

Máster Universitario en Rehabilitación Neuropsicológica y Estimulación Cognitiva

Revisión bibliográfica sobre evidencia científica de Técnicas de Estimulación Cerebral No Invasivas: Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva y Estimulación Transcraneal de Corriente Directa y su eficacia en la rehabilitación de lenguaje en afasias post-ictus

Autoras
Constanza Álvarez Echeverría
Jazmín Flores Carrasco

Tutor
Dr. Alberto García Molina

31 de Mayo de 2017

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	MODELOS UTILIZADOS COMO BASE TEÓRICA	1
	Definición de Afasia	1
	Clasificación de las Afasias	2
	Evaluación de las Afasias	4
	Prevalencia e incidencia de las Afasias	4
	Rehabilitación de las Afasias	4
III.	PROGRAMAS DE INTERVENCIÓN DE LENGUAJE CON ESTIMULACIÓN CEREBRAL NO INVASIVA	6
	<i>Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)</i>	6
	<i>Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS)</i>	7
IV.	EVIDENCIAS SOBRE LA EFICACIA DE LA ESTIMULACIÓN CEREBRAL NO INVASIVA EN AFASIA POST ICTUS	8
	Metodología	8
	Eficacia de los tratamientos con estimulación cerebral no invasiva en Afasias post ictus	9
	rTMS y rehabilitación de las Afasias post ictus	9
	tDCS y rehabilitación de las Afasias post ictus	11
	Discusión de los resultados	14
V.	CONCLUSIONES	22
VI.	BIBLIOGRAFÍA	23

I. INTRODUCCIÓN:

Una de las secuelas más frecuentes de los Ictus (de hemisferio izquierdo preferentemente) son los déficits en el lenguaje y la comunicación de los pacientes.¹ Las afasias son, por lo general, altamente discapacitantes ya que afectan la interacción inmediata del sujeto con todo su entorno. Si bien, lo indicado como tratamiento es la terapia de lenguaje realizada por un logopeda, la eficacia de éstas y los resultados de la recuperación son limitados, generándose entonces un cuadro crónico que afecta tanto la actividad como la participación del paciente de forma permanente.

En la última década, dos técnicas de estimulación cerebral no invasiva han comenzado a estudiarse y han generado un cuerpo de evidencia creciente con respecto a la capacidad de incrementar la mejoría de los déficit lingüísticos de estos individuos tanto en etapa sub aguda como crónica. Esto representa un avance crucial en la rehabilitación del daño de los sujetos con afasias post-ictus, incluso se han reportado beneficios del uso de estas técnicas en estudios con daño cerebral adquirido de diversa etiología y patologías neurodegenerativas.²

En base a lo anterior, esta revisión está centrada en el análisis de estudios experimentales aleatorizados y controlados de dichas técnicas de estimulación realizados entre el año 2014 a marzo de 2017, con el fin de comparar la evidencia científica en cuanto a la eficacia de ambas y así apoyar la implementación de éstas en investigaciones y práctica clínica.

Las dos técnicas de estimulación analizadas, tienen el potencial de ser eficaces, de hecho, hay luces al respecto. Sin embargo, aún falta generar evidencia de mayor calidad considerando cohortes más grandes y siendo más rigurosos en los protocolos implementados, para de este modo favorecer la replicabilidad en futuras investigaciones.

II. MODELOS UTILIZADOS COMO BASE TEÓRICA

Definición de Afasia:

Las Afasias son un síndrome caracterizado por el deterioro de las funciones tanto de codificación como de decodificación del lenguaje verbal y no verbal en ausencia de un déficit perceptivo que lo explique.³ Una de sus características esenciales es el aparecer como consecuencia de una lesión al Sistema Nervioso Central (SNC) en áreas cerebrales o conexiones críticas para la función lingüística. La principal etiología de las afasias es el ictus en el hemisferio dominante para el lenguaje, aunque también se observan en tumores, traumatismos encéfalo-craneanos (TCE), enfermedades infecciosas o neurodegenerativas.¹

La dominancia para el lenguaje está relacionada a la lateralidad. Aproximadamente, el 95% de los diestros tiene localizado el lenguaje en el hemisferio izquierdo y sólo un 5% en el hemisferio derecho. En cambio los zurdos, el 70% lo tiene representado en el hemisferio izquierdo, un 15% en el hemisferio

derecho y un 15% en forma bilateral.³ Esta distribución bilateral podría ser un factor pronóstico positivo ante una lesión focalizada en uno de los dos hemisferios.

Uno de los signos clínicos característicos del síndrome afásico es la anomia, que corresponde a un déficit en la denominación y se puede definir como la incapacidad en la selección de una palabra o, más en concreto, en la recuperación de los nombres de los conceptos.⁵ Las manifestaciones clínicas de la anomia son diversas, puede presentarse para una categoría semántica específica y/o nombres propios entre otros.⁵ Clínicamente se observa falta de respuesta, emisión de palabra errónea o distorsionada (parafasia) o de una pseudopalabra o neologismo (en los casos más severos), ya sea en el discurso espontáneo como en tareas de denominación por confrontación visual.

Clasificación de las Afasias:

La clasificación de las afasias se fundamenta en la observación de disociaciones clínicas, esto es, de la alteración y preservación relativa de distintas capacidades verbales y la relación de estos hechos con distintas topografías cerebrales lesionadas.⁵ La corriente clásica localizacionista hizo las primeras descripciones y caracterizaciones de los cuadros clínicos analizando las conductas deterioradas y localizando la lesión en la observación post-mortem.⁶

Sin embargo, hoy en día mediante la neuroimagen estructural y funcional se ha demostrado que si bien, en muchos casos se puede dar esta relación anátomo-funcional sobre todo en las afasias producidas por infartos isquémicos que implican las grandes arterias ya que acostumbran a producir lesiones relativamente homogéneas, en otras etiologías como hemorragias cerebrales, infartos de pequeño vaso, tumores o TCE, los correlatos anátomo-funcionales son más difíciles de establecer.⁷

Por más de 125 años se han hecho intensos análisis de los síntomas afásicos dando lugar a un considerable acuerdo acerca de los déficits en componentes identificables, algunos de los cuales pueden aparecer en ciertos casos en forma casi pura y, en otros, distinguirse por su gravedad sobre un fondo de deterioros más leves en las habilidades restantes del lenguaje.⁸ Los agrupamientos comunes de déficits que definen un perfil afásico (síndrome) han sido descritos por numerosos autores en distintos lugares del mundo, obedeciendo a distintas corrientes teóricas.

Actualmente los modelos clásicos de clasificación de las afasias responden a ciertas dicotomías; fluentes/no fluentes (a nivel de expresión oral), repetición y comprensión auditiva conservada o alterada. Este modelo, para comprender la sintomatología y agrupar las afasias dentro de un perfil es utilizado en la práctica clínica. (véase Tabla 1)

Tabla 1.- Resumen de las características clínicas de los tipos de afasia⁵

Tipo de afasia	Lugar de la lesión	Fenómenos asociados	Expresión	Compresión	Repetición	Denominación
Broca	Corteza motora inferior del lóbulo frontal y estructuras subcorticales adyacentes	Hemiplejía derecha de predominio faciobraquial. Apraxia del habla.	No fluente. Inicio: muy reducida. Mutismo. Estereotipia. Evolución: Anartria o agramatismo	Buena en general. Déficit en forma de agramatismo receptivo.	Alterada	Alterada. Mejora con ayudas
Wernicke	Zona posterior y superior del lóbulo temporal y parietal adyacente	Cuadrantanopsia superior derecha. Lesión amplia y profunda: hemianopsia homónima derecha	Fluente. Articulación normal. Múltiples parafasias (neológica, fonológica, semántica). Sin sentido	Muy afectada	Alterada Parafasia fonológica	Alterada
Conducción	Fascículo arqueado. Lóbulo Parietal anterior e inferior profunda	Hemihipoestesia derecha Apraxia ideomotora Apraxia bucolinguofacial	Fluente. Parafasias fonémicas	Buena	Muy Afectada	Alterada. Mejora con ayudas
Global	Amplia zona frontal, temporal, parietal y estructuras subcorticales adyacentes	Hemiplejía derecha, hemipoestesia derecha, hemianopsia homónima derecha.	No fluente. Muy reducida. Mutismo. Posible preservación del lenguaje automático	Muy afectada	Alterada	Alterada
Motora Trascortical	Lóbulo frontal por delante del área de Broca Área motora suplementaria. Sustancia blanca periventricular (desconexión zona de Broca)	Hemiparesia derecha de predominio braquial Hemiparesia derecha de predominio crural	No fluente. Dificultad en el inicio. No realiza narración Ecolalia posible	Buena	Preservada	Alterada
Sensorial Trascortical	Zona de intersección de los lóbulos temporal, parietal y occipital. Por detrás y por encima del área de Wernicke	Cuadrantanopsia inferior derecha	Fluente. Ecolalia posible	Afectada	Preservada	Alterada
Trascortical mixta (síndrome de aislamiento)	Suma de las lesiones de las afasias motora trascortical y sensorial trascortical. Deja libre la zona perisilviana En general, zona limítrofe de la irrigación de la arteria silviana	Hemiplejía derecha Hemihipoestesia derecha Hemianopsia homónima derecha	No fluente Limitada a repeticiones automáticas (ecolalia)	Muy afectada	Preservada	Alterada
Anómica	Porción inferior del lóbulo temporal. Parietal inferior Forma residual de todas las afasias	Variabes en función de la topografía específica	Fluente Buena estructura gramatical Déficit de evocación de las palabras Circunloquio posible	Buena	Preservada	Alterada

Evaluación de las Afasias:

La evaluación clínica de las afasias tiene por objetivo principal determinar si existe alteración del lenguaje en el paciente con daño cerebral, analizar los síntomas (anomia, fluidez verbal, alexia, agrafia, alteraciones de la comprensión auditiva y/o de la repetición) presentes e identificar los síndromes fundamentales subyacentes y proveer información suficiente para hacer diagnósticos diferenciales con otras patologías y caracterizar el síndrome afásico que presenta el paciente.⁹

Si bien, existe un correlato anátomo-funcional de lesión con el déficit de lenguaje resultante, el perfil de cada afasia es altamente variable por ser el lenguaje una función superior ampliamente distribuida y dependiente de diversas áreas y fibras conectoras en el hemisferio dominante.

La evaluación clínica, además de ayudarnos a establecer las fortalezas y los déficits presentes en la persona, nos sirve para realizar un plan de intervención eficaz, que satisfaga las necesidades del paciente y su entorno.

Prevalencia e Incidencia de las Afasias:

De acuerdo a datos de la Organización Mundial de la Salud, al año se presentan 15 millones de casos nuevos de ictus en el mundo, de éstos, 5 millones quedan con algún tipo de discapacidad.¹ En Estados Unidos se presentan alrededor de 250 mil nuevos casos al año de afasia secundaria a ictus (NIH-US, 2010).

Rehabilitación de las Afasias:

El impacto en la calidad de vida de la afasia es importante ya que la comunicación es fundamental para satisfacer nuestras necesidades y desenvolvemos en nuestro día a día. En un estudio de 2010 se estimó que la afasia tiene un impacto negativo en la calidad de vida de las personas, mayor que el del cáncer o enfermedad de Alzheimer.¹⁰

Actualmente, la indicación médica del tratamiento para las afasias es la terapia logopédica, en una fase inicial con alta frecuencia y posteriormente, cuando el cuadro se ha cronificado, la terapia disminuye tanto en frecuencia como en intensidad. En la revisión Cochrane de 2016¹¹ que estudia la eficacia de la terapia de logopedia en el tratamiento de las afasias, los resultados demostraron que los pacientes con terapia logopédica logran un mejor uso funcional de lenguaje, comprensión auditivo verbal y lectora y producción oral o escrita que los que no tienen acceso a la rehabilitación.

No está claro la duración de estos efectos y habría indicios de que la terapia de alta intensidad y dosis por un período prolongado puede ser beneficiosa. Sin embargo, no son las que generan mayor adherencia por parte de los pacientes.¹¹ Con respecto a la calidad de la evidencia, ésta podría mejorar tanto en la conducción como en el reporte de los estudios, la recomendación es generar más

estudios que involucren un mayor número de pacientes con afasia.¹¹

La recuperación en las afasias siempre es posible, por muy severo que sea el cuadro en una etapa aguda. La mejoría principal ocurre los primeros 3 meses y la mayoría de los pacientes alcanzan una primera meseta a los 6 meses. En la afasia aguda, el mecanismo fisiológico más probable de recuperación es la restitución del flujo sanguíneo cerebral y de la oxigenación en el área de penumbra isquémica. La recuperación basada en la restitución de la función en la misma área infartada es menos frecuente y sólo esperable ante lesiones relativamente pequeñas.¹²

Posteriormente, son los mecanismos de plasticidad y reorganización cerebral los que reactivan y compensan las funciones dañadas, algunos autores plantean que la reparación de las redes del hemisferio izquierdo se asocia con resultados más favorables que el reclutamiento de regiones homólogas en el hemisferio derecho.¹²

Es posible que la activación inusualmente alta en el hemisferio derecho, como se observa en algunos estudios de imagen funcional, se relacione con la desinhibición transcallosal, llevando sólo a una recuperación parcial o incompleta.¹³ Esta mayor activación del hemisferio derecho puede ser un mecanismo de reorganización “maladaptativo” y conducir a una estrategia de “callejón sin salida” ineficiente para la recuperación, particularmente en afasias no fluentes.¹³

Se ha observado que los pacientes con mejor recuperación tienen mayor activación en el gyrus temporal izquierdo y en el área motora suplementaria del mismo hemisferio.¹⁴ La recuperación de la denominación se ha asociado a la reperfusión del área de Brodmann 37 izquierda en casos de ictus estudiados con imágenes ponderadas por perfusión.¹⁵

Se cree que otro mecanismo mediante el cual ocurriría la recuperación del lenguaje podría ser la Excitabilidad Cortical, donde los cambios de la polaridad en el potencial de membrana de reposo³⁴ son suficientes para impulsar modificaciones mensurables en la neurofisiología,³⁹ tales cambios podrían apreciarse en la modulación de los receptores de N-methyl-D-aspartato (NMDA),³⁴ entre otros. Todo lo anterior implica la inducción de la plasticidad sináptica, que imitaría a la potenciación a largo plazo (PLP), que es fundamental en el aprendizaje y la rehabilitación.²⁵

Considerando todo lo mencionado anteriormente es que se ha buscado potenciar los resultados de la terapia logopédica en afasias secundarias a ictus con técnicas de electroestimulación cerebral. Se han desarrollado distintas herramientas, pero las más investigadas en la actualidad son la “*repetitive Transcranial Magnetic Stimulation*” o Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva (rTMS) y la “*transcranial Direct Current Stimulation*” o Estimulación Transcraneal de Corriente Directa (tDCS).

III. PROGRAMAS DE INTERVENCIÓN DE LENGUAJE CON ESTIMULACIÓN CEREBRAL NO INVASIVA

“Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation” (rTMS) :

Es un tratamiento para las afasias post ictus en adultos que en general se ocupa en pacientes con afasia crónica no fluente o global severa,¹⁷ aunque recientemente hay investigaciones que la han aplicado en etapa sub aguda.^{30,33}

Permite la estimulación sin dolor y no invasiva de la corteza, utilizando campos magnéticos para crear corrientes en las regiones corticales de interés (“*Region Of Interest*”; ROIs). Cuando se aplica a un ROI específico en el hemisferio no dañado en bajas frecuencias (1Hz), la rTMS puede suprimir el proceso inhibitorio de esa área permitiendo la reactivación de algunas zonas dentro del hemisferio dañado promoviendo así la recuperación funcional.¹⁶ Esto es similar al fenómeno de “Facilitación Funcional Paradójica” o PFF¹⁷ que sugiere que el daño neuronal directo o indirecto a un área específica en el SNC puede resultar en la facilitación del comportamiento.¹⁷

En la rTMS se aplican trenes de pulsos de corriente eléctrica (de alta o baja frecuencia), procedente de un condensador, que fluye a través de una bobina de hilo conductor de cobre recubierta de una carcasa de plástico, situada sobre la cabeza del paciente, generando un campo magnético perpendicular a la misma. La frecuencia de cambio de este campo magnético determina la introducción de una corriente eléctrica secundaria en cualquier material o conducto cercano. En el momento en que el pulso de corriente es conducido, se establece un campo magnético que pasa a través del cuero cabelludo y la calota craneal sin atenuarse.

Estos pulsos magnéticos de intensidad específica dan lugar a una despolarización selectiva de neuronas de la corteza cerebral ubicadas a 1,5 o 2 cms por debajo de la bóveda craneal. La corriente eléctrica actúa sobre las neuronas inhibiendo o estimulando sus efectos y afectando en definitiva, su función.¹⁹ Todo esto depende de la forma, el tamaño, el tipo y la orientación de la bobina, la fuerza (intensidad) del campo magnético y de la integridad de la conectividad interhemisférica y el tiempo de conducción transcalloso.¹⁹

Se ha demostrado que una de las ventajas de la rTMS inhibitoria de baja frecuencia (menor o igual a 1Hz) es que puede facilitar transitoriamente la actividad neuronal más allá del tiempo mismo de entrenamiento, mejorando así la efectividad del tratamiento logopédico. Los estudios pilotos controlados aleatorios han demostrado que el aplicar rTMS al Pars Triangularis (PTr) derecho tiene la capacidad de potenciar la recuperación modulando las redes neuronales, lo que puede incluir mecanismos de reorganización neuronal resultando en una reducción prospectiva en la inhibición interhemisférica.²⁶

Se ha demostrado que pacientes con ictus crónicos que presentan afasias no fluentes, tratados con rTMS en sesiones de 10 a 20 minutos con pulsos de 1Hz durante un período de dos semanas da lugar a una mejora significativa en la nominación de imágenes dos meses después del tratamiento.¹⁸ De acuerdo a la

literatura científica publicada, el tratamiento mediante rTMS resulta más efectivo en afasias no fluentes (motoras). Pacientes con lesiones más extensas parecen no beneficiarse mayormente durante el tratamiento.¹⁹

Una vez finalizada la sesión de estimulación, se realiza entrenamiento conductual de lenguaje orientado especialmente a la expresión oral utilizándose generalmente enfoques basados en la terapia de restricción (CILT). Se ha comprobado que los efectos de rTMS combinada con la terapia logopédica son mayores que los de la rTMS sola.²⁰

“Transcranial Direct Current Stimulation” (tDCS):

Se entiende la tDCS como una aproximación hacia la modulación de la excitabilidad cortical.²⁷ Usualmente, la corriente es administrada mediante dos electrodos envueltos en esponjas mojadas con solución salina unidos al cuero cabelludo y conectados a un generador de corrientes de baja intensidad.²⁷

La estimulación anodal (A-tDCS) podría llevar a la despolarización de las membranas neuronales y, por esto, resultar en un aumento de la excitabilidad cortical, mientras la estimulación catodal (C-tDCS) polarizaría las membranas resultando en una disminución de la excitabilidad cortical (inhibición).²⁸

Se pueden distinguir dos aplicaciones unihemisféricas; en la primera se ubica el electrodo anodal (de corriente positiva) sobre el área de interés y el electrodo catodal (de corriente negativa) en una zona de referencia (órbitofrontal contralateral, hombro o mastoides contralateral), la segunda sería C-tDCS en el área de interés y A-tDCS actuando como referencia. Actualmente, se han estudiado las aplicaciones bihemisféricas, en donde tanto el A-tDCS como C-tDCS apuntan a un ROI excitando e inhibiendo respectivamente.

Se ha comprobado que los efectos de la tDCS son duraderos más allá de la intervención si es que ésta se prolonga por más de 5 minutos,²⁸ reportando un aumento en la capacidad de nominación tanto en sujetos sanos como afásicos al administrar A-tDCS en regiones perisilvianas izquierdas.^{21,22} Además, se ha demostrado, que tDCS multi sesión induce modulaciones neuronales y conductuales más permanentes.^{23,24} Sin embargo, la dosis óptima y la combinación adecuada con terapia de lenguaje, así como la intensidad y la frecuencia no han sido determinados.²⁹

Es importante entonces, comparar la evidencia y definir la eficacia de estas técnicas en el tratamiento de las afasias, ya que en un futuro, ambas o alguna de éstas podrían formar parte habitual de la rehabilitación como complemento a las terapias logopédicas.

IV. EVIDENCIAS SOBRE LA EFICACIA DE LA ESTIMULACIÓN CEREBRAL NO INVASIVA EN AFASIAS POST ICTUS

Metodología:

Se realizó una búsqueda sistemática que consideró artículos publicados entre enero de 2014 y marzo de 2017 en las bases de datos de PubMed, Sibuc (biblioteca virtual Pontificia Universidad Católica de Chile), Cochrane Library y la página de la *American Speech-Language-Hearing Association (ASHA)* incluyendo resultados en inglés, alemán y español. Las palabras claves utilizadas fueron: “*Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) y Afasia post stroke*” y “*Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) y Afasia post stroke*”. Esto se llevó a cabo entre diciembre de 2016 y marzo de 2017.

Tabla 2.- Tratamientos de los estudios incluidos

Autor	Diagnóstico	NIBS	Frecuencia / Orientación	TM (Tamaño de muestra)	Cronicidad	Control
Marangolo et al., 2014	Afasia No fluentes	tDCS	I-Anodal D-Catodal	7	Crónico	<i>Sham</i> (cruzado intra sujeto)
Khedr et al., 2014	Afasia No fluentes	rTMS	I-Alta frecuencia D-Baja frecuencia	30	Subagudo	<i>Sham</i> (N=10)
Tsai et al., 2014	Afasia No fluentes	rTMS	D-Baja frecuencia	56	Crónico	<i>Sham</i> (N=13)
Wang et al., 2014	Afasia No fluentes	rTMS	D-Baja frecuencia	45	Crónico	<i>Sham</i> (N=15)
Mac-Kay et al., 2015	Afasia No fluentes	tDCS	D-Catodal	14	Crónico	<i>Sham</i> (cruzado intra sujeto)
Campana et al., 2015	Afasia No fluentes	tDCS	I-Anodal	20	Crónico	<i>Sham</i> (cruzado intra sujeto)
Richardson et al., 2015	Afasia No fluentes	tDCS	I-Anodal	8	Crónico	<i>Sham</i> (cruzado intra sujeto)
De Aguilar et al., 2015	Afasia Fluentes / No fluentes	tDCS	I-Anodal D-Catodal	9	Crónico	<i>Sham</i> (cruzado intra sujeto)
Shah-Basak et al., 2015	Afasia No fluentes	tDCS	I-Anodal, I-Catodal D-Anodal, D-Catodal	7	Crónico	<i>Sham</i> cruzado incompleto (N=3)
Rubi-Fessen et al., 2015	Afasia Fluentes / No fluentes	rTMS	D-Baja frecuencia	30	Subagudo	<i>Sham</i> (N=15)
Marangolo et al., 2016	Afasia No Fluentes / Apraxia del Habla	tDCS	I-Anodal D-Catodal	9	Crónico	<i>Sham</i> (cruzado intra sujeto)
Meizner et al., 2016	Afasia Fluentes / No Fluente	tDCS	I-Anodal	22	Crónico	<i>Sham</i> (cruzado intra sujeto)

Se revisaron 51 publicaciones de las cuales se consideraron sólo los estudios experimentales controlados, aleatorizados y con sujetos con afasia post ictus excluyéndose los estudios de caso único. No se diferenció por sitio de lesión, tiempo de evolución, edad ni escolarización. (Véase Tabla 2)

Finalmente se seleccionaron doce artículos que cumplen con los criterios ya mencionados, cuatro de los cuales corresponden a estudios de rTMS y afasias y ocho de tDCS y afasias.

Se seleccionaron estos criterios, ya que el objetivo principal de esta revisión es analizar la evidencia científica disponible para comparar la eficacia de ambas técnicas.

Eficacia de los tratamientos con estimulación cerebral no invasiva en Afasias post ictus:

El estudio de la eficacia de los tratamientos neuropsicológicos es un tema que genera debate actualmente. Si bien, existen organismos como *American Psychological Association* (APA) que definen criterios para medir la eficacia de las intervenciones, éstos no siempre se pueden cumplir, sobretodo porque los *n* que se requieren son mayores a los disponibles generalmente en ambientes clínicos ($n \geq 30$ sujetos por grupo) y por la heterogeneidad propia de la sintomatología de los pacientes con ictus (o cualquier tipo de daño cerebral adquirido).

Con fines de obtener parámetros que se adecúen a nuestra muestra de estudios y nos permitan evaluar la eficacia de ambas técnicas, hemos considerado las variables metodológicas de: cantidad de pacientes tratados beneficiados significativamente en comparación con los grupos simulados, cantidad de pacientes tratados no beneficiados, aplicabilidad clínica del protocolo de tratamiento empleado, tiempo de mantenimiento de los resultados (seguimiento) y generalización de los logros a la comunicación funcional. (véase Tabla 3)

rTMS y rehabilitación de las Afasias post-ictus:

En los cuatro estudios incluidos, se observaron algunas variaciones metodológicas tanto en las poblaciones que participaron, como en los protocolos de estimulación empleados. Tsai et al.,³¹ Wang et al.³² y Rubi-Fessen et al.³³ utilizaron un protocolo de estimulación inhibitoria específicamente en Pars Triangularis (45 de Brodmann) derecho de 10 ó 20 minutos de duración, seguido de terapia de lenguaje (entre 20 y 60 minutos). Khedr et al.³⁰ en tanto, utilizaron un protocolo de estimulación bihemisférica con pulsos inhibitorios en área de Broca (Brodmann 44 y 45) derecha y excitatorios de alta frecuencia (20Hz) en área de Broca izquierda.

Asimismo, Wang et al.³² compararon la eficacia entre tres condiciones: la primera fue la de realizar la terapia logopédica (de nominación) al mismo tiempo que la estimulación cerebral (*online*), en el segundo grupo la terapia de lenguaje

ocurrió después de haber recibido la estimulación cerebral (*offline*) y un grupo de simulación (*sham*) que recibió rTMS simulada en conjunto con los ejercicios de nominación.

Tabla 3.- Comparación de la Eficacia de rTMS y tDCS en el tratamiento de pacientes con Afasias post ictus

Variables consideradas para determinar la eficacia	rTMS	tDCS
Cantidad de pacientes tratados beneficiados significativamente en comparación con los grupos simulados	93 de 161	94 de 97*
Cantidad de pacientes tratados no beneficiados	5	3
Aplicabilidad clínica del protocolo de tratamiento empleado	Tsai et al., Rubi-Fessen et al.	Marangolo et al.**, Meinzer et al.
Tiempo de mantenimiento de los resultados (seguimiento)	Hasta 3 meses	Hasta 6 meses
Generalización de los logros a la comunicación funcional	Rubi-Fessen et al.	Meinzer et al.

*Todos los estudios de tDCS son cruzados intra sujeto

** Marangolo et al. 2014

Los *n* van desde 30 a 56 con un promedio de 40 sujetos por estudio, también las características de las poblaciones varían, tanto en los tipos de afasia como en los tiempos de evolución. Khedr et al.³⁰ y Rubi-Fessen et al.³³ trabajaron con pacientes con afasias en etapa sub-aguda mientras que el resto lo hizo con afasias en estadio crónico. Los sitios y extensiones de las lesiones también varían, aunque todos lo restringen al territorio de la Arteria Cerebral Media (ACM) izquierda y a un único evento, sin antecedentes de enfermedades neurológicas o psiquiátricas ni contraindicaciones médicas para recibir rTMS.^{30,31,32,33} En cuanto a las técnicas de neuroimagen utilizadas para determinar la posición de las bobinas durante la estimulación, Rubi-Fessen et al.,³³ Wang et al.³² y Tsai et al.³¹ ocuparon variaciones de Resonancia Magnética Estructural (MRI), mientras que Khedr et al.³⁰ buscó el punto cortical de mayor flujo *peak-to-peak* de los potenciales evocados motores.

Khedr et al.³⁰; Tsai et al.³¹ y Wang et al.³² incluyeron un seguimiento que consta de evaluaciones (ciegas) entre uno a tres meses posterior a la intervención, esto porque dentro de sus objetivos se buscaba medir los efectos a largo plazo del tratamiento.

En todos los estudios se observaron resultados estadísticamente significativos en cuanto a mejoría en las pruebas de lenguaje de los grupos con

estimulación real versus los *sham* sobretodo en pruebas (o subpruebas) que evalúan componentes de la expresión oral como la nominación, repetición y fluidez. Rubi-Fessen et al.³³ incluyeron las habilidades de nominación escrita (tanto en la evaluación como en la terapia logopédica) reportando mejoras significativas en esta esfera. En cuanto a las habilidades de comprensión auditiva se observan mejorías a nivel simple y no en todos los estudios.

Si bien, todos los trabajos utilizaron pruebas de habilidades lingüísticas puras, Rubi-Fessen et al.³³ se plantearon como objetivo medir la comunicación funcional de los sujetos y para esto incorporaron pruebas como la *Functional Independence Measure* (FIM) y *Amsterdam-Nijmegen Everyday Language Test* (ANELT) dentro de sus protocolos, encontrando una mejoría significativa de la comunicación funcional entre el grupo real y el *sham* que se mantuvo en el tiempo (3 meses).

En el estudio de Wang et al.,³² se utilizó un protocolo de estimulación de lenguaje simultáneo a la rTMS observando mayores ganancias en este grupo que el que las recibió por separado y el *sham*. En tanto, Khedr et al.,³⁰ que utilizaron la estimulación bihemisférica, obtuvieron resultados significativos en pruebas de nominación, comprensión, repetición y fluidez de la *Aphasia Severity Rating Scale* (ASRS) para el grupo real en comparación con el simulado.

En el caso de la prueba *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS) se observaron diferencias, pero sin significancia estadística. En este mismo estudio, cinco pacientes (del grupo real) que presentaban afasia global severa no tuvieron cambios en el apartado de lenguaje de la escala *Hemisphere Stroke Scale* (HSS) y cambios mínimos en NIHSS, por lo tanto se consideró que las intervenciones no fueron efectivas.

Tres artículos incluyeron un seguimiento que fue desde uno a tres meses post intervención.^{30,31,32} En estas evaluaciones se observó que los resultados de los grupos reales mantenían su diferencia estadísticamente significativa con respecto a los grupos *sham* así como también la ganancia evidenciada en las pruebas realizadas inmediatamente post intervención.

tDCS y rehabilitación de las Afasias post ictus:

De los ocho artículos seleccionados el *n* de pacientes va desde 5 a 22 con una media de 14,5 sujetos por estudio. Estas poblaciones se caracterizan por presentar afasias no fluentes, sin embargo los estudios de Meinzer et al.,⁴¹ y De Aguilar et al.,³⁸ no discriminaron esta condición. En relación al tiempo de evolución, todos se encontraban en etapa crónica.

En cuanto al diseño metodológico, se observa gran variedad de montajes de electrodos e intensidades de corriente (1 ó 2 mA). Con respecto a lo primero, en la mayoría de las investigaciones se posicionó el A-tDCS en el giro frontal inferior izquierdo (GFI),^{34,37,39,40} mientras que los restantes fueron en el área perilesional izquierda^{36,38} y corteza motora primaria (M1).⁴¹ Mac Kay et al.,³⁵ utilizó un montaje donde el ánodo actuó como electrodo de referencia inhibiendo así el

área de Broca derecha. El cátodo se posicionó como referencia en la mayor parte de los estudios, mientras que Marangolo et al.,^{34,40} y De Aguilar et al.,³⁸ lo utilizaron como parte de un protocolo de estimulación bihemisférica.

Cabe destacar que Shah-Basak et al.³⁹ investigaron acerca de la viabilidad de un montaje individualizado obteniendo gran variabilidad de respuesta intrasujeto, no obstante uno de los montajes estudiados fue más consistente (cátodo en GFI izquierdo). En tanto Richardson et al.³⁵ realizaron un diseño experimental para evaluar la factibilidad del uso de la tDCS HD, nueva técnica que busca delimitar las áreas que reciben la estimulación a zonas críticas e individualizadas del procesamiento lingüístico. Para esto se llevó a cabo un estudio previo con fMRI que determinó la posición de 4 electrodos pequeños y circulares en el cuero cabelludo. Realizaron entonces, un montaje con dos ánodos en hemisferio izquierdo y dos cátodos en hemisferio derecho con 2mA de intensidad distribuida en ambos hemisferios.

En la mayoría de los casos, se utilizó el sistema internacional 10-20 para el posicionamiento de electrodos del electroencefalograma (EEG), De Aguilar et al.³⁸ utilizaron MRI estructural y Richardson et al.,³⁵ como ya se ha mencionado, fMRI para determinar la posición de los electrodos sobre el área de interés en el cuero cabelludo.

Todos los estudios utilizaron un protocolo de estimulación que consideraba rehabilitación de lenguaje simultáneo con enfoque en la expresión oral (denominación de objetos y verbos y estructuración de oraciones). Marangolo et al.,³⁴ aplicó una terapia pragmática con el fin de explorar las mejorías en el discurso informativo de los pacientes. Este mismo equipo de investigación, en un estudio posterior,⁴⁰ utilizó la estrategia de repetición de sílabas y palabras tanto en la intervención como en las valoraciones.

Poco se sabe de la neurofisiología que sustenta la mejoría luego de la estimulación de tDCS. Marangolo et al.,³⁴ midieron los niveles plasmáticos de BDNF (factor neurotrófico altamente relacionado con la plasticidad neuronal) pre y post estimulación (montaje bihemisférico). Los mismos autores, investigaron acerca de los cambios en la conectividad funcional evaluada mediante rs-fMRI (fMRI en reposo) pre y post intervención.⁴⁰

En diferentes estudios se observó que los grupos que recibieron tDCS real versus *sham* mostraron una mejora significativa en las habilidades lingüísticas entrenadas en comparación con su línea de base inicial. Aunque en algunos casos el grupo *sham* tuvo mejoras, nunca obtuvieron el nivel de ganancias de los grupos reales.

El montaje de electrodos con el ánodo en GFI izquierdo (a intensidad de 2mA) demostró ser efectivo para el grupo real en conjunto con terapias enfocadas a la nominación y estructuración de oraciones en el discurso.^{34,37,39,40} Otras regiones de interés para la estimulación que resultaron efectivas fueron; ánodo en zonas perilesionales izquierdas³⁸ y Meinzer et al.⁴¹ obtuvieron resultados significativos con un enfoque “*backdoor*” estimulando corteza motora (M1) a 1mA durante 20 minutos dos veces por día.

Shah-Basak et al.³⁹ aplicaron un protocolo que buscó establecer el montaje óptimo para cada sujeto del estudio, obteniendo gran variabilidad en las respuestas intra-individuo y un hallazgo inesperado, ya que 10 de 12 pacientes respondieron a la estimulación con el cátodo (inhibitoria) en GFI izquierdo, a pesar de que no todos estos casos fueron óptimos. También, en este mismo estudio, se observó que tres pacientes no respondieron a ningún montaje.

Por otra parte, Campana et al.,³⁷ establecieron como objetivo ubicar áreas lesionales que puedan desempeñar un papel importante en la recuperación del lenguaje para estimar resultados de la rehabilitación con tDCS. Se encontró relevancia de: opérculo rolándico, GFI izquierdo, giro supramarginal y angular, fascículo longitudinal superior e inferior, polo temporal, putamen, ínsula anterior y posterior y giro temporal transversal en las tareas de descripción.

Para la nominación de sustantivos: fascículo longitudinal superior e inferior, ínsula anterior y posterior, putamen, pálido y sulcus frontal superior. Por último, en la nominación de verbos tuvieron importancia el opérculo rolándico, giro frontal y precentral, giro postcentral, ínsula anterior y posterior, putamen, pálido, parte anterior de giro temporal superior y transversal.

Tres trabajos midieron la eficacia de la estimulación bihemisférica con el ánodo en hemisferio izquierdo y cátodo en el derecho. Sus resultados siguieron la línea de lo expuesto, siempre la estimulación real obtuvo mayores mejorías que la simulada, aún más, Marangolo et al.,³⁴ no observó mejorías para este último grupo en discurso informativo y nominación de sustantivos y verbos.

Mac Kay et al.,³⁵ Shah-Basak et al.³⁹ y Meinzer et al.⁴¹ investigaron sobre si los resultados obtenidos post intervención se mantuvieron a largo plazo. Para ello, llevaron a cabo un seguimiento que va desde uno a seis meses observando que los logros se mantuvieron de forma significativamente mayor para aquellos sujetos que recibieron la estimulación en contraste con los simulados.

Otros investigadores^{38,40,41} comparten el objetivo de establecer si hubo generalización de las mejoras obtenidas considerando dentro de las variables a consignar en los resultados tareas entrenadas durante la intervención y otras que no. Aunque De Aguilar et al.,³⁸ no fueron concluyentes en relación a la condición de estimulación (real o *sham*) o, si los resultados favorables se debieron a la terapia conductual del lenguaje, tanto Marangolo et al.⁴⁰ como Meinzer et al.⁴¹ encontraron eficacia de la tDCS real en la generalización hacia ítems no entrenados. Este último incluso demostró una correlación positiva de la mejora para los ítems no entrenados con la calidad de la comunicación en la vida cotidiana de los participantes.

Como ya hemos mencionado, algunos autores han investigado acerca de la neurofisiología detrás de los cambios que se observan con la tDCS. Marangolo et al.,³⁴ no encontraron cambios significativos para los niveles plasmáticos de BDNF antes y después de la intervención. Estos mismos investigadores,⁴⁰ encontraron cambios en la conectividad funcional del hemisferio izquierdo bajo la condición tDCS real y un aumento en el reclutamiento de áreas del hemisferio derecho en la simulada.

Discusión de los resultados

Como ya se ha mencionado, las afasias son una de las secuelas generalmente crónicas del ictus que tienen un fuerte impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes, ya que comprometen tanto la actividad como la participación y disminuyen la independencia de quienes las padecen, por lo que la rehabilitación de esta patología es de suma importancia. Ya que la terapia conductual ha mostrado un alcance limitado en la eficacia para el tratamiento de los déficit,¹¹ la ciencia ha desarrollado otras herramientas que podrían servir como adyuvantes a la terapia logopédica. En este trabajo, nos centramos en estudios experimentales controlados y aleatorizados cuyos objetivos se basaron en la aplicación de la estimulación cerebral no invasiva y sus efectos en el *outcome* de la rehabilitación de lenguaje para establecer su eficacia.

De acuerdo a los trabajos analizados en esta revisión, podemos decir que ambas técnicas tienen el potencial de incrementar los resultados de la rehabilitación del lenguaje en pacientes con afasias post-ictus aunque aún no se conocen con exactitud los mecanismos neurofisiológicos mediante los cuales facilitarían la reorganización cerebral.

Numerosos estudios de fMRI han comprobado que las áreas perilesionales indemnes del hemisferio izquierdo jugarían un rol preponderante en una restauración eficiente del lenguaje en pacientes con ictus crónico.⁴⁰ Creemos que debido a esto las técnicas de estimulación cerebral buscan potenciar las conexiones residuales de estas zonas.

La aplicación de rTMS de baja frecuencia (inhibitoria) al Pars Triangularis (PTr) derecho seguido de terapia conductual enfocada a la nominación ha dado como resultado mejoras significativas en los puntajes globales de escalas de afasia y subpruebas de denominación (principalmente), conversación, escritura e incluso mejorías leves en comprensión auditiva.^{31,32,33} Los resultados de estos estudios indican que inhibir el PTr derecho podría liberar su supresión anormal y negativa influencia en el centro lingüístico dominante lesionado lo que posteriormente facilitaría involucrar procesos léxicos más eficientes.³¹ Estos resultados pueden sustentarse bajo la teoría ya explicada de “inhibición interhemisférica”.

En esta misma línea, un estudio de tDCS aplicó un montaje en que el cátodo se posicionó sobre el área de Broca derecha y el electrodo de referencia (ánodo) en la zona supraorbital contralateral, en 14 pacientes con afasia no fluente crónica encontrando mejorías significativas que se mantuvieron en el tiempo (un mes posterior a la intervención) en los resultados del Test de Vocabulario de Boston para la condición de estimulación real versus la simulada.³⁵

Asimismo, Khedr et al.,³⁰ estudió la eficacia de la estimulación con rTMS bihemisférica aplicando alta frecuencia excitatoria en Broca izquierda y baja frecuencia inhibitoria en Broca derecha, para restituir el equilibrio entre hemisferios. En una cohorte de 20 pacientes afásicos no fluentes posterior a ictus isquémico izquierdo en etapa sub-aguda, observaron una mejoría significativa del

grupo de estimulación real (versus el *sham*) en la ASRS y una mejoría no significativa en la subprueba de lenguaje de la HSS en tareas de comprensión, nominación, repetición y fluidez.

Por su parte, Marangolo et al.,⁴⁰ en un estudio de tDCS utilizaron un montaje bilateral con el ánodo en el GFI izquierdo y el cátodo en el área contralesional para evaluar cómo las fluctuaciones espontáneas de la señal BOLD detectada a través de rs-fMRI cambian con respecto a su basal pre-tratamiento. Nueve pacientes con afasia crónica no fluente y apraxia del habla severa fueron sometidos a terapia de habla con tareas de repetición observando una mejoría significativa en la repetición de sílabas en el grupo real. Más allá de estos cambios conductuales, este estudio reveló un cambio en la conectividad funcional cortical del hemisferio izquierdo para el grupo real, lo que sugiere que la estimulación excitatoria simultánea del área frontal izquierda y la inhibición de la corteza frontal contralesional derecha ha desacoplado una red funcional izquierda que conduce a una mejor recuperación del lenguaje.⁴⁰

En un estudio anterior de los mismos autores³⁴ aplicaron el montaje bihemisférico previamente mencionado, pero el tratamiento conductual fue pragmático, buscando así potenciar las habilidades discursivas de los pacientes con buenos resultados significativos en discurso informativo y en denominación. Además, midieron los niveles en suero de BDNF pre y post intervención sin encontrar cambios relevantes. Existe poca evidencia con respecto a el aumento de BDNF en los niveles plasmáticos o de suero y la tDCS, los hallazgos de este estudio no permiten esclarecer si este factor modulador de la plasticidad neuronal estaría relacionado con los efectos sobre la recuperación del lenguaje.

Tanto Wang et al.,³² como Tsai et al.,³¹ plantean otra explicación para el beneficio que reporta la inhibición del PTr derecho sobre la recuperación del lenguaje. Esto sería el rol compensatorio favorable que el Pars Opercularis (POp) del mismo hemisferio ejercería a través de sus conexiones con el FLS. El inhibir el PTr derecho podría promover la función facilitadora del sistema fonológico del POp a través de las fibras en U que conectan a ambos giros adyacentes como ha sido comprobado a través de estudios de tractografía con tensor de difusión de imágenes (DTI).

Wang et al.,³² investigaron acerca de la eficacia de combinar una terapia de lenguaje computarizada de forma simultánea con la rTMS obteniendo mejores resultados para este grupo que para el que las recibió por separado y el simulado. El autor explica este fenómeno a través de la teoría de Hebbia que postula que la activación simultánea de las células neuronales conduce a una mayor fuerza sináptica a través del aprendizaje asociado y de la entrada sensorio-motora convergente en el área cortical objetivo. Tal principio, podría consolidar un efecto de PLP en lo motor o en el sistema sómato-sensorial.

En este mismo enfoque, numerosos autores^{35,41} de estudios con tDCS plantean que los beneficios a largo plazo que se reportan estarían relacionados con un incremento prolongado de la plasticidad cortical en las zonas que reciben A-tDCS. Es probable que esto se deba a la despolarización de la membrana

neuronal y cambios en las conexiones sinápticas de los receptores de NMDA involucrados en la PLP.³⁵

Es importante destacar, que estos modelos de plasticidad del lenguaje no son excluyentes y, de hecho, la evidencia demuestra que múltiples mecanismos de recuperación post-ictus pueden estar presentes dentro de un mismo individuo.³⁹ De acuerdo a Shah-Basak et al.,³⁹ esta característica más bien individualizada de la recuperación del lenguaje no ha sido explorada sistemáticamente en la literatura de estimulación cerebral no invasiva y la recuperación de la afasia.

Es en esta línea que, Campana et al.,³⁷ realizaron un estudio de tDCS con un montaje unihemisférico (ánodo en GFI izquierdo y cátodo frontopolar) combinado con un sistema de mapeo de Voxels de alta complejidad tecnológica en 20 pacientes con afasias no fluentes crónicas con el objetivo de encontrar sitios de lesión importantes para predecir la recuperación del lenguaje que se pueda lograr con tDCS. La cantidad de recuperación entre los pacientes fue homogénea, pero difirió significativamente de acuerdo a sus lesiones.

Observaron que aquellos que presentaban daño en GFI izquierdo obtuvieron menos mejorías en tareas de descripción y denominación de verbos que los que tenían una mayor porción de esta área indemne. Además, existió una correlación negativa entre estas mejoras y el daño en la ínsula y el opérculo rolándico. Por otra parte, aquellos sujetos que presentaron daños en giro supramarginal y angular mejoraron menos sólo en la tarea de descripción de imágenes relacionado con un menor acceso al léxico.

Interesantemente, encontraron que los daños en ganglios basales (GGBB) resultaron en una pobre denominación y grandes limitantes en su recuperación y si los FL superior e inferior se encontraban comprometidos, entonces las mejorías fueron más discretas en todas las esferas exploradas. Esto apoyaría la reciente teoría de la distribución en redes y procesamiento en paralelo del funcionamiento del lenguaje por sobre la de áreas críticas especializadas para una sola función.

Shah-Basak et al.³⁹ realizaron un estudio donde buscaron caracterizar la variabilidad de respuesta a la tDCS entre individuos con afasia crónica no fluente de leves a severos y explorar si la estimulación repetida con un montaje individualizado óptimo unihemisférico puede llevar a una reducción permanente de la severidad de las afasias. La metodología fue por fases, en donde primero se observó una alta variabilidad de respuestas intraindividuo a los 4 montajes propuestos, mientras que 3 de 12 sujetos no respondieron de forma óptima a ninguno de los montajes evaluados, por lo que se eliminaron de la muestra. Otro hallazgo interesante de este trabajo fue que 10 sujetos presentaron mejorías con el cátodo inhibiendo áreas frontales izquierdas (aunque sólo en tres fue éste el montaje óptimo), esto en principio rebate el modelo de inhibición interhemisférica.

Sin embargo, la muestra pequeña de pacientes y el diseño cruzado incompleto del estudio impiden llegar a mayores conclusiones al respecto, aunque los autores encontraron que estos sujetos (a diferencia de los tres que respondieron a tDCS anodal izquierda) tenían lesiones no sólo confinadas al

lóbulo frontal sino que abarcaban áreas fronto-temporales. Otra observación importante fue que los resultados significativos en la mejoría de la severidad de la afasia se mantuvieron a largo plazo, esto aporta a una pequeña pero creciente literatura que incluye seguimientos en sus protocolos considerando la permanencia de las mejorías alcanzadas.

En general, esta evidencia preliminar es consistente con estudios previos de estimulación cerebral, que sugieren que la localización y el tamaño de la lesión impactan de forma crítica los mecanismos de neuroplasticidad en la recuperación del lenguaje,³⁹ y que estos factores pueden influir en la forma en que los pacientes responden a diferentes estrategias.³⁹

Meinzer et al.,⁴¹ aplicó un nuevo enfoque “*backdoor*” con un montaje unihemisférico de A-tDCS en M1, se sabe que neuroanatómicamente las regiones motoras corticales están funcionalmente conectadas e interactúan mutuamente con regiones fronto-temporales durante el procesamiento del lenguaje.⁴¹ Además, investigaciones recientes han enfatizado el papel crítico de las redes generales auxiliares o de dominio en la recuperación del lenguaje después de un ictus.⁴¹ Sus resultados en 22 pacientes con afasias crónicas fueron prometedores. Todos los sujetos en condición real mejoraron significativamente versus la simulada en denominación para ítems entrenados e incluso hubo un efecto de generalización de la conducta hacia elementos no entrenados durante la terapia de lenguaje.

Por otra parte, encontraron resultados positivos de la intervención sobre la comunicación funcional y todas las mejorías se mantuvieron a los seis meses de la intervención. Una gran ventaja del montaje A-tDCS en M1 es que es fácil de administrar y económico, ya que no requiere la identificación de las áreas de lenguaje residual mediante la imagen funcional pre tratamiento. Sin embargo, hay que reconocer que los cambios observados con A-tDCS en M1 no están localizados per sé y los efectos de la estimulación pueden ser determinados por las regiones del cerebro comprometidas a una tarea dada.⁴¹

Por lo tanto, es poco probable que los efectos positivos de la estimulación observados en este estudio sólo puedan explicarse por la modulación directa de M1 u otras regiones por debajo del electrodo activo. Una explicación más plausible es que M1 tDCS también afectó a las regiones pre motoras y frontales conectadas funcionalmente en relación a las tareas implicadas en la producción del lenguaje.⁴¹

Además de comprobar el aporte de estas herramientas en la mejoría de los sujetos con afasia, es importante considerar la permanencia en el tiempo de las mejoras alcanzadas durante e inmediatamente después de la intervención. Es por esto, que en la literatura de rTMS encontramos un cuerpo de evidencia que incluyó en la mayoría de los casos (de esta revisión) esta variable. Khedr et al.,³⁰ reportaron mejorías significativas que se mantuvieron hasta dos meses después del tratamiento. Tsai et al.,³¹ por su parte, observaron que la mejoría alcanzada por los pacientes del grupo real con respecto a su línea de base en puntajes globales de la prueba *Consise Chinese Aphasia Test* (CCAT) se mantuvo, lo mismo ocurrió para las subpruebas de conversación, expresión y repetición. En el caso del estudio de Wang,³² tanto el grupo *online* de rTMS + terapia de lenguaje

simultánea como el *offline* mantuvieron su mejoría significativa con respecto al *sham* en el puntaje global de CCAT (también la diferencia significativa entre ellos).

Por otro lado, en tDCS aún no existen tantos estudios disponibles con estas características. De los ocho incluidos en este trabajo, sólo tres consideraron un seguimiento. Mac Kay et al.,³⁵ reportaron que las mejorías significativas en el rendimiento en el Test de Vocabulario de Boston se mantuvieron un mes después de finalizado el tratamiento. Shah-Basak³⁹ observó tendencia a la mejoría en la *Western Aphasia Battery* (WAB) del grupo real versus el simulado (que no varió con respecto a su línea de base) a las dos semanas y mejorías significativas a los dos meses de haber terminado el protocolo. Interesantemente, estos avances parecen haber aumentado en ganancia durante este período. Por último, Meinzer et al.,⁴¹ con la estimulación A-tDCS en M1 observaron que todas las mejorías reportadas (incluso en comunicación funcional) se mantuvieron por un período de seis meses posterior al tratamiento.

Estos estudios sugieren que los efectos tanto de rTMS como de tDCS lograrían una permanencia en el tiempo lo que apunta hacia un buen nivel de eficacia de estas estrategias de intervención. Sin embargo, a partir de lo observado en esta muestra de trabajos aún se requiere un cuerpo de evidencia mayor que se oriente en este sentido.

Otro aspecto significativo (en nuestra opinión) al momento de considerar la eficacia de un tratamiento para las afasias es también que los logros obtenidos en las habilidades básicas del procesamiento lingüístico se generalicen hacia la comunicación y el desempeño en la vida cotidiana de los pacientes. Rubi-Fessen et al.,³³ reportaron mejorías significativas en la condición real versus la simulada en medidas de comunicación funcional previo y posterior al tratamiento con rTMS unihemisférica en pacientes con afasias en etapa sub-aguda. Doesborgh et al.,⁴² han descrito que la mejoría de habilidades lingüísticas básicas como nominación y tratamientos conductuales semánticos y fonológicos dan paso a mejoras en la comunicación funcional de los individuos con afasias post-ictus. Otra explicación posible es que, al haber “desenganchado” una amplia red de lenguaje residual distribuida en el hemisferio izquierdo durante la etapa sub-aguda, podrían haberse generalizado estas habilidades lingüísticas básicas a la comunicación funcional de los sujetos.³³

En esta misma orientación, el estudio de Meinzer et al.⁴¹ de tDCS anteriormente descrito, midieron los niveles de funcionalidad en la comunicación de los pacientes antes y después de recibir la terapia encontrando mejorías significativas. Es importante mencionar, que los instrumentos utilizados para la medición de esta esfera fueron cuestionarios a los cuidadores de los pacientes y no se incluyó algún protocolo de evaluación ecológica de la comunicación. De Aguilar et al.³⁸ y Marangolo et al.,⁴¹ evaluaron la generalización de sus tratamientos tanto en ítems no entrenados como en tareas lingüísticas distintas a las realizadas durante la intervención concluyendo en ambos casos que el grupo de estimulación real obtuvo una ganancia mayor que el *sham* para estas habilidades, sin embargo, no lo evalúan dentro del contexto funcional o la vida cotidiana de los sujetos.

Cabe mencionar, que la mayoría de las pruebas y baterías de evaluación para las afasias incluyen alguna sub-prueba de lenguaje espontáneo y/o conversación por lo que se podría suponer que un aumento en el puntaje estaría relacionado a una mejora en su desempeño en la comunicación funcional.

En los trabajos seleccionados existen diferentes enfoques en la intervención logopédica. En rTMS, Tsai et. al.³¹ y Wang et al.³² utilizaron estrategias basadas en la CILT que fomenta la expresión oral por sobre cualquier tipo de ayuda compensatoria. En esta misma línea, Rubi-Fessen et al.,³³ utilizan la técnica “desvanecimiento de pistas” en el entrenamiento de la denominación con el objetivo de privilegiar una comunicación oral y, si bien, no declaran tener un enfoque basado en la CILT, sí aplican el principio de restringir las ayudas en otras modalidades que no sean oral o escrita. En tDCS Shah-Basak et al.³⁹ utilizaron una estrategia similar.

Marangolo et al.,³⁴ realizaron un tratamiento pragmático enfocado en la mejora de la cohesión de componentes del discurso informativo. En tanto, De Aguilar et al.,³⁸ aplicó una terapia estandarizada (ACTION) cuyo propósito es mejorar la denominación de verbos y la producción de oraciones en tareas de descripción. Campana et al.³⁷ por su parte, basaron el tratamiento en tareas de descripción de imágenes mientras que, Marangolo et al.⁴⁰ utilizaron la estrategia de repetición de sílabas y palabras buscando una mejora a nivel articulatorio de pacientes con afasia no fluente y apraxia del habla severa.

Cabe destacar que todas las terapias previamente mencionadas incluyen el objetivo de mejorar la nominación (de verbos y sustantivos) y su propósito principal es mejorar la expresión oral. La mayoría de los sujetos estudiados eran afásicos no fluentes y, por lo general, los enfoques y procedimientos descritos en todos los trabajos son utilizados de forma habitual en la práctica clínica.

Si bien, se ha comprobado que ambas técnicas aumentan la ganancia en la recuperación de los pacientes en la expresión oral, (lo que se espera dado el enfoque y los objetivos determinados) no se reportan mejoras a nivel de comprensión auditiva compleja y esta dimensión del lenguaje también puede verse afectada en distintos grados de severidad.

Una característica que comparten los trabajos es que los sitios a estimular están generalmente circunscritos al lóbulo frontal, por lo que podríamos suponer que la estimulación cerebral no invasiva sería de mayor utilidad en pacientes con afasias no fluentes con comprensión relativamente preservada, pero no contamos con la evidencia suficiente para sustentar esta idea ya que la muestra de pacientes con afasias fluentes, específicamente afásicos de Wernicke, fue escasa (23 participantes de un total de 257).

Quizás, esto se deba a que este tipo de afasias (no fluentes) generalmente se correlacionan con un daño específico al área de Broca o áreas adyacentes dentro del lóbulo frontal, que están directamente relacionadas con la producción del lenguaje oral. Las tareas de comprensión se encuentran mayormente distribuidas y asociadas a conexiones entre los lóbulos frontal, temporal, parietal y occipital y no cuentan con un área tan crítica y de relativa facilidad de localización.

Si bien, existe el área de Wernicke y es crítica para la comprensión oral, actualmente se piensa que ésta tendría mayor relación con la discriminación auditiva de sonidos significativos del habla y serían sus conexiones hacia los otros lóbulos las que se encargarían de entregar significado a los mensajes.^{3,4}

En el estudio de Khedr et al.³⁰ cinco pacientes no respondieron a rTMS lo que fue atribuido a que estos sujetos presentaban lesiones más extensas que comprometían áreas posteriores. En otro estudio, Shah-Basak et al.,³⁹ encontraron al menos tres pacientes que no respondieron a ningún montaje de tDCS. Los autores comentan que esto se podría deber a que estos sujetos presentarían una diferencia categórica con respecto a los mecanismos de representación del lenguaje y la recuperación de la afasia que pueden subyacer a la respuesta a tDCS, además, la localización y distribución de la lesión también puede ser relevante.⁴³

Con respecto a las limitaciones de las investigaciones analizadas, podemos mencionar que generalmente contaron con muestras pequeñas, aunque en los estudios de tDCS se buscó compensar esto mediante diseños cruzados. En los trabajos de rTMS noventa y ocho sujetos recibieron estimulación real y solo cinco de ellos no se beneficiaron de la intervención. En tDCS noventa y siete pacientes fueron estimulados bajo condición real, de los cuales tres no respondieron al tratamiento. Esto indica un volumen relativamente homogéneo tanto para los que se beneficiaron como para los que no en ambas técnicas, sin embargo, es necesario que los estudios cuenten con una cohorte más grande de pacientes para poder determinar los alcances reales y la eficacia de la estimulación cerebral no invasiva en la rehabilitación de las afasias.

Aunque existen varias teorías al respecto, aún se desconocen los mecanismos neurofisiológicos que subyacen al incremento en la recuperación que se observa en los sujetos haciéndose difícil unificar los protocolos de intervención, con lo cual, se complejiza la tarea de compararlos para establecer niveles de eficacia en la rehabilitación de lenguaje aunque, para efectos de esta revisión, se plantearon algunos parámetros que apuntan a que ambas tienen el potencial de serlo.(véase Tabla 3)

Más aún, la heterogeneidad de los sitios y extensiones de las lesiones generan diversos perfiles afásicos, como también diferentes (y no siempre predecibles) cursos de recuperación. Se continúa investigando con respecto a este tema, pero aún falta conocimiento de redes neuronales y mecanismos de reorganización cerebral para poder determinar dosis y estrategias de intervención que resulten en los mayores beneficios para cada paciente.

En el caso de la tDCS también se desconoce el curso del flujo de la corriente, se ha visto en un estudio de caso con el ánodo en GFI izquierdo, que las posiciones de referencia en mastoides y hombro derecho dan lugar a campos eléctricos más altos que implican áreas temporales posteriores perilesionales, la referencia orbitofrontal derecha, en cambio, da como resultado campos eléctricos más altos en áreas perilesionales frontales anteriores y en el lóbulo frontal contralesional.⁴⁴ Mendonca et al.⁴⁵ demostraron la importancia de la colocación de

electrodos cuando un montaje no condujo a ningún efecto clínico observado en comparación con el otro montaje en estudio. El modelado del flujo de corriente para el montaje ineficaz reveló que el campo eléctrico de pico se produjo en la corteza temporoparietal y no sobre la corteza motora (como se pretende con el posicionamiento intuitivo).

Este estudio destaca un importante tema emergente en tDCS: posicionar intuitivamente el electrodo activo sobre el área cortical pretendida y colocar el electrodo de referencia en un lugar usado en investigaciones anteriores (por ejemplo, orbitofrontal contralateral) no asegura un flujo de corriente máximo directamente bajo la esponja activa.³⁵ También se piensa que, en pacientes crónicos, el flujo de la corriente podría alterarse porque el sitio lesionado se encuentra lleno de líquido céfalorraquídeo que puede actuar como un atractor de la corriente desviando el curso que se pretende incluso al encontrarse los electrodos sobre el cuero cabelludo lejos del sitio de la lesión.³⁵

Esto apunta a que, al aplicar cualquiera de las dos técnicas, el posicionamiento de las bobinas (en el caso de rTMS) y los electrodos (para tDCS) no es fácil de determinar, aunque para la primera, la localización más estudiada es en PTr derecho, se requiere de una neuroimagen de alta resolución para determinar el sitio exacto, lo que lleva a la suposición de que la fMRI sería lo más indicado para este objetivo.

La neuroimagen funcional puede usarse como un marcador para dirigir o guiar la intervención en la estimulación con rTMS y/o tDCS, o ser usadas para predecir quién se beneficiará de terapias específicas.¹⁸ Fridriksson et al.,³⁵ demostraron que el aumento de la activación del hemisferio izquierdo de la corteza perilesional no sólo se correlaciona con el resultado en el tratamiento de la denominación sino que las medidas basales de activación en esta área eran predictores de un aumento de activación post tratamiento. Esto sugiere que la fMRI durante la nominación de imágenes podría servir como una herramienta para definir objetivos corticales para la estimulación cerebral.

Sin embargo, de los estudios seleccionados de rTMS tanto, Tsai et al.,³¹ Wang et al.,³² como Rubi-Fessen et al.,³³ utilizaron resonancia magnética estructural, mientras que Khedr et al.,³⁰ lo hicieron a través de potenciales motores evocados. En tDCS, lo más frecuente fue el uso del sistema de coordenadas para el posicionamiento de los electrodos 10-20 de EEG.^{34,37,39,40,41} De Aguilar et al.³⁸ utilizaron resonancia magnética estructural y Richardson et al.,³⁴ lo hicieron con fMRI. La falta de fMRI dentro de los protocolos puede deberse, entre otros, a que es un exámen de alto costo y requiere un medio de contraste.

V. CONCLUSIONES

Ambas técnicas de estimulación cerebral no invasiva cuentan con evidencia científica que se orienta a demostrar su eficacia para aumentar las ganancias en la recuperación de pacientes con afasias post ictus. Los estudios cuentan con poblaciones pequeñas y heterogéneas en cuanto a sitios y tipos de lesión, si bien la mayoría trabajó con afasias no fluentes también los hubo que incluyeron afasias fluentes y globales. Los beneficios reportados son consistentes y duraderos en el tiempo, aunque nuevamente, las muestras pequeñas y la heterogeneidad de los protocolos utilizados hace que esto no sea concluyente.

En cuanto a la aplicabilidad clínica, tDCS es una herramienta de menor costo, mayor portabilidad y altamente segura, aunque hay mayor desconocimiento de cómo funciona y por lo tanto, de su potencial. La rTMS si bien, es más costosa y difícil de implementar, cuenta con montajes más uniformes, estudiados y los efectos positivos de su uso son de más fácil predicción.

Creemos que es importante avanzar en investigación con ambas técnicas, ya que tienen el potencial para ser implementadas en la práctica clínica como una herramienta de intervención en los pacientes con afasias post ictus y generar cambios e incrementos en el rendimiento incluso en aquellos que se encuentran en etapa crónica, además, hay evidencia que sustentaría que estos cambios se pueden generalizar a su funcionalidad comunicativa en la vida diaria, aunque aún hace falta que más estudios incluyan esta variable dentro de sus investigaciones.

Sabemos que las poblaciones de pacientes con daño cerebral tienden a ser heterogéneas y difíciles de homologar por la característica individual tanto de las lesiones como de los sujetos previo al ictus, pero siempre es importante recalcar que se requiere de estudios con cohortes más grandes y balanceadas para generar evidencia de alta calidad.

Es importante destacar la necesidad de conocer los mecanismos de plasticidad neuronal que subyacen a la respuesta de los sujetos en estudio para determinar el real potencial de ambas técnicas. En esta línea, consideramos que la falta de estudios de neuroimagen de alta resolución como fMRI para determinar los objetivos corticales de estimulación y observar los cambios fisiológicos y estructurales consecuentes de la terapia es una limitación presente en la mayoría de los trabajos revisados.

Por último, en cuanto a los tratamientos de lenguaje, sugerimos que se apliquen terapias basadas en criterios y estrategias comunes, a nuestro parecer enfoques basados en CILT podrían ser una buena opción, ya que se ha visto que, sobretodo en conjunto con rTMS, da buenos resultados en las tasas de nominación y pruebas de expresión oral en los pacientes abordados bajo esta condición.

Sabemos que aún falta investigar para determinar la eficacia de estas terapias, sin embargo, creemos que esto sí será posible en un futuro.

VI. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Asha.org. (2017). *American Speech-Language-Hearing Association | ASHA*. [online] Available at: <http://asha.org> [Accessed 13 Feb. 2017].
- (2) Norise, C. And Hamilton, R. (2017). Non-Invasive Brain Stimulation in the Treatment of Post-stroke and Neurodegenerative Aphasia: Parallels, Differences, and Lessons Learned. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10.
- (3) Borregón Sanz, S. and González Calvo, A. (2012). *La afasia*. Madrid: Ciencias de la Educación Preescolar y Especial. (Pg 20-30)
- (4) González V., R. and Hornauer-Hughes, A. (2014). Cerebro y lenguaje. *Revista Hospital Clínico Universidad de Chile*, 25, pp.143-53.
- (5) Diéguez-Vide, F. and Peña-Casanova, J. (2012). *Cerebro y lenguaje*. 1st ed. Madrid: Panamericana.
- (6) Basso, A. (2003). *Aphasia and its therapy*. 1st ed. Oxford: Oxford University Press, pp.Chapter 1-3.
- (7) Técnicas de neuroimagen en neuropsicología clínica y rehabilitación neuropsicológica. (n.d.). [pdf] Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona, Barcelona. Junqué,C. (2016)
- (8) Goodglass, H., Kaplan, E. and Barresi, B. (2005). *Evaluación de la afasia y de trastornos relacionados*. 1st ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana, pp.11-14.
- (9) Ardila, A. (2005). *Las afasias*. 1st ed. Guadalajara, Jal.: Universidad de Guadalajara, Centro Universitario de Ciencias Sociales y Humanidades, pp.35-45.
- (10) Lam, J. And Wodchis, W. (2010). The Relationship of 60 Disease Diagnoses and 15 Conditions to Preference-Based Health-Related Quality of Life in Ontario Hospital-Based Long-Term Care Residents. *Medical Care*, 48(4), pp.380-387.
- (11) Brady MC, Kelly H, Godwin J, Enderby P, Campbell P. Speech and language therapy for aphasia following stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 6. Art. No.: CD000425. DOI: 10.1002/14651858.CD000425.pub4
- (12) Berthier, M. (2005). Poststroke Aphasia. *Drugs & Aging*, 22(2), pp.163-182.
- (13) Faust, M. (2015). *The handbook of the neuropsychology of language*. 1st ed. P.677-670.
- (14) Saur D, Lange R, Baumgaertner A, Schraknepper V, Willmes K, Rijntjes M, et al. Dynamics of language reorganization after stroke. *Brain*. 2006; 129(Pt6):1371–1384.
- (15) Hillis AE. Aphasia: Progress in the last quarter of a century. *Neurology*. 2007; 69:200–213.

- (16) Lefaucheur, J. P. (2006). Stroke recovery can be enhanced by using repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Neurophysiol Clin*, 36(3), 105-115.
- (17) Kapur, N. (1996). Paradoxical functional facilitation in brain-behaviour research. A critical review. *Brain*, 119 (Pt 5), 1775-1790.
- (18) Martin, P. (2013). *MRI neuroimaging: Language recovery in adult aphasia due to stroke*. Doctorado. Boston University School of Medicine.
- (19) León Ruiz M, et al. Evidencias actuales sobre la estimulación magnética transcraneal y su utilidad potencial en la neurorrehabilitación postictus: Ampliando horizontes en el tratamiento de la enfermedad cerebrovascular. *Neurología*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2016.03.008>.
- (20) Naeser MA, Martin PI, Treglia E, Ho M, Kaplan E, Bashir S, et al. Research with rTMS in the treatment of aphasia. *Restor Neurol Neurosci*. 2010;28:511-529.
- (21) Fiori, V, Coccia, M., Marinelli, C., Vecchi, V., Bonifazi, S., Ceravolo, M., Provincialli, L., Tomaiuolo, F. and Marangolo, P. (2011). Transcranial Direct Current Stimulation Improves Word Retrieval in Healthy and Nonfluent Aphasic Subjects. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 23(9), pp.2309-2323.
- (22) Floël A, Suttrop W, Kohl O, Kurten J., Lohmann H., Breitenstein C., et al. (2012). Non-invasive brain stimulation improves object-location learning in the elderly. *Neurobiology of Aging*, 33, pp. 1682-1689.
- (23) Reis J., Schambra H., Cohen L., Buch E., Fritsch B., Zarahn E., et al. (2009). Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation. *Proc Natl Academy of Science*, 106, pp. 1590-1595.
- (24) Cohen K., Soskic S., Iuculano T., Kanai R., Walsh V. (2010). Modulating neuronal activity produces specific and long-lasting changes in numerical competence. *Current Biology*. 20(22), pp.2016-2020.
- (25) Stagg, C. and Nitsche, M. (2011). Physiological Basis of Transcranial Direct Current Stimulation. *The Neuroscientist*, 17(1), pp.37-53.
- (26) Ren C-L, Zhang G-F, Xia N, Jin C-H, Zhang X-H, et al. (2014) Effect of Low-Frequency rTMS on Aphasia in Stroke Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS ONE* 9(7): e102557. doi:10.1371/journal.pone.0102557
- (27) Elsner, B., Kugler, J., Pohl, M. and Mehrholz, J. (2015). Transcranial direct current stimulation (tDCS) for improving aphasia in patients with aphasia after stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- (28) Nitsche, M. and Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, 57(10), pp.1899-1901.
- (29) Jeon, S. and Han, S. (2012). Improvement of the Working Memory and

- Naming by Transcranial Direct Current Stimulation. *Annals of Rehabilitation Medicine*, 36(5), p.585
- (30) Khedr, E., Abo El-Fetoh, N., Ali, A., El-Hammady, D., Khalifa, H., Atta, H. and Karim, A. (2014). Dual-Hemisphere Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Rehabilitation of Poststroke Aphasia. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 28(8), pp.740-750.
 - (31) Tsai, P., Wang, C., Ko, J., Chung, Y., Chang, Y. and Wang, J. (2014). The Persistent and Broadly Modulating Effect of Inhibitory rTMS in Nonfluent Aphasic Patients. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 28(8), pp.779-787.
 - (32) Wang, C., Hsieh, C., Tsai, P., Wang, C., Lin, F. and Chan, R. (2014). Efficacy of Synchronous Verbal Training During Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients With Chronic Aphasia. *Stroke*, 45(12), pp.3656-3662.
 - (33) Rubi-Fessen, I., Hartmann, A., Huber, W., Fimm, B., Rommel, T., Thiel, A. and Heiss, W. (2015). Add-on Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Subacute Aphasia Therapy: Enhanced Improvement of Functional Communication and Basic Linguistic Skills. A Randomized Controlled Study. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 96(11), pp.1935-1944.e2.
 - (34) Marangolo, P., Fiori, V., Gelfo, F., Shofany, J., Razzano, C., Caltagirone, C. and Angelucci, F. (2014). Bihemispheric tDCS enhances language recovery but does not alter BDNF levels in chronic aphasic patients. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 32, pp.367-379.
 - (35) Mac Kay, A., Rodrigues Da Silva, F., Chao, J., Devido Dos Santos, M. and Gagliardi, R. (2015). Effects of transcranial direct current stimulation on naming tasks in aphasic subjects after stroke. *Journal of the Neurological Sciences*, 357, p.e354.
 - (36) Richardson, J., Datta, A., Dmochowski, J., Parra, L. and Fridriksson, J. (2015). HD-tDCS to enhance behavioral treatment for aphasia: A feasibility study. *Brain Stimulation*, 7(2), p.e9.
 - (37) Campana, S., Caltagirone, C. and Marangolo, P. (2015). Combining Voxel-based Lesion-symptom Mapping (VLSM) With A-tDCS Language Treatment: Predicting Outcome of Recovery in Nonfluent Chronic Aphasia. *Brain Stimulation*, 8(4), pp.769-776.
 - (38) De Aguiar, V., Bastiaanse, R., Capasso, R., Gandolfi, M., Smania, N., Rossi, G. and Miceli, G. (2015). Can tDCS enhance item-specific effects and generalization after linguistically motivated aphasia therapy for verbs?. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 9.
 - (39) Shah-Basak, P., Norise, C., Garcia, G., Torres, J., Faseyitan, O. and Hamilton, R. (2015). Individualized treatment with transcranial direct current stimulation in patients with chronic non-fluent aphasia due to stroke. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9.
 - (40) Marangolo, P., Fiori, V., Sabatini, U., De Pasquale, G., Razzano, C., Caltagirone, C. and Gili, T. (2016). Bilateral Transcranial Direct Current

Stimulation Language Treatment Enhances Functional Connectivity in the Left Hemisphere: Preliminary Data from Aphasia. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 28(5), pp.724-738.

- (41) Meinzer, M., Darkow, R., Lindenberg, R. and Flöel, A. (2016). Electrical stimulation of the motor cortex enhances treatment outcome in post-stroke aphasia. *Brain*, 139(4), pp.1152-1163.
- (42) Doesborgh SJ, van de Sandt-Koenderman MW, Dippel DW, et al. Effects of semantic treatment on verbal communication and linguistic processing in aphasia after stroke. A randomized controlled trial. *Stroke* 2004;35:141-6
- (43) Martin, P. I., Naeser, M. A., Ho, M., Doron, K. W., Kurland, J., Kaplan, J., et al. (2009). Overt naming fMRI pre- and post-TMS: Two nonfluent aphasia patients, with and without improved naming post-TMS. *Brain Lang.* 111, 20–35. doi: 10.1016/j.bandl.2009.07.007
- (44) Datta, A., Baker, J. M., Bikson, M., and Fridriksson, J. (2011). Individualized model predicts brain current flow during transcranial direct-current stimulation treatment in responsive stroke patient. *Brain Stimul.* 4, 169–174. doi: 10.1016/j.brs.2010.11.001
- (45) Mendonca, M. E., Santana, M. B., Baptista, A. F., Datta, A., Bikson, M., Fregni, F., & Araujo, C. P. (2011). Transcranial DC stimulation in fibromyalgia: Optimized cortical target supported by high-resolution computational models. *Journal of Pain*, 12, 610-617.