

INVESTIGACIÓN
2010



**EFICACIA DE LA ESTIMULACIÓN DIRECTA
TRANSCRANEAL EN EL TRATAMIENTO
DE LA APATÍA SECUNDARIA A LESIONES
CEREBRALES DE ORIGEN TRAUMÁTICO**

FUNDACIÓN MAPFRE

www.fundacionmapfre.org

Investigador Principal

Teresa Roig Rovira

Dra. en Psicología. Jefa de Rehabilitación Neuro-psicosocial
Instituto de de Neurorehabilitación Guttman. Badalona. Barcelona

Equipo Investigador

Alberto García Molina

Ldo. en Psicología. Neuropsicólogo
Instituto de de Neurorehabilitación Guttman. Badalona. Barcelona

Álvaro Pascual-Leone García

Dr. en Medicina. Director
Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard University. U.S.A.

Beatriz Castaño Monsalve

Lda. en Medicina especialista en Psiquiatría. Médico Adjunto
Instituto de de Neurorehabilitación Guttman. Badalona. Barcelona

Dolors Soler Fernández

Ldo. En Psicología. Psicóloga Clínica
Instituto de de Neurorehabilitación Guttman. Badalona. Barcelona

José María Tormos Muñoz

Dr. en Medicina. Coordinador de Investigación
Instituto de de Neurorehabilitación Guttman. Badalona. Barcelona

Montserrat Bernabeu Guitart

Lda. en Medicina. Jefa de la Unidad Daño Cerebral
Instituto de de Neurorehabilitación Guttman. Badalona. Barcelona

Shirley Fecteau

Dr. en Medicina. Profesor Asistente
Laval University, Quebec. Canadá

Verónica Robles Saucedo

Lda. en Medicina especialista en Psiquiatría. Becaria
Instituto de de Neurorehabilitación Guttman. Badalona. Barcelona

Índice

	Página
1. INTRODUCCIÓN	4
1.1. Intervenciones en apatía	4
2. MATERIAL Y MÉTODO	6
2.1. Pacientes	6
2.2. Diseño experimental	6
2.3. Evaluación clínica	6
2.4. Evaluación de la apatía	6
2.5. Evaluación de las funciones cognitivas	7
2.6. Efectos secundarios	7
2.7. Estimulación con corriente directa transcraneal (tDCS)	8
2.8. Análisis estadístico	8
3. RESULTADOS	8
3.1. Apatía	8
3.2. Discusión	10
4. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	12

1. INTRODUCCIÓN

La apatía se define como una disminución en la motivación relacionada con el afecto, la conducta y la cognición (Marin, 1996). Esta disminución no se debe a alteración intelectual, disminución del nivel de conciencia o afectación emocional (Marin, 1991). Una definición más reciente incluye los siguientes criterios: 1) falta de motivación en relación al nivel de funcionalidad previo del paciente o según los estándares para su edad y cultura. 2) la presencia de por lo menos uno de los siguientes síntomas: disminución de los objetivos dirigidos en las áreas de conducta, cognición y emoción (afecto plano, falta de respuesta emocional), 3) los síntomas causan alteración clínicamente significativa o en el funcionamiento social y ocupacional, 4) los síntomas no se deben a la disminución del nivel de conciencia o al efecto fisiológico directo de sustancias o medicamentos (Starkstein y col., 2001).

La apatía es un síndrome que se presenta en diversos trastornos tanto neurológicos como psiquiátricos. Es un fenómeno relativamente común secundario a daño neurológico. En pacientes con traumatismo craneoencefálico se ha descrito una prevalencia entre 46% y 71%, en pacientes post ictus entre 22.5% a 56.7%, y una frecuencia de 78.6% en pacientes con lesión cerebral postanóxica, según un estudio realizado por Reekum, Stuss y Ostrander en el cual analizaron y resumieron todos los datos derivados de investigaciones sistemáticas (Van Reekum y col., 2005). En pacientes con ictus se estima una frecuencia entre el 20 y 25% (Jorge y col., 2010, Starkstein y col.1993).

La apatía tiene un efecto negativo en el tratamiento de los pacientes que la padecen ya que afecta la rehabilitación global (Gary y col., 1994), el desempeño laboral (Crepeau y col., 1993), la autonomía social (Mazaux y col. 1997), así como el funcionamiento familiar (Marsh y col., 1998).

El estudio de lesiones en regiones cerebrales específicas ha contribuido a establecer correlatos neuroanatómicos y profundizar en el estudio de los trastornos de la motivación y los circuitos subyacentes. Los primeros estudios fueron hechos en 1981 por Laplane (Laplane y col., 1984), quienes describieron dos pacientes que habían sufrido lesiones en los ganglios basales y presentaban lo que ellos denominaron pérdida del sistema de "autoactivación" que afectaba la vida psíquica, intelectual y afectiva; manifestada por inactividad e inercia. Investigaciones posteriores destacaban el componente de expresión afectiva con un marcado grado de indiferencia emocional.

De acuerdo con los modelos actuales, la motivación con sus aspectos motores, cognitivos y afectivos está mediada por conexiones entre estructuras del sistema límbico y la corteza frontal (Cummings, 1993). Se acepta que los circuitos cortico-subcorticales están organizados en unos cinco bucles (loops) que funcionan en paralelo. Un sitio de gran importancia anatómica es la amígdala; ya que allí se establecen conexiones hacia el globo pálido y la corteza del estriado. En este último funcionan los centros regula-

dores de tres de los principales circuitos fronto-estriatales. Se ha observado que la lesión de uno de los circuitos puede afectar por separado los diversos componentes de la motivación (Bogousslavsky y Cummings, 2000).

La apatía se presenta con frecuencia en el llamado síndrome del lóbulo frontal; consecuencia de la afectación de la corteza dorso lateral frontal y/o sus conexiones con estructuras límbicas (Blumer y Benson, 1975). Estos pacientes muestran pérdida de la iniciativa, alteración en la ejecución de actividades; ausencia de preocupación por estas alteraciones y cambios afectivos en forma de superficialidad e impulsividad. La apatía también aparece en lesiones hipóxicas subcorticales, en lesiones del hemisferio derecho (Gianotti, 1972 y Anderson y col., 1999) y en enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer o el Parkinson. El manual de trastornos psiquiátricos, DSM-IV; hace mención de la apatía como un subtipo del cambio orgánico de la personalidad; sin embargo, no se dan pautas para establecer el diagnóstico.

Para hacer la evaluación y diagnóstico de la apatía, se requiere una historia psicosocial detallada que identifique los hábitos, rasgos del sujeto, relaciones interpersonales; incluyendo la información aportada por familiares con el fin de determinar el inicio de presentación de los síntomas, así como indicios de afectación cognitiva, psíquica, sensorial o motora. El clínico debe realizar una exploración del contenido del pensamiento, la conducta observable y el grado de conciencia de enfermedad.

Se debe tener en cuenta que en la depresión pueden aparecer síntomas de apatía; aspecto que ha sido objetivado por diversos estudios en pacientes con traumatismos craneales, accidentes vasculares, Alzheimer y depresión mayor; encontrándose que son dimensiones relacionadas pero que se pueden discriminar (Kreutzer y col, 2001 y Marin y Firinciogullaari, 1993). La apatía y la depresión en los pacientes con lesiones cerebrales presentan superposición de síntomas; aunque también pueden presentarse como fenómenos aislados (Andersson y col., 1990).

Los pacientes con apatía son difíciles de tratar debido a la anosognosia. Es frecuente que fallen en el cumplimiento de las visitas, la toma de medicación y el seguimiento de pautas; siendo sus familiares quienes se preocupan por observar un comportamiento indiferente que en muchas ocasiones interpretan como depresión.

1.1. Intervenciones en apatía

Las intervenciones de la apatía se pueden dividir en farmacológicas y no farmacológicas. Las intervenciones farmacológicas incluyen agonistas catecolaminérgicos, agonistas dopaminérgicos, inhibidores de la acetilcolinesterasa y antipsicóticos atípicos (Roth y col, 2007). Según la revisión sistemática realizada por Lane-Brown y Tate (2009), existen pocos estudios sistemáticos acerca de las intervenciones no farmacológicas de la apatía en pacientes con traumatismo craneoencefálico, demencia, ictus o encefalitis. Dentro de las intervenciones se incluye la actividad física, el tratamiento cognitivo y de comunicación, la

musicoterapia, la estimulación multisensorial, así como la estimulación eléctrica transcraneal. La mayoría de estos estudios valoran los resultados de las intervenciones en pacientes con demencia centrándose en el aspecto cognitivo y se describe una mejoría de la apatía con los diferentes tratamientos, pero concluyen que dadas las limitaciones metodológicas de estos estudios los resultados se deben interpretar con cautela (Lane-Brown y Tate, 2009).

La estimulación con corriente continua transcraneal (tDCS) es una técnica no invasiva, de bajo costo y fácil de usar que puede ser aplicada para modificar la excitabilidad cerebral. Se han descrito efectos significativos de dicha estimulación a nivel motor, somatosensorial, atencional, vestibular y en la función cognitivo / emocional así como en otros desordenes neurológicos y psiquiátricos (UTZ y col, 2010). La tDCS se basa en la aplicación de una corriente continua de baja amplitud que fluye entre dos electrodos localizados sobre el cuero cabelludo, que penetra en el cráneo hasta acceder al cerebro. Aunque hay pérdida de corriente eléctrica, ésta es suficiente para conseguir modificar el potencial de membrana neuronal, como se muestra en dos estudios recientes (Miranda y col. 2006; Wagner y col. 2007) y por lo tanto influir en el nivel de excitabilidad cortical, y así modular la descarga neuronal espontánea. La naturaleza de los cambios de excitabilidad cortical dependerá de la orientación de los electrodos. Recientes estudios en humanos, muestran que la estimulación de M1 con tDCS produce cambios en la excitabilidad del corteza motora de acuerdo con la polaridad de la estimulación: mientras la estimulación anodal incrementa la excitabilidad cortical, la estimulación catódica la reduce (Nitsche y col, 2003b; Nitsche y Paulus 2000; Nitsche y Paulus, 2001).

Cuando la tDCS se aplica durante un tiempo suficiente, tiene un efecto significativo en la activación cortical que se extiende más allá del período de estimulación (Nitsche y Paulus 2001). En comparación con la estimulación magnética transcraneal (otra técnica de estimulación cerebral no invasiva), los efectos de tDCS parecen durar más tiempo: 10 minutos de estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) pueden modular la excitabilidad cortical por lo menos durante 10 minutos (Romero y col. 2002), mientras que la aplicación de tDCS durante 13 minutos puede afectar la excitabilidad cortical durante un período de hasta 2 horas (Nitsche y Paulus, 2001). La tDCS se considera una intervención neuromoduladora. Este tipo de estimulación no induce potenciales de acción neuronales ya que el campo eléctrico estático (corriente directa) no produce la rápida despolarización requerida para producir potenciales de acción de membrana. El tejido expuesto se polariza y la tDCS modifica la excitabilidad neuronal espontánea y la despolarización o hiperpolarización del potencial de membrana en reposo (Purpura y col., 1965). Los efectos prolongados de la tDCS a nivel sensorial, motor y cognitivo se han atribuido a una modificación bidireccional persistente de las conexiones post-sinápticas similares a los efectos de la potenciación a

largo plazo (LTP) y la depresión a largo plazo (LTD) (Islam y col., 1995; Nitsche y col., 2000).

Estudios farmacológicos indican que los medicamentos bloqueadores de los canales dependientes de voltaje como la carbamazepina o la flunarizina disminuyen o eliminan los efectos durante la aplicación de tDCS así como los efectos posteriores de la estimulación anodal (Liebetanz y col., 2002). Por el contrario existen estudios que muestran como los medicamentos antagonistas del receptor N-metil-D aspartato (NMDA) suprimen tanto los efectos de la tDCS anodal como catódica, lo que sugiere la participación de los receptores NMDA en la neuroplasticidad inducida en la estimulación por corriente directa (Nitsche y col., 2004).

La tDCS ofrece varias ventajas en comparación con otras técnicas de estimulación cerebral no invasiva (como por ejemplo la estimulación magnética transcraneal): 1) el tamaño del estimulador es pequeño lo que permite su uso portátil 2) los dispositivos de tDCS son económicos y sencillos de aplicar, 3) tiene un efecto modulador más duradero y 4) al ser una técnica neuromoduladora, tiene menos efectos secundarios. Se dispone de datos que indican que la tDCS es una técnica segura, no dolorosa y bien tolerada por los pacientes (Nitsche y Paulus, 2000 y Fregni y col., 2006). Lo que convierte a esta técnica en una herramienta de tratamiento ideal en la práctica clínica como en el caso de la neurorehabilitación.

No tenemos constancia en la actualidad de la existencia de algún estudio que haya empleado la técnica de estimulación no invasiva tDCS en el abordaje de la apatía en pacientes con lesión cerebral. Existe un estudio aleatorio, doble ciego controlado con placebo realizado por Smith y colaboradores en el que utilizaron la estimulación eléctrica craneal (CES) con corriente alterna en el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo en pacientes con lesión cerebral. En seres humanos, el mecanismo de acción de la CES no se conoce exactamente, sin embargo, se ha demostrado que "normaliza" la homeostasis de neurotransmisores (Pozos et al., 1973) estimulando el eje hipotálamo-hipofisario mediante el aumento de la producción de IGF-1, e incrementa las beta-endorfinas en pacientes con dolor de espalda (Gabis et al., 2003). En el estudio de Smith incluyeron 21 pacientes los cuales fueron distribuidos de manera aleatoria en 3 grupos, un grupo control con tratamiento cognitivo convencional, otro grupo con CES y un grupo placebo. Como instrumento de evaluación utilizaron el cuestionario Profile of Mood Status que valora síntomas como fatiga / inercia, tensión, ansiedad, depresión o tristeza, ira / hostilidad y confusión / desconcierto. Ellos encontraron mejoría en el aspecto de la inercia, componente conductual de la apatía, en el grupo que recibió tratamiento con CES, sin objetivar cambios en el grupo control y en el grupo placebo. No se observaron efectos secundarios derivados de la aplicación de la técnica. Unas de las desventajas de este estudio es que no se realizaron mediciones comparativas entre los tres grupos (Smith y col., 1994).

En estudios más recientes se ha descrito la aplicación de una sesión de tDCS anodal en la corteza dorso-lateral prefrontal (DLPF) del lado izquierdo mejora el rendimiento en la memoria de trabajo y atención en sujetos sanos (Fregni et al., 2005), y en pacientes con enfermedad de Parkinson (Boggio y col., 2006). Localizando los electrodos en esa misma región y siguiendo parámetros de estimulación similares Kang y col. (Kang y col., 2009) demostraron mejoras en la atención en pacientes con ictus. Este autor observó diferencias significativas en la precisión y velocidad de la atención posterior a una sesión de tDCS anodal (20 minutos con 2mA de intensidad) en comparación a los sujetos que recibieron estimulación placebo.

Existen otros estudios que demuestran que la modulación de la corteza prefrontal con tDCS anodal se asocia con mejoras significativas en la depresión (Fregni y col., 2006; Boggio y col., 2007).

Estos resultados muestran que la tDCS anodal aplicada en corteza DLPF izquierdo tiene un efecto positivo en la modulación de funciones cognitivas y emocionales, algunas asociadas a la apatía, en pacientes con daño cerebral. Sin embargo, solo se dispone de datos preliminares que muestran un efecto positivo tanto de la neurorehabilitación cognitiva y la aplicación de tDCS de forma aislada en el abordaje de las funciones cognitivas asociadas con el síndrome de apatía.

Nuestra hipótesis de trabajo es que una combinación de ambas estrategias podría tener un efecto sinérgico/facilitador en el manejo de este síndrome. Para ello nos propondremos los siguientes objetivos: 1) Determinar la eficacia de la estimulación no invasiva tDCS en el tratamiento de la apatía secundaria a lesiones cerebrales de origen traumático y vascular que siguen tratamiento de rehabilitación cognitiva, 2) estudiar que localización de los electrodos es más efectiva en la tDCS activa (anodal DLPF izquierdo versus anodal DLPF derecho), y por último 3) evaluaremos la seguridad de la aplicación de la tDCS en pacientes con lesiones cerebrales traumáticas y vasculares.

2. MATERIAL Y MÉTODO

2.1. Pacientes

Se incluyeron en el estudio 12 sujetos entre 29 y 61 años de edad con diagnóstico de daño cerebral adquirido, evaluado en el Hospital de Neurorehabilitación Institut Guttmann entre Febrero y Diciembre del 2011 (ver diagrama de flujo). Los criterios de inclusión fueron: 1) apatía leve a severa según la escala de apatía LARS y el AI, 2) ser mayores de 18 años de edad, 3) capacidad para comprender las características del estudio y responder a las diferentes escalas y/o contar con un cuidador o informante. En todos los pacientes se mantuvo su régimen de medicación sin cam-

bios desde 4 semanas antes de iniciar y durante todo el tratamiento con tDCS y rehabilitación cognitiva.

En todos ellos se descartó la presencia de depresión mediante la Escala HADS y Zung y Conde.

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Docencia y Ética del Instituto Guttmann y todos los pacientes firmaron el consentimiento informado elaborado para el estudio.

2.2. Diseño experimental

Se trata de un estudio aleatorizado, doble ciego con grupo control y los pacientes fueron aleatorizados en tres grupos de tratamiento: estimulación anodal no invasiva tDCS aplicada en área DLPF derecha, tDCS anodal aplicada en área DLPF izquierda y tDCS anodal placebo aplicada en área DLPF izquierda/derecha. Para aleatorizar a los pacientes empleamos una lista generada informáticamente con la estrategia de aleatorización. Para evaluar si los pacientes fueron ciegos a las condiciones de tratamiento, al final del estudio se les preguntaba a que grupo de tratamiento creían haber sido asignados.

Cada paciente recibió 15 sesiones de tratamiento, de 30 minutos cada una, durante un periodo de tres semanas (de lunes a viernes). Estas sesiones se realizaban durante la sesión de rehabilitación cognitiva diaria de una hora de duración, en la cual realizaba ejercicios de atención, memoria y funciones ejecutivas en función del perfil de afectación neuropsicológico hallado mediante la exploración (Gráfico 1).

Al inicio de la sesión un investigador del equipo, ciego a las condiciones experimentales emplazaba los electrodos en la localización indicada en la ficha elaborada para cada paciente. En esta ficha constaba el emplazamiento del electrodo anodal y un código numérico que servía para iniciar la sesión de estimulación.

El aparato de estimulación disponía de unos códigos que activaban la estimulación en modo "activo" o modo "placebo". La información de estos códigos numéricos sola estaba en disposición del investigador conocedor de la aleatorización de los pacientes. Todas las sesiones se realizaron en la misma sala de trabajo y en el mismo horario.

2.3. Evaluación clínica

Los pacientes fueron evaluados mediante las escalas LARS y AI en tres ocasiones: antes del tratamiento con tDCS (línea base), inmediatamente al finalizar el tratamiento y 2 semanas después de la última sesión de tratamiento. Así mismo también se administró el protocolo de exploración neuropsicológica en la 1era y última evaluación. El mismo investigador que era ciego a las condiciones de tratamiento, realizó todas las evaluaciones clínicas.

2.4. Evaluación de la Apatía

La apatía fue evaluada mediante la escala de apatía Lille (LARS: The Lille apathy rating scale) y el Inventario de Apatía (AI).

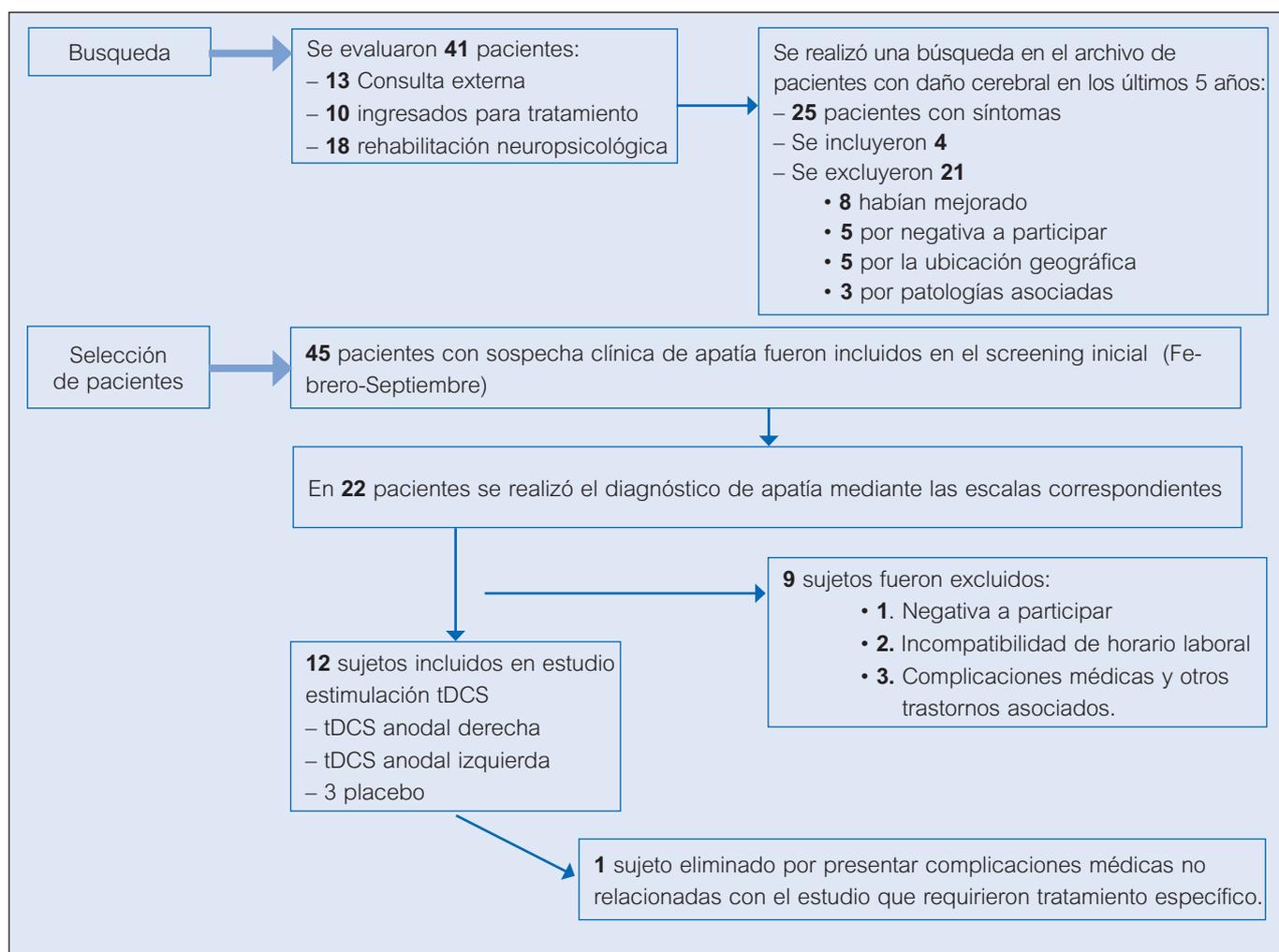


Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes mostrando el número de pacientes enrolados en el proyecto en las diferentes etapas del estudio e inclusión.

La escala LARS está basada en los conceptos principales propuestos por Marin y col. en la escala de evaluación de apatía (AES) (Marin y col., 1991). Consta de 33 ítems divididos en 9 dominios. Basada solo en la información del paciente, se valoran 4 factores principales que pueden representar las distintas dimensiones de la apatía: La curiosidad intelectual, autoconciencia, emoción e iniciativa. Tiene una sensibilidad de 0.89 y una especificidad de 0.92. El sistema de 4 grados de severidad brinda información útil que permite precisar la evolución y la respuesta a los diferentes tratamientos. Además de estar validada al castellano. El rango de puntuación va desde -36 hasta +36. Considerando la puntuación de -36 a -22 como no apático, -21 a -17 apatía leve, -16 a -10 apatía moderada y -9 a +36 apatía severa (Sockeel y col., 2006).

El Inventario de Apatía (AI: Apathy Inventory) se deriva del Inventario Neuropsiquiátrico (NPI) y evalúa las 3 dimensiones de la apatía en el aspecto emocional, cognitivo y de conducta. Consta de 3 preguntas aplicadas tanto al paciente como al cuidador más cercano además de la evaluación realizada por el clínico. Es un instrumento para valorar la apatía en pacientes con y sin demencia (Robert y col., 2002).

Debido a que la apatía y la depresión en los pacientes con lesiones cerebrales presentan superposición de

síntomas, en todos los sujetos se descartó la presencia de depresión mediante la escala HADS (Zigmond y Snaith, 1983).

2.5. Evaluación de las Funciones Cognitivas

Se administró una Batería Neuropsicológica para evaluar distintas funciones cognitivas: orientación; atención, velocidad de procesamiento de la información; función visoperceptiva y práctica; memoria y funciones ejecutivas. Esta Batería constaba de las siguientes pruebas: subtests del Test Barcelona (Peña Casanova, 1991); subtests de la Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos: WAIS-III (Wechsler, 2001); Continuous Performance Test (CPT) (Conners, 1995); Test de Stroop (Golden, 1978); Trail Making Test A y B (TMT) (Reitan, 1955); Test de Aprendizaje Auditivo-Verbal de Rey (RAVLT) (Rey, 1964); Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (Heaton 1981); Test de Fluencia Verbal (PMR) (Artiola y col., 1999).

2.6. Efectos secundarios

Se evaluaron empleando un breve cuestionario de posibles efectos secundarios (dolor de cabeza, mareos, picor

en el cuero cabelludo, y somnolencia) administrado después de cada sesión.

2.7. Estimulación con corriente directa transcraneal (tDCS)

La corriente directa fue dispensada por un estimulador (NeuroConn® Alemania) y se aplicó a través de un par de electrodos recubiertos por esponjas empapadas de suero fisiológico. La intensidad de la estimulación fue de 2mA durante 15 sesiones consecutivas de 30 minutos cada una durante las cuales el paciente realizó tratamiento de rehabilitación cognitiva trabajando aspectos de atención, memoria y funciones ejecutivas. Los sujetos fueron asignados de manera aleatoria en 3 grupos: grupo de estimulación activa anodal no invasiva en corteza DLPF izquierda y catódica derecha, grupo de estimulación activa anodal no invasiva en corteza DLPF derecha y catódica izquierda y grupo placebo.

En la estimulación con tDCS tanto real como placebo, el ánodo se localizó sobre F3 o F4 (según el sistema de electroencefalograma 10/20) y el cátodo sobre F4 o F3 respectivamente. La corriente directa se administrará utilizando un estimulador de corriente constante (NeuroConn, Germany) y se aplicará a través de un par de electrodos (tamaño 35 cm²) (Nitsche *et al.*, 2000; Hummel y col., 2005) recubiertos de unas esponjas empapadas en suero fisiológico.

Para realizar la estimulación placebo utilizamos el paradigma empleado en una investigación anterior (Soler y col., 2010). En la estimulación con tDCS placebo los electrodos tuvieron la misma localización que en la estimulación activa. Se realizó una activación inicial de 30 segundos que disminuyó progresivamente hasta desaparecer. Este es un método que ha demostrado ser fiable para emplearlo como condición placebo en la estimulación no invasiva (Gandiga y col., 2006).

2.8. Análisis estadístico

Las variables categóricas se describirán por frecuencia. Las variables continuas se describirán por la media y desviación estándar, media (SD), o mediana y rango intercuartil, mediana (IQR), para explorar mejor su asimetría cuando sea necesario. b) Comparación entre grupos: las comparaciones entre los 3 grupos se evaluarán en función de todas las covariables utilizando pruebas de F-Fisher o las pruebas de Chi-Square para variables categóricas, y la t de Student o pruebas no paramétricas de Mann-Whitney. c) Comparación antes y después del tratamiento: Dentro de cada una de las condiciones, compararemos la población que responde a la que no responde a través de una prueba t-Student, para las covariables continuas distribuidas normalmente o una prueba Wilcoxon-t-test para las variables no distribuidas.

3. RESULTADOS

Un total de 12 sujetos fueron distribuidos de manera aleatoria en los tres grupos de estudio (placebo, estimulación anodal tDCS derecha en DLPF, tDCS anodal izquierda en DLPF).

Describimos los datos demográficos y clínicos en la tabla 1. La media de edad del total de pacientes era de 48 años (desviación estándar SD=13,15; rango 29-70). Cuando se analizó los tipos de medicación, no hallamos diferencias en la distribución de los tratamientos farmacológicos en los tres grupos experimentales.

Dado el pequeño tamaño de las muestras reclutadas durante el estudio, se decidió hacer un primer análisis de los datos, agrupando los pacientes que habían recibido estimulación activa en hemisferio derecho e izquierdo, en un solo grupo (grupo de estimulación activa).

3.1. Apatía

Al analizar las dos escalas de apatía, escala LARS y escala IA, las puntuaciones obtenidas en la línea base en los dos grupos (grupo placebo y grupo de estimulación activa) no hallamos diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.178$).

La variable principal que evalúa el grado de cambio en el síntoma de apatía en la escala LARS y en el Inventario de apatía (IA) no revela diferencias significativas entre el grupo placebo y grupo que recibe tratamiento activo, en ninguno de los puntos de evaluación ($p > 0.118$).

Analizando los cambios dentro de cada grupo de tratamiento, en el grupo que recibió la estimulación activa si se observó una reducción estadísticamente significativa en el nivel de apatía en la escala LARS tanto en el último día de tratamiento ($p = 0.017$) como en el seguimiento posterior ($p = 0.027$) en comparación a los valores de línea base. En concreto, en este grupo, se ha observado en el dominio 3 de dicha escala, una reducción significativa en las puntuaciones obtenidas en el último seguimiento ($p = 0.042$) en relación a los datos de línea base, aunque no se observó cambios significativos en las puntuaciones de dicha dimensión tras el último día de tratamiento ($p = 0.16$). También en el dominio 4 de la escala LARS, en el grupo de estimulación activa se observaron cambios significativos tras el último día de tratamiento ($p = 0.041$) en comparación con la línea base pero este efecto no se mantuvo en el seguimiento posterior ($p = 0.68$) en comparación a las puntuaciones obtenidas en la línea base. En este mismo grupo de estimulación activa, no se observaron cambios significativos en el inventario de apatía (IA) en ninguno de los puntos de evaluación ($p > 0.18$) en relación a los valores de la línea base. En el grupo placebo, no se han observado cambios significativos en ninguno de los puntos de evaluación ($p > 0.1$) en relación a las puntuaciones obtenidas en línea base.

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de los pacientes y tratamiento farmacológico.

Paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico	Duración de la enfermedad (meses)	Medicación habitual	LARS Basal	LARS post tratamiento	LARS 14 días post tratamiento
01	39	M	TCE	70	Valproato/Quetiapina/Trazodona	-1	-3	-3
02	29	F	Ictus	2	Ninguna	-16	-22	-25
03	29	M	TCE	38	Ninguna	-6	-7	-9
04	36	M	TCE	98	Valproato	13	-1	-10
05	61	M	TCE	3	Levetiracetam/Lorazepam	-14	Eliminado	Eliminado
06	70	M	TCE	96	Dutasterida/ Alfuzosina/ Sinvastatina	7	-2	-14
07	54	F	Ictus	26	Fluoxetina/Citalopram/ Losartan/ hidroclorotiazida	17	6	8
08	54	M	TCE	43	Quetiapina/Fluoxetina	13	-7	5
09	55	M	TCE	49	Fluoxetina	-4	-8	-4
10	53	F	TCE	92	Bromazepam/Venlafaxina/ Trazodona	-1	-	-2
11	52	M	Ictus	9	Metilfenidato	-1	-13	-12
12	60	M	Ictus	16	Escitalopram	5	6	5
Promedio	48			40				

Tabla 2. Resumen de los principales resultados del estudio para todos los grupos, en los diferentes puntos de evaluación en estas variables.

	Basal	Post tratamiento	14 días post tx
tDCS (grupo estimulación activa)			
LARS	0,33 ± 11,1	-4,13 ± 9,0*	5,6 ± 10,5*
Dominio 1 Productividad diaria	-0,67 ± 1,7	-1,75 ± -1,5	-0,71 ± 1,7
Dominio 2 Aficiones	1,44 ± 1,6	1,38 ± 1,6	0,57 ± 1,5
Dominio 3 Iniciativa	1,33 ± 2,7	0,38 ± 2,8	-0,29 ± 3,3 *
Dominio 4 Búsqueda de novedades	0,89 ± 2,9	-0,38 ± 2,4*	0,0 ± 2,3
Dominio 5 Motivación	0,33 ± 1,4	0,25 ± 2,1	-0,57 ± 2,9
Dominio 6 Respuesta emocional	-1,89 ± 2,3	-2,75 ± 1,4	-2,71 ± 1,2
Dominio 7 Preocupación	-0,22 ± 2,5	-0,88 ± 1,5	-1,14 ± 1,5
Dominio 8 Vida Social	-0,44 ± 2,5	1,0 ± 2,7	-0,71 ± 1,7
Dominio 9 Autoconciencia	-0,67 ± 1,5	-1,13 ± 2,1	-1,86 ± 1,6
IA Clínico	9,44 ± 2,4	9,25 ± 2,5	8,43 ± 2,9
IA Familiar	22,6 ± 12,1	24,6 ± 11,5	21,43 ± 10,7
IA Paciente	19,7 ± 11,2	23,13 ± 11,2	21,14 ± 11,1
tDCS (grupo placebo)			
LARS	2,0 ± 9,8	-9,0 ± 3,4	-5,33 ± 9,0
IA Clínico	8,6 ± 1,1	8,0 ± 1,0	7,6 ± 1,5
IA Familiar	19,6 ± 14,1	15,3 ± 14,9	14,3 ± 13,3
IA Paciente	15,0 ± 5,5	17,3 ± 2,3	15,6 ± 4,5

*P≤ 0,05

Posteriormente realizamos un segundo nivel de análisis, evaluando separadamente los dos grupos de estimulación activa, separando a los pacientes que habían recibido la estimulación anódica en hemisferio izquierdo y en hemisferio derecho. Inicialmente destacar un dato importante: las puntuaciones obtenidas en la línea base en las dos escalas de apatía, en estos dos grupo, mostraban diferencias estadísticamente significativas tanto en la escala LARS basal general ($p=0.048$), en el Dominio 4 basal ($p=0.024$) y dominio 7 basal ($p=0.024$) así como en la puntuación basal en el inventario de Apatía administrado a la familia ($p=0.048$).

Al comparar ambos grupos, no hallamos diferencias significativas entre estos dos subgrupos de pacientes en ambas escalas de Apatía ni en ningún dominio de la escala LARS al comparar los resultados tras el tratamiento y posterior seguimiento ($p>0.447$).

Dentro de cada grupo específico de estimulación (derecha versus izquierda) si que observamos una reducción estadísticamente significativas en el nivel de apatía evaluado en la escala LARS en el grupo que había recibido estimulación anodal izquierda ($p=0.046$) en el último día de tratamiento en comparación a las puntuaciones en la línea basal. No se mantuvo esta reducción estadísticamente significativa en las puntuaciones en el seguimiento posterior ($p=0.068$). En el grupo que recibió estimulación anodal derecha se observa una tendencia a la reducción de la apatía sin mostrar cambios estadísticamente significativos tanto en el últimos día de tratamiento ($p=0.18$) como en el último seguimiento ($p=0.18$). Dentro de cada uno de estos grupos no se ha observado cambios significativos en el Inventario de Apatía en ninguno de los puntos de evaluación ($p>0.139$) en relación a las puntuaciones obtenidas en línea base.

Todos estos datos están condicionados por las diferencias observadas a nivel basal y por el pequeño tamaño de los grupos.

Exploración neuropsicológica. No se ha observado ningún cambio significativo en relación a estas variables entre los dos grupos de estudio en ningún momento de las evaluaciones ($p>0.225$). Tampoco se ha observado ninguna diferencia significativa al analizar los cambios de estas variables dentro de cada grupo en los diferentes puntos de evaluación ($p>0.059$). Ver tabla 4.

Tolerabilidad y seguridad. Hubo una baja incidencia de eventos adversos, tanto en los grupos de tratamiento como el grupo placebo. Estos efectos adversos fueron todos leves y consistieron en un dolor de cabeza leve (3 sujetos en el grupo activo y uno en el grupo de tratamiento placebo) y ligero escozor bajo los electrodos (2 personas en el grupo de estimulación activa y 1 en el grupo placebo) que desapareció al humedecer nuevamente los electrodos con suero fisiológico. En todos los casos de dolor de cabeza, éste desapareció a las 2-3 horas después de haber finalizado la sesión.

Ninguno de los pacientes describió que esto fuera un efecto secundario muy desagradable que lo motivara a finalizar el tratamiento.

Evaluación del doble ciego. Al final de las sesiones de tratamiento, tanto el investigador ciego a las condiciones de tratamiento como ninguno de los pacientes sabían si se habían sometido a la estimulación transcraneal tDCS real o simulada, incluso cuando se le preguntó expresamente. Las respuestas de los sujetos eran aleatorias y no hubo correlación entre las respuestas y la naturaleza del grupo asignado.

3.2. Discusión

Existen pocos estudios que evalúen la eficacia de la estimulación no invasiva en el tratamiento de la apatía en pacientes con daño cerebral adquirido. Nuestro estudio constituye una primicia en la aplicación de la técnica de estimulación no invasiva por corriente continua en esta población de pacientes.

Los resultados preliminares de nuestro trabajo muestran que la estimulación anodal en DLPF tiene un efecto significativo en la apatía no observándose cambios en el grupo que recibe estimulación placebo. Sin embargo, cabe destacar que estos resultados se ven condicionados y limitados por el pequeño tamaño de nuestra muestra, no pudiendo establecerse comparaciones entre los tres grupos de tratamiento. Ningún paciente refirió efectos secundarios significativos.

La apatía se presenta con frecuencia en el llamado síndrome del lóbulo frontal, consecuencia de la afectación de la corteza dorso lateral frontal y/o sus conexiones con estructuras límbicas (Cummings, 1993; Blumer y Benson, 1975) y también se ha descrito que aparece en lesiones hipóxicas subcorticales, y en lesiones del hemisferio derecho (Gianotti, 1999; Anderson y col., 1999). Se cree que están involucrados algunos circuitos fronto-subcorticales del cerebro organizados de tal manera que funcionan en paralelo en relación a la amígdala, al globo pálido y a la corteza del estriado Bogousslavsky y Cummings, 2000). Stuss y col. proponen que la apatía está compuesta por dominios o subtipos relacionados pero separables dependiendo del área anatómica involucrada o de la respuesta conductual involucrada. Ellos han postulado que los diferentes circuitos fronto-subcorticales pueden estar involucrados en diferentes subtipos de apatía. Si este fuera el caso, podríamos esperar que el daño en diferentes regiones cerebrales se pueda correlacionar con diferentes subtipos de apatía. De igual manera las diferentes lesiones cerebrales pueden resultar en mayor afectación en los diferentes dominios de la apatía (Stuss y col., 2000).

El área DLPF juega un papel importante en la planificación motora, organización y regulación. Desempeña un papel importante en la integración de la información sensorial y de acción. También está involucrado en la memoria de trabajo. Es decir, esta área influye en la conducta en general, tanto en la atención como el arousal y su lesión o disfunción puede producir déficits en el estado de activación y atención.

Por esta razón en nuestro estudio decidimos realizar un diseño de dos grupos experimentales (estimulación activa sobre la corteza DLPF del hemisferio derecho, otro

con estimulación activa sobre la corteza DLPF del hemisferio izquierdo) para poder determinar dianas terapéuticas más efectivas para el tratamiento de este síndrome y profundizar en este campo de conocimiento.

Nuestros datos preliminares parecen indicar que la estimulación activa en este área (indistintamente de la localización hemisférica de los electrodos) mejora la iniciativa y búsqueda de novedades. Mientras que no percibimos ningún cambio en el grupo placebo, por lo que estos datos preliminares parecen indicar que se trata de una buena diana terapéutica.

Nuestros pacientes fueron evaluados mediante las escalas LARS (The Lille apathy rating scale) y el Inventario de Apatía (IA). El Inventario de apatía, una extensión del Inventario neuropsiquiátrico (NPI) propuesto por Robert y col. (Robert y col., 2002) nos permite valorar por separado el aspecto emocional, la falta de iniciativa y la falta de interés. Además de que nos proporciona la opinión del cuidador, la valoración por parte del clínico y del mismo paciente. La escala LARS es un cuestionario estandarizado basada en los principales conceptos propuestos por Marin y col. (Marin y col., 1991) capaz de distinguir entre los diferentes componentes de la apatía así como el grado de severidad de la misma. Es una escala basada en los nuevos conocimientos sobre la fisiopatología subyacente a la clínica de la apatía. Toda la información que se obtiene en esta escala proviene del paciente (Sockel y col., 2006). Debido a esto decidimos utilizar las dos escalas en conjunto para valorar de una manera directa y global al paciente así como obtener el punto de vista del cuidador y del clínico.

El análisis de resultados demuestra una mayor sensibilidad de la escala LARS en comparación con el Inventario de apatía. Esto puede deberse a que con la escala LARS podemos clasificar el grado de severidad de la apatía. Lo que nos proporcionó datos más precisos para evaluar la eficacia del tratamiento activo durante el seguimiento de cada paciente.

Debido a que en estudios previos se encontró una mejoría en el rendimiento cognitivo de los pacientes tratados con tDCS en la memoria de trabajo (Ohn y col., 2008; Florence y col., 2011), atención (Kang y col., 2009), capacidad de planificación (Dockery y col., 2009) y su posible eficacia en la neurorehabilitación cognitiva (Miniussi y col., 2008)¹, realizamos una exploración neuropsicológica detallada en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento y a las 3 semanas de finalizarlo. No encontramos cambios significativos en el rendimiento cognitivo de los pacientes antes y después de la aplicación de la tDCS en medidas test-retest, esto puede deberse a que se utilizaron diferentes parámetros de estimulación (número de sesiones, intensidad de la corriente y posicionamiento de los electrodos) así como variaciones en el tiempo de realización de las tareas determinadas y que algunos de estos estudios fueron realizados en sujetos sanos. Pensamos también que la heterogeneidad en cuanto a la cronicidad del daño cerebral en nuestra muestra, y el tiempo transcurrido en las diferentes evaluaciones, pueda condicionar nuestros resultados.

Otra cuestión se refiere a la seguridad de la tDCS. Aunque la mayoría de los estudios han demostrado que la tDCS es generalmente una técnica segura en voluntarios sanos (Poreisz y col., 2007; Tadini y col.) y en estudios clínicos realizados tanto en sujetos con accidente cerebrovascular (Fregni y col., 2005a.; Hummel y col., 2005, Jo y col. 2009, Ko y col., 2008) como en pacientes con depresión (Fregni y col., 2006, Brunoni y col., 2009), el impacto de varias sesiones consecutivas de estimulación transcranial en DLPF (a una intensidad de 2 mA) sobre la persona aún no se conoce totalmente. Hemos de tener en cuenta que la intensidad y la ubicación del flujo de corriente puede ser diferente en el cerebro de pacientes con daño cerebral y son necesarios más estudios para verificar su seguridad en subgrupos específicos. Como hemos expuesto anteriormente, nuestros resultados no muestran cambios cognitivos significativos en el rendimiento en los 3 grupos de estudio, evaluado mediante la exploración neuropsicológica. Estos resultados están en línea con el estudio realizado por Iyer y col. (2005) sobre la seguridad de la tDCS. En este estudio, los autores probaron la seguridad de tDCS utilizando una batería neuropsicológica y pruebas de función motora (prueba de reacción simple y Pegboard Grooved test). Los autores no encontraron ningún dato significativo de deterioro cognitivo o motor con la aplicación tDCS, al contrario, encontraron una mejora significativa en la fluidez verbal tras la estimulación con tDCS anódico en corteza prefrontal. En el estudio de Fregni (Fregni *et al.*, 2007), tampoco detectaron cambios significativos en el rendimiento cognitivo en sujetos con lesión medular tras estimulación anodal tDCS en área motora.

Los resultados de nuestro estudio, por lo tanto, agregan más información de seguridad sobre la técnica. Al revisar exhaustivamente la literatura, este parámetro de estimulación (15 sesiones de estimulación tDCS de 30 minutos de duración diaria, 5 días consecutivos, tres semanas a una intensidad de 2mA) es la dosis más alta de tDCS aplicada en los ensayos clínicos hasta ahora publicados. Sin embargo, no medimos otros parámetros de seguridad tales como actividad cerebral mediante electroencefalogramas y por lo tanto nuestros datos de seguridad debe ser interpretado como un paso preliminar.

Los estudios realizados hasta ahora con modelos computacionales parecen indicar la seguridad de la tDCS a nivel cerebral, y específicamente en pacientes con daño cerebral (Wagner, Valero-Cabré, y Pascual Leone, 2007). Será necesario, realizar estudios más precisos con modelos específicos de lesión cerebral para predecir los efectos de la tDCS en estos subgrupos de pacientes a fin de aumentar la eficacia y la seguridad de este método.

Teniendo en cuenta las conclusiones de estudios previos sobre esta técnica de estimulación no invasiva en la modulación de funciones cognitivas (Jo y col., 2009, Ko, y col. 2008, Monti y col., 2008 Zaghi, y col. 2010) y emocionales (Fregni y col., 2006; Boggio y col., 2008, Nitsche, Boggio, Fregni, & Pascual-Leone, 2009;), algunas asociadas con la apatía, los datos preliminares obtenidos en nuestra investigación, nos alientan a proseguir el estudio ampliando la muestra de pacientes.

4. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Anderson, S., Krogstad, J.M. and Finset, A. «Apathy and depressed mood in acquired brain damage: relationship to lesion localization and psychophysiological reactivity». *Psychological Medicine*. 1999; 29: 447-456.
- Artiola y Fortuny, L., Hermosillo Romo, D., Heaton, R.K., Pardee III RE. *Manual de Normas y procedimientos de la batería neuropsicológica en Español*. Tucson, Arizona: m Press; 1999.
- Blumer, D. and Benson, D.F. «Personality changes with frontal and temporal lobe lesions». In *Psychiatric Aspects of Neurologic Diseases*. Vol I, ed DF Benson and D Blumer. 1975. pp. 151-170. New York: Grune & Stratton.
- Boggio, P.S., Berman, F., Vergara, A.O., et. al. «Go-no go task performance improvement after anodal transcranial DC stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in major depression». *J Affect Disord* 2007; 101: 91-98.
- Boggio, P.S., Ferrucci, R., Rigonatti, S.P., et. al. «Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease». *J Neurol Sci* 2006; 249:31-38.
- Bogousslavsky, J. and Cummings, J. «Disorders of Motivation». In *Behavior and Mood Disorders in Focal Brain Lesions*. 2000. pp. 261-284. Cambridge University Press.
- Conners, C.K. «Multi-Health Systems Staff». *Conners Continuous Performance Test*, Toronto, Multi-Health Systems, 1995.
- Crepeau, F., Scherzer, P. «Predictors and indicators of work status after traumatic brain injury: a meta-analysis». *Neuropsychol Rehabil*. 1993, 3(1): 5-35.
- Cummings, J.L. «Frontal subcortical circuits and human behavior». *Arch Neurol*. 1993; 50: 873-880
- Dockery, C.A., Hueckel-Weng, R., Birbaumer, N., Plewnia, Ch. «Enhancement of Planning Ability by Transcranial Direct Current Stimulation». *The Journal of Neuroscience*, June 3, 2009. 29(22):7271-7277.
- Florence, T., Kate, E.H., Zafiris, J.D., Paul, B.F. «Investigating the role of current strength in tDCS modulation of working memory performance in healthy controls». *Frontiers in pshyquiatry*. 2011 Jul; 2(45): 1-6.
- Fregni, F., Boggio, P.S., Nitsche, M.A., et. al. «Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation». *Bipolar Disord* 2006; 8: 203-204.
- Fregni, F., Boggio, P.S., Nitsche, M.A., Rogonatti, S.P., Pascual-Leone, A. «Cognitive effects of repeated sessions of transcranial direct current stimulation in patients with depression». *Depression and Anxiety* 2006;23(8):482-484.
- Gabis, L., Shklar, B., Geva, D. «Immediate influence of transcranial electrostimulation on pain and beta-endorphin blood levels: an active placebo-controlled study». *Am J Phys Med Rehabil* 2003; 82: 81-5.
- Gandiga, P.C., Hummel, F.C., Cohen, L.G. «Transcranial DC stimulation (tDCS): a tool for double-blind sham-controlled clinical studies in brain stimulation». *Clin Neurophysiol* 2006 Abr; 117 (4): 845-850.
- Gary, J.M., Shepherd, M., McKinley, W.W. «Negative symptoms in the traumatically brain injured during the first year post discharge, and their effect on rehabilitation status, work status and family burden». *Clin Rehabil*. 1994, 8 (3): 188-197.
- Gianotti, G. «Emotional behavior and hemispheric side of the lesion». *Cortex*. 1972; 8: 41-55.
- Golden, C.J. *Stroop Color and Word Test*. Wood Dale, IL: Stoelting Company. 1978.
- Heaton, R.K. 1981. *Wisconsin Card Sorting Test (WCST)*. Odessa: Psychological Assessment Resources.
- Hummel, F., Celnik, P., Giroux, P., Floel, A., Wu, W.H., Gerloff, C., Cohen, L. «Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke». *Brain* 2005; 128:490 -499.
- Iyer, M.B., Mattu, U., Grafman, J., Lomarev, M., et al. (2005). «Safety and cognitive effects of frontal DC brain polarization in healthy individuals». *Neurology* 64, 872-875.
- Jo, J.M., Kim, Y.H., Ko, M. H., Ohn, S.H., Joen, B., & Lee, K.H. (2009). «Enhancing the working memory of stroke patients using tDCS». *American Journal of Physical and Medical Rehabilitation*, 88, 404-409.
- Kreutzer, J., Seel, R.T. and Gourley, E. «The prevalence and symptom rates of depression after traumatic brain injury: a comprehensive examination». *Brain Injury*. 2001; 15 (7): 563-576
- Lane-Brown, A.T, Tate, R.L. «Apathy after acquired brain impairment: A systematic review of non pharmacological interventions». *Neuropsychol Rehabil*. 2009; 19 (4), 481-516.
- Laplane, D., Baulac, M., Widlocher, D. and Dubois, B. «Pure psychic akinesia with bilateral lesions of basal ganglia». *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.1984; 47: 377-385.
- Liebetanz, D., Nitsche, M.A., Tergau, F., Paulus, W. «Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability». *Brain* 125: 2238-2247, 2002.
- Marin, R.S., Biedrzycki, R., Firinciogullari, S. «Reliability and validity of the apathy evaluation scale». *Psychiatry Res*. 1991; 38: 143-162.
- Marin, R.S., Firinciogullaari, S. «The sources of convergence between measures of apathy and depression». *Journal of affective disorders*. 1993: 28, 7-14.
- Marin, R.S. «Differential diagnosis and classification of apathy». *Am J Psiquiatry*. 1990: 147, 22-30.
- Marin, R.S. «Apathy: A neuropsychiatric syndrome». *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1991, 3: 243-254.
- Marin, R.S. «Apathy: concept, syndrome, neural mechanisms, and treatment». *Semin Clin Neuropsychiatry*. 1996 1:304-314.
- Marsh, N.V., Kersel, D.A., Havill, J.H., Sleigh, J.W., «Caregiver burden at 1 year following severe traumatic brain injury». *Brain Inj*. 1998, 12 (12): 1045-1059.
- Mazaux, J.M., Masson, F., Levin, H.S., Alaoui, P., Barat, M. *Long - term neuropsychological outcome and loss of social autonomy after traumatic brain injury*. 1997. 78:1316-1320.
- Miniussi, C., Cappa, S.F., Cohen, L.G., Floel, A., Fregni, F., Nitsche, M.A., Oliveri, M., Pascual-Leone, A., M.D., Paulus, W., Priori, A., Walsh, V. «Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation/transcranial direct current stimulation in cognitive neurorehabilitation». *Brain Stimulation* (2008) 1, 326-36.
- Miranda, P.C., Lomarev, M., Hallett, M. «Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation». *Clin Neurophysiol* 2006; 117:1623-1629.
- Monti, A., Cogiamanian, F., Marceglia, S., Ferrucci, R., Mameli, F., Mrakic-Sposta, S., Vergari, M., Zago, S., & Priori, A. (2008). «Improved naming after transcranial direct current stimulation in aphasia». *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 79, 451-453.
- Nitsche, M.A., Liebetanz, D., Antal, A., Lang, N., Tergau, F., Palau, W. «Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation-technical, safety and functional aspects». *Supplements to Clinical Neurophysiology*. 2003; 56: 255-276.
- Nitsche, M.A., Paulus, W. «Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation». *Journal of Physiology* 2000; 527 (Pt 3): 633-639.
- Nitsche, M.A., Paulus, W. «Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans». *Neurology* 2001; 57(10), p: 1899-1901.

- Nitsche, M.A., Niehaus, L., Hoffmann, K.T., Hengst, S., *et al.* (2004). «MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex». *Clinical Neurophysiology* 115, 2419-2423.
- Nitsche, M.A., Boggio, P.S., Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2009). «Treatment of depression with transcranial direct current stimulation (tDCS): A review». *Experiment in Neurology*, 219, 14-19.
- Ohn, S.H., Park, Cl., Yoo, W.K., *et al.* «Time-dependent effect of transcranial direct current stimulation on the enhancement of working memory». *Neuroreport* 2008; 19: 43-47.
- Peña-Casanova, J. *Programa Integrado de Exploración Neuropsicológica "Test Barcelona"*. Barcelona: Masson, 1991.
- Poreisz, C., Boros, K., Antal, A., & Paulus, W. (2007). «Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients». *Brain Research Bulletin*, 72, 208-214.
- Pozos, R.S., Strack, L.F., White, R.K., Richardson, A.W. «Electro-sleep versus electroconvulsive therapy». In: Reynolds DV, Sjoberg AE (eds.) *Neuroelectric research*. Springfield, IL: Charles Thomas; 1971, 221-5.
- Purpura, D.P., McMurtry, J.G. «Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex». *J Neurophysiol* 1965; 28: 166-185.
- Reitan, R.M. «The relation of the trail making test to organic brain damage». *J Consult Psychol* 1955; 19: 393-4.
- Rey, A. (1964). *L'examen clinique en psychologie*. Paris: Presses Universitaires de France.
- Ricardo, E. Jorge, Sergio, E. Starkstein, Robert, G. Robinson, «Apathy Following Stroke». *Can J Psychiatry*. 2010; 55(6):350-354.
- Robert, P.H., Clairet, S., Benoit, M., Koutaich, C., Bertogliati, C., Tible, O., Caci, H., Borg, M., Brocker, P., Bedoucha, P. «The apathy inventory: assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and mild cognitive impairment». *Int J of Geriatr Psychiatry*. 2002; 17: 1099-1105.
- Roth, R.M., Flashman, L.A., McAllister, T.W. «Apathy and its treatment». *Current Treatment Options in Neurology*. 2007; 9: 363-370.
- Smith, R.B., Tiberi, A., Marshall, J. «The use of cranial electrotherapy stimulation in the treatment of closed-head-injured patients». *Brain Injury*. 1994; 8 (4), 357-361.
- Sockel, P., Dujardin, K., Devos, D. «The Lille apathy rating scale (LARS), a new instrument for detecting and quantifying apathy: validation in Parkinson's disease». *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77: 579-584.
- Soler, M.D., Kumru, H., Pelayo, R., Vidal, J., Tormos, J.M., Fregni, F., Navarro, X., Pascual-Leone, A. «Effectiveness of transcranial direct current stimulation and visual illusion on neuropathic pain in spinal cord injury». *Brain*. 2010 Sep; 133(9): 2565-77.
- Starkstein, S.E., Fedoroff, J.P., Price, T.R., Leiguarda, R., Robinson, R.G. «Apathy following cerebrovascular lesions». *Stroke* 1993; 24; 1625-1630.
- Starkstein, S.E., Petracca, G., Chemerinski, E., Kremer, J. «Syndromic validity of apathy in Alzheimer's disease». *Am J Psychiatry*. 2001; 158: 872-877.
- Stuss, D.T., Van Reekum, R., Murphy, K.J.: *Differentiation of states and causes of apathy, in The Neuropsychology of Emotion*. Edited by Borod J. New York, Oxford Univ. Press, 2000, pp. 340-363.
- Tadini, L., El-Nazer, R., Brunoni, A. R., Williams, J., Carvas, M., Boggio, P. S., Priori, A., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (forthcoming). «Cognitive, mood and EEG effects of noninvasive cortical stimulation with weak electrical currents». *The Journal of Electroconvulsive Therapy*.
- Utz, K., Dimova, V., Oppenländer, K., Kerkhoff, G. «Electrified minds: Transcranial direct current stimulation (tDCS) and Galvanic vestibular stimulation as methods of non – invasive brain stimulation in neuropsychology – A review of current data and future implications». *Neuropsychology* 2010; 48: 2789-2810.
- Van Reekum, R., Stuss, D.T., Ostrander, L. «Apathy: why care?» *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2005 17 (1): 7-19.
- Wagner, T., Fregni, F., Fecteau, S., Grodzinsky, A., Zahn, M., Pascual-Leone, A. «Transcranial direct current stimulation: A computer-based human model study». *Neuroimage* 2007; 35(3): 1113-1124.
- Wechsler, David. *WAIS-III: escala de inteligencia de Wechsler para adultos - III* Editorial:Madrid: Tea, 2001.
- Zaghi, S., Acar, M., Hultgren, B., Boggio, P., & Fregni, F. (2010). «Noninvasive brain stimulation with low-intensity electrical currents: putative mechanisms of action for direct and alternating current stimulation». *The Neuroscientist*, 16, 285-307.
- Zigmond, A.S. y Snaitch, R.P. (1983). «The Hospital Anxiety and Depression Scale». *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67, 361-370.

Conflicto de intereses

Los autores hemos recibido ayuda económica de FUNDACIÓN MAPFRE para la realización de este proyecto. No hemos firmado ningún acuerdo por el que vayamos a recibir beneficios u honorarios por parte de alguna entidad comercial o de FUNDACIÓN MAPFRE.