



# REVISTA DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DEL DOLOR

www.elsevier.es/resed



## REVISIÓN MBE

### ¿Qué respuesta fisiológica desencadena la aplicación de la técnica de estimulación nerviosa eléctrica transcutánea?

J.J. Amer-Cuenca<sup>a,\*</sup>, C. Goicoechea<sup>b</sup> y J.F. Lisón<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Fisioterapia, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad CEU-Cardenal Herrera, Moncada, Valencia, España

<sup>b</sup>Departamento de Farmacología y Nutrición, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón, Madrid, España

Recibido el 12 de julio de 2010; aceptado el 1 de septiembre de 2010

#### PALABRAS CLAVE

Estimulación nerviosa eléctrica transcutánea; Revisión

#### Resumen

**Objetivo:** Revisar qué efectos fisiológicos tiene la aplicación de la técnica de estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS) sobre los pacientes, de modo que pueda servir de orientación para su correcta aplicación en la práctica clínica. La técnica TENS consiste en la aplicación de corriente eléctrica pulsada, tradicionalmente empleada con finalidad analgésica. A la hora de su utilización, los diferentes parámetros de programación del TENS deben ajustarse teniendo en cuenta que las diferentes posibilidades de programación van a activar diferentes mecanismos fisiológicos. En los últimos tiempos, se han venido realizando importantes estudios con animales y en sujetos sanos, con el fin de dilucidar qué efectos fisiológicos son los que se producen en el organismo al aplicarse TENS.

**Material y métodos:** Se llevó a cabo una revisión exhaustiva de la literatura científica publicada sobre la utilización de la técnica TENS y sus efectos fisiológicos. Los estudios relevantes fueron identificados a través de una búsqueda en las diversas bases de datos, así como de libros de referencia en la materia, procedentes de la Biblioteca de la Universidad CEU-Cardenal Herrera de Valencia.

**Resultados:** Se localizaron 97 referencias que cumplieron con los criterios de inclusión.

**Conclusiones:** El TENS produce su efecto analgésico por la activación de las aferencias de los tejidos profundos por estimulación de las fibras aferentes primarias de gran diámetro Aβ. Los mecanismos de acción fisiológicos del TENS de alta y baja frecuencia son distintos, aunque ambos se producen a nivel periférico, espinal y supraespinal, y se basan primordialmente en la activación de distintos receptores opioides. Con la combinación de parámetros adecuada, el TENS reduce el dolor desde el primer minuto de aplicación. Respecto a la duración del efecto analgésico tras una sesión de tratamiento, se ha demostrado la importancia de emplear intensidades elevadas para conseguir una mayor duración del efecto postsesión. La aplicación repetida diariamente de TENS con los mismos

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: juanjoamer@uch.ceu.es (J.J. Amer-Cuenca).

**KEYWORDS**

Transcutaneous electrical nerve stimulation;  
Review

parámetros produce el desarrollo de tolerancia. Aunque se ha especulado respecto a un efecto vascular de la aplicación de TENS, éste sólo tiene efecto sobre la circulación periférica aplicado a una intensidad suficiente para conseguir contracciones musculares importantes; en todo caso, el efecto es local sobre la zona de aplicación. La aplicación de TENS puede influir positivamente en la actividad muscular de pacientes con déficits motores en accidentes cerebrovasculares y otros desórdenes neurológicos.

© 2010 Sociedad Española del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Which physiological response triggers the application of the transcutaneous electrical nerve stimulation technique?

**Abstract**

**Purpose:** To analyze the physiological effects of the application of the transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) technique on patients, to provide guidance for successful implementation in clinical practice. TENS technique involves the application of a pulsed electric current, traditionally used for pain control. Different TENS programming parameters should be adjusted, taking into account that the different programming options will activate various physiological mechanisms. Extensive studies in animals and in healthy subjects have been conducted recently, in order to elucidate the physiological effects produced in the body when TENS is applied.

**Material and methods:** We conducted a comprehensive review of published scientific literature on the use of the TENS technique and its physiological effects. Relevant trials were identified through a search of various databases and reference books on the subject, from the Library of the CEU-Cardenal Herrera University of Valencia.

**Results:** We found 97 references that met the inclusion criteria.

**Conclusions:** TENS produces its analgesic effect by activation of afferents of deep tissues by stimulation of primary A $\beta$  large diameter afferent fibers. The physiological mechanisms of action of TENS at low and high frequency are different, although both occur at peripheral, spinal and supraspinal level, and are based primarily on the activation of different opioid receptors. With the proper combination of parameters, TENS reduces pain from the first minute of application. Regarding the duration of analgesic effect after a treatment session, it is known the importance of using higher intensities for greater duration of post-session effect. The daily repeated application of TENS with the same parameters will lead to the development of tolerance. Although there has been speculation about a vascular effect of the application of TENS, it only has an effect on peripheral circulation when applied at intensity sufficient to achieve significant muscle contractions; in any case the effect is reduced in the area of application. The application of TENS can positively influence muscle activity in patients with motor deficits in stroke and other neurological disorders.

© 2010 Sociedad Española del Dolor. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introducción**

El acrónimo TENS, del inglés *transcutaneous electrical nerve stimulation*, se utiliza en la actualidad para denominar a la aplicación mediante electrodos de superficie de corriente eléctrica pulsada con finalidad analgésica<sup>1</sup>. Así, técnicamente cualquier equipo que emita corriente eléctrica a través de la piel, mediante un par o múltiples pares de electrodos de superficie, puede recibir la denominación de TENS<sup>2</sup>. Por consenso, sin embargo, el término TENS se usa cuando el principal objetivo terapéutico es la analgesia, habiéndose utilizado tanto para el tratamiento del dolor crónico<sup>3,4</sup> como del dolor agudo<sup>5-8</sup>, incluso del dolor procedente de órganos viscerales<sup>9-11</sup>. Actualmente, se puede afirmar que junto con las interferenciales, el TENS es la técnica de estimulación eléctrica más empleada como

alternativa a los tratamientos analgésicos tradicionales, tales como los farmacológicos o quirúrgicos<sup>12</sup>.

Desde los años setenta se han venido desarrollando numerosos estudios clínicos respecto al TENS, encontrándose efectos analgésicos positivos en algunos<sup>13-15</sup> y en otros no<sup>14,16,17</sup>. Las revisiones y metaanálisis más recientes han venido a señalar que la falta de resultados concluyentes puede deberse a los problemas para diseñar ensayos clínicos aleatorizados del TENS y/o a la dificultad de definir los parámetros precisos de programación<sup>18</sup> (frecuencia, duración del impulso, intensidad o lugar de aplicación) que van a producir efectos fisiológicos distintos<sup>5,19</sup>.

La evidencia proveniente de estudios sobre estimulación axonal *in vitro* sugiere que la excitabilidad de las fibras nerviosas, y consecuentemente la activación de los mecanismos analgésicos endógenos, dependen de las características

del patrón de estimulación<sup>20</sup>. Históricamente, la teoría más extendida para explicar los efectos fisiológicos del TENS se basa en la conocida como teoría de la puerta de entrada o *gate control*<sup>21</sup>. Según la teoría del *gate control*, la estimulación de las fibras aferentes de gran diámetro, como la producida por el TENS, inhibiría la respuesta producida por las fibras nociceptivas, al activarse las interneuronas situadas en la sustancia gris del asta posterior de la médula espinal. Numerosos estudios avalan que el efecto analgésico del TENS se produce por una inhibición a nivel espinal<sup>22-27</sup>. Además de a nivel espinal, la teoría del *gate control* sugería la implicación de vías supraespinales descendentes inhibitorias que modularían a las neuronas espinales. Ya en 1980, Woolf, estudiando el efecto analgésico del TENS en ratas, comprobó que tras una sección medular completa, por tanto sin influencias de vías descendentes supraespinales, aunque el TENS continuaba parcialmente produciendo analgesia, se había producido una disminución considerable de su efecto, sugiriendo que el TENS produciría su efecto inhibitorio en ambos niveles, espinal y supraespinal<sup>28</sup>. Posteriormente, numerosos estudios avalan la participación de estructuras supraespinales en el mecanismo fisiológico de acción del TENS<sup>29-37</sup>. No obstante, la teórica relación entre las distintas modalidades de programación y la activación selectiva de diferentes fibras nerviosas no ha podido quedar demostrada de forma consistente en los estudios experimentales<sup>22</sup>; posiblemente porque esta relación puede verse alterada en la práctica debido a la naturaleza no homogénea de los tejidos situados bajo los electrodos<sup>20</sup>. Por todo ello, en los últimos tiempos ha habido un mayor esfuerzo investigador, con la realización de importantes estudios en animales y en sujetos sanos con el fin de dilucidar qué efectos fisiológicos son los que se producen en el organismo al aplicar TENS<sup>38-40</sup>.

## Objetivo

A través de una revisión exhaustiva de la literatura científica publicada, determinar qué efectos fisiológicos tiene la aplicación de la técnica TENS sobre los pacientes, de modo que pueda servir de orientación para su correcta aplicación en la práctica clínica.

## Material y métodos

A nivel metodológico, para la revisión bibliográfica se siguieron los siguientes pasos:

### Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron todos aquellos estudios que trataban sobre la utilización de la técnica TENS y sus efectos fisiológicos, aparecidos en artículos o congresos científicos. Se incluyeron en la revisión trabajos experimentales, observacionales o experiencias clínicas, tanto en humanos como en animales. Fueron excluidos, por no ser ni fisiológica ni metodológicamente comparables, los estudios basados en otras técnicas de electroterapia (microcorrientes, interferenciales, etc.).

## Estrategia de búsqueda y extracción de datos

Los estudios relevantes fueron identificados a través de una búsqueda en las bases de datos *Academic Search Complete*, *Biomedical Reference Collection*, Fuente Académica Premier, MedicLatina, Medline, Cinahl, Nursing & Allied Health Collection, ISI Web of Knowledge, Embase y SportDiscus, desde la primera fecha disponible hasta enero de 2010. La estrategia de búsqueda usada para todas las bases de datos fue TENS y TRANSCUTANEOUS ELECTRIC NERVE STIMULATION combinadas mediante los operadores booleanos AND y OR con cada uno de los siguientes términos: PAIN, EXPERIMENTAL PAIN, ANALGESIA, HYPOALGESIA, HYPERALGESIA, PAIN THRESHOLD. No se impuso ninguna restricción en el lenguaje, siendo por ello que los trabajos no escritos en español o inglés también fueron incluidos. Todos los trabajos seleccionados por medio de esta estrategia de búsqueda fueron analizados por los autores, validando la elegibilidad de los estudios seleccionados. Todas las ambigüedades fueron resueltas existiendo un total acuerdo entre los autores. De los diferentes estudios experimentales incluidos se extrajeron de forma independiente los principales datos (sujetos, intervención, resultados) usando formatos de extracción de datos estandarizados. Por otra parte, se consultaron libros de referencia en la materia, procedentes de la Biblioteca de la Universidad CEU-Cardenal Herrera de Valencia, identificados como importantes y actualizados, teniendo que haber sido publicados con posterioridad al año 2000<sup>1,2</sup>.

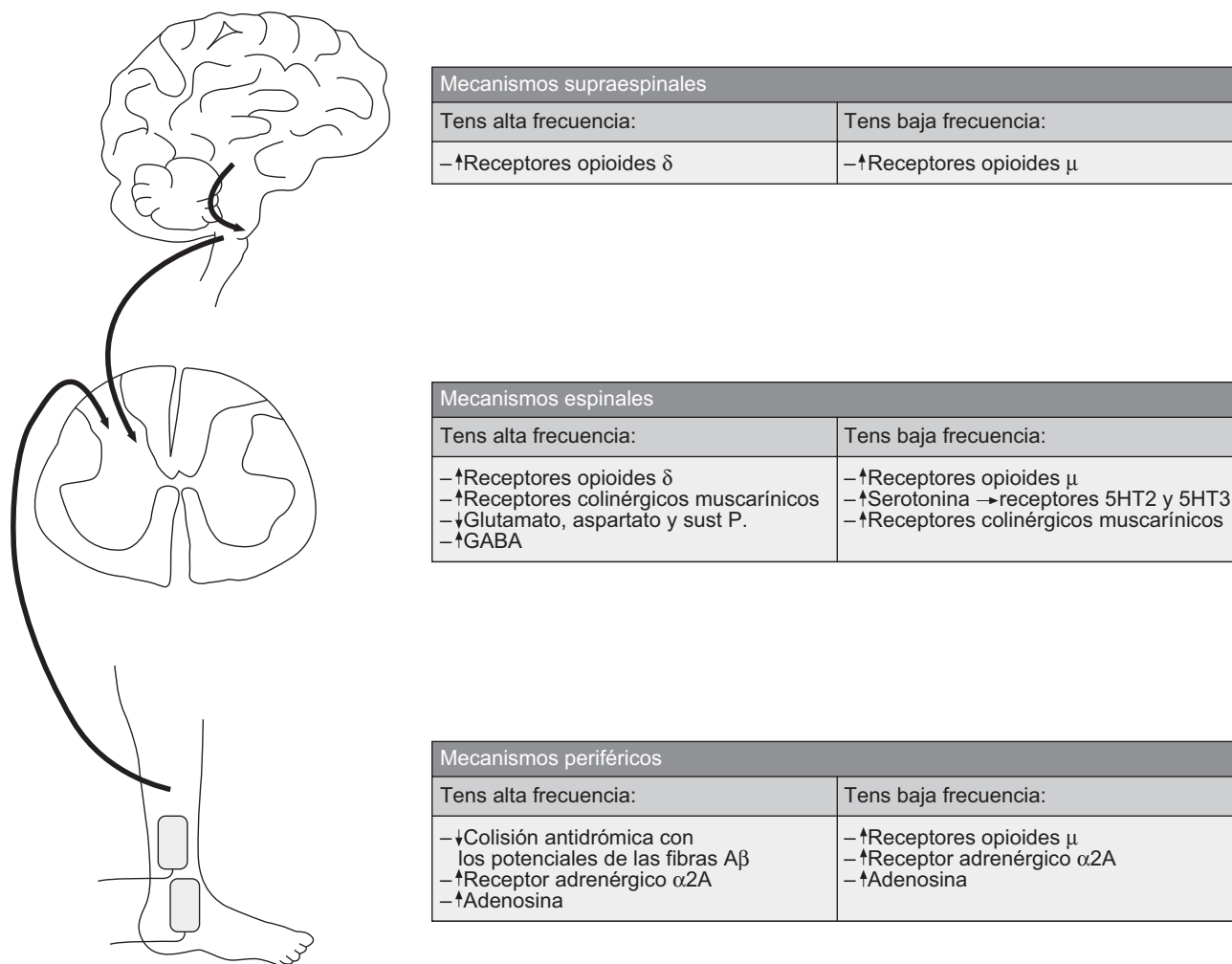
## Resultados

Tras la revisión de la literatura científica se localizaron finalmente 97 referencias que cumplieron con los criterios de inclusión.

La evidencia proveniente de los estudios, tanto en modelos con animales como con sujetos sanos, nos indica que la frecuencia elegida es el parámetro que determinaría la activación de diferentes mecanismos fisiológicos periféricos y centrales<sup>19,33,41-43</sup>. Según la literatura, en la elección de la frecuencia básicamente se presentan dos posibilidades: baja frecuencia (menor de 10 Hz) y alta frecuencia (mayor de 50 Hz), con efectos fisiológicos y terapéuticos distintos<sup>2</sup>. No obstante, la evidencia disponible más recientemente confirma que en ambos casos la secreción de opioides endógenos es el principal mecanismo fisiológico responsable de la analgesia producida por la aplicación de TENS<sup>27,29,30,35,38,39,44-47</sup>. Existen tres tipos de receptores opioides,  $\mu$ ,  $\lambda$ ,  $\kappa$ , que están situados periféricamente, en la médula espinal y en áreas supraespinales relacionadas con las vías de inhibición descendente<sup>19,29,48</sup>. En cada uno de estos tres niveles, el TENS presenta mecanismos de acción fisiológicos diferenciados (fig. 1).

### Mecanismos fisiológicos periféricos

Tradicionalmente, respecto al tipo de aferencias que son estimuladas por una aplicación de TENS, la interpretación más extendida apuntaba a que el TENS produciría su efecto analgésico por la activación de las fibras nerviosas aferentes cutáneas superficiales en el emplazamiento de la aplicación.



**Figura 1** Mecanismos fisiológicos relacionados con el dolor activados por la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS).

Sin embargo, en un estudio de 2005 empleando anestésicos locales para bloquear selectivamente diferentes fibras aferentes, se comprobó el papel fundamental de las aferencias de los tejidos profundos en la analgesia producida por el TENS<sup>34</sup>. Otro aspecto ampliamente difundido sobre los mecanismos fisiológicos del TENS apuntaba a que existe una especificidad en cuanto a la activación de distintos tipos de fibras aferentes según la modalidad TENS empleada. De este modo, el TENS de alta frecuencia activaría selectivamente las fibras aferentes de mayor diámetro A $\beta$ , mientras que el TENS de baja frecuencia, aplicado a intensidades por encima del umbral motor, activaría selectivamente las fibras A $\lambda$ . No obstante, mediante la evaluación de potenciales de acción en la médula espinal se ha demostrado que sólo las fibras aferentes primarias de gran diámetro A $\beta$ , situadas en los tejidos profundos, se activan al aplicar TENS, tanto de alta como de baja frecuencia, con las intensidades empleadas en la práctica clínica<sup>48</sup>.

A nivel periférico, en un principio se sugirió que el TENS, particularmente el de alta frecuencia, podía producir su efecto analgésico al fatigar o incluso interrumpir la conducción nerviosa de las fibras aferentes A $\lambda$  procedentes de la zona del dolor<sup>49</sup>. Recientemente, en un estudio con

sujetos sanos a los que se les aplicó TENS sobre el dorso del antebrazo, se constató una disminución de la amplitud de los potenciales evocados, así como de los umbrales de percepción provocados por la excitación de la gran mayoría de las fibras A $\beta$  del nervio radial. Los autores afirman que esta disminución es debida a la colisión antidrómica de los potenciales de acción producidos por el TENS en las fibras A $\beta$ , que bloquean las aferencias procedentes del dorso de la mano<sup>50</sup>. No obstante, con la aplicación de TENS se consigue una duración del efecto analgésico posterior a su aplicación estimado entre 8 y 24h, señalando hacia mecanismos de acción distintos al simple bloqueo sensorial periférico<sup>48</sup>.

En un estudio de 2005, King et al comprobaron en ratas que tanto el TENS de alta frecuencia, como el de baja frecuencia, veían disminuido su efecto analgésico en aquellos animales manipulados genéticamente a los que les faltaba el receptor adrenérgico  $\alpha$ 2A. Además, en los ratones control, la administración de un antagonista del receptor adrenérgico  $\alpha$ 2A revertía el efecto analgésico del TENS si era administrado periféricamente intraarticularmente, no produciéndose este efecto al ser administrado de forma intratecal o supraespal<sup>51</sup>.

Los receptores opioides periféricos desempeñan un papel importante en la analgesia producida por el TENS de baja frecuencia. Sabino et al demostraron, en un estudio en ratas, que los receptores opioides  $\mu$  situados periféricamente en el lugar de la aplicación, mediaban en el efecto analgésico producido por el TENS de baja frecuencia, no siendo así en el de alta frecuencia<sup>52</sup>.

Por otro lado, se cree que la adenosina puede estar implicada en el mecanismo de acción del TENS, ya que en un estudio en humanos se demostró que la administración de cafeína (que bloquea a los receptores de adenosina) en una cantidad de 200 mg, previamente a la aplicación del TENS, reducía significativamente la analgesia, al compararse con un placebo<sup>53</sup>. Sin embargo, con una dosis más reducida de cafeína (100 mg, cantidad equivalente a una taza de café) no se producen diferencias significativas detectables sobre los efectos del TENS al compararse con el café descafeinado<sup>54</sup>.

En cuanto a la proporción entre los mecanismos fisiológicos centrales y los periféricos en el efecto del TENS, ésta no ha quedado determinada, y debe ser objeto de futuras investigaciones<sup>50</sup>.

### Mecanismos fisiológicos espinales

A nivel medular se ha constatado que los efectos del TENS están asociados a la activación de receptores, al menos, de cuatro tipos: opioides, serotoninérgicos, colinérgicos y GABAérgicos<sup>25,27-29,32,39</sup>.

La activación de distintos receptores opioides está asociada a la aplicación de TENS a distintas frecuencias. De este modo, según la estimulación se produzca mediante TENS de alta o de baja frecuencia, se activarán receptores opioides distintos. En un estudio de 1991, Han et al analizaron el fluido cerebroespinal de la zona lumbar en pacientes tras un tratamiento tanto con TENS de alta frecuencia, como de baja frecuencia<sup>55</sup>. Concretamente, al aplicar TENS de baja frecuencia se produjo un aumento en la concentración de metionina-enkefalina, un agonista de los receptores opioides  $\lambda$ ; mientras que en el caso del TENS de alta frecuencia, se encontró aumentada la concentración de dinorfina A, agonista de los receptores  $\kappa$ . Posteriormente, en 1999 Sluka et al, investigaron el papel de los distintos receptores opioides,  $\mu$ ,  $\lambda$  y  $\kappa$  en el mecanismo de analgesia del TENS de alta y baja frecuencia<sup>25</sup>. Usando un modelo de inflamación en animales, mediante la inyección de caolín y carragenina en la cápsula articular de la rodilla en ratas, se midió el tiempo de respuesta de retirada del miembro ante un estímulo térmico. Mediante microdiálisis se les administró en la médula espinal antagonistas para cada tipo de receptor opioide: naloxona ( $\mu$ ), naltrindol ( $\lambda$ ) o nornaltorfina ( $\kappa$ ). Dosis bajas de naloxona, específicas de los receptores  $\mu$ , bloqueaban el efecto del TENS de baja frecuencia. Mientras que el bloqueo de los receptores opioides  $\lambda$  previno el efecto del TENS de alta frecuencia. Por contra, el bloqueo de los receptores opioides  $\kappa$  no produjo ningún efecto sobre la analgesia ni del TENS de alta, ni de baja frecuencia<sup>25</sup>. Así, se pudo constatar que a nivel de la médula espinal el TENS de baja frecuencia produce su efecto mediado por los receptores opioides  $\mu$ , mientras que los receptores opioides  $\lambda$  median en el efecto fisiológico del

TENS de alta frecuencia<sup>25,29,39,41,43,45,52,56,57</sup>. Por otro lado, en un estudio en 2005 de Sluka et al, se examinó si existía liberación de glutamato y aspartato en el asta posterior de la médula como respuesta a dos tipos de estímulos TENS, baja frecuencia y alta frecuencia, aplicados en animales a los que se les provocó una inflamación articular y a otros animales sanos<sup>38</sup>. Está demostrado que como consecuencia de una inflamación articular, hay un aumento fisiológico en los niveles de glutamato y aspartato. Al mismo tiempo, es sabido que los opioides disminuyen la secreción de glutamato y aspartato. El TENS de alta frecuencia, pero no el de baja frecuencia, redujo significativamente la liberación de glutamato y aspartato en los animales con inflamación articular, comparado con aquellos sin inflamación articular. La disminución de glutamato y aspartato por el TENS de alta frecuencia no se produjo si previamente se había suministrado naltrindol, antagonista del receptor opioide  $\lambda$ . De todo esto, se confirma que el TENS tiene en los receptores opioides uno de sus sustratos fisiológicos de actuación.

En 2006 se llevó a cabo un estudio con el modelo de inflamación articular en ratas para determinar si la serotonina y la noradrenalina intervenían en el mecanismo de actuación del TENS<sup>57</sup>. En este estudio se comprobó que los niveles de serotonina en el asta posterior de la médula espinal aumentaban durante, e inmediatamente después, de una aplicación de TENS de baja frecuencia aplicado sobre la rodilla inflamada, no habiendo cambios si la aplicación era de alta frecuencia<sup>57</sup>. Concordando con estos resultados, previamente se había comprobado que el bloqueo de los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2</sub> y 5-HT<sub>3</sub> evitaba el efecto analgésico del TENS de baja frecuencia, pero no el de alta frecuencia<sup>32</sup>. En el caso de los niveles de noradrenalina, no se han encontrado cambios en el asta posterior de la médula espinal asociados ni a la aplicación de TENS de alta frecuencia, ni a la de baja frecuencia<sup>57</sup>; en este sentido también se ha comprobado que los receptores noradrenérgicos no ejercen ningún papel en el mecanismo de acción del TENS<sup>32</sup>.

Otro de los tipos de receptores a nivel medular que están implicados en el mecanismo de acción del TENS son los colinérgicos. Estos receptores se localizan en el asta posterior de la médula y pueden ser de dos tipos: muscarínicos y nicotínicos<sup>58</sup>. En un estudio de 2003, Radhakrishnan et al, empleando el modelo de inflamación articular en ratas, comprobaron que el efecto producido tanto por el TENS de alta como el de baja frecuencia estaba relacionado en gran medida con los receptores colinérgicos muscarínicos, ya que al administrarse intratecalmente un antagonista de este tipo de receptores (atropina) se producía una disminución en los efectos de ambas modalidades del TENS; no siendo así en los receptores nicotínicos<sup>27</sup>.

Recientemente, se ha comprobado la implicación del ácido gamma-aminobutírico (GABA) en la acción del TENS a nivel espinal. El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio cerebral, segregándose a nivel de la médula espinal por las células gabaérgicas; asimismo, hay neuronas gabaérgicas en regiones supraespinales. Otro neurotransmisor situado en las interneuronas de la médula espinal es la glicina, que tiene una acción similar al GABA<sup>58</sup>. Pues bien, Maeda et al, demostraron en un estudio con animales que el TENS de alta frecuencia incrementa las concentraciones de GABA en la médula espinal en ratas con y sin inflamación



articular. El aumento de GABA no se produjo si la aplicación era de TENS de baja frecuencia. Sin embargo, si se bloqueaban en la médula los receptores GABA<sub>A</sub> con un antagonista, la bicuculina, se producía una disminución del efecto tanto del TENS de baja como de alta frecuencia<sup>39</sup>. Más recientemente, Somers et al realizaron un estudio para determinar el efecto de tres modalidades de TENS (alta frecuencia, baja frecuencia y una combinación de ambas) en un modelo de dolor neuropático en fase crónica en ratas tras una constricción del nervio ciático. El tratamiento de TENS se aplicó contralateralmente al nervio afectado y se valoró la concentración de neurotransmisores en el asta posterior de la médula. El TENS de alta frecuencia produjo un aumento significativo de GABA bilateral en el asta posterior; la combinación de alta y baja frecuencia produjo un aumento de la concentración de aspartato, glutamato y glicina bilateralmente, no incrementándose la concentración de GABA; confirma la existencia de neurotransmisores diferentes involucrados en el efecto fisiológico de la aplicación de TENS a distintas frecuencias<sup>47</sup>.

Finalmente, se ha constatado la relación del TENS con cambios en la concentración de sustancia P en el asta posterior de la médula espinal. La sustancia P endógena funciona como un neurotransmisor en las aferencias sensoriales primarias de la médula espinal. La sustancia P está relacionada con los mecanismos dolorosos, y se ha comprobado que si se inyectan antagonistas de la sustancia P en la médula espinal sobreviene una acción analgésica<sup>58</sup>. Así, en un estudio de 2002 se comprobó, empleando un modelo de inflamación en animales, cómo el TENS de alta frecuencia reducía la sustancia P en los ganglios de las raíces dorsales y en el asta posterior medular<sup>59</sup>.

### Mecanismos fisiológicos supraespinales

Los primeros estudios señalando el posible efecto de la aplicación del TENS sobre estructuras supraespinales se remontan a los años ochenta, comprobándose un aumento de la concentración de  $\beta$ -endorfinas en el torrente sanguíneo y en el líquido cefalorraquídeo<sup>60,61</sup>.

Posteriormente, se estudió el efecto del TENS sobre las vías inhibitorias descendentes, que incluyen el núcleo rafe magno, situado en la médula rostral ventral, y la sustancia gris periacueductal en el mesencéfalo. La sustancia gris periacueductal envía proyecciones a la médula rostral ventral que, a su vez, envía proyecciones a la médula espinal<sup>62</sup>. La estimulación de la sustancia gris periacueductal o de la médula rostral ventral produce inhibición de las neuronas del asta posterior medular, estando comúnmente aceptado que los efectos inhibidores de los opioides se producen por la activación de estas dos zonas<sup>62</sup>. Es por ello que se ha estudiado el efecto del TENS en los mecanismos fisiológicos de estas dos zonas. Así, Desantana y Sluka han demostrado, en un estudio en el que se bloqueó mediante clorhidrato de cobalto la sustancia gris periacueductal, que ésta también contribuye al mecanismo fisiológico del TENS<sup>48</sup>. Por otro lado, en un estudio sobre un modelo de inflamación articular en animales de 2001 en el que se emplearon microinyecciones en la médula rostral ventral de diversos antagonistas de receptores opioides, se constató que los receptores opioides situados en la médula

rostral ventral mediaban en el efecto del TENS; concretamente los receptores opioides  $\mu$  sobre el TENS de baja frecuencia, y los receptores opioides  $\lambda$  sobre el TENS de alta frecuencia<sup>29</sup>. Estos datos sugieren que a nivel supraespinal, al igual que sucede a nivel medular, diferentes receptores opioides son activados específicamente por frecuencias distintas de TENS<sup>19</sup>.

### Mecanismos fisiológicos periféricos no analgésicos

Según algunos autores, el TENS potencialmente podría tener un efecto local sobre el riego sanguíneo y la resistencia vascular periférica<sup>63-65</sup>. No obstante, parece claro que los efectos del TENS sobre la circulación estarían asociados a una intensidad suficiente para conseguir contracciones musculares importantes, y no a un efecto sobre los nervios simpáticos postganglionares o sobre el sistema vascular a nivel general<sup>64,66-69</sup>.

Otra hipótesis respecto a los efectos del TENS sería que su aplicación pudiera inducir alteraciones en la conducción nerviosa<sup>70-72</sup>. No obstante, los resultados no son consistentes ya que otros estudios no encontraron cambios significativos ni en las latencias ni en las amplitudes de las aferencias nerviosas<sup>18,35,73</sup>.

Respecto al efecto sobre la actividad muscular el TENS, también puede ser usado para estimulación neuromuscular con el objetivo de producir eléctricamente contracciones musculares, conociéndose con el acrónimo NMES (*neuromuscular electrical stimulation*)<sup>2</sup>. No obstante, de los estudios sobre el TENS también parece deducirse que la aplicación a intensidades que no superan el umbral motor, es decir solo estímulos sensitivos, podría condicionar la respuesta motora. Los efectos de la estimulación somatosensorial aplicada de diversas formas sobre la excitabilidad neuromuscular y, por tanto, sobre la respuesta muscular, han sido objeto de estudio tanto en animales<sup>74</sup> como en humanos. Midiendo la actividad electromiográfica (EMG) y la fuerza mediante dinamometría antes y después de la aplicación de TENS se ha constatado un efecto facilitador de la actividad muscular, concluyéndose que esta técnica puede influir positivamente en la actividad muscular de pacientes con déficits motores en accidentes cerebrovasculares y otros desórdenes neurológicos<sup>35,75-79</sup>.

### Consideraciones fisiológicas sobre la aplicación de TENS

Al usarse el TENS muy frecuentemente de forma repetida para el tratamiento del dolor crónico, un fenómeno importante que hay que tener en cuenta es la potencial aparición del fenómeno de tolerancia. Como ya se ha explicado en párrafos anteriores, la analgesia que proporciona el TENS está relacionada con la secreción de péptidos opioides en el sistema nervioso<sup>27,29,30,35,38,39,44-47,80,81</sup>. Por otro lado, es conocido que la administración repetida de opioides desarrolla una disminución en su efecto analgésico que puede ser transitoria o crónica, y que es conocida como tolerancia; asimismo, la tolerancia a un opioide disminuye la respuesta a otros opioides, un fenómeno conocido como tolerancia cruzada<sup>56</sup>. Así, como el efecto del TENS es básicamente de naturaleza opioide, se ha estudiado si la

administración repetida de TENS conduce al desarrollo de tolerancia. Pacientes en tratamiento con dosis elevadas de fármacos opioides, o que recibieron tratamientos prolongados con este tipo de fármacos, posteriormente se ha comprobado que no responden a los tratamientos con TENS<sup>82</sup>. En un estudio en ratas, en un modelo inflamatorio articular, se comprobó cómo la administración repetida de TENS durante seis días (tanto de alta como de baja frecuencia) disminuía su efecto analgésico a causa del desarrollo de tolerancia y también provocaba tolerancia cruzada a agonistas opioides  $\mu$  y  $\lambda$ <sup>56</sup>. En el caso de estudios en humanos, Liebano et al han constatado, comparando con un placebo, que la aplicación repetida diariamente de TENS con los mismos parámetros produce una disminución de la efectividad del TENS a partir del cuarto día de tratamiento<sup>83</sup>. Es por ello que a nivel clínico es importante tener presente la posible aparición de tolerancia a la hora de prescribir sesiones consecutivas de TENS, por ejemplo a pacientes con dolor crónico. Por otro lado, es conocido que el bloqueo del receptor N-Metil-D-Aspartato (NMDA) o del receptor de colecistocinina CCK previenen la aparición de la tolerancia a los opioides. En este sentido, en dos estudios en ratas se demostró que administrando un antagonista del receptor NMDA se prevenía la aparición de la tolerancia a la administración diaria repetida de TENS<sup>84</sup>; y que el bloqueo tanto sistémico como intratecal de los receptores CCK prevenía la aparición de la tolerancia al TENS, además de la tolerancia cruzada a agonistas de los receptores opioides<sup>85</sup>. Desde una perspectiva clínica, se ha sugerido que la administración a dosis bajas de fármacos antagonistas del receptor NMDA (por ejemplo, ketamina, dextrometorfano) podría servir para incrementar la eficacia del TENS<sup>84</sup>.

Respecto al tiempo de aparición de la analgesia de una aplicación de TENS, parece haber un consenso en que este tiempo es corto. Esto se ha demostrado tanto en modelos de experimentación en animales<sup>86</sup>, como en sujetos sanos<sup>87-89</sup>, así como en pacientes reales con dolor<sup>90</sup>. No obstante, hay mucha variabilidad en los resultados; algunos autores hablan de que el efecto analgésico es relevante clínicamente a los 10 min de iniciada la aplicación<sup>88</sup>, mientras que otros afirman que, con la combinación de parámetros adecuada, el TENS reduce el dolor desde el primer minuto de aplicación<sup>11,89,91</sup>.

Respecto a la duración del efecto analgésico tras finalizar una sesión de tratamiento, se ha estimado entre 8 y 24 h<sup>48,92,93</sup>. Recientemente se ha abundado en la importancia de emplear intensidades elevadas para conseguir una mayor duración del efecto del TENS postratamiento<sup>94</sup>.

Finalmente, respecto a posibles diferencias en los efectos del TENS entre sexos, aunque existen diferencias en cuanto a los umbrales y la tolerancia al dolor entre hombres y mujeres<sup>12,95,96</sup>, no se han encontrado diferencias en cuanto al grado de respuesta al TENS<sup>90,97</sup>.

## Conclusiones

Tras realizar una revisión exhaustiva de la literatura científica publicada hasta el momento, respecto a los efectos fisiológicos que se producen por la aplicación de TENS, se pueden extraer una serie de conclusiones sobre los mecanismos fisiológicos implicados en dicha técnica, que

pueden servir de orientación para su aplicación en la práctica clínica:

- El TENS, para producir su efecto analgésico, necesita de la estimulación fundamental de las aferencias de los tejidos profundos por estimulación de las fibras aferentes primarias de gran diámetro A $\beta$ . De ahí, la necesidad de emplear intensidades elevadas que alcancen los tejidos profundos para asegurar la efectividad de la aplicación del TENS.
- Los mecanismos de acción fisiológicos del TENS de alta y baja frecuencia son distintos, aunque ambos se producen a nivel periférico, espinal y supraespinal, y se basan primordialmente en la activación de distintos receptores opioides.
- La aplicación de TENS sólo tiene efecto sobre la circulación periférica aplicado a una intensidad suficiente para conseguir contracciones musculares importantes; en todo caso, el efecto es local sobre la zona de aplicación.
- De la revisión realizada podemos extrapolar que la aplicación de TENS puede facilitar la actividad muscular de pacientes con déficits motores en accidentes cerebrovasculares y otros desórdenes neurológicos.
- Con la combinación de parámetros adecuada hay evidencias de que el efecto analgésico del TENS tendría un tiempo de instauración muy breve desde el inicio de la sesión.
- Respecto a la duración del efecto analgésico tras una sesión de tratamiento, se ha demostrado la importancia de emplear intensidades elevadas para conseguir una mayor duración del efecto postsesión.
- La aplicación repetida diariamente de TENS con los mismos parámetros produce una disminución de la efectividad del TENS a partir del cuarto día de tratamiento, provocada por el desarrollo de tolerancia. Desde una perspectiva clínica, se ha sugerido que la administración a dosis bajas de distintos fármacos que pudieran disminuir la tolerancia opioide podría servir para incrementar la eficacia del TENS en pacientes con dolor crónico.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Plaja J. Analgesia por medios físicos. Madrid: McGraw-Hill/ Interamericana; 2003, p. 238-68.
2. Bélanger AY. Transcutaneous electrical nerve stimulation. En: Evidence-based guide to therapeutic physical agents. Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins; 2003, p. 26-65.
3. Carroll D, Moore RA, McQuay HJ, Fairman F, Tramèr M, Leijon G. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;3:CD003222.
4. Johnson M, Martinson M. Efficacy of electrical nerve stimulation for chronic musculoskeletal pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain.* 2007;130:157-65.

5. Walsh DM, Howe TE, Johnson MI, Sluka KA. Transcutaneous electrical nerve stimulation for acute pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;2:CD006142.
6. Desantana JM, Sluka KA, Lauretti GR. High and low frequency TENS reduce postoperative pain intensity after laparoscopic tubal ligation: a randomized controlled trial. *Clin J Pain.* 2009; 25:12–9.
7. DeSantana JM, Santana-Filho VJ, Guerra DR, Sluka KA, Gurgel RQ, da Silva W.M. Jr. Hypoalgesic effect of the transcutaneous electrical nerve stimulation following inguinal herniorrhaphy: a randomized, controlled trial. *J Pain.* 2008;9:623–9.
8. Bjordal JM, Johnson MI, Ljunggreen AE. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) can reduce postoperative analgesic consumption. A meta-analysis with assessment of optimal treatment parameters for postoperative pain. *Eur J Pain.* 2003;7:181–8.
9. Desantana JM, Sluka KA, Lauretti G. High and low frequency TENS reduce postoperative visceral pain intensity after laparoscopic tubal ligation: a randomized controlled trial. *Clin J Pain.* 2009;25:12–9.
10. De Angelis C, Perrone G, Santoro G, Nofroni I, Zichella L. Suppression of pelvic pain during hysteroscopy with a transcutaneous electrical nerve stimulation device. *Fertil Steril.* 2003; 79:1422–7.
11. Amer-Cuenca JJ, Goicoechea C, Girona-López A, Andreu-Plaza JL, Palao-Román R, Martínez-Santa G, et al. Pain relief by applying transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) during unseeded colonoscopy: A randomized double-blind placebo-controlled trial. *Eur J Pain.* 2010 [Epub ahead of print].
12. Johnson MI, Tabasam G. A double blind placebo controlled investigation into the analgesic effects of inferential currents (IFC) and transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on cold-induced pain in healthy subjects. *Physiother Theory Pract.* 1999;15:217–33.
13. Abelson K, Langley GB, Sheppard H, Vlieg M, Wigley RD. Transcutaneous electrical nerve stimulation in rheumatoid arthritis. *N Z Med J.* 1983;96:156–8.
14. Lewis B, Lewis D, Cumming G. The comparative analgesic efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation and a non-steroidal anti-inflammatory drug for painful osteoarthritis. *Br J Rheumatol.* 1994;33:455–60.
15. Rakel B, Frantz R. Effectiveness of transcutaneous electrical nerve stimulation on postoperative pain with movement. *J Pain.* 2003;4:455–64.
16. Taylor P, Hallett M, Flaherty L. Treatment of osteoarthritis of the knee with transcutaneous electrical nerve stimulation. *Pain.* 1981;11:233–40.
17. Reeves 2nd JL, Graff-Radford SB, Shipman D. The effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on experimental pain and sympathetic nervous system response. *Pain Med.* 2004;5:150–61.
18. Fernández-Del-Olmo M, Álvarez-Sauco M, Koch G, Franca M, Márquez G, Sánchez JA, et al. How repeatable are the physiological effects of TENS? *Clin Neurophysiol.* 2008;119: 1834–9.
19. Sluka KA, Walsh D. Transcutaneous electrical nerve stimulation: Basic science mechanisms and clinical effectiveness. *J Pain.* 2003;4:109–21.
20. Johnson MI. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) and TENS-like devices: Do they provide pain relief? *Pain Rev.* 2001;8:121–58.
21. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: A new theory. *Science.* 1965;150:971–9.
22. Garrison DW, Foreman RD. Decreased activity of spontaneous and noxiously evoked dorsal horn cells during transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). *Pain.* 1994;58:309–15.
23. Sandkühler J, Chen JG, Cheng G, Randić M. Low-frequency stimulation of afferent Aδ-fibers induces long-term depression at primary afferent synapses with substantia gelatinosa neurons in the rat. *J Neurosci.* 1997;17:6483–91.
24. Somers DL, Clemente FR. Contralateral high or a combination of high- and low-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation reduces mechanical allodynia and alters dorsal horn neurotransmitter content in neuropathic rats. *J Pain.* 2009;10:221–9.
25. Sluka KA, Deacon M, Stibal A, Strissel S, Terpstra A. Spinal blockade of opioid receptors prevents the analgesia produced by TENS in arthritic rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999;289: 840–6.
26. Ma YT, Sluka KA. Reduction in inflammation-induced sensitization of dorsal horn neurons by transcutaneous electrical nerve stimulation in anesthetized rats. *Exp Brain Res.* 2001;137: 94–102.
27. Radhakrishnan R, Sluka KA. Spinal muscarinic receptors are activated during low or high frequency TENS-induced antihyperalgesia in rats. *Neuropharmacology.* 2003;45:1111–9.
28. Woolf CJ, Mitchell D, Barrett GD. Antinociceptive effect of peripheral segmental electrical stimulation in the rat. *Pain.* 1980;8:237–52.
29. Kalra A, Urban MO, Sluka KA. Blockade of opioid receptors in rostral ventral medulla prevents antihyperalgesia produced by transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;298:257–63.
30. Zhang Y, Ji G, Wu G, Zhao ZQ. Excitatory amino acid receptor antagonists and electroacupuncture synergistically inhibit carrageenan-induced behavioral hyperalgesia and spinal fos expression in rats. *Pain.* 2002;99:525–35.
31. Bajd T, Munih M, Savrin R, Benko H, Cikajlo I. Dermatome electrical stimulation as a therapeutic ambulatory aid for incomplete spinal cord injured patients. *Artif Organs.* 2002;26: 260–2.
32. Radhakrishnan R, King EW, Dickman JK, Herold CA, Johnston NF, Spurgin ML, et al. Spinal 5-HT(2) and 5-HT(3) receptors mediate low, but not high, frequency TENS-induced antihyperalgesia in rats. *Pain.* 2003;105:205–13.
33. Law PP, Cheing GL. Optimal stimulation frequency of transcutaneous electrical nerve stimulation on people with knee osteoarthritis. *J Rehabil Med.* 2004;36:220–5.
34. Radhakrishnan R, Sluka KA. Deep tissue afferents, but not cutaneous afferents, mediate transcutaneous electrical nerve stimulation-induced antihyperalgesia. *J Pain.* 2005;6:673–80.
35. Tinazzi M, Zarattini S, Valeriani M, Romito S, Farina S, Moretto G, et al. Long-lasting modulation of human motor cortex following prolonged transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) of forearm muscles: evidence of reciprocal inhibition and facilitation. *Exp Brain Res.* 2005;161:457–64.
36. Ainsworth L, Budelier K, Clinesmith M, Fiedler A, Landstrom R, Leeper BJ, et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) reduces chronic hyperalgesia induced by muscle inflammation. *Pain.* 2006;120:182–7.
37. Vance CG, Radhakrishnan R, Skyba DA, Sluka KA. Transcutaneous electrical nerve stimulation at both high and low frequencies reduces primary hyperalgesia in rats with joint inflammation in a time-dependent manner. *Phys Ther.* 2007; 87:44–51.
38. Sluka KA, Vance CGT, Lisi TL. High-frequency, but not low-frequency, transcutaneous electrical nerve stimulation reduces aspartate and glutamate release in the spinal cord dorsal horn. *J Neurochem.* 2005;95:1794–801.
39. Maeda Y, Lisi TL, Vance CGT, Sluka KA. Release of GABA and activation of GABA(A) in the spinal cord mediates the effects of TENS in rats. *Brain Res.* 2007;1136:43–50.
40. Desantana JM, Santana-Filho VJ, Sluka KA. Modulation between high- and low-frequency transcutaneous electric nerve stimulation delays the development of analgesic tolerance in arthritic rats. *Arch Phys Med Rehabil.* 2008;89:754–60.



41. Gopalkrishnan P, Sluka KA. Effect of varying frequency, intensity, and pulse duration of transcutaneous electrical nerve stimulation on primary hyperalgesia in inflamed rats. *Arch Phys Med Rehabil.* 2000;81:984-90.
42. Tong KC, Lo SK, Cheing GL. Alternating frequencies of transcutaneous electric nerve stimulation: Does it produce greater analgesic effects on mechanical and thermal pain thresholds? *Arch Phys Med Rehabil.* 2007;88:1344-9.
43. Chen C, Johnson MI. An investigation into the effects of frequency-modulated transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on experimentally-induced pressure pain in healthy human participants. *J Pain.* 2009;10:1029-37.
44. Motta MA, Vasconcelos Mda S, Catanho MT. Antinociceptive action of captopril and transcutaneous electric nerve stimulation in *Mus musculus* mice. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2002;29:464-6.
45. Sluka KA, Chandran P. Enhanced reduction in hyperalgesia by combined administration of clonidine and TENS. *Pain.* 2002;100:183-90.
46. Somers DL, Clemente FR. The relationship between dorsal horn neurotransmitter content and allodynia in neuropathic rats treated with high-frequency transcutaneous electric nerve stimulation. *Arch Phys Med Rehabil.* 2003;84:1575-83.
47. Somers DL, Clemente FR. Contralateral high or a combination of high- and low-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation reduces mechanical allodynia and alters dorsal horn neurotransmitter content in neuropathic rats. *J Pain.* 2009;10:221-9.
48. DeSantana JM, Walsh DM, Vance C, Rakel BA, Sluka KA. Effectiveness of transcutaneous electrical nerve stimulation for treatment of hyperalgesia and pain. *Curr Rheumatol Rep.* 2008;10:492-9.
49. Campbell JN, Taub A. Local analgesia from percutaneous electrical stimulation. A peripheral mechanism. *Arch Neurol.* 1973;28:347-50.
50. Ristic D, Spangenberg P, Ellrich J. Analgesic and antinociceptive effects of peripheral nerve neurostimulation in an advanced human experimental model. *Eur J Pain.* 2008;12:480-90.
51. King EW, Audette K, Athman GA, Nguyen HO, Sluka KA, Fairbanks CA. Transcutaneous electrical nerve stimulation activates peripherally located alpha-2A adrenergic receptors. *Pain.* 2005;115:364-73.
52. Sabino GS, Santos CM, Francischi JN, de Resende MA. Release of endogenous opioids following transcutaneous electric nerve stimulation in an experimental model of acute inflammatory pain. *J Pain.* 2008;9:157-63.
53. Marchand S, Li J, Charest J. Effects of caffeine on analgesia from transcutaneous electrical nerve stimulation. *N Engl J Med.* 1995;333:325-6.
54. Dickie A, Tabasam G, Tashani O, Marchant P, Johnson MI. A preliminary investigation into the effect of coffee on hypoalgesia associated with transcutaneous electrical nerve stimulation. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2009;29:293-9.
55. Han JS, Chen XH, Sun SL, Xu XJ, Yuan Y, Yan SC, et al. Effect of low- and high-frequency TENS on Met-enkephalin-Arg-Phe and dynorphin A immunoreactivity in human lumbar CSF. *Pain.* 1991;47:295-8.
56. Chandran P, Sluka KA. Development of opioid tolerance with repeated transcutaneous electrical nerve stimulation administration. *Pain.* 2003;102:195-201.
57. Sluka KA, Lisi TL, Westlund KN. Increased release of serotonin in the spinal cord during low, but not high, frequency transcutaneous electric nerve stimulation in rats with joint inflammation. *Arch Phys Med Rehabil.* 2006;87:1137-40.
58. Doubell TP, Mannion RJ, Woolf CJ. The dorsal horn: State-dependent sensory processing, plasticity and the generation of pain. En: Wall PD, Melzack R, editores. *Textbook of Pain*, 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2003. p. 165-82.
59. Rokugo T, Takeuchi T, Ito H. A histochemical study of substance P in the rat spinal cord: Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation. *J Nippon Med Sch.* 2002;69:428-33.
60. Salar G, Job I, Mingrino S, Bosio A, Trabucchi M. Effect of transcutaneous electrotherapy on CSF beta-endorphin content in patients without pain problems. *Pain.* 1981;10:169-72.
61. Hughes Jr GS, Lichstein PR, Whitlock D, Harker C. Response of plasma beta-endorphins to transcutaneous electrical nerve stimulation in healthy subjects. *Phys Ther.* 1984;64:1062-6.
62. Fields HL, Basbaum AL. Central nervous system mechanisms of pain modulation. En: Wall PD, Melzack R, editores. *Textbook of Pain*, 4th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2003. p. 243-57.
63. Sato A, Sato Y, Schmidt RF. The impact of somatosensory input on autonomic functions. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 1997;130:1-328.
64. Sherry JE, Oehrlein KM, Hegge KS, Morgan BJ. Effect of burst-mode transcutaneous electrical nerve stimulation on peripheral vascular resistance. *Phys Ther.* 2001;81:1183-91.
65. Cramp FL, McCullough GR, Lowe AS, Walsh DM. Transcutaneous electric nerve stimulation: the effect of intensity on local and distal cutaneous blood flow and skin temperature in healthy subjects. *Arch Phys Med Rehabil.* 2002;83:5-9.
66. Anderson SI, Whatling P, Hudlicka O, Gosling P, Simms M, Brown MD. Chronic transcutaneous electrical stimulation of calf muscles improves functional capacity without inducing systemic inflammation in claudicants. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2004;27:201-9.
67. Sandberg ML, Sandberg MK, Dahl J. Blood flow changes in the trapezius muscle and overlying skin following transcutaneous electrical nerve stimulation. *Phys Ther.* 2007;87:1047-55.
68. Chen CC, Johnson MI, McDonough S, Cramp F. The effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on local and distal cutaneous blood flow following a prolonged heat stimulus in healthy subjects. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2007;27:154-61.
69. Lazarou L, Kitsios A, Lazarou I, Sikaras E, Trampas A. Effects of intensity of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on pressure pain threshold and blood pressure in healthy humans: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin J Pain.* 2009;25:773-80.
70. Walsh DM, Lowe AS, McCormack K, Willer JC, Baxter GD, Allen JM. Transcutaneous electrical nerve stimulation: effect on peripheral nerve conduction, mechanical pain threshold, and tactile threshold in humans. *Arch Phys Med Rehabil.* 1998;79:1051-8.
71. Chang QY, Lin JG, Hsieh CL. Effect of manual acupuncture and transcutaneous electrical nerve stimulation on the H-reflex. *Acupunct Electrother Res.* 2001;26:239-51.
72. Simorgh L, Torkaman G, Firoozabadi SM. Effects of tripolar TENS on slow and fast motoneurons: A preliminary study using H-reflex recovery curve method. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* 2008;48:301-9.
73. Alves-Guerreiro J, Noble JG, Lowe AS, Walsh DM. The effect of three electrotherapeutic modalities upon peripheral nerve conduction and mechanical pain threshold. *Clin Physiol.* 2001;21:704-11.
74. Luft AR, Manto MU, Ben Taib NO. Modulation of motor cortex excitability by sustained peripheral stimulation: the interaction between the motor cortex and the cerebellum. *Cerebellum.* 2005;4:90-6.
75. Dickstein R, Kafri M. Effects of antecedent TENS on EMG activity of the finger flexor muscles and on grip force. *Somatosens Mot Res.* 2008;25:139-46.
76. Wu CW, Seo HJ, Cohen LG. Influence of electric somatosensory stimulation on paretic-hand function in chronic stroke. *Arch Phys Med Rehabil.* 2006;87:351-7.
77. Cipriano Jr G, de Camargo Carvalho AC, Bernardelli GF, Tayar Peres PA. Short-term transcutaneous electrical nerve stimulation after cardiac surgery: effect on pain, pulmonary

- function and electrical muscle activity. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2008;7:539–43.
78. Koesler IB, Dafotakis M, Ameli M, Fink GR, Nowak DA. Electrical somatosensory stimulation improves movement kinematics of the affected hand following stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009;80:614–9.
  79. Yan T, Hui-Chan CW. Transcutaneous electrical stimulation on acupuncture points improves muscle function in subjects after acute stroke: a randomized controlled trial. *J Rehabil Med.* 2009;41:312–6.
  80. Sjolund BH. Peripheral nerve stimulation suppression of C-fiber-evoked flexion reflex in rats. Part 2: Parameters of low-rate train stimulation of skin and muscle afferent nerves. *J Neurosurg.* 1988;68:279–83.
  81. Walsh DM, Foster NE, Baxter GD, Allen JM. Transcutaneous electrical nerve stimulation. Relevance of stimulation parameters to neurophysiological and hypoalgesic effects. *Am J Phys Med Rehabil.* 1995;74:199–206.
  82. Solomon RA, Viernstein MC, Long DM. Reduction of post-operative pain and narcotic use by transcutaneous electrical nerve stimulation. *Surgery.* 1980;87:142–6.
  83. Liebano R, Zenor A, Hook A, Little A, Franck A, Plum C, et al. 405 An investigation of the development of tolerance to transcutaneous electrical nerve stimulation (tens) in humans. *Eur J Pain.* 2009;13(Suppl 1):S122.
  84. Hingne PM, Sluka KA. Blockade of NMDA receptors prevents analgesic tolerance to repeated transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) in rats. *J Pain.* 2008;9:217–25.
  85. DeSantana J, Sluka K, Silva L. Blockade of spinal CCK receptors prevents analgesic tolerance to transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) and cross tolerance at spinal opioid receptors. *J Pain.* 2009;10(Suppl 1):S28.
  86. Garrison DW, Foreman RD. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on spontaneous and noxiously evoked dorsal horn cell activity in cats with transected spinal cords. *Neurosci Lett.* 1996;216:125–8.
  87. Dean J, Bowsher D, Johnson MI. The effects of unilateral transcutaneous electrical nerve stimulation of the median nerve on bilateral somatosensory thresholds. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2006;26:314–8.
  88. Chesterton LS, Foster NE, Wright CC, Baxter GD, Barlas P. Effects of TENS frequency, intensity and stimulation site parameter manipulation on pressure pain thresholds in healthy human subjects. *Pain.* 2003;106:73–80.
  89. Johnson MI, Tabasam G. A single-blind placebo-controlled investigation into the analgesic effects of interferential currents on experimentally induced ischaemic pain in healthy subjects. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2002;22:187–96.
  90. Johnson MI, Ashton CH, Thompson JW. An in-depth study of long-term users of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). Implications for clinical use of TENS. *Pain.* 1991;44:221–9.
  91. Brown L, Tabasam G, Bjordal JM, Johnson MI. An investigation into the effect of electrode placement of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on experimentally induced ischemic pain in healthy human participants. *Clin J Pain.* 2007;23:735–43.
  92. Sluka KA, Bailey K, Bogush J, Olson R, Ricketts A. Treatment with either high or low frequency TENS reduces the secondary hyperalgesia observed after injection of kaolin and carrageenan into the knee joint. *Pain.* 1998;77:97–102.
  93. Cheing GL, Tsui AY, Lo SK, Hui-Chan CW. Optimal stimulation duration of tens in the management of osteoarthritic knee pain. *J Rehabil Med.* 2003;35:62–8.
  94. Claydon LS, Chesterton LS, Barlas P, Sim J. Effects of simultaneous dual-site TENS stimulation on experimental pain. *Eur J Pain.* 2008;12:696–704.
  95. Lund I, Lundeberg T, Sandberg L, Budh CN, Kowalski J, Svensson E. Lack of interchangeability between visual analogue and verbal rating pain scales: a cross sectional description of pain etiology groups. *BMC Med Res Methodol.* 2005;5:31.
  96. Quiton RL, Greenspan JD. Sex differences in endogenous pain modulation by distracting and painful conditioning stimulation. *Pain.* 2007;132(Suppl 1):S134–49.
  97. Johansson F, Almay BG, Von Knorring L, Terenius L. Predictors for the outcome of treatment with high frequency transcutaneous electrical nerve stimulation in patients with chronic pain. *Pain.* 1980;9:55–61.