupos activos frente al grupo simulado, pero no hubo diferencias de consumo entre los grupos activos.

Conclusión: Hubo una reducción significativa del consumo de morfina y de las puntuaciones de la EAVD en el postoperatorio después de las tres sesiones de ETCC real.

Significación: La ETCC es una herramienta prometedora para aliviar el dolor en el campo de la cirugía raquídea durante el postoperatorio.

Results: Two-way repeated measures ANOVA showed no statistically significant difference in resting VAS between the three groups. However, there was significant pain improvement ($P < 0.001$) in DVAS in both active groups (group A and B) compared to the sham group (group C) in the postoperative period, with no significant difference between the active groups. Morphine consumption was significantly reduced in both active groups compared with the sham group, but there was no difference in consumption between the active groups.

Conclusion: There was a significant postoperative reduction in morphine consumption and DVAS scores after three sessions of active tDCS.

Significance: tDCS is a promising tool for alleviating pain in the field of postoperative spine surgery.

INTRODUCCIÓN

Las intervenciones de columna vertebral normalmente se ven seguidas de un intenso dolor postoperatorio que suele durar 72 h debido a la masiva disección de los tejidos blandos y huesos. Se ha demostrado que el manejo eficaz del dolor postoperatorio se correlaciona bien con los mejores resultados funcionales, las estancias hospitalarias cortas y la prevención del desarrollo de dolor crónico [1]. A pesar de sus efectos secundarios bien conocidos, especialmente en los ancianos, los analgésicos opioides siguen siendo los medicamentos más utilizados para aliviar el dolor postoperatorio [2].

Recientemente se ha propuesto la estimulación transcraneal de corriente continua (ETCC) como un posible tratamiento seguro y rentable para el dolor postoperatorio [2]. Los estudios han sugerido que la amortiguación de la conectividad efectiva de la vía talámica medial del mesencéfalo mediante el uso de ETCC anódica puede aliviar el dolor y reducir la cantidad de opioides necesarios para el control del dolor posoperatorio [3-7].

En el manejo del dolor, las principales dianas de la ETCC han sido la corteza motora primaria (M1) o la corteza prefrontal dorsolateral (CPF DL) [8]. La justificación del uso de M1 se basa en su conexión con el tálamo, el tronco del encéfalo, la circunvolución en cíngulo, la corteza prefrontal y la ínsula [9-11]. Estas potentes conexiones podrían inhibir la señal nociceptiva, reduciendo la percepción del dolor. La justificación del uso de la CPF DL se basa en sus conexiones con las áreas del cerebro que intervienen en el procesamiento del dolor. Un estudio mediante tomografía de emisión de positrones (TEP) mostró que la actividad de la CPF DL tanto derecha como izquierda se correlacionaba negativamente con el dolor percibido. Los niveles

altos de actividad de la CPF DL izquierda se asociaban a amortiguación de la conectividad efectiva de la vía mesencéfalo-talámica medial mientras que la activación de la CPF DL derecha se asociaba a un debilitamiento de la relación de la ínsula anterior con el dolor [12]. La implicación es que aumentar la excitabilidad de la CPF DL mediante la ETCC también podría ser capaz de reducir el dolor [13]. Otros estudios han sugerido que el alivio del dolor podría deberse a conexiones desde la CPF DL hacia otras áreas de percepción del dolor como la corteza cingulada, la amígdala y el tálamo [14], o posiblemente a la modulación de la respuesta del sistema límbico a las aferencias dolorosas [4].

Aunque se ha publicado que la ETCC tanto de M1 como de la CPF DL reduce la percepción del dolor, su efectividad sigue siendo objeto de debate. Algunos estudios han encontrado marcados efectos positivos [3,6,15], mientras que otros no han logrado detectar cambio alguno [2,16,17]. Algunas de estas diferencias podrían tener que ver con la polaridad del electrodo (electrodos anódico y catódico), el emplazamiento de la estimulación (M1 y CPF DL), el lugar del electrodo de referencia (cefálico o extracefálico), las diferentes intensidades de la estimulación, (1 mA, 1,5 y 3 mA), la duración de la estimulación (10 min y 20 min) y el número de sesiones (única o repetidas).

La estimulación anódica aumenta la excitabilidad cortical y la catódica la disminuye, pero los efectos netos dependen de las alteraciones generadas en el equilibrio global entre las redes [18]. Castillo-Saavedra y cols. [19] sugirieron que una mayor activación de la corteza motora (M1) potenciaría la respuesta moduladora del dolor a los estímulos sensoriales nociceptivos en los síndromes dolorosos y han demostrado que M1 interactúa con las áreas cerebrales que intervienen en la modulación del dolor en varios tipos de síndromes dolorosos.

Estudios anteriores encontraron que la ETCC anódica sobre M1 obtenía resultados positivos en cuanto a reducción del dolor (4-7,15,20). Sin embargo, pocos estudios habían utilizado la ETCC-CPFDL para aliviar el dolor, la mayoría la habían aplicado en entidades de dolor crónico como la fibromialgia (21) y solo un estudio había empleado la ETCC-CPFDL para calmar el dolor postoperatorio de una ATR (3) con resultados positivos. Kulandaivelan y cols. (22) hallaron que la aplicación de la ETCC anódica sobre M1, la CPFDL y el dermatoma C2 ocasionaba una disminución significativa del dolor, mientras que la estimulación catódica no producía reducciones significativas de la intensidad del dolor. Las metarrevisiones del efecto analgésico de la ETCC concluyeron que había algunos efectos positivos en algunas afecciones dolorosas (23-25), pero que había más resultados mixtos en el caso del dolor postoperatorio (26). Para poder abordar esta cuestión en mayor detalle, el presente estudio comparó directamente la eficacia de la ETCC sobre M1 y sobre la CPFDL en el postoperatorio de una cirugía raquídea. Usamos una ETCC de alta intensidad (2 mA) durante 20 min, que aplicamos durante 3 días consecutivos, y medimos el resultado en términos de puntuación de dolor postoperatorio y consumo de opioides.

Partiendo de los estudios anteriores, nuestra hipótesis fue que la ETCC anódica sobre M1 o la CPFDL podría reducir el consumo de opioides y la severidad del dolor postoperatorio después de una cirugía de columna vertebral.

PACIENTES Y MÉTODOS

Este fue un ensayo clínico prospectivo, doble ciego, aleatorizado y controlado por protocolo que se llevó a cabo en la Clínica de Dolor y el Servicio de Neuropsiquiatría del Hospital Universitario de Asiut. Se programó una cirugía raquídea no electiva para 75 participantes. Los criterios de elegibilidad de los participantes fueron: varones y mujeres de > 18 años y < 70 años de edad con estado físico de la American Society of Anesthesiologists (ASA) I o II; pacientes postoperatorios de cirugía raquídea (discectomía y/o laminectomía lumbar). Los criterios de exclusión fueron: pacientes con antecedentes de epilepsia, cefaleas o cervicalgias frecuentes; pacientes con dispositivos implantables (derivaciones ventrículo-peritoneales, marcapasos, bombas intratecales, implantes metálicos intracraneales); pacientes con antecedentes de cuadros neurológicos o psiquiátricos. Se excluyó también a los pacientes que habían tomado fármacos de acción central (antiepilépticos o antidepresivos) u opioides en dosis altas (equivalentes o superiores a 40 mg/24 h de morfina) y a los pacientes enfermedades cardiopulmonares, renales o hepáticas graves, a las embarazadas y a aquellos con antecedentes de consumo de abuso de sustancias, incluido el alcohol. Los pacientes elegibles se trasladaron a la UCI postquirúrgica una vez recuperados de la anestesia. Se anotó la duración de la operación de cada paciente. La analgesia postoperatoria se inició en la UCI tras solicitarla el paciente por primera vez en forma de sulfato de morfina (morfina sulfato 10 mg/ml, Misr Pharma, Cairo, Egipto) y analgesia controlada por el paciente

(ACP) (Accumate 1200, Woo Young Medical, Co., Ltd., Seoul, Corea), con una dosis de carga de 3 mg, bolos de 0,02 mg/kg e intervalos de cierre de 10 min, con 20 mg como límite a las 4 horas; se administró paracetamol 10 mg/kg cada 6 horas.

Ética y consentimiento

El estudio fue aprobado por el Comité de Revisión Ética de la Facultad de Medicina de Asiut (IRB n.º 17300690) y se registró en clinicaltrials.gov con ID NCT03278184. El consentimiento informado por escrito de los pacientes se obtuvo en la visita prequirúrgica.

Aleatorización

Setenta y cinco pacientes fueron elegibles para cirugía raquídea, ocho de ellos se negaron a participar en el estudio y solo 67 se asignaron al azar a uno de tres grupos mediante sobres cerrados. En el análisis se incluyeron 60 pacientes pues 7 de los 67 pacientes abandonaron después de la segunda sesión y quedaron excluidos de dicho análisis (véase el diagrama de flujo Figura 1).

Grupo A: recibió ETCC anódica (2 mA, 20 min, con estimulación anódica aplicada sobre M1 de la corteza de las extremidades inferiores después de la operación durante 3 días consecutivos).

Grupo B: recibió ETCC anódica (2 mA, 20 min, con estimulación anódica aplicada sobre la DLPFC izquierda después de la operación durante 3 días consecutivos).

Grupo C: recibió ETCC simulado (sobre la corteza M1 después de la operación durante 3 días consecutivos).

Procedimiento

Los grupos del estudio se hallaban enmascarados para tanto los pacientes como los evaluadores.

La distancia entre los puntos de referencia nasión e inión y la distancia entre los puntos preauriculares se midieron en cada participante, poniendo una marca en la intersección de ambas líneas sobre la línea media (localización CZ). Después se colocó el gorro de EEG en la cabeza de cada participante. Para estimular la M1 de los miembros inferiores, el electrodo anódico (tamaño: 24 cm²) se situó sobre Cz, de acuerdo con el sistema de EEG internacional 10-20 (27). El electrodo de referencia (tamaño: 35 cm²) se fijó sobre el brazo contralateral (extracéfalo). Para estimular la CPFDL izquierda, el electrodo anódico (tamaño: 24 cm²) se situó sobre F3, de acuerdo con el sistema de EEG 10-20 (28).

La ETCC se aplicó con un estimulador Eldith DC (neuro-Conn GmbH, Ilmenau, Alemania). Los datos de la pantalla del estimulador Eldith DC fueron los mismos ya se tratara de una estimulación real o de una simulada, garantizando la naturaleza doble ciego del experimento. La corriente continua se aplicó mediante un par de electrodos de superficie con esponja empapados en suero salino y se generó con un estimulador de corriente continua especialmente desarrollado y alimentado con batería, con una salida máxima de 10 mA (véase la Figura 2).

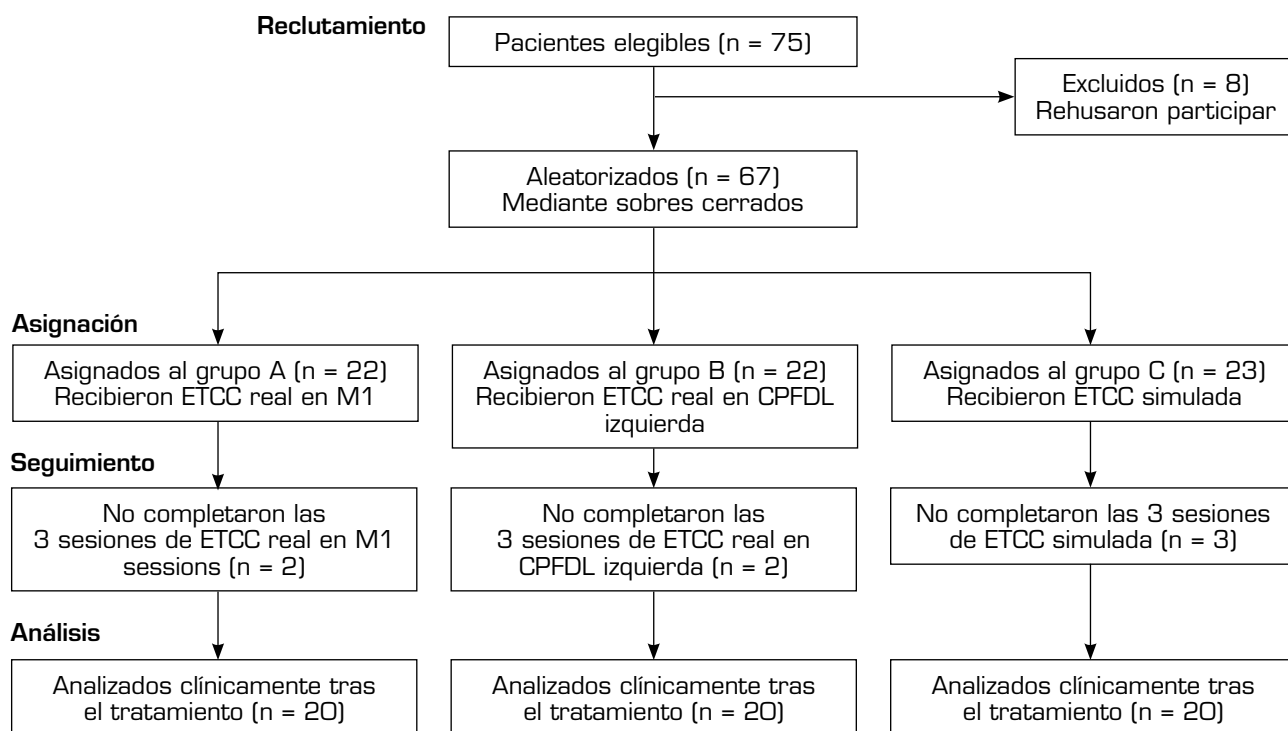


Fig. 1. Diagrama de flujo de la distribución de los grupos estudiados y las sesiones de seguimiento. Sesenta pacientes se incluyeron en el análisis por protocolo.

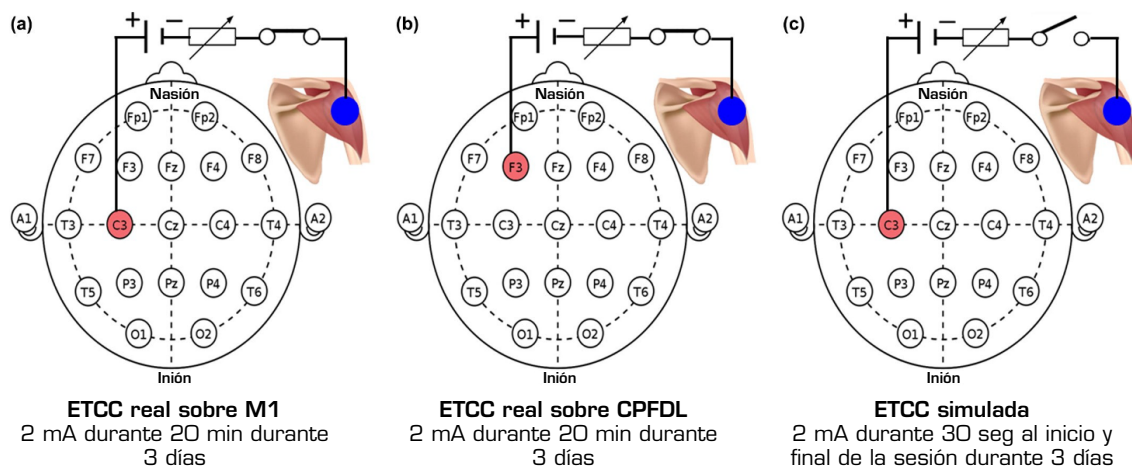


Fig. 2. Procedimiento de la ETCC; se muestra la colocación de los electrodos, ánodo y cátodo, durante la ETCC sobre M1 (a), la ETCC real sobre la CPFDL (b) y la ETCC simulada sobre M1 (c).

Para la estimulación real, la ETCC anódica se aplicó sobre M1 o la CPFDL y la corriente se ajustó para administrar 2 mA durante 20 min. Para la simulada, la ETCC anódica se aplicó sobre M1 igual que en el caso anterior excepto que la corriente se ajustó para entregar 2 mA durante tan solo 30 s al principio y al final de la sesión, teniendo la sesión igual duración. Esto produce una sensación similar a la de la estimulación continua ya

que tal sensación se debe principalmente al cambio de la corriente estimuladora al inicio y al final de la aplicación [6,21,29,30,31]. Los niveles de impedancia se mantuvieron por debajo de 5 k ohms para garantizar un buen contacto de los electrodos con el cuero cabelludo y que la estimulación no ha fallado según lo prescrito por DaSilva [32]. Los niveles de impedancia se comprobaron vigilándolos según aparecían en la pantalla del estimulador.

Cada paciente recibió una sesión de ETCC durante 3 días consecutivos después de la operación: la primera sesión de ETCC 3 h después de la operación; la segunda y tercera sesiones, a la misma hora que la primera. Antes de la sesión explicamos a los pacientes las tres distintas configuraciones de la ETCC. Al final de la sesión, el evaluador le pedía al paciente que dijera el tipo de estimulación que creía haber recibido (real o simulada). El tipo de estimulación estaba enmascarado para los pacientes. Comprobamos si los participantes reconocían el tipo de estimulación. La mayoría de los pacientes fueron incapaces de reconocer el tipo de ETCC ya que no la habían recibido nunca antes; no obstante, cinco casos de los 60 (8,2 %) lo reconocieron (2 en el grupo de M1, 2 en el grupo de la CPFDL y 1 en el grupo simulado), sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Los pacientes se evaluaron mediante una escala analógica visual (EAV) y una escala analógica visual dinámica (EAVD) basalmente (3 h después de la operación, inmediatamente antes de la primera sesión). El dolor se volvió a evaluar (con la EAV y la EAVD) después de la 1.ª, 2.ª y 3.ª sesiones de ETCC (día 1, 2 y 3). El investigador que aplicó las sesiones no participó en la evaluación de la EAV, ni estática ni dinámica, y el evaluador desconocía el grupo y el tipo de estimulación.

Medidas de resultados

Las medidas de resultados principales fueron las puntuaciones en la EAV y la EAVD antes de la primera sesión (basales) y, después, tras las sesiones del primero, segundo y tercer día del postoperatorio. La EAV se puntúa en una escala subjetiva de 0 a 10, donde 0 significa sin dolor y 10 es el peor dolor posible; el paciente señala en la escala un número que representa el nivel de dolor que siente estando en reposo. La puntuación de la EAVD se obtuvo igual que la de la EAV, pero el dolor se evaluó durante un paseo de 10 min. El criterio de evaluación secundario fue el consumo acumulado de morfina a las 72 h del postoperatorio. Este constó de una dosis de carga de 3 mg, bolos de 0,02 mg/kg e intervalos de cierre de 10 min, teniendo como límite 20 mg a las 4 h. Al final de cada periodo de 24 h se registraba la cantidad total de morfina consumida.

Cálculo del tamaño muestral

El tamaño de la muestra se calculó con el programa estadístico G*Power v. 3.1.9.2 y se basó en el resultado de un estudio previo realizado por Dubois y cols. (16) donde la puntuación basal media de la EAV era de 4,5; suponiendo que la DE es de 1,1, el tamaño mínimo requerido era de 51 (17 en cada grupo). Para compensar la tasa de pérdidas y los abandonos de los pacientes, aumentamos el tamaño de la muestra a 25 pacientes en cada grupo.

Análisis estadístico

El análisis estadístico de los datos en el presente estudio se hizo con el SPSS versión 22 y el programa

Prism para los gráficos. Se usó la prueba de Shapiro-Wilk para detectar la distribución normal de la variable. Se usó el ANOVA de dos vías y medidas repetidas para analizar el efecto principal del tiempo en cada grupo (ETCC motora, de CPFDL y simulada), así como la interacción tiempo (presesión, 1.º, 2.º y 3.º día tras la cirugía after surgery) X grupo (grupo A, B y C). Se usaron ANOVA de dos vías de seguimiento para determinar el origen de los términos de interacción significativos.

La no esfericidad se compensó mediante la corrección de Greenhouse-Geisser. La mejora porcentual de cada escala (EAV y EAVD) se calculó de la manera siguiente: (Basal presesión-Día 3 postsesión/Basal presesión) * 100. La reducción porcentual del consumo de morfina se calculó como sigue: (consumo total de morfina el día 1)-Consumo total de morfina el día 2 / el día 1) * 100. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. El consumo total de morfina incluía la morfina total administrada tanto a demanda como bajo el control del paciente.

RESULTADOS

En este estudio por protocolo, 60 de 67 pacientes se incluyeron en el análisis. No hubo diferencias estadísticas en términos de datos demográficos o duración de la cirugía entre los grupos del estudio (Tabla I).

La Tabla II muestra la media de las puntuaciones de la EAV en reposo durante los 3 días del postoperatorio. El ANOVA de dos vías para analizar el principal efecto del tiempo en cada grupo mostró mejorías significativas de la EAV en los 3 grupos estudiados ($p \leq 0,001$). Sin embargo, el ANOVA de dos vías de la interacción del tiempo entre los grupos (tiempo x grupo) no mostró diferencias significativas entre los grupos.

La Tabla III presenta la media de las puntuaciones de la EAV dinámica durante los 3 días del postoperatorio. Al igual que con las puntuaciones de la EAV en reposo, el ANOVA de dos vías para analizar el efecto del tiempo en cada grupo mostró mejorías significativas de la EAVD en cada grupo por separado ($p \leq 0,001$). Más aun, el ANOVA reveló una diferencia significativa en la interacción tiempo x 3 grupos ($p < 0,001$). La magnitud del efecto de la interacción tiempo x grupo fue grande ($\eta^2 = 0,218$). Para determinar el origen de la diferencia se efectuaron comparaciones dos a dos mediante el ANOVA de dos vías, que mostraron una mejoría del dolor significativamente mayor en los dos grupos activos que en el grupo simulado durante el postoperatorio ($p < 0,001$), sin diferencias significativas entre los grupos activos.

La Tabla IV muestra el consumo total de morfina durante el postoperatorio (mg). El ANOVA de dos vías reveló una diferencia significativa en la interacción principal de tiempo x 3 grupos ($p < 0,001$). La magnitud del efecto de la interacción tiempo x grupo fue grande ($\eta^2 = 0,419$). Para determinar el origen de la diferencia se efectuaron comparaciones dos a dos mediante el ANOVA de dos vías, que mostraron un consumo de morfina significativamente menor en los dos grupos activos que en el grupo simulado. Sin embargo, no hubo diferencia en el consumo total de morfina entre los grupos activos (ETCC en M1 o CPFDL). La cantidad total de morfina consumida se registró al final de cada periodo de 24 h.

TABLA I
DATOS DEMOGRÁFICOS Y CLÍNICOS DE LOS GRUPOS ESTUDIADOS

	<i>ETCC en M1</i>	<i>ETCC en CPFDL</i>	<i>Simulada</i>	<i>valor p^a</i>
Edad (años)	45 ± 12	42 ± 12	41 ± 11	0,6
Sexo				
Masculino	11	8	14	
Femenino	9	12	6	0,2
Ciática				
Dcha.	7	8	9	
Izda.	9	9	8	0,9
Bilateral	4	3	3	
Duración de la cirugía (min)	109 ± 12	108 ± 10	108 ± 11	0,9

CPFDL: corteza prefrontal dorsolateral. ETCC: estimulación transcraneal con corriente continua. ^aDatos categóricos analizados con la prueba del Chi cuadrado; datos no categóricos analizados con la prueba de Kruskal-Wallis.

TABLA II
COMPARACIÓN DE LAS PUNTUACIONES DE LA EAV ENTRE LOS GRUPOS ESTUDIADOS

	<i>EAV basal</i>	<i>EAV día uno</i>	<i>EAV día dos</i>	<i>EAV día tres</i>	<i>ANOVA de 2 vías, efecto del tiempo en cada grupo</i>	<i>ANOVA de 2 vías, efecto del tiempo x 2 grupos</i>	<i>Interacción tiempo x 3 grupos</i>
ETCC motora	7,3 ± 0,9	4 ± 0,7	3,6 ± 0,5	2,6 ± 0,5	df = 1,7, F = 196,6, $p \leq 0,001$	Motora y simulada df = 1,7, F = 2,55, P2 = 0,09	df = 3,37 F = 1,42 $p = 0,23$ $\zeta^2 = 0,048$
ETCC CPFDL	7,2 ± 1	3,8 ± 0,6	3,5 ± 0,5	2,5 ± 0,5	df = 1,6, F = 169,0, $p \leq 0,001$	CPFDL y simulada df = 1,6, F = 1,83, P3 = 0,17	
Simulada	7,4 ± 0,9	4,2 ± 0,5	3,7 ± 0,5	3,3 ± 0,5	df = 1,6, F = 210,6, $p \leq 0,001$	Motora y CPFDL df = 1,7, F = 0,12, P1 = 0,85	

df: grado de libertad. CPFDL: corteza prefrontal dorsolateral. ζ^2 : eta cuadrado parcial de la interacción tiempo * grupo. ETCC: estimulación transcraneal con corriente continua. EAV: escala analógica visual.

TABLA III
COMPARACIÓN DE LAS PUNTUACIONES DE LA EAV DINÁMICA (EAVD) ENTRE LOS GRUPOS DEL ESTUDIO

	<i>EAVD basal</i>	<i>EAVD día uno</i>	<i>EAVD día dos</i>	<i>EAVD día tres</i>	<i>ANOVA de 2 vías, efecto del tiempo en cada grupo</i>	<i>ANOVA de 2 vías, efecto del tiempo x 2 grupos</i>	<i>Interacción tiempo x 3 grupos</i>
ETCC motora	8,45 ± 0,5	7,3 ± 0,7	6,6 ± 0,5	4,5 ± 0,5	df = 2,6, F = 228,8, $p \leq 0,001$	Motora y simulada df = 2,6, F = 11, P2 < 0,001	df = 5,54 F = 7,92 $p \leq 0,001$ $\zeta^2 = 0,218$
ETCC CPFDL	8,40 ± 0,5	7,5 ± 0,6	6,7 ± 0,7	4,5 ± 0,5	df = 2,6, F = 256,1, $p \leq 0,001$	CPFDL y simulada df = 2,7, F = 11, P3 < 0,001	
Simulada	8,45 ± 0,6	7,6 ± 0,6	6,6 ± 0,6	5,6 ± 0,8	df = 2,4, F = 109,3, $p \leq 0,001$	Motora y CPFDL df = 2,7, F = 0,5, P1 = 0,66	

df: grado de libertad. CPFDL: corteza prefrontal dorsolateral. EAVD: escala analógica visual dinámica. ζ^2 : eta cuadrado parcial de la interacción tiempo * grupo. ETCC: estimulación transcraneal con corriente continua.

TABLA IV
CONSUMO DE MORFINA (MG) POR LOS GRUPOS DEL ESTUDIO

	Morfina día 1 (mg)	Morfina días 2 y 3 (mg)	Consumo total de morfina (mg)	ANOVA de 2 vías, efecto del tiempo en cada grupo	ANOVA de 2 vías, efecto del tiempo x 2 grupos	Interacción tiempo x 3 grupos
ETCC motora	9,6 ± 1	6,7 ± 0,7	16,3 ± 1,5	Motora df = 1, F = 270,8, p ≤ 0,001	Motora y simulada df = 1, F = 40, p ≤ 0,001	df = 2 F = 20 p ≤ 0,001 c ² = 0,419
ETCC CPFDL	9,7 ± 0,9	6,8 ± 0,8	16,6 ± 1,1	CPFDL df = 1, F = 132,5, p ≤ 0,001	CPFDL y simulada df = 1, F = 184, p ≤ 0,001	
Simulada	9,6 ± 0,8	8,3 ± 0,6	18 ± 1,1	Simulada df = 1, F = 52,6, p ≤ 0,001	Motora y CPFDL df = 1, F = 0,03, p = 0,8	

df: grado de libertad. CPFDL: corteza prefrontal dorsolateral. c²: eta cuadrado parcial de la interacción tiempo * grupo. ETCC: estimulación transcraneal con corriente continua.

Para confirmar los resultados calculamos la mejoría porcentual de las escalas de dolor mediante la fórmula: Basal presesión 1 — Día 3 tras la 3.ª sesión / Basal presesión x 100 (Tabla V y Figura 3 a,b).

La ETCC activa mejoró en ambos grupos las puntuaciones de las EAV de reposo y dinámica, y el consumo total de morfina se redujo significativamente en los dos grupos activos, en comparación con el grupo simulado. No hubo diferencias significativas de efectividad entre la ETCC de M1 y de la CPFDL (Tabla V y Figura 3 c).

La reducción del riesgo absoluto (RRA) se calculó con la fórmula: (Porcentaje de reducción con la ETCC activa - Porcentaje de reducción en el grupo simulado). El número que es necesario tratar (NNT) se calculó con la fórmula: (1 / RRA * 100) (Tabla V).

DISCUSIÓN

La analgesia multimodal se basa en la combinación de fármacos y técnicas conductuales para controlar el dolor al tiempo que se reducen los efectos adversos de los analgésicos opioides. La analgesia multimodal se está convirtiendo en el procedimiento habitual de

control del dolor tanto en el quirófano como durante el postoperatorio (16). Hubo algunas controversias sobre el efecto de la ETCC para reducir el dolor postoperatorio en muchos estudios. Las diferencias de resultados podrían estar relacionadas con la heterogeneidad de los parámetros de la estimulación (intensidad, frecuencia y duración).

Los principales resultados del presente estudio por protocolo mostraron que la ETCC anódica activa sobre M1 o la CPFDL durante 3 días consecutivos puede mejorar las puntuaciones de dolor en la EAVD y reducir el consumo de opioides de los pacientes después de una cirugía raquídea. La mayoría de los estudios previos investigaron el efecto de la ETCC sobre el alivio del dolor en cuadros de dolor crónico (17,24,25,33,34). Solo unos pocos estudios han investigado el efecto de la ETCC sobre el dolor postoperatorio agudo. La mayoría de estos estudios han hallado un efecto beneficioso en términos de reducción de las puntuaciones de dolor y del consumo posquirúrgico de opioides en una variedad de intervenciones quirúrgicas, como la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) (35), la artroplastia total de rodilla (ATR) (3,6,15), la cirugía del hallux valgus (7), la cirugía espinal (4,5) y la toracotomía (20).

TABLA V
PORCENTAJE DE REDUCCIÓN DE LA MORFINA Y PORCENTAJE DE REDUCCIÓN DEL DOLOR SEGÚN LA EAV Y LA EAVD

	Morfina			% de educación en EAV			% de reducción en EAVD		
	RE	RRA	NNT	RE	RRA	NNT	RE	RRA	NNT
ETCC motora	29,97	16,86	6	64,57	9,89	11	47,08	13,50	8
ETCC CPFDL	29,70	16,59	7	63,34	8,66	12	46,38	12,80	8
Simulada	13,11			54,68			33,58		

RRA: reducción del riesgo absoluto (RE-motora o RE-CPFDL - RE-Simulada). EAVD: escala analógica visual dinámica. RE: reducción de episodios % RE de EAV y EAVD = (Basal - Día 3/Basal * 100). NNT: número que es necesario tratar (1/RRA * 100) con redondeo. EAV: escala analógica visual.

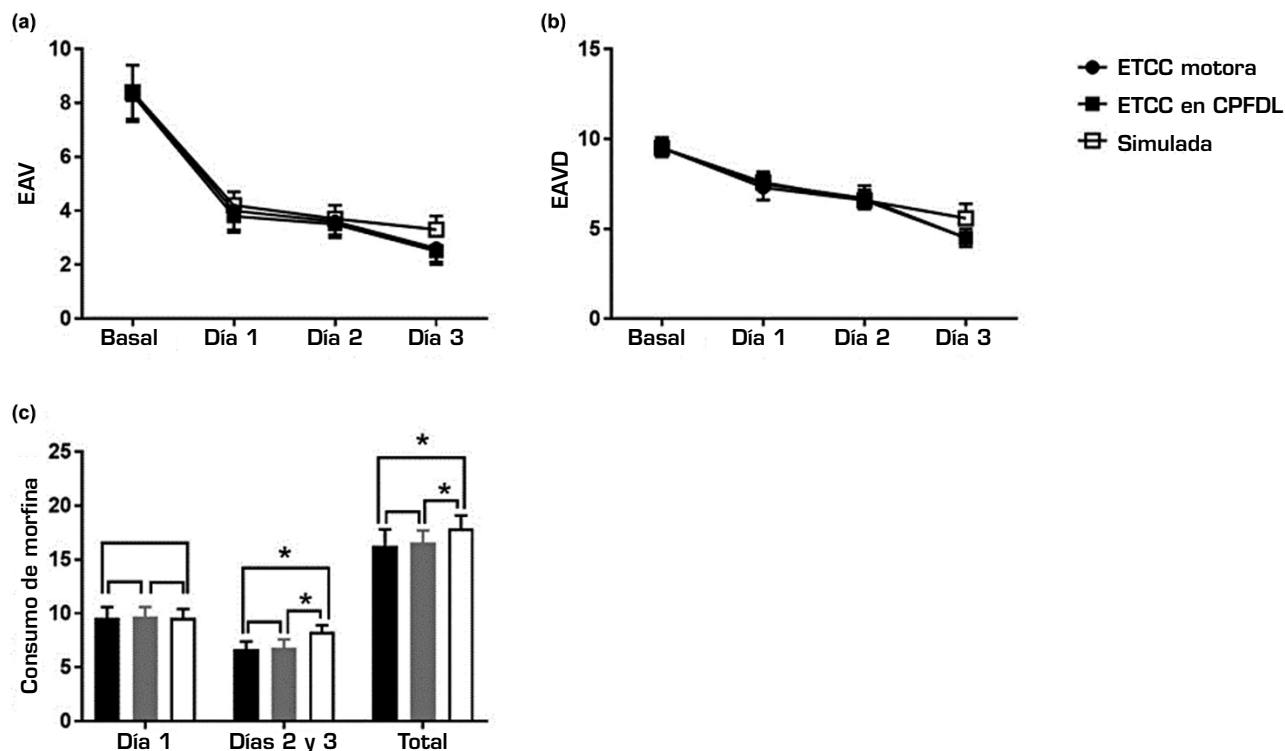


Fig. 3. Valores medios y errores típicos de la puntuación de la EAV (a) y la EAVD (b) a lo largo del seguimiento de los grupos estudiados. (c) Valor medio de la cantidad total de morfina consumida en el postoperatorio en el día 1 y los días 2 y 3, y la cantidad total de morfina consumida durante los 3 días del postoperatorio. El ANOVA de dos vías de la interacción tiempo x grupos mostró cambios significativos en la EAVD y el consumo de morfina entre los tres grupos ($p \leq 0,001$ cada uno), sin diferencias significativas en la puntuación de la EAV.

Efecto de la ETCC sobre M1

En el presente estudio, la efectividad de sesiones repetidas de ETCC anódica activa sobre M1 para reducir las puntuaciones de dolor y el consumo de opioides posiblemente puede explicarse del modo siguiente: un posible mecanismo es que la ETCC potencie la efectividad de la morfina exógena, reduciendo su consumo y aumentando su efecto analgésico. Esto lo respaldan los hallazgos de Khedr y cols. [36] y de Khedr y cols. [6] en un estudio de pacientes con fibromialgia. Encontraron que la reducción del dolor y la mejoría del estado de ánimo estaban relacionadas con cambios de la concentración sérica de endorfinas [36]. Asimismo, Dos-Santos y cols. [37] señalaron que una sola sesión de ETCC causa un aumento inmediato de la liberación de μ -opioides endógenos. Una segunda posible explicación es que la ETCC reduce la percepción del dolor [34], por lo que se precisa menos morfina para lograr el mismo grado de analgesia.

El efecto positivo de la ETCC de M1 (ETCC-M1) en el presente estudio concuerda con lo observado por la mayoría de estudios previos de la ETCC-M1 para aliviar el dolor postoperatorio [4-7,15,20]. Solo hubo una excepción, que no obtuvo alivio del dolor posquirúrgico tras una artroplastia total de rodilla (ATR) a pesar de usar un protocolo muy similar pero con referencia

cefálica en lugar de extracefálica como aquí [3]. Curiosamente, el mismo estudio observó un efecto positivo de la ETCC de la CPFDL izquierda.

Efecto de la ETCC sobre la CPFDL

Un posible mecanismo del alivio del dolor tras la ETCC de la CPFDL sería un aumento de los umbrales del dolor similar al observado en sujetos sanos [38], que reduciría tanto el dolor como el consumo de morfina. La segunda posibilidad sería que la ETCC modula las conexiones desde la CPFDL hacia otras áreas de percepción dolorosa como la corteza cingulada, la amígdala y el tálamo [14]. Una tercera posibilidad es que la ETCC de la CPFDL module el componente emocional del dolor [39]. El presente estudio replica el efecto positivo de la ETCC publicado por Borckardt y cols. [3].

El presente estudio no halló diferencias significativas entre la ETCC de M1 y la de la CPFDL en cuanto a alivio del dolor, por lo que avala el uso de la ETCC-CPF DL para controlar el dolor postoperatorio. Nuestro efecto igualmente positivo al estimular M1 y la CPFDL es bastante diferente al de Borckardt y cols. [3]. La explicación más probable de esta diferencia es la ubicación extracefálica del electrodo de referencia, como ya se dijo. En efecto, hallamos un efecto positivo similar de la ETCC-M1 en

un estudio previo de alivio del dolor tras una cirugía de sustitución total de rodilla (STR) con referencia extracéfálica en la misma posición [6]. Usamos un electrodo catódico extracéfálico como referencia (sobre el deltoide) para evitar los efectos de confusión de dos electrodos de polaridades opuestas sobre el cerebro [40,41]. La referencia extracéfálica podría evitar derivaciones y mejorar la llegada global de la corriente [26].

Conforme a los estudios previos y al actual, se ha visto que la ETCC alivia el dolor tras la cirugía, confirmando su efecto en la analgesia postoperatoria. Los resultados del estudio actual nos ayudaron a cambiar la analgesia posquirúrgica clásica y a usar la multimodal añadiendo la ETCC al protocolo de control del dolor postoperatorio. Esto ayudará a evitar los efectos secundarios de los opioides, especialmente en el anciano, y a acortar la estancia hospitalaria.


CONCLUSIÓN

Las sesiones repetidas de ETCC de M1 o de la CPFDL se consideran una herramienta útil capaz de potenciar la analgesia postoperatoria, con la posibilidad de reducir la cantidad de narcóticos consumidos en los pacientes sometidos a cirugía raquídea. Sin embargo, estos resultados son clínicamente leves ya que se requiere una reducción mínima de 10 mg de morfina a las 24 h para disminuir clínicamente sus efectos secundarios [42]. Se necesitan más estudios para definir mejor la importancia clínica de la ETCC en el alivio del control postoperatorio.


Limitaciones del estudio y recomendaciones

La principal limitación del presente estudio es el escaso tamaño de la muestra, que dificultó los análisis de la sensibilidad. La segunda limitación es que solo tuvimos en cuenta los efectos de la ETCC sobre una medida subjetiva al emplear la EAV estática y dinámica. Sin embargo, las pruebas de neuroimagen y neurofisiológicas son medidas objetivas que podrían ayudarnos a entender el mecanismo de la reducción del dolor después de la ETCC. A pesar de estas limitaciones se observó un efecto de magnitud leve o moderada de la ETCC como alivio del dolor postoperatorio tras una cirugía raquídea, lo que indica que se precisan más trabajos. Varias técnicas nuevas de ETCC, como la ETCC de alta definición, están empezando a mostrar efectos más prometedores para reducir el dolor y podrían resultar útiles para la analgesia postoperatoria controlada por el paciente [43].


ORCID

Rasha Hamed  <https://orcid.org/0000-0003-3746-7467>

Eman M. Khedr  <https://orcid.org/0000-0001-5679-9833>

Nourelhoda A. Haridy  <https://orcid.org/0000-0001-6045-3309>

Khaled O. Mohamed  <https://orcid.org/0000-0002-7449-0968>

Saeid Elsayy  <https://orcid.org/0000-0002-5654-8783>

BIBLIOGRAFÍA

1. Bajwa, S. J., & Haldar, R. (2015). Pain management following spinal surgeries: An appraisal of the available options. *Journal of Craniovertebral Junction and Spine*, 6(3), 105–110. <https://doi.org/10.4103/0974-8237.161589>
2. Steyaert, A., Lenoir, C., Lavandhomme, P., & Mouraux, A. (2019). Transcranial direct current stimulation as a tool for postoperative pain management: a review of the current clinical evidence. *Acta Anaesthesiologica Belgica*, 70, 175–183.
3. Borckardt, J. J., Reeves, S. T., Milliken, C., Carter, B., Epperson, T. I., Gunesman, R. J., ... George, M. S. (2017). Prefrontal versus motor cortex transcranial direct current stimulation (tDCS) effects on post-surgical opioid use. *Brain Stimulation*, 10(6), 1096–1101. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.09.006>
4. Glaser, J., Reeves, S. T., Stoll, W. D., Epperson, T. I., Hilbert, M., Madan, A., ... Borckardt, J. J. (2016). Motor/prefrontal transcranial direct current stimulation (tDCS) following lumbar surgery reduces postoperative analgesia use. *Spine*, 41(10), 835–839. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000001525>
5. Jiang, N., Li, G., Wei, J., Wei, B., Zhu, F. F., & Hu, Y. (2018). Transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex on postoperative pain and spontaneous oscillatory electroencephalographic activity following lumbar spine surgery: A pilot study. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 36(5), 605–620. <https://doi.org/10.3233/RNN-180816>
6. Khedr, E. M., Sharkawy, E. S. A., Attia, A. M. A., Ibrahim Osman, N. M., & Sayed, Z. M. (2017). Role of transcranial direct current stimulation on reduction of postsurgical opioid consumption and pain in total knee arthroplasty: Double randomized clinical trial. *European Journal of Pain (United Kingdom)*, 21(8), 1355–1365. <https://doi.org/10.1002/ejp.1034>
7. Ribeiro, H., Sesterhenn, R. B., De Souza, A., De Souza, A. C., Alves, M., Machado, J. C., ... Caumo, W. (2017). Preoperative transcranial direct current stimulation: Exploration of a novel strategy to enhance neuroplasticity before surgery to control postoperative pain. A randomized sham-controlled study. *PLoS ONE*, 12(11), 1–17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0187013>
8. Li, X., Yao, J., Zhang, W., Chen, S., & Peng, W. (2021). Effects of transcranial direct current stimulation on experimental pain perception: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Neurophysiology*, 132(9), 2163–2175. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.05.020>
9. Garcia-Larrea, L. G., Peyron, R., Mertens, P., Grégoire, M. C., Lavenne, F., Bonnefoi, F., ... Sindou, M. (1997). Positron emission tomography during motor cortex stimulation for pain control. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, 68(1–4), 141–148. <https://doi.org/10.1159/000099915>
10. Garcia-Larrea, L., Peyron, R., Mertens, P., Gregoire, C. M., Lavenne, F., Le Bars, D., ... Laurent, B. (1999). Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET scan and electrophysiological study. *Pain*, 83(2), 259–273. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(99\)00114-1](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(99)00114-1)
11. Peyron, R., Garcia-Larrea, L., Deiber, M. P., Cinotti, L., Convers, P., Sindou, M., ... Laurent, B. (1995). Electrical stimulation of precentral cortical area in the treatment of central pain: Electrophysiological and PET study. *Pain*, 62(3), 275–286. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(94\)00211-V](https://doi.org/10.1016/0304-3959(94)00211-V)

12. Lorenz, J., Minoshima, S., & Casey, K. L. (2003). Keeping pain out of mind: The role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain*, 126(5), 1079–1091. <https://doi.org/10.1093/brain/awg102>
13. Seminowicz, D. A., & Moayedi, M. (2017). The dorsolateral prefrontal cortex in acute and chronic pain. *The Journal of Pain*, 18(9), 1027–1035. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2017.03.008>
14. Boggio, P. S., Zaghi, S., & Fregni, F. (2009). Modulation of emotions associated with images of human pain using anodal transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychologia*, 47(1), 212–217. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2008.07.022>
15. Borckardt, J. J., Glaser, J. A., Carver, K. C., Reeves, S. T., George, M. S., Fredrich, S., & Hohenberger, J. (2013). Transcranial direct current stimulation (tDCS) in the management of acute post-spine surgery pain: A prospective randomized controlled trial. *The Spine Journal*, 13(9), S119. <https://doi.org/10.1016/j.spinee.2013.07.312>
16. Dubois, P. E., Osseman, M., De Fays, K., De Bue, P., Gourdin, M., Jamart, J., & Vandermeeren, Y. (2013). Postoperative analgesic effect of transcranial direct current stimulation in lumbar spine surgery: A randomized control trial. *The Clinical Journal of Pain*, 29, 696–701.
17. O'Connell, N. E., Marston, L., Spencer, S., DeSouza, L. H., & Wand, B. M. (2018). Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2018(8), CD008208. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008208.pub5>
18. Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, 57(10), 1899–1901. <https://doi.org/10.1212/WNL.57.10.1899>
19. Castillo-Saavedra, L., Gebodh, N., Bikson, M., Diaz-Cruz, C., Brandao, R., Coutinho, L., ... Fregni, F. (2016). Clinically effective treatment of fibromyalgia pain with high-definition transcranial direct current stimulation: Phase II open-label dose optimization. *Journal of Pain*, 17(1), 14–26. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.09.009>
20. Stamenkovic, D. M., Mladenovic, K., Rancic, N., Cvijanovic, V., Maric, N., Neskovic, V., ... Ilic, T. V. (2020). Effect of transcranial direct current stimulation combined with patient-controlled intravenous morphine analgesia on analgesic use and post-thoracotomy pain. A prospective, randomized, double-blind, sham-controlled, proof-of-concept clinical trial. *Frontiers in Pharmacology*, 11(February), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.00125>
21. Fregni, F., Gimenes, R., Valle, A. C., Ferreira, M. J. L., Rocha, R. R., Natalle, L., ... Boggio, P. S. (2006). A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism*, 54(12), 3988–3998. <https://doi.org/10.1002/art.22195>
22. Kulandaivelan, S., Joshi, S., Chaturvedi, R., & Malik, M. (2018). Effect of transcranial direct current stimulation (TDCS) on pain in fibromyalgia-systematic review based on Prisma guidelines. *Journal of Physiology*, 3(2), 858–862.
23. Lefaucheur, J. P., Antal, A., Ahdab, R., Ciampi de Andrade, D., Fregni, F., Khedr, E. M., ... Paulus, W. (2008). The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS) to relieve pain. *Brain Stimulation*, 1(4), 337–344. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.07.003>
24. Lloyd, D. M., Wittkopf, P. G., Arendsen, L. J., & Jones, A. K. P. (2020). Is transcranial direct current stimulation (tDCS) effective for the treatment of pain in fibromyalgia? A systematic review and meta-analysis. *Journal of Pain*, 21(11–12), 1085–1100. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2020.01.003>
25. Pinto, C. B., Teixeira Costa, B., Duarte, D., & Fregni, F. (2018). Transcranial direct current stimulation as a therapeutic tool for chronic pain. *The Journal of ECT*, 34(3), e36–e50. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000518>
26. Fregni, F., El-Hagrassy, M. M., Pacheco-Barrios, K., Carvalho, S., Leite, J., Simis, M., ... Brunoni, A. R. (2021). Evidence-based guidelines and secondary meta-analysis for the use of transcranial direct current stimulation in neurological and psychiatric disorders. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 24(4), 256–313. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyaa051>
27. Homan, R. W., Herman, J., & Purdy, P. (1987). Cerebral location of international 10–20 system electrode placement. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 66(4), 376–382. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(87\)90206-9](https://doi.org/10.1016/0013-4694(87)90206-9)
28. Herwig, U., Satrapi, P., & Schönfeldt-Lecuona, C. (2003). Using the International 10-20 EEG system for positioning of transcranial magnetic stimulation. *Brain Topography*, 16(2), 95–99. <https://doi.org/10.1023/B:BRAT.0000006333.93597.9d>
29. Fregni, F., Boggio, P. S., Lima, M. C., Ferreira, M. J. L., Wagner, T., Rigonatti, S. P., ... Pascual-Leone, A. (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), 197–209. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.02.023>
30. Khedr, E. M., El Gamal, N. F., El-Fetoh, N. A., Khalifa, H., Ahmed, E. M., Ali, A. M., ... Karim, A. A. (2014). A double-blind randomized clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, 1–12. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00275>
31. Khedr, E. M., Elfetoh, N. A., Ali, A. M., & Noamany, M. (2014). Anodal transcranial direct current stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex improves anorexia nervosa: A pilot study. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 32(6), 789–797. <https://doi.org/10.3233/RNN-140392>
32. DaSilva, A. F., Volz, M. S., Bikson, M., & Fregni, F. (2011). Electrode positioning and montage in transcranial direct current stimulation. *Journal of Visualized Experiments*, 51, 1–11. <https://doi.org/10.3791/2744>
33. De Icco, R., Putorti, A., De Paoli, I., Ferrara, E., Cremascoli, R., Terzaghi, M., ... Tassorelli, C. (2021). Anodal transcranial direct current stimulation in chronic migraine and medication overuse headache: A pilot double-blind randomized sham-controlled trial. *Clinical Neurophysiology*, 132(1), 126–136. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.10.014>
34. Pacheco-Barrios, K., Cardenas-Rojas, A., Thibaut, A., Costa, B., Ferreira, I., Caumo, W., & Fregni, F. (2020). Methods and strategies of tDCS for the treatment of pain: current status and future directions. *Expert Review of Medical Devices*, 17, 879–898. <https://doi.org/10.1080/17434440.2020.1816168>
35. Borckardt, J. J., Romagnuolo, J., Reeves, S. T., Madan, A., Frohman, H., Beam, W., & George, M. S. (2011). Feasibility, safety, and effectiveness of transcranial direct current stimulation for decreasing post-ERCP pain: A randomized, sham-controlled, pilot study. *Gastrointestinal Endoscopy*, 73(6), 1158–1164. <https://doi.org/10.1016/j.gie.2011.01.050>

36. Khedr, E. M., Omran, E. A. H., Ismail, N. M., El-Hammady, D. H., Goma, S. H., Kotb, H., ... Ahmed, G. A. (2017). Effects of transcranial direct current stimulation on pain, mood and serum endorphin level in the treatment of fibromyalgia: A double blinded, randomized clinical trial. *Brain Stimulation*, 10(5), 893-901. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.06.006>
37. DosSantos, M. F., Love, T. M., Martikainen, I. K., Nascimento, T. D., Fregni, F., Cumiford, C., ... DaSilva, A. F. M. (2012). Immediate effects of tDCS on the μ -opioid system of a chronic pain patient. *Frontiers in Psychiatry*, 3, 1-6. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2012.00093>
38. Boggio, P. S., Zaghi, S., Lopes, M., & Fregni, F. (2008). Modulatory effects of anodal transcranial direct current stimulation on perception and pain thresholds in healthy volunteers. *European Journal of Neurology*, 15(10), 1124-1130. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02270.x>
39. Mylius, V., Jung, M., Menzler, K., Haag, A., Khader, P. H., Oertel, W. H., ... Lefaucheur, J. P. (2012). Effects of transcranial direct current stimulation on pain perception and working memory. *European Journal of Pain*, 16(7), 974-982. <https://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2011.00105.x>
40. Accornero, N., Li Voti, P., La Riccia, M., & Gregori, B. (2007). Visual evoked potentials modulation during direct current cortical polarization. *Experimental Brain Research*, 178(2), 261-266. <https://doi.org/10.1007/s00221-006-0733-y>
41. Vandermeeren, Y., Jamart, J., & Ossemann, M. (2010). Effect of tDCS with an extracephalic reference electrode on cardio-respiratory and autonomic functions. *BMC Neuroscience*, 11, 2014. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-11-38>
42. Marret, E., Kurdi, O., Zufferey, P., & Bonnet, F. (2005). Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on patient-controlled analgesia morphine side effects: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*, 102(6), 1249-1260. <https://doi.org/10.1097/00000542-200506000-00027>
43. Kold, S., & Graven-Nielsen, T. (2021). Effect of anodal high-definition transcranial direct current stimulation on the pain sensitivity in a healthy population: a double-blind, sham-controlled study. *Pain*, 162(6), 1659-1668. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002187>