

AGENCIA DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
DE ANDALUCÍA (AETSA)

**Neuroestimulación eléctrica
periférica para el dolor crónico
refractario:
Efectividad y seguridad**

Revisión sistemática

2018



CONSEJERÍA DE SALUD

Agencia de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias
de Andalucía (AETSA)

**Neuroestimulación eléctrica
periférica para el dolor crónico
refractario:
Efectividad y seguridad**



Avda. de la Innovación s/n. Edificio ARENA 1. Planta baja
CONSEJERÍA DE SALUD
41020 Sevilla - España (Spain)
Tlf.: +34 955 006 309
e-mail: aetsa.csalud@juntadeandalucia.es

Sevilla, abril 2018

2018

Neuroestimulación eléctrica periférica para el dolor crónico refractario: Efectividad y seguridad

Revisión sistemática de la literatura

Autores: Juliana Ester Martín López, Juan Solivera Vela y Soledad Benot López. Documentación: María Piedad Rosario Lozano

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

CONSEJERÍA DE SALUD

JUNTA DE ANDALUCÍA

Fecha: abril 2018

Martin López, Juliana Ester

Neuroestimulación eléctrica periférica para el dolor crónico refractario: efectividad y seguridad. Revisión sistemática de la literatura. Juliana Ester Martín López, Juan Solivera Vela, Soledad Benot López, M^a Piedad Rosario Lozano. — Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, 2018.

112 p. 21 x 29,7 cm.

1. Terapia por estimulación eléctrica 2. Dolor crónico I. Solivera Vela, Juan II. Benot López, Soledad III. Rosario Lozano, M^a Piedad IV. Andalucía. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Edita: **Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía**

CONSEJERÍA DE SALUD

www.aetsa.org

aetsa.csalud@juntadeandalucia.es

Avda. de la Innovación. Edificio Arena 1, planta baja.

41020 Sevilla

España - Spain

ISBN: 978-84-17163-16-7

Este documento puede ser reproducido en todo o en parte, por cualquier medio, siempre que se cite explícitamente su procedencia

Autoría y colaboraciones

Grupo elaborador

Juliana Ester Martín López. *Doctora en Medicina, especialista en Medicina de familia y técnico de investigación para la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, Sevilla*

Juan Solivera Vela. *Facultativo Especialista de Área de Neurocirugía del Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba*

María Piedad Rosario Lozano. *Documentalista para la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, Sevilla*

Coordinador/es del proyecto

Soledad Benot López. *Doctora en Medicina y Cirugía. Especialista en Bioquímica clínica. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, Sevilla.*

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice

Resumen ejecutivo	11
<i>Executive summary</i>	13
Introducción	15
Problema de salud y tratamiento actual.....	15
Descripción y características técnicas de la tecnología	15
Objetivos y pregunta de investigación	18
Material y métodos.....	19
Identificación de la evidencia	19
Bases de datos y estrategias de búsqueda.....	19
Inclusión y exclusión de estudios	19
Evaluación de la calidad.....	21
Extracción de los datos.....	22
Síntesis de los datos y presentación de la evidencia	22
Resultados	24
Cantidad y calidad de los estudios disponibles.....	24
Resumen de la evidencia para cada técnica identificada	25
1. Neuroestimulación periférica con implante (PNS).....	26
2. Neuroestimulación de campo nervioso periférico (PNFS)	57
3. Neuroestimulación eléctrica percutánea (PENS)	69
Discusión.....	80
Conclusión	89
Bibliografía	90
Apéndices.....	99
Apéndice 1. Estrategias de búsqueda de literatura.....	99
Apéndice 2. Mapa de evidencia.....	105
Apéndice 3. Tabla de datos para cada ECA identificado durante el proceso de actualización.....	108
Apéndice 4. Tablas GRADE de resumen de resultados	110

Resumen ejecutivo

Introducción: El dolor crónico se encuentra entre las principales causas de consulta médica y su tratamiento habitual incluye la fisioterapia, la psicoterapia y/o las terapias farmacológicas. Sin embargo, en determinados pacientes estas opciones terapéuticas no son suficientes para paliar el dolor y es necesario recurrir a otros tratamientos más invasivos. La neuroestimulación eléctrica periférica ha emergido como una opción atractiva para tratar el dolor crónico refractario, ya que utiliza procedimientos menos invasivos en comparación con los sistemas de estimulación del sistema nervioso central. El objetivo de este trabajo es proporcionar una síntesis de la evidencia en relación a la eficacia y seguridad de la neuroestimulación periférica para el tratamiento del dolor refractario.

Métodos: Se ha desarrollado una revisión sistemática de la literatura. Las búsquedas se realizaron a partir de Marzo de 2012 incluyendo ensayos clínicos aleatorizados (ECA), estudios controlados no aleatorizados y series de casos. Se consultaron las siguientes bases de datos como *The Cochrane* (Wiley) *CENTRAL Register of Controlled Trials*, MEDLINE (Ovid) y *MEDLINE In Process* (Ovid), EMBASE (Ovid), *The Cochrane Library* (Wiley) y *ClinicalTrials.gov.*, entre otras. Dos revisores de forma independiente filtraron las referencias obtenidas por título y resumen usando criterios estandarizados en la plataforma informática Covidence. Ambos revisores realizaron la extracción de datos, utilizando tablas de datos estandarizadas y evaluaron la calidad de los ECA y revisiones sistemáticas con la herramienta *The Cochrane Collaboration's Risk of Bias* y la AMSTAR 2, respectivamente. Las características de cada estudio y sus resultados detallados obtenidos se presentaron en tablas. Siempre que los datos lo permitieron, se llevó a cabo un meta-análisis usando un modelo de efectos aleatorio. La calidad de la evidencia global para los desenlaces considerados clave se estableció siguiendo la propuesta del grupo GRADE.

Resultados: Las búsquedas proporcionaron 1352 referencias de las que finalmente se incluyeron en total 137 estudios (7 RS, 37 ECA y 93 series de casos). En pacientes con migraña crónica, evidencia de calidad baja ha mostrado que el tratamiento con estimulación del nervio occipital (ONS) redujo la media de los días de cefalea moderada o grave en 2.82 días (95% IC 1.04 a 4.60, $I^2 = 7\%$, $p = 0.003$, 5 ECA) en comparación con el tratamiento simulado, aunque a las 4 semanas de seguimiento las diferencias no fueron estadísticamente significativas. En pacientes con **fibromialgia**, evidencia de calidad muy baja no encontró diferencias estadísticamente significativas a las 10 semanas de seguimiento en relación a las puntuaciones al cuestionario PVAQ y mFIS (3 ECA) entre el grupo de estimulación con ONS y el grupo placebo. En pacientes con **cefalea en racimos**, evidencia de baja calidad mostró diferencias significativas en el porcentaje de pacientes tratados con estimulación de nervio periférico (PNS) de ganglio esfenopalatino que refirieron alivio del dolor (67.1% vs 7.4%, $p < 0.0001$) y analgesia completa (34.1% vs 1.5%, $p < 0.0001$), a los 15, a los 30, 60 y a los 90 minutos de la estimulación (55.5% vs 8.0%, 60.6% y 60.0% vs 11.5% y 12.9%, respectivamente, $p < 0.0001$, 1 ECA). En pacientes con **neuralgias asociadas a procedimientos quirúrgicos, traumáticos o químicos**, un ECA con 94 pacientes mostró que el tratamiento con PNS y analgesia farmacológica aumentó el porcentaje de participantes con alivio de la intensidad del dolor (medido con NRS 0-10) (27.2% vs 2.3%, calidad de la evidencia muy baja), la intensidad de la peor crisis de dolor (DM -2.4 ± 2.3 vs -0.3 ± 1.6 , respectivamente, $p < 0.0001$, calidad de la evidencia baja), la puntuación media para la actividad general del paciente (DM -2.3 ± 2.7 vs -0.4 ± 2.0 , $p = 0.001$), la calidad de vida medida con el cuestionario SF-36 (DM 1.4 ± 5.9 vs -0.2 ± 3.4 , $p = 0.037$, calidad de la evidencia muy baja) así como la satisfacción del paciente con la intervención (4.4% vs 44.9%, $p < 0.0001$) en comparación con el grupo control tratado únicamente con analgesia farmacológica y a

los 90 días de seguimiento. En pacientes con **dolor crónico de espalda** evidencia de calidad muy baja (1 ECA) mostró que la estimulación mínima con PNS redujo la intensidad del dolor en un 42.0%, ($p < 0.001$) y obtuvo un mayor alivio del dolor (RR 4.35, 95% IC 1.67 a 11.31, $p = 0.003$) frente a la estimulación estándar. En mujeres con **dolor pélvico crónico**, evidencia de calidad baja y muy baja mostró a las doce semanas de seguimiento que, en comparación con el tratamiento farmacológico habitual, el empleo de PENS (estimulación percutánea de nervios periféricos) de nervio tibial mejoró la intensidad del dolor presente medida con la escala VAS (PPI) (DM 4.41 puntos, IC 2.95 a 5.86, $p < 0.00001$), el índice de puntuación total al dolor (PRI) (DM 12.48 puntos, IC 5.51 a 19.46, $p = 0.0005$), las puntuaciones a los dominios sensorial y afectivo del cuestionario McGill (DM 7,07 puntos, IC 4,15-9,98 y 2.55 puntos, IC 1,44-3,66, respectivamente, $p < 0.00001$) y los componentes mental (DM 16.46 puntos, IC 8.91 a 24.01, $p < 0.0001$) y físico del cuestionario SF-36 (DM 17.53 puntos, IC 6.04 a 29.02, $p = 0.003$).

Conclusiones: La evidencia actual sobre la efectividad y seguridad de la neuroestimulación eléctrica periférica como tratamiento de diferentes tipos de dolor crónico es limitada y con frecuencia queda inconclusa debido a deficiencias en los métodos utilizados por los estudios y la selección de los pacientes. Por tanto, el empleo de estas técnicas debería valorarse de forma individual según las preferencias del paciente, su disponibilidad, la respuesta al tratamiento y los resultados de la evidencia procedentes de series de ECA o registros prospectivos de pacientes con dolor crónico.

Executive summary

Background: Chronic pain is among the most common reasons for seeking medical attention. Current standard treatment options for chronic pain generally are physical medicine, psychological and/or pharmacological therapies. However, management of chronic refractory pain that does not respond to standard treatments includes other more invasive procedures. Electrical stimulation of peripheral nerves has emerged as a potentially attractive option for treating chronic refractory pain because the procedures involved are less invasive compared with stimulation of the central nervous system or other surgical procedures.

Methods: A systematic review was developed. Searches were conducted from March 2012 including randomized controlled trials (RCT), non-randomized controlled trials, case series and case reports. No study design filters were used and information from ongoing studies was sought. The following databases were searched: The Cochrane (Wiley) CENTRAL Register of Controlled Trials, MEDLINE (Ovid) and MEDLINE In Process (Ovid), EMBASE (Ovid), The Cochrane Library (Wiley) and ClinicalTrials.gov. Records were independently screened by two reviewers using standardized criteria based on title and abstract in Covidence digital platform. Both reviewers carried out data extraction using standardised data tables and quality assessment of RCT and systematic reviews using The Cochrane Collaboration's Risk of Bias Tool and AMSTAR 2, respectively. Study characteristics and findings (including case series) were presented in detail in summary tables. When it was allowed by the data, a meta-analysis was carried out using a random effects model. The overall quality of the evidence for selected key outcomes was rated according to the GRADE framework.

Results: Searches of electronic databases retrieved 1,352 records, from which a total of 137 studies (7 systematic reviews, 37 RCT and 93 case series) were included. In chronic migraine patients, low-quality evidence showed that occipital nerve stimulation (ONS) was associated with an average reduction in 2.82 days of moderate or severe intensity headache (95% CI 1.04 to 4.60, I² = 7%, $p = 0.003$), compared with the simulation group, although the differences were not statistically significant at 4 weeks of follow up. In patients with fibromyalgia very low-quality evidence found no statistically significant differences at 10 weeks of follow-up in relation to the PVAQ and mFIS questionnaire scores between ONS group and placebo group. In patients with cluster headache, low-quality evidence found significant differences in favour of PNS of sphenopalatine ganglion in the percentage of patients who reported pain relief (67.1% vs 7.4%, $p < 0.0001$) and who achieved complete analgesia (34.1% vs 1.5%, $p < 0.0001$) at 15, 30, 60 and 90 minutes after stimulation (55.5% vs 8.0%, 60.6% and 60.0% vs 11.5% and 12.9%, respectively, $p < 0.0001$, 1 RCT). In patients with injuries associated with surgical procedures, trauma or chemical assault, a RCT with 94 patients showed that PNS (peripheral nerve stimulation) and pharmacological analgesia increased the percentage of participants reporting a reduction in pain intensity (measured with NRS 0-10) (27.2% vs 2.3%, very low quality of evidence), worst pain crisis intensity (DM -2.4 ± 2.3 vs -0.3 ± 1.6 , respectively, $p < 0.0001$, low quality of evidence), average score for the general activity (DM -2.3 ± 2.7 vs -0.4 ± 2.0 , $p = 0.001$), quality of life score measured with the SF-36 questionnaire (MD 1.4 ± 5.9 vs -0.2 ± 3.4 , $p = 0.037$, quality of very low evidence) as well as patient satisfaction (4.4% vs 44.9%, $p < 0.0001$) compared to the control group which was treated only with pharmacological analgesia at 90 days of follow-up. In patients with chronic low back pain, very low-quality evidence showed that minimal PNS reduced pain intensity in 42.0% ($p < 0.001$) and improved the relief of pain (RR 4.35, 95% CI 1.67 to 11.31, $p = 0.003$) versus the standard stimulation group. In women with chronic pelvic pain, pooled results of low and very low-quality evidence at twelve weeks of follow-up showed that,

compared with the usual pharmacological treatment, the use of tibial PENS (percutaneous electrical nerve stimulation) improved intensity of the present pain measured with the VAS scale (PPI) (MD 4.41 points, CI 2.95 to 5.86, $p < 0.00001$, quality of the evidence low), total pain score index (PRI) (MD 12.48 points, CI 5.51 to 19.46, $p = 0.0005$), sensory and affective McGill questionnaire domains scores (DM 7.07 points, CI 4.15-9.98 and 2.55 points, CI 1.44-3.66, respectively, $p < 0.00001$) and the mental (MD 16.46 points, CI 8.91 to 24.01, $p < 0.0001$) and physical SF-36 questionnaire components (DM 17.53 points, CI 6.04 to 29.02, $p = 0.003$).

Conclusions: Current evidence about the effectiveness and safety of peripheral electrical neurostimulation as a treatment for different types of chronic pain is limited and often remains undetermined due to deficiencies in the methods used by the studies and the selection of patients. Therefore, the use of these techniques should be assessed individually according to the patient's preferences, affordability and/or response to treatment and the results of the evidence from cumulated RCT or prospective registers of patients with chronic pain.

Introducción

Problema de salud y tratamiento actual

El dolor crónico se encuentra entre las principales causas de consulta médica, ya que entre el 20 y el 50% de los pacientes atendidos en atención primaria consultan por este motivo^{1,2}. El dolor crónico puede definirse como aquel que persiste más allá del tiempo habitual del que requiere una lesión hasta su curación, aunque existe discrepancia entre las diferentes definiciones con respecto a la duración del, oscilando entre los tres^{3,4} y los 6 meses⁵, pudiendo equipararse al “dolor refractario o persistente”⁶. En este sentido, esta revisión aborda de forma específica el tratamiento del dolor refractario, entendiendo como tal el dolor crónico (aquel que persiste durante al menos tres meses) que no responde al tratamiento estándar habitual. El dolor refractario con frecuencia causa discapacidad funcional, ansiedad y depresión y problemas de sueño⁷. Prácticamente en el 80% de los pacientes con dolor persistente, éste interfiere en las actividades de su vida diaria y dos tercios afirman que afecta negativamente a sus relaciones personales⁸.

Aunque existen varias clasificaciones de dolor refractario, como la propuesta en 2015 por la *International Classification of Diseases* (ICD)⁹, la principal diferenciación entre ellas hace referencia al tipo de dolor, de carácter nociceptivo (asociado al daño de tejidos musculares, dérmicos u óseos), de carácter neuropático (causado por lesiones primarias o disfunción del sistema nervioso) o de origen mixto. Esta revisión va dirigida a cualquier tipo de dolor refractario: neuropático, nociceptivo o mixto. El dolor refractario con frecuencia se manifiesta en forma de pérdida sensitiva al dolor (analgesia), dolor ante estímulos no dolorosos (alodinia), disminución o aumento de la sensibilidad a la estimulación (hipo/hiperestesia), disminución o aumento de la respuesta a estímulos dolorosos (hipo/hiperalgesia) o una sensación anormal (parestesia) o displacentera (disestesia) ya sea espontánea o evocada.

Existen diferentes opciones en la actualidad para el tratamiento del dolor refractario y la elección de una alternativa y de sus posibles combinaciones depende del tipo, la intensidad y la causa del dolor. Para la mayor parte de los pacientes, el tratamiento habitual incluye la fisioterapia, la psicoterapia y/o las terapias farmacológicas, siguiendo propuestas como la elaborada por la OMS¹⁰. Sin embargo, en determinados pacientes estas opciones terapéuticas no son suficientes para paliar el dolor y es necesario recurrir a otros tratamientos más invasivos. Estos tratamientos son la neuroestimulación cerebral, de médula espinal o de nervios periféricos.

Descripción y características técnicas de la tecnología

Se han desarrollado diferentes técnicas de neuroestimulación eléctrica periférica para el alivio del dolor desde la publicación de sus primeros resultados en 1967¹¹. Con frecuencia, la terminología empleada en la literatura en relación a los distintos sistemas de electroestimulación nerviosa es variada y confusa por lo que en esta revisión, y siguiendo el criterio propuesto por Yen¹², seguiremos la taxonomía propuesta por Levy¹³. En ella se clasifican los procedimientos de neuroestimulación en: cerebrales, espinales o periféricos. Emplearemos el término “neuroestimulación periférica” como un término amplio que incluye todas las técnicas invasivas sobre los nervios periféricos o las áreas inervadas por ellos. En esta revisión clasificaremos las técnicas en tres grandes categorías: implante de neuroestimulación de nervio periférico (PNS - *peripheral nerve stimulation*), estimulación de campo nervioso periférico (PNFS - *peripheral nerve field stimulation*) y neuroestimulación eléctrica

percutánea (*PENS - Percutaneous Electrical Nerve Stimulation*). A continuación se describe cada una de ellas:

La **neuroestimulación de nervio periférico** (*PNS - peripheral nerve stimulation*) con implante, consiste en la estimulación con dispositivos implantados de determinada/s estructura/s nerviosa/s. Estos sistemas de implantes habitualmente están constituidos por electrodos colocados en áreas subcutáneas próximas a los nervios diana, un generador de pulsos, que suele alojarse en un reservorio situado en un área corporal separada y cable/s de extensión (y en ocasiones adaptadores) que sirven de conexión entre los electrodos y el generador. Tanto los dispositivos implantados como la técnica de implantación de los mismos, varían ampliamente en función del nervio a estimular. Los tipos de PNS más utilizados incluyen:

- la estimulación nerviosa occipital (*occipital nerve stimulation-ONS*),
- la estimulación de nervio trigémino y nervios o ganglios relacionados,
- la estimulación nerviosa múltiple de la extremidad superior e inferior y
- la estimulación nerviosa de las raíces sacras (*sacral nerve root stimulation-SNS*).

Algunas de estas técnicas pueden llevarse a cabo bajo anestesia local (con o sin sedación) mientras otras pueden requerir anestesia general.

Los trabajos iniciales publicados antes de la década de los 80, usaban cables simples con electrodos en puño de camisa (*cuff-type electrodes*) (Fig. 1), que se situaban alrededor del segmento nervioso afecto, o electrodos de botón (*button-type electrodes*), aunque más tarde su uso para el manejo invasivo del dolor fue abandonado.

Figura 1. Cuff-type electrodo



Figura 2. Electrodo tipo pala (Paddle-type electrode)

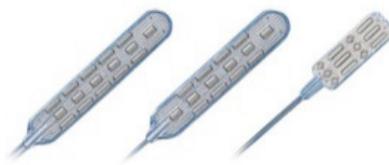


Figura 3. Aguja de Tuohy



En su lugar, en la actualidad se emplean electrodos planos tipo raqueta (*paddle-type electrodes*, también llamados electrodos quirúrgicos) o electrodos cilíndricos (también llamados electrodos percutáneos o filiformes) (Fig. 2). El primero de ellos precisa cirugía abierta para su colocación, mientras que el segundo puede insertarse percutáneamente a través de una aguja introductora llamada aguja de Tuohy (Fig. 3).

Para ayudar a la colocación correcta de los electrodos se puede utilizar una guía fluoroscópica y una estimulación intraoperatoria de prueba, siendo posteriormente suturada y fijada al tejido subcutáneo. Un cable de extensión canalizado bajo la piel en una zona específica del cuerpo (normalmente la región anterior del tórax, la región abdominal o glútea) conecta los electrodos implantados con un neuroestimulador, generador de impulsos o receptor de radiofrecuencia colocado en un reservorio subcutáneo. El paciente, mediante control remoto o programador, estimula eléctricamente el nervio para producir una parestesia en la zona dolorosa. Esta estimulación puede ser continua o intermitente y el sistema de estimulación se puede apagar o retirar según se desee. Previamente a la implantación de un sistema de estimulación permanente, los electrodos pueden colocarse subcutáneamente de forma temporal y conectarse a un generador de pulsos externo para realizar una estimulación de prueba durante varios días.

La **estimulación de campo nervioso periférico** (*PNFS - peripheral nerve field stimulation*), se refiere a la estimulación de un área dolorosa sin ir dirigida específicamente a estructuras nervio-

sas o dermatomas específicos. La mayoría de los PNFS analizados en la literatura utilizan electrodos implantados. Tanto los dispositivos como las técnicas de colocación utilizadas son muy similares a los descritos para los PNS con implantes. La principal distinción es que la estructura identificada y estimulada es una zona dolorosa en vez de nervio/s específicos. El empleo de una mayor cobertura de área implica un número mayor de dispositivos (por ejemplo, más de cuatro comparado con uno o dos utilizados en los PNS con implante) y un área más amplia de contacto. Esto también implica que la estimulación de cada electrodo puede programarse de forma independiente para adaptarse a las necesidades individuales de cada paciente. Sin embargo, la utilización de un mayor número de electrodos también precisa de un mayor aporte energético para la generación del impulso. Actualmente están disponibles tanto los generadores recargables como los no recargables. Al igual que en la PNS, también se ha descrito en la literatura el uso temporal de la PNFS mediante la aplicación de electrodos en forma de parche adhesivo sobre la piel del área dolorosa.

La **neuroestimulación eléctrica percutánea (PENS - Percutaneous Electrical Nerve Stimulation)**, hace referencia a la estimulación nerviosa individual o de dermatomas usando sondas de aguja. Para llevar a cabo este tipo de estimulación se insertan varios pares (habitualmente 5) de agujas de fino calibre en el área próxima al/los nervio/s diana o a los dermatomas o áreas dolorosas, que se conectan a un generador de impulsos de bajo voltaje y frecuencias variables entre 2, 15/30 y 100 Hz durante ~30 minutos. Posteriormente, se aplica una corriente eléctrica que genera una sensación de parestesia sin causar contracción muscular. Aunque la duración del tratamiento varía, la duración habitual de cada sesión es de entre 15 y 60 minutos. Las sesiones se repiten 2 a 3 veces por semana durante unas 3 o 4 semanas según la efectividad del tratamiento (esquema terapéutico también denominado Craig-PENS). Otra propuesta terapéutica, conocida como *NeuroStimulator PENS therapy*® precisa, a diferencia del primero, una única sesión utilizando una estimulación de bajo voltaje alternante entre 2 y 100Hz durante 25-30 minutos, pudiendo repetirse más adelante en caso necesario.

La distinción entre estos tres tipos de técnicas (PNS con implante, PNFS y PENS) no siempre está clara. Debido a que el número de nervios diana, y por tanto, del área a cubrir con la estimulación aumenta, el límite entre PNS y PNFS se diluye. La PENS podría considerarse como una forma temporal de PNS o PNFS dependiendo del nervio y número de nervios, dermatomas o áreas dolorosas al que vaya dirigido. Por ello, recordamos al lector que a pesar del esfuerzo realizado para utilizar la terminología descrita previamente de forma consistente en esa revisión, los términos se han empleado a menudo como intercambiables, e incluso, en ocasiones, de forma inconsistente en la literatura. Como resultado, los términos usados en esta revisión no reflejan necesariamente los términos usados en las publicaciones originales de los estudios citados.

La PNS con implante, la PNFS y la PENS se han desarrollado en base a la neurofisiología, bajo la creencia de que proporcionan alivio del dolor mediante el bloqueo local de mecanismos dolorosos y de la liberación de endorfinas. La electroacupuntura comparte similitudes con la PENS en cuanto al uso de agujas para aplicar la electroestimulación subdérmica. Sin embargo, su práctica se basa en la regulación del “qi” y la estimulación de los puntos de acupuntura propuestos por la teoría de la medicina China tradicional, más que en la estimulación de nervios periféricos, por lo que la electroacupuntura no se ha incluido en esta revisión. También se excluyeron la estimulación del sistema nervioso central (por ejemplo la neuroestimulación o la estimulación de médula espinal), de los músculos (estimulación neuromuscular), cualquier tipo de estimulación eléctrica no invasiva (como la neuroestimulación eléctrica transcutánea-TENS o estimulación transcutánea del nervio vago -tVNS) y TENS-acupuntura.

Objetivos y pregunta de investigación

El objetivo de esta revisión sistemática es proporcionar una síntesis de la evidencia en relación a la eficacia/efectividad y seguridad de la neuroestimulación periférica para el tratamiento del dolor refractario, actualizando los datos aportados por la revisión sistemática (RS) elaborada por Chen *et al.*¹² en 2012.

Los objetivos específicos son:

- Llevar a cabo una búsqueda exhaustiva de la literatura relevante sobre el tema de investigación a partir de la fecha de cierre de búsqueda de Chen *et al.*¹²
- Resumir la evidencia disponible para diferentes tratamientos y combinaciones nosológicas de dolor crónico y cefaleas.
- Evaluar las fortalezas y debilidades de la evidencia sobre la eficacia y seguridad relacionada con cada procedimiento de neuroestimulación para cada tipo de dolor refractario.
- Diseñar un mapa de evidencia que proporcione un resumen general de la cantidad y calidad de la evidencia para cada procedimiento de neuroestimulación y dolor refractario. Entendemos mapa de evidencia como un proceso de revisión de la literatura que permite explorar la magnitud de la actividad de investigación en un campo concreto^{14,15}.

Estos objetivos se podrían traducir en la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la mejor evidencia disponible en relación a la eficacia y seguridad de cada técnica de neuroestimulación eléctrica periférica disponible para cada tipo de dolor refractario?.

Material y métodos

Identificación de la evidencia

Inicialmente se llevó a cabo una búsqueda exploratoria para identificar documentos de síntesis de evidencia (revisiones sistemáticas, informes de evaluación de tecnologías y guías de práctica clínica basadas en evidencia) que proporcionaran una idea del volumen de literatura disponible sobre el tema de estudio. En esta búsqueda exploratoria identificamos una revisión sistemática publicada por Chen *et al.* en 2012¹² que abordaba el uso de procedimientos invasivos para la neuroestimulación periférica como tratamiento del dolor crónico y que fue elaborada para el programa *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE). Posteriormente, se realizaron búsquedas de estudios primarios a partir del cierre de la búsqueda de este estudio (Marzo de 2012) incluyendo ensayos clínicos aleatorizados (ECA), estudios controlados no aleatorizados y series de casos. No se usó ningún límite por diseño de estudio y se recopiló la información de estudios en marcha.

Bases de datos y estrategias de búsqueda

Las búsquedas se realizaron usando los términos índice y las palabras clave relacionadas con la neuroestimulación periférica. Se replicaron las estrategias de búsqueda para identificar estudios publicados a partir del año de cierre de la búsqueda realizada por Chen¹² (2012) (Apéndice I). Las bases de datos consultadas fueron:

- *The Cochrane* (Wiley) *CENTRAL Register of Controlled Trials* 2017 Issue 3 of 12,
- MEDLINE (Ovid) 1946 – May week 20 2017 y *MEDLINE In Process* (Ovid) at 14 March 2017,
- EMBASE (Ovid) 1980 – 2017 week 20,
- CINAHL (EBSCO) 1937 – 16 May 2017,
- *The Cochrane Library* (Wiley), incluyendo la *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR) 2017 Issue 3 of 12, *Database of Abstracts of Reviews of Effects* (DARE) 2017 Issue 1 of 4, y la *Health Technology Assessment* (HTA) *database* 2017 Issue 1 of 4.
- La base de datos ZETOC (Mimas), y la *Conference Proceedings Citation Index* (*ISI Web of Knowledge*) *for conference proceedings* hasta el 16 May 2017.
- *Current Controlled Trials metaRegister*, *NIHR Clinical Research Network Portfolio*, *WHO International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP), y
- ClinicalTrials.gov para los estudios en marcha hasta el 16 de Mayo de 2017.

Estas búsquedas fueron restringidas a humanos y no se emplearon límites por idioma. También se consultaron otras fuentes de literatura gris (<http://opensigle.inist.fr/>, <http://www.ovid.com/site/catalog/DataBase/99.jsp?top=2&mid=3&bottom=7&%20subsection=10>, <http://www.ntis.gov/>) utilizando terminología libre. Además se realizaron búsquedas manuales del listado de referencias de los artículos incluidos para identificar estudios adicionales.

Inclusión y exclusión de estudios

Dado el amplio espectro de esta revisión, la selección de estudios se llevó a cabo siguiendo las dos fases propuestas por Chen¹²:

1. En una primera fase se identificó toda la literatura relevante para la intervención (PNS, PNFS y PENS) y la población de estudio (pacientes con dolor refractario crónico).
2. En una segunda fase se seleccionó la evidencia con más relevancia clínica (no incluida en revisiones sistemáticas posteriores) para una evaluación más pormenorizada.

Las referencias identificadas en las búsquedas de las bases de datos electrónicas se importaron en la sección de gestión de referencias de la aplicación informática Covidence (<https://www.covidence.org/>) donde se identificaron y eliminaron las referencias duplicadas. Dos revisores de forma independiente (EML y JSV) filtraron el resto de referencias por título y resumen usando los criterios de inclusión y exclusión que se muestran en la Tabla 1 y resolvieron mediante consenso las discrepancias identificadas.

Tabla 1. Criterios de selección de estudios

PREGUNTA PICO	A INCLUIR	A EXCLUIR
Población	Pacientes adultos con dolor crónico (neuropático y no neuropático)	Pacientes con dolor agudo o estudios con poblaciones mixtas con dolor agudo y crónico en las que los datos no se presenten desagregados
Intervención	Cualquier técnica invasiva de estimulación nerviosa periférica, esto incluye: <ul style="list-style-type: none"> • Implanted peripheral nerve stimulation (implanted PNS), • Peripheral nerve field stimulation (PNFS) • Percutaneous electrical nerve stimulation (PENS) 	Técnicas no invasivas de estimulación eléctrica (por ejemplo TENS), estimulación cerebral, neuromuscular, de médula espinal o electroacupuntura. Estudios que analicen el uso combinado de diferentes técnicas de estimulación eléctrica.
Comparador	Cualquier comparador incluyendo estudios sin comparador	
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none"> • Dolor (alivio, tiempo de alivio, tasa de recurrencia o tiempo de recurrencia del dolor) • Calidad de vida • Otros desenlaces que podrían verse afectados por el dolor (calidad de sueño, necesidad de ingesta de medicamentos, capacidad funcional o estado de ánimo) • Capacidad del PENS de predecir la respuesta a la estimulación con PNS o PNFS • Seguridad (eventos adversos, complicaciones, fallos técnicos, complicaciones) 	Estudios que analicen otros desenlaces diferentes al dolor o que no informen sobre desenlaces clínicos
Diseño del estudio	Cualquier diseño que analice de forma sistemática o evalúe desenlaces clínicos (RS, ECAs, estudios controlados no aleatorizados, estudios no controlados antes y después, serie de casos y casos clínicos)	Revisiones narrativas, comentarios, editoriales y cartas así como evaluaciones económicas y estudios de coste, estudios in-vitro o de investigación animal.

Los dos revisores consideraron la inclusión a texto completo de los estudios potencialmente relevantes y aquellos cuya inclusión era dudosa para comprobar que cumplían de forma explícita los criterios de inclusión/exclusión. Las discrepancias se resolvieron por consenso.

Siguiendo el criterio empleado por la revisión sistemática de Chen¹², para la confección del mapa de evidencia y la posterior extracción de datos se seleccionaron los ECA y las series de casos con poblaciones de estudio de al menos diez pacientes. No se realizó la extracción de datos de las series de casos que contenían menos de diez pacientes, los casos clínicos (exceptuando aquellos que recogían datos sobre eventos adversos), los artículos publicados en idiomas distintos al inglés o español, las revisiones narrativas y los estudios publicados únicamente como comunicaciones a congresos.

Las revisiones sistemáticas, los ECA y las series de casos obtenidas se clasificaron en un mapa de evidencia (ver sección “Resultados”) que analiza diferentes combinaciones de técnicas de neuroestimulación periférica y diferentes tipos de dolor refractario.

Evaluación de la calidad

Para valorar la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas se utilizó la herramienta AMSTAR-2¹⁶. Un primer revisor evaluó la calidad (EML) y posteriormente un segundo revisor (JSV) verificó todas las evaluaciones. Las discrepancias se resolvieron mediante consenso. Para cada dominio dos revisores (EML y JSV) valoraron si los autores del estudio hicieron suficientes intentos para minimizar los sesgos en su estudio y los clasificaron como de bajo/alto riesgo de sesgo o de sesgo indeterminado. En los casos en los que se consideró necesario, esta evaluación se hizo de forma específica para cada desenlace. Siguiendo el criterio de la revisión sistemática de Chen, 2012¹², la calidad metodológica de las series de casos no fue evaluada. Estos estudios fueron usados para proporcionar información complementaria sobre las fases de ensayo, los eventos adversos y la efectividad a largo plazo. La falta de un grupo control que permitiera estimar los efectos relativos supone una limitación inherente a este tipo de estudios.

La evaluación de la calidad de los ECA se llevó a cabo usando la herramienta de riesgo de sesgo elaborada por la Colaboración Cochrane¹⁷. Para ello se tuvieron en consideración los siguientes dominios:

- La generación de la secuencia
- La ocultación de la secuencia de asignación
- El cegamiento de los participantes y de los profesionales
- El cegamiento de los evaluadores
- La existencia de datos incompletos sobre los desenlaces
- La notificación selectiva de los resultados
- La medida de la efectividad del cegamiento y/o las expectativas de los pacientes sobre el tratamiento
- Otros aspectos relacionados con la probabilidad de sesgo y no cubiertos por los dominios anteriores (desequilibrios iniciales entre grupos de estudio, actividad diagnóstica diferencial, administración al azar de una intervención de forma previa a la asignación que pudiera mejorar o disminuir el efecto de una intervención aleatoria posterior o existencia de contaminación)

Además, para los ensayos cruzados, se valoraron dos ítems adicionales: (1) si los análisis se realizaban usando métodos para datos pareados^{*A} y (2) si se evaluaba el efecto *carry-over* y/o si la duración del periodo de lavado quedaba justificado.

Siempre que fue posible, la calidad de la evidencia para los desenlaces considerados clave se estableció siguiendo la propuesta del grupo GRADE¹⁸ (Apéndice 4).

A *Siguiendo el Manual Cochrane para la elaboración de revisiones sistemáticas de intervenciones¹⁴⁶, se consideró el análisis de datos pareados cuando proporcionaba alguno de los siguientes criterios:

- Datos individuales de los pacientes
- Media y desviación estándar
- Diferencia de medias (t estadístico, valor de *p* o intervalo de confianza)
- Gráfico de medidas

Extracción de los datos

EML y JSV llevaron a cabo la extracción independiente de los datos para cada ECA y series de casos con $n \geq 10$ pacientes usando tablas de datos estandarizadas disponibles en la plataforma informática Covidence (Apéndice 3). En el caso concreto de las series de casos, éstas fueron divididas entre los dos revisores como primer extractor de datos (EML) y cada uno de ellos retrospectivamente evaluaba la calidad del otro actuando como el segundo extractor de datos (JSV). Todas las discrepancias se resolvieron mediante consenso.

Los datos recopilados incluyeron el tipo de estudio y las características de los participantes en el estudio, técnicas de estimulación nerviosa, fuentes de financiación, datos clave sobre efectividad y eventos adversos.

Síntesis de los datos y presentación de la evidencia

Dada la diversidad de técnicas de neuroestimulación y trastornos relacionados con el dolor presentes en la literatura, el primer paso fue actualizar el mapa de evidencia elaborado por Chen *et al.*¹² que permitiera identificar los nuevos estudios y que sirviera de guía para estructurar la presentación de los resultados. El desarrollo del mapa de evidencia se realizó teniendo en cuenta la anatomía del sistema nervioso, las clasificaciones establecidas sobre dolor crónico y cefalea, la relación (conocida o postulada) entre los nervios individuales y los trastornos dolorosos y las técnicas de neuroestimulación periférica que se han desarrollado para tratar esos trastornos (Tabla 2).

La evaluación de la eficacia de los procedimientos se fundamentó en la evidencia procedente de los ECA. Después de registrar las características de cada ECA y su riesgo de sesgo, y siempre que los datos necesarios estuvieran disponibles, se realizó un metanálisis de los riesgos relativos (para variables binarias) y de diferencia de medias (para las variables continuas) con el *software* informático *Review Manager 5.2* usando un modelo de efectos aleatorios. Debido al número relativamente bajo de ECA incluidos, no se llevó a cabo la evaluación estadística del sesgo potencial de publicación. La heterogeneidad estadística entre estudios se evaluó mediante inspección visual de los *forest plots* y el estadístico I^2 . La síntesis cuantitativa de la evidencia se centró en el dolor y en la calidad de vida relacionada con la salud (desenlaces clave) ya que ambos son las variables de resultado usadas con más frecuencia por los estudios publicados. El análisis de otras variables de resultado, como la frecuencia de los episodios de cefalea, la mejora en la actividad física y la calidad del sueño también se analizaron, siempre y cuando la información estuviera disponible. Debido al número relativamente pequeño de estudios identificados para cada desenlace, no se llevó a cabo la evaluación estadística del sesgo potencial de publicación. Para el análisis de variables continuas, se registró la diferencia de medias entre grupos de estudio de la puntuación con respecto al inicio (o la puntuación final si la puntuación inicial no estaba disponible). En los casos en los que la desviación estándar para esa diferencia no estuviera disponible se utilizó la desviación estándar de la puntuación inicial y final asumiendo un coeficiente de correlación de 0.5¹⁹. Para los desenlaces binarios se calculó el riesgo relativo. Aunque muchos de los ECA incluidos fueron cruzados, y de forma ideal, se debería utilizar el análisis pareado, rara vez se proporcionaba esta información. En estos casos se llevó a cabo el análisis comparando los efectos de tratamientos para diferentes modalidades (observados durante diferentes periodos de tiempo) procedentes de ensayos de grupos paralelos. Aunque esta propuesta pragmática probablemente resultaría en intervalos de confianza más amplios de lo debido, también puede haber enmascarado heterogeneidad importante entre los estudios¹⁹.

En los casos en los que se consideró apropiado, se elaboró un meta-análisis usando un modelo de efectos aleatorios. El análisis acumulado de los datos entre estudios ha podido no ser el adecuado en muchos casos, teniendo en cuenta el tema anteriormente citado sobre la unidad de análisis y las diferencias entre estudios en las poblaciones de pacientes, las técnicas de estimulación, los comparadores, los desenlaces, la duración de la intervención y el seguimiento y otros

aspectos relacionados con el diseño del estudio. Los *forest plot* se han diseñado con la intención principal de facilitar la inspección visual de los resultados e ilustrar la heterogeneidad entre estudios en tales situaciones. Las estimaciones acumuladas entre las diferentes técnicas de estimulación, deberían considerarse como exploratorias, de forma afín al concepto de una hipótesis general que pruebe la efectividad de la neuroestimulación periférica en un metanálisis panorámico.

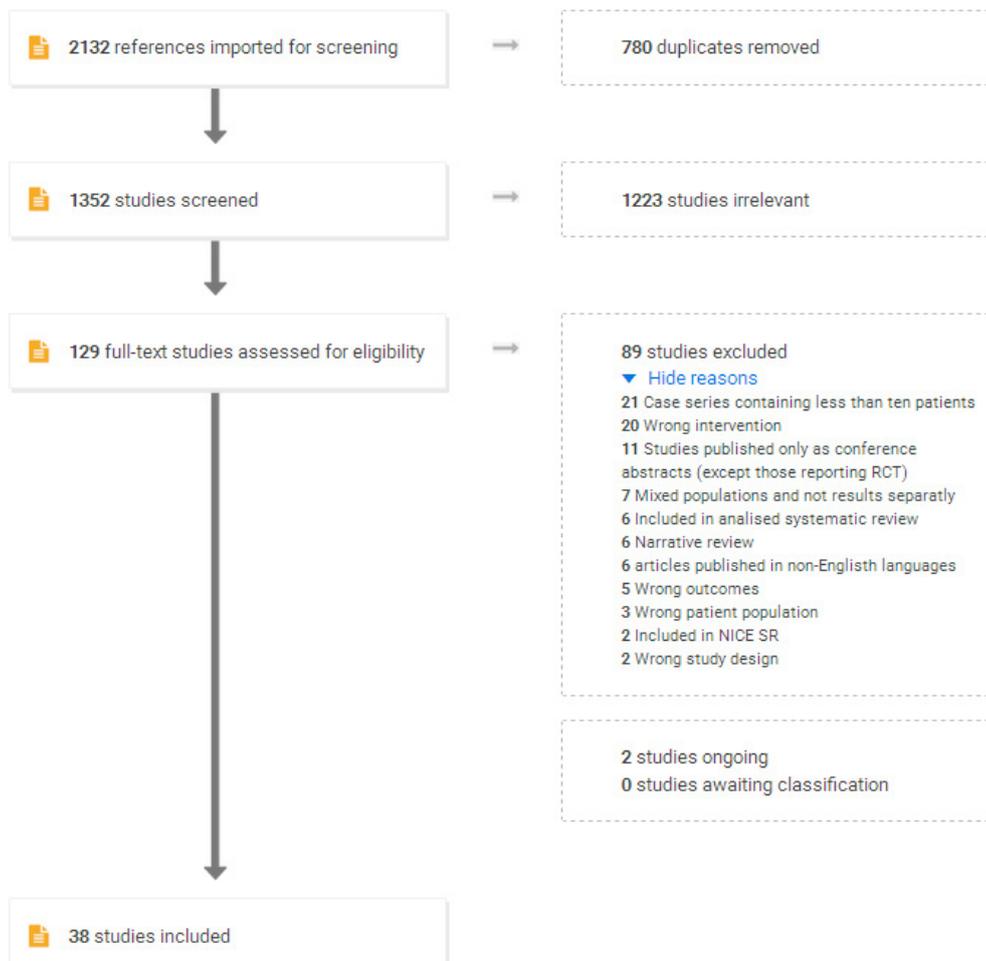
Debido a que la evidencia sobre seguridad procedente de los ECA fue limitada, se registró información adicional sobre los eventos adversos y aspectos técnicos de las series de casos incluidas que fue resumida en tablas. Puesto que la mayoría de los eventos adversos estuvieron relacionados con los procedimientos quirúrgicos y los dispositivos implantados más que con la estimulación *per sé*, siempre que fue posible, se combinaron y se presentaron los datos relativos a los eventos adversos de la estimulación activa y el brazo control de los ECA junto con la información complementaria procedente de las series de casos. La proporción de pacientes que sufrió eventos adversos específicos se representó en *forest plots* con un intervalo de confianza del 95% calculado usando el método exacto²⁰. Debido a la heterogeneidad en los métodos para coleccionar los datos, la clasificación de los eventos y la duración del periodo de seguimiento entre los estudios incluidos, no se llevó a cabo el meta-análisis de los eventos adversos.

Resultados

Cantidad y calidad de los estudios disponibles

El proceso de búsqueda de actualización de la literatura y la selección de estudios se resume en la Figura 1. Las búsquedas en las bases de datos electrónicas proporcionaron 1,352 referencias de los que se seleccionaron 9 ECA para una evaluación pormenorizada. Además, se identificaron 2 ECA^{21,22} en marcha o que habían sido completados pero cuyos resultados no estaban disponibles públicamente. Veintiséis series de casos incluyeron al menos 10 pacientes y fueron evaluadas para proporcionar información complementaria sobre eventos adversos y aspectos técnicos relacionados con los dispositivos. Los ECA y las series de casos se clasificaron en el mapa de evidencia mostrado en la Tabla 2. Estos resultados fueron considerados de forma conjunta a la evidencia identificada por Chen *et al.* en 2012¹², de forma que se incluyeron en total 137 estudios (7 RS, 37 ECA y 93 series de casos).

Figura 4. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios



Resumen de la evidencia para cada técnica identificada

En esta sección resumimos el número y tipo de estudios identificados para cada tipo de técnica de estimulación (PNS y PNFS con implantes y PENS) siguiendo la estructura del mapa de evidencia mostrado en la Tabla 2. La información completa de cada estudio incluido en este mapa se muestra en el Apéndice 3.

Tabla 2. Mapa de evidencia identificada sobre neuroestimulación periférica

	Nº de RS*	Nº de ECA*	Nº de SC* (n≥10)
Neuroestimulación periférica con implante (PNS* con implante)			
Estimulación de nervios occipitales			
Migraña crónica/ transformada	2	7	4
Cefalea en racimos	0	1	6
Neuralgia occipital, cefalea occipital medida por C2, dolor craneofacial neuropático, cefalea occipital refractaria en Malformación de Chiari	1	0	7
Cefalea de tipo mixto	0	0	4
Fibromialgia	0	3	1
Estimulación de nervio trigémino y nervios y ganglios relacionados			
Ganglio de Gasser, raíz del nervio trigémino, y nervios supraorbital y/o infraorbital	0	0	9
Estimulación del Ganglio esfenopalatino			
Migraña crónica	0	1	1
Cefalea en racimos	0	1	2
Estimulación del nervio Vago			
Migraña	0	0	1
Estimulación de otros nervios de extremidad superior e inferior			
Hombro doloroso, dolor pélvico crónico, dolor en extremidades/Síndrome regional complejo/distrofia simpática refleja grave, síndrome de impactación subacromial, dolor postamputación	0	1	7
Estimulación de varios nervios con daño asociado a cirugía, trauma o lesión química			
Neuropatías mixtas postraumáticas	0	0	1
Estimulación del nervio Sacro (raíz)			
Síndrome de vejiga dolorosa/ cistitis intersticial	0	0	12
Dolor pélvico crónico	0	0	4
Dolor anal crónico	0	0	2
Neuroestimulación para otros tipos de dolor mixto			
Neuroestimulación periférica de campo (PNFS*, con implante o temporal)			
PNFS con implante			
Lumbalgia crónica/ síndrome de cirugía de espalda fallida	1	3	1
Síndrome post-laminectomía	0	0	1
Coxalgia post-cirugía	0	0	1
Dolor de articulación sacroiliaca	0	0	2
Dolor torácico	0	0	1
Fibromialgia	0	1	0

	Nº de RS*	Nº de ECA*	Nº de SC* (n≥10)
Lumbalgia crónica	0	0	1
Tipos mixtos de dolor	0	0	5
Dolor regional no apendicular	0	0	1
Neuroestimulación periférica de campo temporal			
Gonartrosis (estimulación temporal)	0	1	0
Neuroestimulación eléctrica percutánea (PENS*, estimulación temporal con agujas finas)			
Cefaleas (Migraña, cefalea tensional y cefalea postraumática)	0	1	1
Dolor neuropático periférico			
Neuropatía diabética	0	1	0
Hiperalgia superficial asociada a varias neuropatías	0	1	0
Neuralgia de tipo mixto	0	0	2
Ciática		1	
Otros tipos de neuralgia	0	0	1
Daño nervioso	0	0	1
Otros tipos de dolor crónico			
Lumbalgia crónica	0	9	1
Dolor pélvico crónico (nervio tibial posterior)	0	2	2
Cistitis intersticial (nervio tibial posterior)	0	0	0
Coxartrosis	0	1	0
Prostatitis crónica clase IIIB/dolor pélvico crónico (nervio tibial posterior)	0	1	0

*RS: Revisiones sistemáticas; ECA: Ensayos clínicos aleatorizados; SC: Series de casos; PNS: peripheral nerve stimulation (neuroestimulación de nervio periférico); PNFS: peripheral nerve field stimulation (neuroestimulación de campo nervioso periférico); PENS: Percutaneous Electrical Nerve Stimulation (neuroestimulación eléctrica percutánea)

1. Neuroestimulación periférica con implante (PNS) (PNS con implante: uso de dispositivos implantables para estimular un nervio específico o varios nervios)

Tal y como se muestra en la Tabla 3, la aplicación principal de los PNS con implante que se ha documentado en la literatura incluye la ONS, la estimulación del nervio trigémino y los ganglios y nervios relacionados con él, la estimulación del ganglio esfenopalatino, la estimulación del nervio vago, la neuroestimulación de extremidad superior e inferior, la neuroestimulación de lesiones asociadas a procedimientos quirúrgicos, traumas o agresiones químicas y la estimulación de raíces nerviosas sacras (SNS).

Tabla 3. Evidencia identificada para PNS

	Nº de RS*	Nº de ECA*	Nº de SC* (n≥10)
Neuroestimulación periférica con implante (PNS* con implante)			
Estimulación de nervios occipitales			
Migraña crónica/ transformada	2	7	4
Cefalea en racimos	0	1	6
Neuralgia occipital, cefalea occipital medida por C2, dolor craneofacial neuropático, cefalea occipital refractaria en Malformación de Chiari	1	0	7

	Nº de RS*	Nº de ECA*	Nº de SC* (n≥10)
Cefalea de tipo mixto	0	0	4
Fibromialgia	0	3	1
Estimulación de nervio trigémino y nervios y ganglios relacionados			
Ganglio de Gasser, raíz del nervio trigémino, y nervios supraorbital y/o infraorbital	0	0	9
Estimulación del Ganglio esfenopalatino			
Migraña crónica	0	1	1
Cefalea en racimos	0	1	2
Estimulación del nervio Vago			
Migraña	0	0	1
Estimulación de otros nervios de extremidad superior e inferior			
Hombro doloroso, dolor pélvico crónico, dolor en extremidades/Síndrome regional complejo/distrofia simpática refleja grave, síndrome de impactación subacromial, dolor postamputación	0	1	7
Estimulación de varios nervios con daño asociado a cirugía, trauma o lesión química			
Neuropatías mixtas postraumáticas	0	0	1
Estimulación del nervio Sacro (raíz)			
Síndrome de vejiga dolorosa/ cistitis intersticial	0	0	12
Dolor pélvico crónico	0	0	4
Dolor anal crónico	0	0	2
Neuroestimulación para otros tipos de dolor mixto			
	0	0	4

*RS: Revisiones sistemáticas; ECA: Ensayos clínicos aleatorizados; SC: Series de casos; PNS: peripheral nerve stimulation (neuroestimulación de nervio periférico)

1.1. Estimulación nerviosa occipital (ONS)

La ONS es una técnica invasiva que implica la colocación tanto temporal como permanente de electrodos subcutáneos para estimular los nervios periféricos de la región occipital (el área inervada por los nervios C2 y C3). La estimulación va dirigida principalmente al nervio occipital mayor, aunque en determinadas circunstancias también se estimulan otras ramas como el nervio occipital menor y las ramas supraorbitaria e infraorbitaria del nervio trigémino.

La ONS se ha empleado para varios tipos de cefaleas, incluyendo la migraña crónica/ transformada, la cefalea en racimos, y las neuralgias, cefaleas y dolor craneofacial de origen neuro-occipital o de áreas inervadas por ellos. Además, la ONS también se ha investigado en pacientes con fibromialgia.

1.1.1. ONS para la migraña crónica/transformada

La migraña crónica fue definida por la *International Classification of Headache Disorder (ICHD)*, en su versión más reciente (tercera edición beta) como “cefalea que aparece durante 15 días o más al mes durante más de tres meses, y que, al menos durante 8 días al mes, presenta características de cefalea migrañosa”²³. En la literatura se utiliza una definición modificada de migraña crónica o “migraña transformada” definida por Silberstein y Lipton²⁴ en pacientes con historia previa de migraña en los que ocurre un incremento en la frecuencia de la cefalea, de al menos 4 horas al día durante al menos 15 días al mes. Tanto la migraña crónica como la transformada se han utilizado en la literatura de forma indistinta, incluyendo o no de forma específica la migraña asociada

al abuso de medicación. En esta revisión usaremos los términos “migraña crónica” para referirnos a ambas entidades nosológicas.

Eficacia

La revisión sistemática desarrollada por Chen *et al.*¹² incluyó 6 ECA²⁵⁻³⁰ que analizaron la eficacia a corto plazo de la ONS en pacientes con migraña crónica o transformada. Además, en la búsqueda de actualización identificamos 3 estudios adicionales que analizaban los resultados sobre eficacia de la ONS en pacientes con migraña crónica o transformada: dos revisiones sistemáticas^{31,32} (que incluían los ECA analizados por Yen *et al.*¹²) y un ECA³³ que no estaba incluido en ninguna de las revisiones identificadas.

Descripción y características de los estudios incluidos

La revisión sistemática publicada por Chen *et al.*³² en 2014 se elaboró con el objetivo de examinar la efectividad y los efectos adversos asociados a la ONS para la migraña crónica. Fue desarrollada como actualización de una parte de la revisión de evidencia más amplia sobre el uso de neuroestimulación periférica invasiva para tratar el dolor refractario en apoyo al desarrollo de la Guía de Procedimientos del Instituto británico de Salud, el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE). Los estudios incluidos en esta revisión debían reunir los siguientes criterios:

- Reclutar a pacientes con migraña crónica (definidos según la segunda edición de la *Clasificación of Headache Disorders* (ICDHD-II) o que adoptaran los criterios diagnósticos de la migraña transformada sugeridos por Silberstein *et al.* Incluyó 5 ECA para evaluar la eficacia y 7 series de casos para analizar la seguridad de la intervención.
- Investigar el efecto de la ONS o de las áreas inervadas por ellos
- Ser un ECA o un estudio controlado no aleatorizado o series de casos de al menos 10 pacientes
- Presentar los resultados de forma separada para migraña crónica en los casos en los que se incluyeran varios tipos de cefaleas.

Se excluyeron los estudios redactados en cualquier otro idioma diferente al inglés o aquellos publicados únicamente como resúmenes a conferencias, a excepción de los ECA que fueron incluidos independientemente de su estado de publicación. Finalmente se analizaron de forma cuali y cuantitativa 5 ECA para evaluar la eficacia de la intervención y 7 series de casos que fueron utilizadas para proporcionar evidencia suplementaria sobre las pruebas de estimulación, los eventos adversos y la efectividad a largo plazo. Aunque no se evaluó de forma separada el riesgo de sesgo para cada uno de los estudios incluidos, se evaluó con la propuesta GRADE la calidad global de la evidencia para los desenlaces seleccionados.

Yang *et al.*³¹ publicaron en 2015 una revisión sistemática que perseguía evaluar la eficacia clínica y seguridad de la ONS en el tratamiento de la migraña. Se incluyeron ECA y estudios observacionales en los que los participantes fueran adultos con diagnóstico de migraña en los (al menos) 6 meses previos y que habían sido tratados con ONS por presentar resistencia a la medicación oral. Se excluyeron del análisis los casos aislados, los estudios de investigación animal y las revisiones. Se analizaron de forma cualitativa 10 estudios, 5 ECA y 5 series de casos cuyo nivel de evidencia fue evaluado usando las recomendaciones del Centro de medicina basada en evidencia de la Universidad de Oxford.

El objetivo del ECA publicado en 2017 por Mekhail *et al.*³³ era investigar la seguridad y la eficacia de la ONS sin incurrir en la influencia potencial de la heterogeneidad en las habilidades del profesional que implanta el sistema de neuroestimulación y en la selección de los pacientes inherentes al desarrollo del estudio multicéntrico realizado previamente^{24,34}. Para ello analizó los datos de la serie de 20 pacientes atendidos en uno de los 5 centros (*Cleveland Clinic's Pain Management Department*) ya analizados en el estudio multicéntrico original desarrollado por Silberstein *et al.*²⁴. Se

trataba de pacientes con migraña crónica que habían superado una fase de prueba y a los que se había implantado un sistema de neuroestimulación permanente. Estos pacientes fueron asignados de forma aleatoria a neuroestimulación activa o a un grupo control sin estimulación durante un periodo de 12 semanas. Transcurridas estas primeras 12 semanas, todos los pacientes recibieron estimulación activa durante las restantes 40 semanas (52 semanas de seguimiento).

En las Tabla 4 y Tabla 5 se resumen las características de las revisiones sistemáticas y el ECA incluidos en esta revisión, respectivamente.

Tabla 4. Características de las revisiones sistemáticas incluidas sobre la ONS

	Chen, 2015 ³²	Yang, 2016 ³¹
Tema de estudio	Neuroestimulación occipital para la migraña crónica	Neuroestimulación occipital para la migraña
Búsqueda de la literatura	Cochrane, Medline, Zetoc, NIHR, WHO*, clinical trials.gov y Current controlled trials metaRegister	Pubmed, WOS*, Cochrane y Embase
Estudios incluidos	Cinco ECA* y siete series de casos	Cinco ECA* y cinco series de casos (4 retrospectivos y uno prospectivo)
Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos	Herramienta Cochrane para el riesgo de sesgo. La mayoría de los estudios se consideraron como riesgo indeterminado y bajo	Herramienta diseñada de forma específica para el estudio. Todos los estudios tuvieron un nivel de evidencia 4 o 5.

*WHO: World Health Organization; WOS: web of science; ECA: Ensayo clínico aleatorizado; MIDAS: Migraine Disability Assessment; ONS: Occipital neurostimulation;

Tabla 5. Características del ECA adicional incluido sobre la ONS

Estudio, localización y tamaño muestral (n aleatorizado)	Mekhail <i>et al.</i> 2017 ³⁵ , USA, n= 20
Centro, diseño y grupos de tratamiento (n analizados)*	Aleatorización 2:1, Monocéntrico, de grupos paralelos, ONS (n=14) vs control (n=6)
Criterios diagnósticos	ICHD-2 (migraña crónica) con modificaciones usando los criterios diagnósticos de Silberstein-Lipton para la migraña transformada
Historia de tratamientos	≥ 2 intentos fallidos de medicación específica para migraña aguda y ≥ 2 dos clases diferentes de medicación profiláctica
Pacientes con sobreabuso de medicación	Fueron excluidos del estudio
Prueba de estimulación y/o necesidad de bloqueo nervioso	Necesario el éxito en la prueba de estimulación (≥ 50% de reducción en el dolor o adecuada parestesia)
Seguimiento	Doble ciego 12 semanas, Fase abierta hasta las 52 semanas
Financiación y comentarios	Financiado por la industria

*ONS: Occipital neurostimulation

Evaluación de la calidad metodológica y del riesgo de sesgo

La evaluación de la calidad metodológica de las dos revisiones sistemáticas incluidas en la revisión de Yen³⁶ fue desestimada puesto que estas revisiones fueron publicadas antes de que estuvieran disponibles los ECA que investigaban la eficacia de la ONS. La evaluación con la herramienta AMSTAR-2 de la calidad metodológica de ambas revisiones sistemáticas^{31,32} reveló debilidades importantes en uno y tres dominios críticos, respectivamente. Las principales limitaciones identificadas estuvieron relacionadas con la falta de evaluación del riesgo de sesgo de publicación en ambas revisiones^{31,32} u otros aspectos como proporcionar una lista de estudios excluidos, realizar

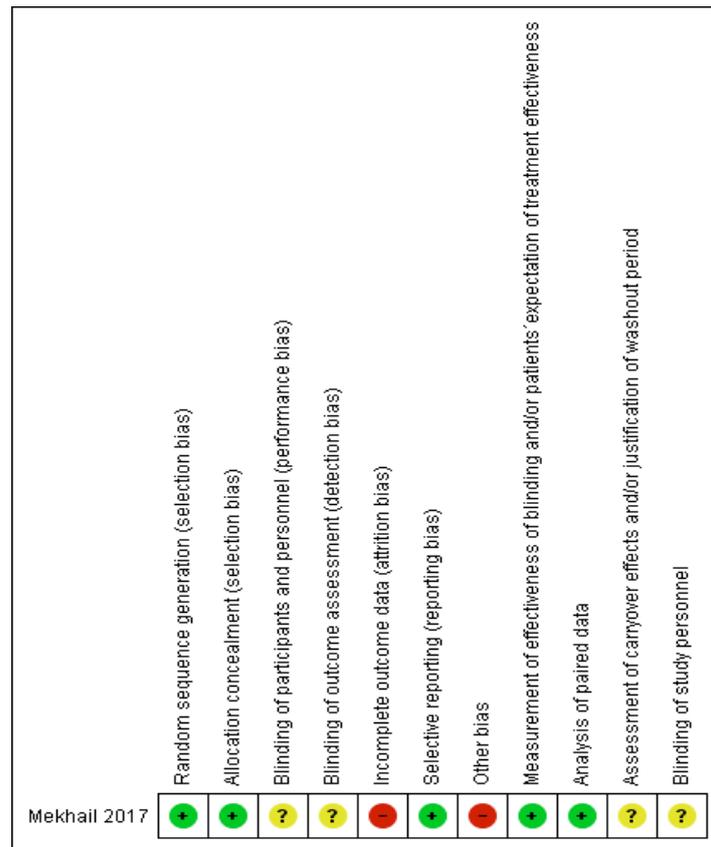
una búsqueda de literatura exhaustiva y establecer los métodos antes de desarrollar la revisión³¹. La pregunta sobre si fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios no fue aplicable a la revisión de Yang³¹ puesto que no realizó una síntesis cuantitativa de los resultados (Tabla 6). El grado global de confianza en los resultados de estas revisiones sistemáticas es alto para la revisión sistemática de Chen²⁶ y bajo para la revisión sistemática de Yang³¹.

En cuanto al ECA desarrollado por Mekhail *et al.*³³, el riesgo de sesgo de desgaste se consideró alto debido a que los resultados estaban incompletos para alguno de los desenlaces analizados. El riesgo de sesgo de detección resultó indeterminado por falta de información al respecto, al igual que el riesgo de cometer otros tipos de sesgo relacionados con la falta de información sobre la medida de la efectividad del cegamiento o las expectativas de los pacientes sobre la efectividad del tratamiento. El riesgo de sesgo de selección y notificación de este estudio se consideraron bajos (Figura 2).

Tabla 6. Calidad metodológica de las revisiones sistemáticas incluidas para ONS (AMSTAR-2)

<i>Item</i>	Chen, 201532	Yang, 201631
1. ¿La pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyeron los componentes PICO?	Si	Si
2. ¿Los métodos de la revisión se establecieron antes de desarrollar la revisión y se justifica cualquier desviación del mismo?	Si	No
3. ¿Los autores explican qué tipo de diseño de estudio incluyeron en la revisión?	Si	Si
4. ¿Los autores de la revisión utilizaron una estrategia de búsqueda de literatura exhaustiva?	Si	No
5. ¿La selección de los estudios se hizo por duplicado?	Si	Si
6. ¿La extracción de datos de los estudios incluidos se hizo por duplicado?	No	No
7. ¿Los autores proporcionan una lista de estudios excluidos y justifican su exclusión?	Si parcial	No
8. ¿Los autores describen los estudios incluidos con suficiente detalle?	Si	Si parcial
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales de la revisión?	Si	Si parcial
10. ¿Los autores de la revisión informaron sobre los recursos de financiación para los estudios incluidos?	Si	No
11. ¿Si el metanálisis estaba justificado, los autores de la revisión usaron los métodos apropiados para llevarlo a cabo?	Si parcial	N/A
12. ¿Si el metanálisis estaba justificado, los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	Si	Si parcial
13. ¿Los autores tuvieron en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales a la hora de interpretar y discutir los resultados la revisión?	Si	Si parcial
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria sobre la heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Si parcial	Si parcial
15. Si se llevó a cabo una síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una investigación adecuada del sesgo de publicación y discutieron su impacto en los resultados de la revisión?	N/A	N/A
16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de interés incluyendo cualquier financiación que hayan recibido para llevar a cabo la revisión?	Si	Si
Total "No"	1	5
Total Flaws	1	3
Confianza global en los resultados de la RS	Alta	Baja de forma crítica

Figura 5. Resumen de riesgo de sesgos para el ECA identificado sobre ONS



Resultados

Los resultados de las revisiones sistemáticas y ECA se presentaron en diferentes formatos y no en todos los casos de forma completa. A continuación se presentan los resultados de eficacia de la ONS en el tratamiento de la migraña crónica o transformada para cada variable de resultado analizada:

Eficacia a corto plazo

Días con cefalea de intensidad moderada o grave y prolongada (≥4 horas)

Esta variable fue analizada de forma cuantitativa por una revisión sistemática³² (3 ECA y 326 pacientes) y un ECA³³ (20 pacientes). El hecho de que el ECA desarrollado por Mekhail et. al.³³ analizara una de las series de pacientes ya analizadas por uno de los ECA incluidos en la revisión sistemática, imposibilitó añadir sus datos al análisis acumulado realizado por Chen *et al.*³². La media de episodios de cefalea al mes al inicio de los estudios osciló entre 16 y 22 días.

Según la revisión sistemática de Yang³¹, cinco estudios mostraron diferencias significativas en el número de días con cefalea entre el grupo de tratamiento y el de simulación, variando la reducción media del número de días con cefalea entre el 27% y el 60%. En uno de los ECA²⁴ incluidos en esta revisión el número de días con cefalea se redujo en más del 40% en aproximadamente el 20% de los pacientes del grupo control, mientras que en otro ECA³⁷ los pacientes del grupo control y de tratamiento lograron reducciones del 4.4% ±19.1% y del 27.0% ± 44.8% en el número de días con cefalea, respectivamente.

A las 4 semanas, el ECA desarrollado por Mekhail et. al.³³ no encontró diferencias significativas en cuanto a la reducción en el número de días con cefalea entre ambos grupos de estudio (Diferencia de Medias-DM-: -0.95 ± 5.93, $p = 0.05$, 1 ECA, 20 pacientes, calidad baja de la evidencia)³³.

A las 12 semanas de seguimiento, el análisis acumulado realizado por Chen *et al.*³² reveló una reducción media de los días de cefalea de intensidad moderada o grave en 2.6 días (95% intervalo de confianza-IC 0.9 a 4.3, $I^2 = 0\%$, $p = 0.003$) para el grupo de pacientes tratados con ONS en comparación con el grupo control (3 ECAS, 326 pacientes, calidad moderada de la evidencia).

Intensidad del dolor

La valoración subjetiva del paciente en la reducción en la intensidad del dolor fue analizada por dos revisiones sistemáticas^{31,32} (5 ECA y 326 pacientes) y un ECA³³ (20 pacientes). Se detectó gran heterogeneidad en el tipo de herramienta usada para evaluar la intensidad del dolor, lo que, unido a que los datos correspondían a diferentes puntos de corte de seguimiento, imposibilitó el análisis cuantitativo de los datos. A continuación se muestra un resumen cualitativo de los principales resultados encontrados:

El ECA desarrollado por Mekhail *et al.*³³ y siete de los diez estudios incluidos en la revisión sistemática de Yang *et al.*³¹ analizaron los resultados de la ONS frente a la simulación en relación a la intensidad del dolor con las siguientes herramientas. Los resultados, clasificados según la herramienta utilizada, fueron los siguientes:

Escala visual analógica (VAS) evaluada en diarios de dolor: A los 7 días de seguimiento, un ECA cruzado³⁸ no encontró diferencias significativas entre el grupo de pacientes tratado con ONS y el de simulación (reducción media: 1.95 ± 1.56 vs 8.45 ± 0.99 , respectivamente, $p < 0.01$). A los tres meses de seguimiento, otro ECA²⁴ tampoco encontró diferencias significativas a la hora de conseguir una reducción del 50% en las puntuaciones entre ambos grupos. Sin embargo, el porcentaje de pacientes que consiguieron una reducción del 30% a los tres meses sí fue significativamente diferente entre ambos grupos de tratamiento (42% vs 17%, $p < 0.05$). En el ECA desarrollado en 2017 por Mekhail *et al.*³³ la mejoría del dolor fue significativamente superior ($\geq 50\%$) en el grupo de pacientes asignados al grupo de tratamiento activo con ONS en comparación con la referida por los pacientes incluidos en el grupo control ($< 7\%$) durante los 3 meses de seguimiento ($p < 0.001$, calidad de la evidencia muy baja).

Otros tipos de escalas numéricas del dolor (NRS): Al mes de seguimiento, un ECA³⁹ incluido en la revisión de Chen³² mostró diferencias entre los pacientes tratados con ONS y el grupo de simulación en relación a la intensidad del dolor medida con esta escala (puntuación media: 5 y 7.5 puntos, respectivamente, $p < 0.001$). A los tres meses de seguimiento, otro ECA³⁷ no encontró diferencias en la intensidad de las cefaleas entre ambos grupos de tratamiento (reducción media: 1.5 y 0.6 puntos, respectivamente, $p = 0.02$). Un ECA³⁹ analizó los resultados al año de seguimiento, encontrando diferencias significativas en las puntuaciones para la intensidad del dolor entre el grupo tratado con ONS y el simulado (datos no proporcionados). Los resultados procedentes de series de casos incluidas en la revisión de Yang³¹ mostraron que la intensidad media de la cefalea de los pacientes tratados con ONS se redujo de 9 a 5 puntos a los tres meses de seguimiento y que el 50% de los pacientes alcanzó una reducción del 50% en la intensidad del dolor e una media de 19 meses.

Calidad de vida

La calidad de vida fue usada como variable de resultado de la eficacia de la ONS por dos revisiones sistemáticas^{31,32} (5 ECA y 326 pacientes) y un ECA³³ (20 pacientes). Se detectó gran heterogeneidad en el tipo de herramienta usada para medir la discapacidad asociada a la migraña, siendo la *Migraine Disability Assessment* (MIDAS) el instrumento usado con más frecuencia. Debido a la gran heterogeneidad detectada en cuanto al tipo de herramienta usada y a las diferencias en los puntos de corte del seguimiento, no se pudo llevar a cabo el análisis cuantitativo de los datos. Se muestra a continuación el análisis cualitativo de los resultados en función de la herramienta utilizada:

MIDAS: Un ECA²⁴ incluido en la revisión sistemática de Chen³² encontró diferencias significativas entre el grupo de pacientes que recibieron tratamiento con ONS y el grupo de simulación a los tres meses de seguimiento (DM: 44.1, 95% IC 22.8 a 65.3, $p = 0.001$). El ECA desarrollado

por Mekhail *et al.*³³ también analizó las puntuaciones en el instrumento MIDAS mostrando diferencias significativas entre los grupos de estudio en el cambio de puntuaciones con respecto al inicio del estudio, tanto en la puntuación total resultante de los 5 primeros dominios del cuestionario (85.21 ± 40.63 vs 12.17 ± 69.27 , respectivamente, $p = 0.008$) como en la puntuación con respecto al número de días de cefalea (32.71 ± 33.31 vs 14.83 ± 30.80 , respectivamente, $p = 0.007$), no así en la puntuación sobre la intensidad de la cefalea (escala de 0 a 10). Es decir, a los 3 meses de seguimiento, la mejoría en el número de días en los que la cefalea interfería con sus actividades diarias (suma de los 5 primeros dominios del cuestionario MIDAS) y del número de días con cefalea fue significativamente mayor para los pacientes del grupo activo comparado con los del grupo control (de -12.7 a -85.21 puntos, p global < 0.0125). Al año de seguimiento un ECA incluido en ambas revisiones sistemáticas^{31,32} mostró puntuaciones medias en el instrumento MIDAS de 10 (0-20) y 79 puntos (30-150) para el grupo de ONS y simulación, respectivamente (valor de p no proporcionado).

SF-36: Este instrumento fue el utilizado por 3 ECA en la revisión sistemática de Yang³¹, sin embargo ninguno de ellos logró demostrar diferencias significativas en la calidad de vida de los pacientes con migraña crónica sometidos a ONS frente a la simulación.

Escala de tres categorías (“mejora”, “sin cambios” o “empeoramiento”): Tan sólo el ECA publicado por Mekhail *et al.*³³ analizó la calidad de vida de los pacientes con migraña crónica utilizando esta herramienta. A los tres meses de seguimiento, todos los pacientes en el grupo activo reconocieron haber mejorado su calidad de vida mientras que los pacientes asignados al grupo de simulación no refirieron cambios.

Satisfacción del paciente con el dispositivo: Los datos para esta variable fueron analizados en el ECA conducido por Mekhail *et al.*³³ mostrando que a los tres meses de seguimiento, el 57% de los pacientes del grupo de estimulación activa refirieron que estaban satisfechos con el dispositivo, mientras que ninguno de los pacientes del grupo de simulación mostró satisfacción.

Eficacia a largo plazo

La revisión sistemática realizada por Chen³² analizó los resultados obtenidos por un ECA durante el seguimiento posterior a la fase de cegamiento inicial y por otro ECA y seis series de casos a partir del primer año de seguimiento. Sin embargo, debido a que los pacientes en el grupo control de los de los ECA también recibieron ONS después de la fase inicial de cegamiento, esta revisión no pudo disponer de datos comparativos a largo plazo. No obstante, esta revisión destacó que la efectividad mostrada a corto plazo de la ONS parecía mantenerse a lo largo del tiempo analizado.

Calidad de vida

A continuación se presentan los resultados de eficacia de la ONS en el tratamiento de la migraña crónica o transformada para esta variable de resultado analizada a largo plazo:

Escala de tres categorías: “mejora”, “sin cambios” o “empeoramiento”: Según datos procedentes del ECA desarrollado por Mekhail *et al.*³³ que analizó la calidad de vida de los pacientes con migraña crónica utilizando esta herramienta a las 52 semanas de seguimiento, la mejora en la calidad de vida fue significativamente mayor para los pacientes del grupo activo ($p = 0,041$) mientras que la categoría “sin cambios” fue más seleccionada en el grupo control frente al grupo activo (diferencias estadísticamente significativas, $p = 0.014$). En este estudio, todos los pacientes recibieron tratamiento mediante estimulación activa a partir de las 12 semanas.

Satisfacción del paciente con el dispositivo: En el ECA conducido por Mekhail *et al.*³³ 14 pacientes mostraron su satisfacción con el dispositivo (3 del grupo control y 11 del grupo activo) a las 52 semanas de seguimiento.

Seguridad

En la búsqueda de actualización se identificaron dos revisiones sistemáticas^{31,32}, un ECA³³ y dos series de casos prospectivas^{40,41} adicionales que proporcionaron información detallada sobre el número y tipo de eventos adversos observados. Los resultados de estos estudios se resumen en el Anexo electrónico.

Eventos adversos serios

El porcentaje de eventos adversos serios recogidos en la revisión sistemática de Chen³² osciló entre el 1% (2/157) y el 6% (3/56) a los tres meses de seguimiento. Al año de seguimiento, 40 de los 209 eventos adversos registrados (19.1%) se clasificaron como serios, de los cuales, el 58% (23/40) no se consideraron relacionados con el tratamiento mientras que el 35% se relacionó con la falta de eficacia o la reaparición de los síntomas. Por otra parte, más del 20% de los pacientes experimentaron eventos adversos serios en las series de casos con distintos periodos de seguimiento.

En el ECA desarrollado por Mekhail *et al.*³³ se registraron 8 eventos adversos (4%) durante las primeras 12 semanas de seguimiento, de los cuales el 12.5% (1/8) estuvo relacionado con la estimulación, el 50% (4/8) con el dispositivo y el 37.5% fue de origen biológico. Los eventos adversos de origen biológico fueron significativamente mayores en el grupo activo en comparación con el grupo control ($p = 0.006$), mientras que para el resto de eventos no se encontraron diferencias significativas entre grupos ($p > 0.05$).

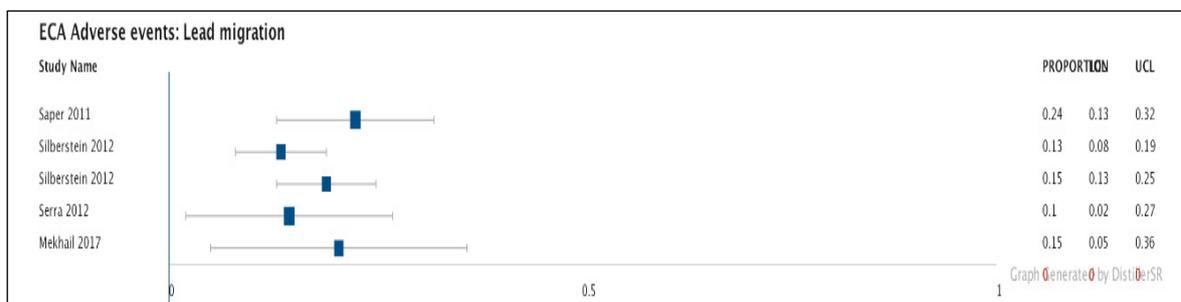
En las series de casos identificadas de pacientes tratados con ONS para la migraña crónica se registraron entre 54⁴⁰ y 221⁴¹ eventos adversos en un periodo de seguimiento medio de 6.25 y 46.79 meses, respectivamente. Entre el 40 y 76% de estos eventos estuvieron relacionados con el dispositivo utilizado, entre el 33 y el 42% fueron de tipo biológico y entre el 14 y el 26.4% estuvieron relacionados con la estimulación per sé. Los eventos adversos clasificados como biológicos fueron: infección en el lugar del implante, dolor local, entumecimiento local, cambios subcutáneos locales, erosiones dérmicas, hematoma subcutáneo, rigidez cervical, alergia al material quirúrgico y complicaciones de la herida. La información detallada sobre los eventos adversos registrados en las series de casos identificadas se muestra en el Anexo electrónico.

Migración del electrodo

La migración del electrodo fue un evento adverso descrito con frecuencia en los estudios incluidos (Figura 3), y la tasa de migración del electrodo fue mayor cuanto mayor fue el seguimiento de las series de casos. En ocho estudios incluidos en la revisión sistemática de Yang *et al.*³¹, la migración del electrodo fue la complicación más frecuente y afectó al 21% de los pacientes.

Este tipo de evento adverso ocurrió en el 15% (3/20) de los pacientes incluidos en el ECA desarrollado por Mekhail *et al.*³³ sin que existieran diferencias significativas entre los grupos de estudio ($p = 0.849$).

Figura 6. Eventos adversos: Migración del electrodo



En la serie de casos elaborada por Miller *et al.*⁴⁰ no se observó ningún caso de migración del electrodo, mientras que en la serie de Sharan *et al.*⁴¹ esta tasa fue del 16,6% (n=29)⁴¹.

Una serie de casos y un ECA incluidos en la revisión sistemática de Chen *et al.*³² sugirieron medidas para disminuir la incidencia de migración del electrodo como el uso de electrodos tipo pala en vez de cilíndricos, el uso de bobinas circulares para colocar el electrodo de extensión o dar preferencia al abdomen frente a la zona glútea a la hora de implantar el generador de pulsos. Sin embargo, no se evaluó formalmente el impacto de dichas medidas.

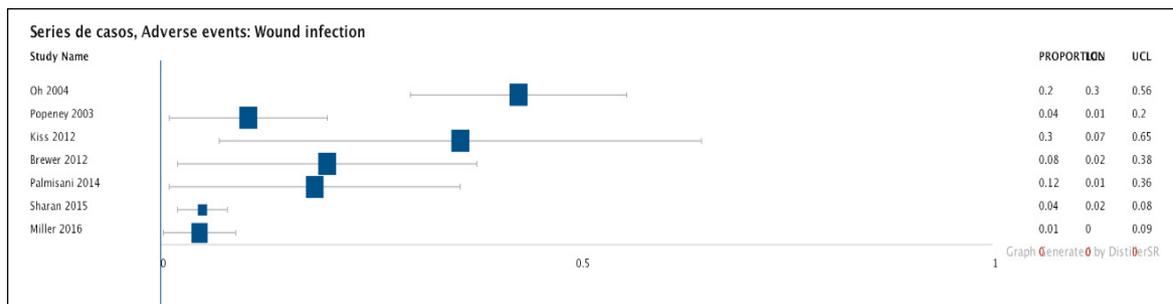
Infeción y complicaciones locales

La tasa de infección en el lugar del implante recogida en la revisión sistemática de Chen *et al.*³² osciló entre el 4 y el 30% con un periodo de seguimiento muy variable. Las tasas de infección exactas fueron difíciles de concretar en algunos estudios debido a las diferentes formas en que se clasificaban y describían las infecciones. En los 9 estudios que analizaban esta variable en la revisión sistemática de Yang *et al.*³¹ la tasa de infección osciló entre 1 (n= 25) y 9 (n=51) eventos por paciente durante diferentes tiempos de seguimiento (Figura 4).

En el estudio de Mekhail *et al.*³³, a las 52 semanas de seguimiento, la tasa de dolor persistente o entumecimiento en el lugar del implante o electrodo fue del 6% (3/5) y del 2% (1/5) para las complicaciones de la herida.

La tasa de infección observada en las series de casos identificadas^{40,41} varió entre el 1% (n=26) y el 10% (n=157).

Figura 7. Eventos adversos: Infección de la herida



Otros eventos adversos

Otros eventos adversos descritos con relativa frecuencia incluyeron cambios subcutáneos locales, erosiones dérmicas, hematoma subcutáneo, rigidez cervical o alergia al material quirúrgico. En la revisión de Chen *et al.*³² el 9% de los eventos adversos precisaron hospitalización y el 41% (85 casos) requirieron cirugía adicional.

En el ECA conducido por Mekhail *et al.*³³ se registró una reacción alérgica en el grupo de tratamiento activo y ningún caso en el grupo de tratamiento. Los datos sobre otros eventos adversos proporcionados por las series de casos se muestran en el Anexo electrónico.

Según los datos proporcionados por las series de casos entre 5 (9.4%) y 14 (8.9%) implantes tuvieron que ser retirados o desconectados por complicaciones asociadas.

Complicaciones a largo plazo y daño nervioso potencial

Dos ensayos incluidos en la revisión sistemática de Chen *et al.*³² pusieron de manifiesto la falta de evidencia sobre los efectos adversos del dispositivo en relación a las complicaciones a largo plazo o el potencial daño nervioso asociado a los tres meses y al año de seguimiento. Uno de los estudios observó un caso de cambios tisulares subcutáneos en el lugar del implante y otro caso de reducción o pérdida de control musculoesquelético.

A las 52 semanas de seguimiento, el 75% (15/20) de los pacientes incluidos en este ECA³³ sufrió al menos un evento adverso, dos de ellos, relacionadas con los efectos de la estimulación, consistieron en náuseas (n=1) y otros efectos de la estimulación indeterminados (n=1), no encontrándose diferencias significativas entre grupos de estudio en relación a la tasa de este tipo de eventos adversos ($p = 0.08$). El 45% (9/20) de los eventos registrados durante este periodo estuvieron relacionados con el dispositivo, no encontrándose diferencias significativas entre grupos de estudio ($p = 0.48$). Estos eventos adversos consistieron en la migración del electrodo (n=5), disfunciones del dispositivo, rotura del electrodo (n=1) y depleción normal de la batería (n=1). Con respecto a los eventos adversos de tipo biológico, representaron el 25 % del total (5/20) y consistieron en dolor persistente o entumecimiento en el lugar del implante o de colocación del electrodo (n=3), complicaciones de la herida (n=1) y reacciones alérgicas (n=1). Al igual que ocurrió con el seguimiento a corto plazo, los eventos adversos de origen biológico fueron significativamente mayores en el grupo activo en comparación con el grupo control ($p = 0.005$). El 55% (11/20) de los eventos adversos registrados requirieron la realización de intervención quirúrgica adicional, entre los cuales el 73% (8/11) tuvieron relación con el *hardware* y el 27% (3/11) fueron de tipo biológico.

1.1.2. ONS para la cefalea en racimos (*cluster headache*)

La cefalea en racimos se define por la ICDH-3 como ataques de dolor severo estrictamente unilaterales en región orbitaria, supraorbitaria, temporal, o en cualquier combinación de estos lugares, con una duración de 15-180 minutos, que se presentan con una frecuencia variable desde un ataque cada dos días hasta ocho ataques al día. El dolor está asociado a inyección conjuntival homolateral, lagrimeo, congestión nasal, rinorrea, sudoración frontal o facial, miosis, ptosis o edema palpebral, y/o a inquietud o agitación.

Efectividad

En la búsqueda de actualización identificamos un ECA internacional no finalizado (*ICON study*)²¹ que también fue incluido en la revisión sistemática de Chen *et al.*¹² y que analizaba los resultados sobre eficacia de la ONS en pacientes con cefalea en racimos. La fecha estimada de finalización de este estudio es Diciembre de 2018 por lo que no disponemos de información más allá del protocolo para dicho ECA²¹ y no disponemos de datos comparativos entre intervenciones. Además de este ECA, durante la búsqueda de actualización se identificaron dos series de casos prospectivas^{42,43} que analizaron los resultados sobre la eficacia de la ONS en pacientes afectados de cefalea crónica en racimos. A continuación se presentan los resultados de efectividad procedentes de las dos series de casos identificadas:

Frecuencia de episodios semanales

A los 12 meses de seguimiento, la estimulación con ONS mejoró de forma estadísticamente significativa la frecuencia de episodios de cefalea semanales con reducciones medias entre 10.8 y 2.7 episodios con respecto al número de episodios al inicio del estudio en ambas series de casos^{42,43} ($p = 0,0002$ y $< 0,05$, respectivamente).

Intensidad de los episodios de cefalea

La intensidad media de los episodios de cefalea medidos con VAS se redujo de forma estadísticamente significativa en ambas series de casos en 0,83 y 2,8 puntos ($p = 0,0427$ y $< 0,05$, respectivamente) de pacientes tratados con ONS a los 12 meses de seguimiento.

Duración del episodio de cefalea

En una de las series de casos³⁸ la estimulación con ONS disminuyó significativamente la duración del episodio de cefalea en racimos a los 12 meses de seguimiento en una media de 15.5 minutos con respecto a la duración del episodio en situación basal ($p = 0,0131$).

Cantidad de medicación aguda

En la serie de casos analizada por Mueller *et al.*³⁸, la estimulación con ONS resultó en una reducción estadísticamente significativa de la dosis consumida de triptanes (DM 0.62 dosis, $p < 0,05$) con respecto a la dosis consumida al inicio del estudio.

Seguridad

En la búsqueda de actualización identificamos dos series de casos prospectivas^{42,43} adicionales a las cuatro series de casos⁴⁴⁻⁴⁷ incluidas en la revisión sistemática de Chen *et al.*¹². A continuación se presentan los resultados proporcionados por las series de casos identificadas para cada una de las variables de resultado analizadas:

Recambio de la batería, los cables o los electrodos

Una de las series de casos incluida en la revisión sistemática de Chen *et al.*¹² mostró que 6 de 14 pacientes precisaron el reemplazo de la batería por agotamiento y 4 de 14 pacientes el recambio de electrodos o cables por migración ($n = 2$), reclutamiento de fibras musculares ($n = 1$), fractura ($n=1$) y/o fallo ($n=1$).

Necesidad de retirada del dispositivo

En una serie de casos⁴² incluida en la revisión sistemática de Chen *et al.*¹², 1 de 14 pacientes precisaron la retirada del dispositivo después de seis meses sin mejoría clínica a consecuencia de una infección. En una de las series de casos identificada en la actualización⁴² 3/21 pacientes fueron sometidos a la retirada del dispositivo a consecuencia del desarrollo de infecciones en el lugar de implantación durante el seguimiento (no especificado). Quince de 58 pacientes precisaron la realización de cirugía adicional, incluyendo el recambio de la batería, en una de las nuevas series de casos identificadas⁴³.

Migración del cable o el electrodo

En dos series^{42,43} de casos incluidas en la revisión sistemática de Chen *et al.*¹² a los 14.6 meses y al año de seguimiento, no se registró ningún caso. La prevalencia de la migración del cable en el resto de estudios osciló entre 1/15 casos a los 36.8 meses y 1/21 casos (tiempo de seguimiento no especificado) registrados por dos series de casos (una de ellas⁴² posteriores a la revisión sistemática de Chen *et al.*¹²) y 4/14 casos a los 17.5 meses de seguimiento medio registrados por una serie de casos incluida en la revisión. La migración del electrodo se registró en una de las series de casos adicionales con una tasa de 2/58 casos durante el año de seguimiento.

Rotura del electrodo

En una serie de casos adicional⁴² se registraron 2/21 casos de rotura del electrodo.

Infecciones

Los tres estudios incluidos en la revisión sistemática de Chen *et al.*¹² registraron la tasa de infección que osciló entre el 10% (1/13 casos) a los 6 meses y el 25% a los 36.8 meses de seguimiento (3/12). En las series de casos identificadas durante la búsqueda de actualización, la tasa de infección en el lugar del implante osciló entre 1/58⁴³ (a los 12 meses) y 3/21 casos⁴² (tiempo no especificado).

Incomodidad

La incomodidad se registró en las tres series de casos incluidas en la revisión sistemática de Chen *et al.*¹² consistentes en rigidez cervical, sobre-estimulación dolorosa, parestesia desagradable (entre 1/14 y 2/15 casos), incomodidad a causa de la batería (2/15) y de la conexión de los cables (2/15). Una de las series de casos⁴³ identificada durante la búsqueda de actualización registró 2/58 casos de incomodidad relacionada con el dispositivo. Un paciente de la serie de Magis *et al.* solicitó el explante del sistema por este motivo (1/15). Un paciente de Mueller *et al.*³⁸ (1/10), necesitó una revisión quirúrgica por molestias relacionadas con fibrosis alrededor de un conector torácico.

Desarrollo de úlceras por presión y escaras

La revisión sistemática de Chen *et al.*¹² recogió un caso de úlcera por presión de segundo grado y localización superficial en el lugar de la colocación del neuroestimulador glúteo secundaria al uso del cinturón y que se resolvió de forma conservadora. Una de las series de casos⁴³ posteriores registró necesidad de revisión de la herida quirúrgica por un problema no infeccioso en 1/58 casos durante el año de seguimiento.

Otros eventos adversos

En las series de casos identificadas durante la búsqueda de actualización se identificaron además otros eventos adversos como disfunción precoz de la batería por elevado consumo energético (8/58 casos durante el año de seguimiento)⁴³, cambios en la lateralidad del dolor (3/21)⁴² y cambios inesperados durante la estimulación nerviosa (9/58 casos)⁴³.

1.1.3. ONS para neuralgias, cefaleas y dolor craneofacial de origen nervioso occipital

1.1.3.1. ONS para la neuralgia occipital

La neuralgia occipital y craneofacial son un grupo de trastornos crónicos debilitantes sin una clara explicación etiológica y que carecen de un tratamiento definitivo. En concreto, la neuralgia occipital es un trastorno caracterizado por dolor punzante, eléctrico y paroxístico en ocasiones palpitante que se origina desde el occipucio y se extiende a lo largo del cuero cabelludo posterior siguiendo la distribución del nervio occipital mayor y/o menor, que puede llegar hasta la región frontal y supraorbitaria.

Efectividad

En la búsqueda de actualización hemos identificado una revisión sistemática³⁵ sobre el uso de la ONS en pacientes con neuralgia occipital crónica refractaria al tratamiento médico que incluye las 3 series de casos⁴⁸⁻⁵⁰ incluidas en la revisión sistemática de Chen *et al.*¹² sobre este aspecto concreto, además de otras series de casos publicadas posteriormente.

Descripción y características de la revisión sistemática

La revisión sistemática identificada³⁵, publicada en 2015, se realizó con el objetivo de proporcionar recomendaciones para el uso de la ONS en el tratamiento de pacientes con neuralgia occipital refractaria al tratamiento médico. Los criterios de inclusión de los estudios fueron:

1. Series de casos con un mínimo de tres pacientes sometidos a ONS como tratamiento de la neuralgia occipital refractaria a tratamiento médico,
2. Series clínicas de un mínimo de 2 meses de seguimiento postoperatorio desde la implantación de la ONS
3. En el caso de series que incluyeran poblaciones mixtas, sólo se incluyeron aquellas en las que se proporcionaban los resultados de forma separada para pacientes con neuralgia occipital.

Aunque en esta revisión no se especificaron los criterios de exclusión, se excluyeron 72 estudios por tratarse de *abstracts*, estudios en animales, series de casos de un solo paciente o tratarse de meta-análisis o artículos de revisión, o estar dirigidos a procesos patológicos alternativos (como neuralgia de trigémino o migraña crónica) o a otras opciones de tratamiento (bloqueo nervioso occipital, por ejemplo). Otros motivos de exclusión fueron estar escritos en idioma diferente al inglés o incluir a poblaciones mixtas sin proporcionar resultados por separado para cada grupo. Finalmente se analizaron 9 estudios (algunos de los cuales incluían menos de 10 pacientes) y todos fueron clasificados como nivel de evidencia clase III siguiendo los criterios de la *Association of Neurological Surgeons* (AANS) y el *Congress of Neurological surgeons* (CNS) *Joint Guidelines Committee* (JGC). En la Tabla 7 se resumen las características de la revisión sistemática incluida.

Tabla 7. Características de la revisión sistemática incluida (ONS para neuralgias)

	Sweet, 2015 ³⁵
Tema de estudio	Neuroestimulación occipital para la neuralgia occipital
Búsqueda de la literatura	Pubmed y Cochrane
Estudios incluidos	9 estudios (1 cohorte prospectiva, 3 series de casos prospectivas y 5 retrospectivas)
Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos	El nivel de evidencia se clasificó siguiendo las recomendaciones del Comité de guías de la Asociación Americana de Neurocirujanos (AANS/CNS)

*AANS/CNS: Association of Neurological Surgeons/Congress of Neurological surgeons

Evaluación de la calidad metodológica y del riesgo de sesgo de la revisión sistemática incluida

La evaluación con la herramienta AMSTAR 2 de la revisión sistemática incluida³⁵ tan sólo reveló debilidades importantes en uno de los dominios críticos, en concreto al dominio que hace referencia al establecimiento de la metodología a emplear de forma previa al desarrollo de la revisión. La pregunta sobre si fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios no fue aplicable puesto que no realizó una síntesis cuantitativa de los resultados (Tabla 8).

Tabla 8. Calidad metodológica de la revisión sistemática incluida sobre ONS en neuralgias (AMSTAR-2)

Item	Sweet, 2015 ³⁵
1. ¿La pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyeron los componentes PICO?	Si parcial
2. ¿Los métodos de la revisión se establecieron antes de desarrollar la revisión y se justifica cualquier desviación del mismo?	No
3. ¿Los autores explican qué tipo de diseño de estudio incluyeron en la revisión?	Si parcial
4. ¿Los autores de la revisión utilizaron una estrategia de búsqueda de literatura exhaustiva?	Si parcial
5. ¿La selección de los estudios se hizo por duplicado?	No
6. ¿La extracción de datos de los estudios incluidos se hizo por duplicado?	No
7. ¿Los autores proporcionan una lista de estudios excluidos y justifican su exclusión?	Si parcial
8. ¿Los autores describen los estudios incluidos con suficiente detalle?	Si
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales de la revisión?	Si parcial
10. ¿Los autores de la revisión informaron sobre los recursos de financiación para los estudios incluidos?	No
11. ¿Si el metanálisis estaba justificado, los autores de la revisión usaron los métodos apropiados para llevarlo a cabo?	N/A
12. ¿Si el metanálisis estaba justificado, los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	Si
13. ¿Los autores tuvieron en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales a la hora de interpretar y discutir los resultados la revisión?	Si
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria sobre la heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Si parcial
15. Si se llevó a cabo una síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una investigación adecuada del sesgo de publicación y discutieron su impacto en los resultados de la revisión?	Si parcial
16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de interés incluyendo cualquier financiación que hayan recibido para llevar a cabo la revisión?	Si
Total "No"	5
Total Flaws	9
Confianza global en los resultados de la RS	4

Resultados

No hemos identificado evidencia adicional procedente de ensayos controlados sobre la eficacia de la ONS en el tratamiento de la neuralgia crónica refractaria. La revisión sistemática identificada³⁵ realizó una síntesis cualitativa de las series de casos incluidas, comparando las variables de resultado sobre eficacia antes y después de la colocación del dispositivo. A continuación se presentan los resultados en función de la variable de resultado analizada:

Intensidad del dolor

En estas series de casos la estimulación con ONS de pacientes con neuralgia occipital resultó en una mejora estadísticamente significativa de la puntuación a la intensidad del dolor que oscilaron entre un 67% medido con VAS y el *Present Pain Index (PPI)* y un 64% utilizando el cuestionario *McGill* a las 12 semanas de seguimiento tras la intervención ($p \leq 0.001$).

Uso de medicación analgésica

Además, también se observaron disminuciones en el uso de la medicación analgésica y de opiáceos así como en el número de tratamientos invasivos en una media de seguimiento de 25 meses (rango entre 6 y 47 meses) (datos no proporcionados).

Seguridad

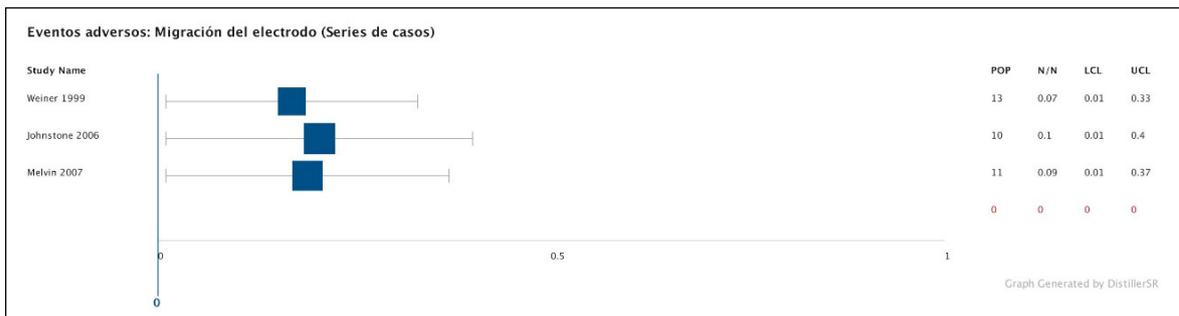
La revisión sistemática³⁵ identificada sobre el uso de la ONS en pacientes con neuralgia occipital crónica refractaria al tratamiento médico proporcionó información detallada sobre el número y tipo de eventos adversos observados en las series de casos incluidas.

Los resultados sobre seguridad recogidos por las series de casos incluidos en esta revisión se resumen en el Anexo electrónico.

Migración del electrodo

Dos de las series de casos analizadas informaron sobre el desarrollo de alguna complicación, siendo la migración del electrodo una de las complicaciones que con más frecuencia se recogió en las series de casos (3/34 pacientes) (Figura 5).

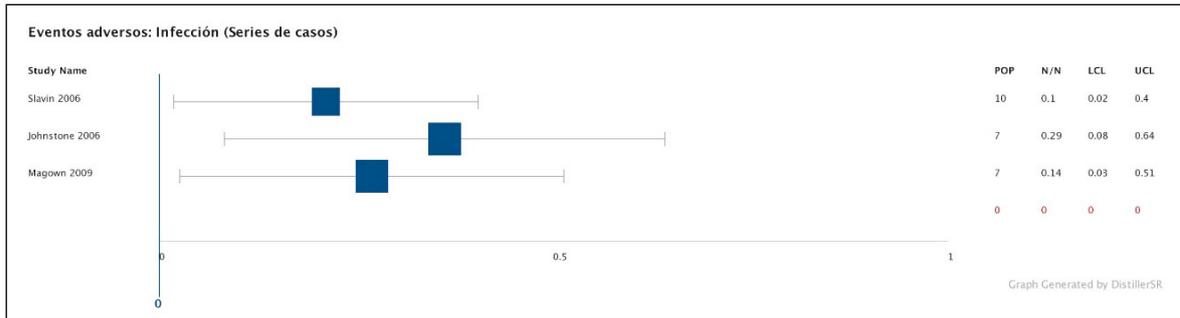
Figura 8. Eventos adversos: Migración del electrodo



Infeción en el lugar del implante

La infección en el lugar del implante fue otra de las complicaciones que con más frecuencia se recogió en las series de casos (4/24 pacientes), de los que un caso la infección de la herida fue debida a la dehiscencia de la sutura (Figura 6).

Figura 9. Eventos adversos: Infección de la herida



Rotura del electrodo, migración del cable, empeoramiento del dolor o alergias

El resto de complicaciones observadas como rotura del electrodo, migración del cable, empeoramiento del dolor o alergias, fueron registradas por una única serie de casos y ocurrieron en un sólo paciente del total de la muestra analizada (Tabla 9).

Tabla 9. Complicaciones registradas por las series de casos incluidas en la revisión sistemática de Sweet, 2015

Eventos adversos	N/n (%)	Nº de series de casos
Ausencia de complicaciones	0/10 (0%)	2
Relacionados con el sistema		
Migración del electrodo	3/34 (8,8%)	3
Rotura del electrodo	1/13 (7,6%)	1
Migración del cable	1/11 (9,0%)	1
Disfunción de batería	1/3 (33,3%)	1
Biológicos		
Infección en el lugar del implante	4/24 (16,6%)	3
Empeoramiento del dolor	1/10 (1,0%)	1
Alergia dermatológica	1/10 (1,0%)	1

Cefalea occipital en pacientes con Malformación de Chiari

En la búsqueda de actualización se ha identificado una serie de casos⁵¹ adicional a la serie de casos incluida en la revisión sistemática de Chen *et al.*¹² dirigida de forma específica a esta patología. El estudio identificado analizó retrospectivamente 22 pacientes con malformación de Chiari y cefaleas occipitales persistentes sometidos a pruebas de neuroestimulación occipital a lo largo de una media de seguimiento de 18.9 meses.

Efectividad

No hemos identificado evidencia adicional procedente de ensayos controlados sobre la eficacia de la ONS en el tratamiento de la cefalea crónica occipital y suboccipital en pacientes con Malformación de Chiari. En la serie de casos identificada⁵¹, un 68.1% de los pacientes fue considerado “respondedor” (definido como la mejora de al menos el 50% en la intensidad del dolor medida con VAS durante el periodo de ensayo). Los resultados del seguimiento de los pacientes sometidos a la ONS de forma permanente se proporcionaron de forma cualitativa observándose una reducción en las puntuaciones al VAS en un mínimo de 6 meses, aunque no se proporcionaron los resultados numéricos registrados.

Seguridad

En la serie de casos identificada⁵¹ se registraron complicaciones en 6 de los 15 pacientes que recibieron la ONS de forma permanente. A lo largo del seguimiento de esta serie (media 18.9 meses), una de las complicaciones (infección en el lugar del implante) requirió el reemplazo y la nueva reimplantación del dispositivo tres meses después.

Migración del electrodo

En la serie de casos identificada⁵¹, a lo largo del seguimiento de esta serie (media 18.9 meses), 3/15 pacientes sufrieron migración del electrodo en comparación con 2/13 casos registrados en la serie de casos incluida en la revisión sistemática de Chen *et al.*¹².

Otros problemas con el electrodo

En la serie de casos identificada⁵¹, 2/15 pacientes fueron sometidos a revisión quirúrgica por incomodidad relacionada con la posición del electrodo. Este dato no fue proporcionado por la serie de casos incluida por Chen *et al.*¹².

Infección

En relación a la tasa de infección, 2/15 pacientes sufrieron infección en el lugar del implante en la serie de casos identificada en la búsqueda de actualización, frente a los 1/13 casos incluidos en la serie de casos de la revisión sistemática de Chen *et al.*¹².

1.1.4. ONS para cefaleas de tipo mixto

No se ha identificado evidencia adicional a las cuatro series de casos⁵²⁻⁵⁵ incluidas en la revisión sistemática de Chen *et al.*¹² sobre la efectividad y/o seguridad de la ONS (utilizada de forma aislada y no en combinación con otras técnicas) como tratamiento de pacientes con cefaleas de tipo mixto. Los principales resultados proporcionados por las series de casos incluidas en dicha revisión sistemática se presentan en el Anexo electrónico.

1.1.5. ONS para fibromialgia

La fibromialgia se caracteriza por dolor musculoesquelético generalizado. Los criterios diagnósticos propuestos por la *American College of Rheumatology* (ACR) incluyen una historia de dolor generalizado que afecta a los cuatro cuadrantes corporales durante, al menos, los últimos tres meses y dolor a la palpación de 11 de los 18 puntos gatillo con una presión de 4 Kg de peso⁵⁶.

Eficacia

Durante la búsqueda de actualización se ha identificado un ECA⁵⁷ adicional a los dos ECA^{58,59} y una serie de casos⁶⁰ que fueron incluidos en la revisión sistemática de Chen *et al.*¹².

Descripción y características de los estudios incluidos

Los dos ECA incluidos en la revisión sistemática de Chen *et al.*¹² fueron realizados en un mismo centro belga, siendo uno⁵⁵ de ellos publicado como resumen a congreso y otro ECA⁵⁶ los resultados no estaban disponibles en el momento en el que se desarrolló la revisión y fueron publicados posteriormente⁵⁷. El objetivo del ECA publicado en 2013 por Plazier *et al.*⁵⁷ fue evaluar la efectividad de la ONS como tratamiento quirúrgico para pacientes con fibromialgia en un diseño controlado con placebo. Para ello analizó los datos de 11 mujeres con fibromialgia que cumplían los criterios de la ACR-90 a las que se implantó un neuroestimulador occipital de prueba durante una semana. Posteriormente, y de forma aleatoria las pacientes fueron asignadas a un grupo placebo (con estimulación de 0.10 mA) y un grupo de estimulación (estimulación subóptima). Transcurridas las 5 semanas los grupos fueron cruzados y al finalizar las 10 semanas de seguimiento, a todas las pacientes se les ofreció la posibilidad de colocar un implante permanente que finalmente fue colo-

cado en 9 pacientes. En la Tabla 10 se resumen las características de los ECA identificados sobre la eficacia de la ONS en pacientes con fibromialgia.

Tabla 10. Características de los ECA incluidos^{57,58,59} (ONS para la fibromialgia)

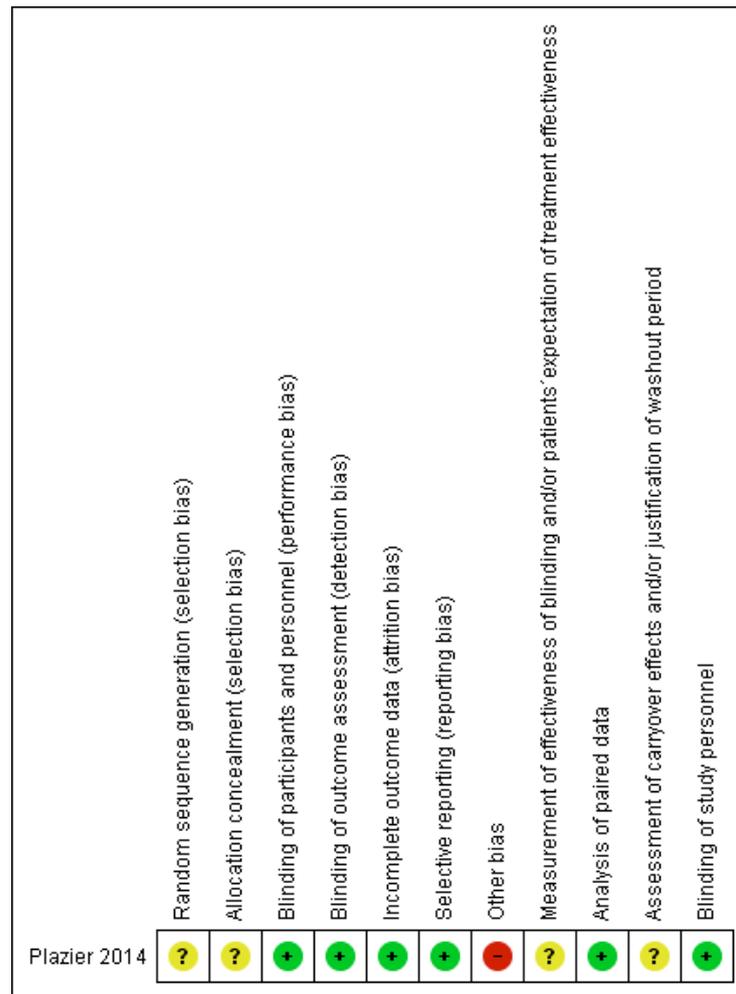
Estudio, localización y tamaño muestral (n aleatorizado)	Plazier et al. 2014, Belgium, n=11	Plazier et al. 2011⁵⁵ n=15	De Ridder et al. 2009⁵⁸ n=no referido
Centro, diseño y grupos de tratamiento (n analizados)*	ECA cruzado, ONS vs placebo (n=11)	ECA cruzado, ONS vs placebo vs subestimulación (n=15)	ECA cruzado, ONS subestimulación vs placebo (n=no referido)
Criterios diagnósticos	Criterios de la ACR-90	No referido	No referido
Historia de tratamientos	No referido	No referido	No referido
Pacientes con sobreabuso de medicación	Posiblemente incluidos (tal y como se deduce de los criterios para considerar migraña transformada)	No referido	No referido
Prueba de estimulación y/o necesidad de bloqueo nervioso	No referido	No referido	No referido
Seguimiento	Doble ciego, 10 semanas Fase abierta hasta los 6 meses	Doble ciego, 6 semanas y 6 meses	Doble ciego, 10 semanas
Financiación y comentarios	Financiado por la industria	No referida	No referido

*ACR: American College of Rheumatology (Sociedad Americana de Reumatología)

Evaluación del riesgo de sesgo

La evaluación del riesgo de sesgo del ECA cruzado elaborado por Plazier *et al.*⁵⁷ reveló un riesgo elevado de cometer sesgos derivados de la ausencia de periodo de lavado entre el cruzamiento de los grupos (efecto *carryover*) y un riesgo indeterminado de cometer sesgo de selección. Tampoco se proporcionó información suficiente para valorar el riesgo de sesgo derivado del uso de una medida de efectividad del cegamiento y/o expectativas de los pacientes sobre la efectividad del tratamiento. El riesgo fue considerado bajo para el resto de dominios valorados para este estudio (Figura 7). Por otra parte, Chen *et al.*¹² clasificaron como alto el riesgo de sesgo de realización y de detección del ECA elaborado por Plazier *et al.*⁵⁵ y como indeterminado el riesgo de cometer otros tipos de sesgos.

Figura 9. Resumen de riesgo de sesgos para el ECA incluido



Resultados

Los resultados de los estudios identificados en la búsqueda de actualización y en la revisión sistemática de Chen *et al.*¹² se presentaron en diferentes formatos y no en todos los casos de forma completa, lo que imposibilitó la realización del análisis acumulado. A continuación se presentan los resultados de eficacia de la ONS en el tratamiento de fibromialgia para cada variable de resultado analizada:

Intensidad del dolor

El ECA cruzado de Plazier *et al.*⁵⁷ no encontró diferencias estadísticamente significativas a las 10 semanas de seguimiento en relación a las puntuaciones al cuestionario *Pain Vigilance and Awareness Questionnaire* (PVAQ) y *modified Fatigue Impact Scale* (mFIS) entre el grupo de estimulación con ONS y el grupo placebo ($F(2,9)=2.72, p = 0.12$ y $f(2,9)=2.60, p = 0.13$, respectivamente, calidad de la evidencia muy baja). Ninguno de los estudios analizados por Chen *et al.*¹² proporcionó datos sobre estos desenlaces.

Malestar físico y emocional asociados al dolor

En el ECA cruzado desarrollado por Plazier *et al.*⁵⁷, a las 10 semanas de seguimiento se observó un descenso no significativo de las puntuaciones al cuestionario *Pain Catastrophizing Scale* (PCS) en un 25.08% entre ambos grupos de estudio ($p = 0.08$). Ninguno de los estudios analizados por Chen *et al.*¹² proporcionó datos sobre este desenlace.

Sintomatología depresiva

El ECA cruzado de Plazier *et al.*⁵⁷ mostró una tendencia a la baja no significativa estadísticamente de las puntuaciones al cuestionario *Beck Depression Inventory-II* (BDI-II) durante la estimulación con ONS ($F(2,9)=3.45$, $p < 0.08$) entre los grupos de estudio a las 10 semanas de seguimiento. Ninguno de los estudios analizados por Chen *et al.*¹² proporcionó datos sobre este desenlace.

Seguridad

El ECA y la serie de casos incluidas en la revisión sistemática de Chen *et al.*¹² con un seguimiento de 6 meses no proporcionó resultados sobre aspectos relacionados con la seguridad de la ONS en el tratamiento de pacientes con fibromialgia.

El ECA cruzado de Plazier *et al.*⁵⁷ no registró eventos adversos a excepción de la inflamación local en el lugar de externalización del electrodo de ensayo en un paciente a las 10 semanas de seguimiento. Durante la búsqueda de actualización no se identificaron series de casos que analizaran la seguridad de la ONS en pacientes con fibromialgia.

1.2. Neuroestimulación con implante (PNS con implante)

1.2.1. PNS con implante de trigémino y ganglios y nervios relacionados

En pacientes con neuralgia del trigémino el dolor afecta a la distribución del nervio afectado y su función no está alterada, mientras que en la neuropatía del trigémino se define como una disfunción o cambios nerviosos patológicos²³. El uso de PNS como tratamiento del dolor facial fue por primera vez descrito en la década de los 60.

La revisión sistemática de Chen *et al.*¹² identificó 8 series de casos⁶¹⁻⁶⁸ que analizaban la efectividad y/o seguridad de la PNS de trigémino y ganglios y nervios relacionados como tratamiento de un amplio rango de diferentes entidades: neuralgia/neuropatía del trigémino, neuralgia facial atípica, dolor facial crónico, neuralgia postherpética del trigémino y neuralgia supraorbital. Además, durante la búsqueda de actualización se identificó una serie de casos⁶⁹ adicional sobre la PNS de la rama del trigémino.

Efectividad

Al igual que ocurrió en la revisión sistemática de Chen *et al.*¹², durante la búsqueda de actualización no se han identificado ensayos controlados adicionales sobre la efectividad y/o eficacia de la PNS de trigémino o ganglios y nervios relacionados por lo que fue necesario analizar la evidencia procedente de las 9 series de casos identificadas. La serie de casos desarrollada por Ellis *et al.*⁶⁹ hallada en la búsqueda de actualización analizó los resultados de la estimulación de la rama del trigémino en 35 pacientes consecutivos con 9 diagnósticos diferentes de dolor craneofacial. En esta serie de casos todos los pacientes a los que se colocó el implante (supraorbital, infraorbital, temporal o mandibular) de forma permanente refirieron una mejoría del dolor de forma inmediata a la colocación del electrodo. En la última visita de seguimiento, tras 15 meses de seguimiento, el 73% de los pacientes (11/15) mejoraron el control del dolor con respecto a su situación basal preoperatoria frente al 27% (4/15) que no experimentó mejoría. Ninguno de los 15 pacientes refirió un empeoramiento en la intensidad del dolor con respecto a su situación preoperatoria.

Seguridad

Además de las 8 series de casos⁶¹⁻⁶⁸ incluidas en la revisión sistemática de Chen *et al.*¹², durante la búsqueda de actualización, se identificó una serie de casos adicional⁶⁹ sobre la estimulación de la rama del trigémino en el tratamiento de dolor craneofacial. A continuación se muestran los resultados sobre seguridad según el tipo concreto de intervención:

Estimulación del ganglio de Gasser. Cinco de las series de casos incluidas en la revisión sistemática de Chen *et al.*¹² analizaron los aspectos relacionados con la seguridad de esta técnica sobre 127 implantes para tratar la neuralgia/neuropatía del trigémino, el dolor facial y la neuralgia facial atípica. Los efectos adversos que con más frecuencia se observaron en estos estudios fueron la rotura del electrodo (7 casos), la migración del electrodo (6 casos), la pérdida sensorial facial (3 casos), la diplopia transitoria, el absceso cerebral y las infecciones recurrentes (2 casos) y la ptosis palpebral, el absceso cerebral y el vértigo/tinnitus (1 caso).

Estimulación de la raíz del nervio trigémino. Una serie de casos (23 implantes) analizó los efectos adversos de esta técnica como tratamiento de pacientes con dolor facial. Aunque no se registraron complicaciones serias, 8 implantes fueron interrumpidos entre 1-18 meses después de la implantación por ineffectividad en el control del dolor. Además un implante se desplazó y 3 tuvieron que ser recolocados.

Estimulación de la rama del trigémino. La serie de casos adicional⁶⁹ identificada en la búsqueda de actualización analizó los efectos adversos sobre la estimulación de la rama del trigémino como tratamiento de dolor craneofacial en 35 pacientes consecutivos. Se colocaron 56 electrodos supraorbitarios, 27 infraorbitarios, 8 temporales y 2 mandibulares. Aunque no se registraron complicaciones serias o infecciones, fueron necesarias 12 revisiones quirúrgicas por disfunción del electrodo (7 casos), por ineffectividad en el control del dolor (3 casos), y por disfunción del cable de extensión o incomodidad con el generador de pulso (1 caso). En un caso se detectó pseudoaneurisma arterial temporal superficial asociado a la colocación del electrodo. En relación a la **estimulación nerviosa supra y/o infraorbitaria.** Dos series de casos incluidas en la revisión sistemática de Chen *et al.*¹² analizaron los eventos adversos de esta técnica como tratamiento de la neuropatía del trigémino y la neuralgia supraorbital tras la implantación de 20 dispositivos de estimulación. La tasa de reintervención quirúrgica fue del 30% y se registraron 2 casos de desbridamiento de la herida y otro caso de incomodidad producida por el electrodo. También se registró erosión dérmica e infección, aunque no se especificó el número de casos.

1.2.2. PNS con implante de ganglio esfenopalatino

La PNS de ganglio esfenopalatino se ha propuesto como un tratamiento útil para pacientes con migraña crónica así como con cefalea en racimos.

La revisión sistemática de Chen *et al.*¹² incluyó un ECA en marcha⁷⁰ y una serie de casos⁷¹ que analizaban la eficacia y/o seguridad de la PNS en pacientes con migraña. Durante la búsqueda de actualización se han identificado un ECA en marcha⁷² y dos series de casos^{73,74} adicionales sobre la eficacia y/o seguridad de esta intervención en pacientes con cefalea en racimos.

Eficacia

PNS de ganglio esfenopalatino para el tratamiento de la migraña crónica:

La revisión sistemática de Chen *et al.*¹² incluyó un ECA en marcha⁷⁰ multicéntrico y de grupos paralelos que evaluaba el empleo de un neuroestimulador implantado en el ganglio esfenopalatino para el tratamiento de la migraña y los síntomas asociados en pacientes con crisis de migraña frecuentes y discapacitantes. A pesar de que la fecha estimada de finalización es Julio de 2017, en el momento de la realización de esta revisión este estudio aún no ha finalizado y se encuentra en fase activa sin reclutamiento de pacientes, por lo que no disponemos de datos sobre eficacia de esta intervención para pacientes con migraña.

PNS de ganglio esfenopalatino para el tratamiento de la cefalea en racimos:

Ninguno de los estudios incluidos en la revisión sistemática de Chen *et al.*¹² analizó la eficacia de la estimulación del ganglio esfenopalatino como tratamiento de pacientes con crisis de cefalea en racimos. No obstante, durante la búsqueda de actualización se identificó un ECA multicéntrico

de grupos paralelos⁷² que analizó la eficacia de la intervención en este tipo de pacientes y que se describe a continuación.

Descripción y características del estudio incluido

El ECA desarrollado por Schoenen *et al.*⁷² analizó la seguridad y eficacia de la estimulación a demanda del ganglio esfenopalatino para tratar las crisis de cefalea en racimos. Para ello, incluyó a pacientes procedentes de 6 centros clínicos europeos que cumplieran los siguientes criterios de inclusión: edad entre 18 y 65 años, que hubieran sido diagnosticados de cefalea en racimos (siguiendo los criterios de la IHS), con un mínimo de 4 crisis a la semana, que mostraran insatisfacción con el tratamiento actual, y que supieran diferenciar la crisis de cefalea en racimos de otros tipos de cefaleas. Después de un periodo preimplante de 4 semanas, se implantó un dispositivo neuroestimulador bajo anestesia general utilizando una técnica transoral mínimamente invasiva cuya posición se verificó radiológicamente de forma inmediata después de colocar el implante. Las dosis de estimulación se proporcionaban de forma aleatoria (1:1:1) utilizando secuencias aleatorias pre-especificadas que estaban programadas en el control remoto. De los 32 pacientes inicialmente incluidos, 28 completaron la fase experimental en la que permanecían hasta que fueran tratados 30 crisis de cefaleas con una duración mínima de 3 y un máximo de 8 semanas de seguimiento. Concluido este periodo de tiempo se analizaron los resultados en relación al alivio del dolor a los 15 minutos y la aparición de efectos adversos como desenlaces principales. El registro de datos de seguimiento continuó durante el primer año postimplante durante el cual el tratamiento de las crisis consistió en la estimulación completa en todas las crisis de dolor. En la Tabla 11 se resumen las características del ECA identificado en la búsqueda de actualización.

Tabla 11. Características del ECA incluido (PNS de ganglio esfenopalatino)

Estudio, localización y tamaño muestral (n aleatorizado)	Schoenen <i>et al.</i> , 2013 ⁷² . Bélgica, n=28 (30)
Centro, diseño y grupos de tratamiento (n analizados)*	ECA de grupos cruzados, EGEP (SPG) (n=190 crisis) vs sham (n=192 crisis)
Criterios diagnósticos	Criterios 3,1,2, de la IHS
Historia de tratamientos	No referido
Pacientes con sobreabuso de medicación	No referido
Prueba de estimulación y/o necesidad de bloqueo nervioso	Hubo un periodo postimplante de ajuste de parámetros de estimulación bisemanal y recolocación del implante en los casos en los que se consideró necesario.
Seguimiento	Entre 3-8 semanas, doble ciego

*IHS: *International Headache Society (Sociedad Internacional de Cefaleas)*

Evaluación del riesgo de sesgo

La evaluación del riesgo de sesgo del ECA cruzado elaborado por Schoenen *et al.*⁷² reveló un riesgo elevado de cometer sesgo de desgaste por pérdida de datos correspondientes a 4 pacientes que no fueron incluidos en el análisis de la eficacia de la intervención y aunque el riesgo de sesgo relacionado con la medida de las expectativas de los pacientes sobre la efectividad del tratamiento también se consideró alto, dos estudios posteriores^{73,74} que incluían la misma serie de pacientes con un seguimiento a largo plazo (a los 18 y 24 meses, respectivamente) analizaron los resultados de un cuestionario sobre la experiencia de los pacientes con la estimulación. El riesgo fue considerado bajo para el resto de dominios valorados para este estudio (Figura 8).

Figura 10. Resumen del riesgo de sesgo del ECA incluido (PNS de ganglio esfenopalatino)

Schoenen 2013	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias): Efficacy outcomes	Blinding of participants and personnel (performance bias): All outcomes	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias): Safety outcomes	Incomplete outcome data (attrition bias): All outcomes	Incomplete outcome data (attrition bias): Efficacy outcomes	Selective reporting (reporting bias)	Other bias	Analysis of paired data	Blinding of outcome assessment: investigator assessed outcomes (adverse events): All outcomes	Blinding of outcome assessment: investigator assessed outcomes (adverse events): Adverse events	Measurement of effectiveness of blinding and/or patients' expectation of treatment effectiveness	Blinding of study personnel

Resultados

A continuación se presentan los resultados de eficacia de la estimulación del ganglio esfenopalatino en el tratamiento de las crisis de cefalea en racimos proporcionados por el estudio identificado en la búsqueda de actualización⁷² para cada variable de resultado analizada:

Alivio del dolor

Durante los 15 minutos inmediatos a la estimulación, el porcentaje de pacientes con cefalea crónica en racimos que refirieron alivio del dolor fue significativamente mayor en el grupo tratado con estimulación completa del ganglio esfenopalatino que en el grupo tratado con simulación (*sham*) (67.1% vs 7.4%, $p < 0.0001$, calidad de la evidencia baja). Durante el seguimiento posterior, en el grupo de crisis tratadas con estimulación completa, el alivio del dolor ocurrió en el 55.5% a los 30 minutos de la estimulación frente al 8.0% de las crisis que se aliviaron con estimulación simulada ($p < 0.0001$). Las diferencias también fueron estadísticamente significativas a los 60 y a los 90 minutos de la estimulación (60.6% y 60.0% vs 11.5% y 12.9%, respectivamente, $p < 0.0001$, calidad de la evidencia baja).

A los 15 minutos de la realización de la estimulación, se alcanzó la analgesia completa en el 34.1% de las crisis en el grupo sometido a estimulación completa en comparación con el 1.5% observado en el grupo de estimulación simulada ($p < 0.0001$).

Uso de medicación aguda de rescate

Se utilizó medicación aguda de rescate en el 31.0% de las crisis de cefalea tratadas con estimulación completa comparadas con el 77.4% de crisis tratadas con la estimulación simulada ($p < 0.0001$).

Otros desenlaces

El análisis de otros desenlaces como discapacidad y calidad de vida medidas con los cuestionarios *Change in headache disability* (HIT-6), *Physical component summary* (PCS), *Mental component summary* (MCS) y SF-36v2 únicamente se realizó comparando las puntuaciones obtenidas al final del periodo experimental y los valores basales y no entre grupos de intervención.

Seguridad

Se identificó un ECA⁷² y tres series de casos (una incluida en la revisión sistemática de Chen *et al.*¹² y dos en la búsqueda de actualización^{73,74}) sobre la seguridad de la PNS de ganglio esfenopalatino para el tratamiento de la migraña y de la cefalea en racimos:

PNS de ganglio esfenopalatino para el tratamiento de la migraña: Una de las series de casos incluidas en la revisión sistemática de Chen *et al.*¹² analizó los efectos adversos inmediatos de 11 implantes durante una hora después de la colocación del mismo y no observó ningún efecto adverso en dicho periodo de tiempo.

PNS de ganglio esfenopalatino para el tratamiento de la cefalea en racimos: Un ECA⁷² analizó las complicaciones a corto plazo (12 meses) de pacientes con crisis de cefalea en racimos sometidos a esta intervención y dos series de casos^{73,74} lo hicieron a largo plazo (18 y 24 meses, respectivamente).

Durante el año de seguimiento, los autores del ECA⁷² con 32 pacientes observaron 5 eventos adversos relacionados con el dispositivo o procedimiento, siendo necesario realizar 3 revisiones del neuroestimulador (dos de ellas por desplazamiento del electrodo y otra de ellas por estar colocado en el seno maxilar) y dos retiradas del dispositivo (una en las primeras horas de la intervención y otra, a las 2 semanas, en ambos casos por migración del electrodo). Los trastornos sensitivos fueron la complicación más frecuente, afectando al 81% ($n=26$) de los pacientes y consistieron en la pérdida de sensibilidad localizada en distintos territorios inervados por el nervio maxilar que se resolvieron en un tiempo medio de 97 días en 15 de los pacientes. Se registraron dos casos de infección (que se resolvieron con antibioterapia y ninguna precisó la retirada del neuroestimulador) y dos casos de parálisis de los músculos del pliegue nasolabial.

A los 18 meses de seguimiento de la misma cohorte de 32 pacientes⁷³, se registraron 258 eventos adversos. En 13 casos fue necesario el ajuste de la colocación del electrodo y en 2 casos la colocación de un segundo neuroestimulador en el lado contralateral de la cara. En 5 casos fue preciso retirar el microestimulador por estar alejado del ganglio esfenopalatino o porque sufrió un desplazamiento inmediatamente después de la realización de la cirugía. La más frecuente de las complicaciones Un 73% de los pacientes sufrió alteraciones sensitivas, dolor o inflamación como secuelas posoperatorias. La mayor parte de estas secuelas fueron moderadas y se resolvieron en 2-3 meses. Otras complicaciones menos frecuentes (2%) fueron el trismus, dificultad de movimiento mandibular, xeroftalmia, asimetría facial, infección o hematomas, entre otras complicaciones menos frecuentes.

1.2.3. PNS con implante de nervio vago

Tan sólo se identificó una serie de casos⁷⁵ incluida en la revisión sistemática de Chen *et al.*¹² que analizó los resultados de 10 implantes de PNS para el tratamiento de pacientes con migraña durante un seguimiento medio de 17 meses (4-36 meses). No se ha identificado evidencia adicional en la búsqueda de actualización.

Eficacia

No se ha identificado ningún ECA que analice los resultados de eficacia de la PNS de nervio vago y la serie de casos identificada⁷⁵ no proporcionó información al respecto.

Seguridad

La serie de casos identificada⁷⁵ no proporcionó información sobre las complicaciones o los efectos adversos derivados de PNS de nervio vago en pacientes con migraña.

1.2.4. PNS con implante de extremidades superiores e inferiores

La revisión sistemática de Chen *et al.*¹² identificó 5 series de casos⁷⁶⁻⁸⁰ que analizaban los resultados de la PNS. Además, durante la búsqueda de actualización, se identificaron dos estudios adicionales, un ECA⁸¹ y una serie de casos⁸², que analizaban los resultados de la PNS en pacientes con hombro doloroso hemipléjico y síndrome de impactación subacromial, respectivamente.

Aunque la revisión sistemática de Chen *et al.*¹² no identificó ningún ECA sobre la eficacia de la PNS de extremidades superiores, el ECA⁸¹ hallado en la búsqueda de actualización analizó la eficacia de la PNS de distintos territorios nerviosos para el tratamiento de pacientes con hombro doloroso hemipléjico.

1.2.4.1. PNS de extremidades superiores para el tratamiento de dolor crónico de hombro hemipléjico:

Descripción y características del ensayo controlado incluido

El ECA publicado por Wilson *et al.* en 2014⁸¹ incluyó 25 pacientes con el objetivo de establecer la eficacia inicial a corto plazo de la PNS de único electrodo para el tratamiento del dolor crónico de hombro hemipléjico. Para la inclusión de los pacientes en el estudio se establecieron los siguientes criterios: 21 años de edad, la aparición o empeoramiento de hombro doloroso 3 meses después de un accidente cerebrovascular con una puntuación de dolor de 4-10 sobre 11 en el cuestionario BPI-SF-3, 3 meses de duración en el tiempo del dolor y debilidad para la abducción del hombro. El número de criterios de exclusión de pacientes fue amplio y variado. Los pacientes incluidos fueron asignados aleatoriamente al grupo de PNS o tratamiento habitual mediante un algoritmo adaptativo de aleatorización para maximizar la posibilidad de que la distribución de tres características de la población (tiempo desde el accidente cerebrovascular, subluxación de referencia y sensación) fueran uniformes en todos los grupos. En la Tabla 12 se resumen las características del ECA incluido.

Tabla 12. Características del ECA incluido

Estudio, localización y tamaño muestral (n aleatorizado)	Wilson <i>et al.</i> 2014⁸¹, USA, n= 25
Centro, diseño y grupos de tratamiento (n analizados)*	Aleatorización por algoritmo, Monocéntrico, de grupos paralelos, PNS (n=13) vs tratamiento habitual (n=12)
Criterios diagnósticos	4 puntos para la debilidad de hombro (establecida con la <i>Medical Research Council Scale</i>)
Estimulación nerviosa	PNS de músculo deltoides
Pacientes con tratamientos coadyuvantes	Fueron excluidos del estudio los pacientes en tratamiento con: Toma diaria de un opiode o no opiode para el dolor de hombro Toma diaria de analgésicos por cualquier tipo de dolor crónico Antecedentes en los tres meses previos de inyecciones de esteroides intra-articulares o subacromiales en el hombro Inyección de toxina botulínica para el músculo trapecio, pectoral o subescapular en los 3 meses previos Terapias físicas u ocupacionales

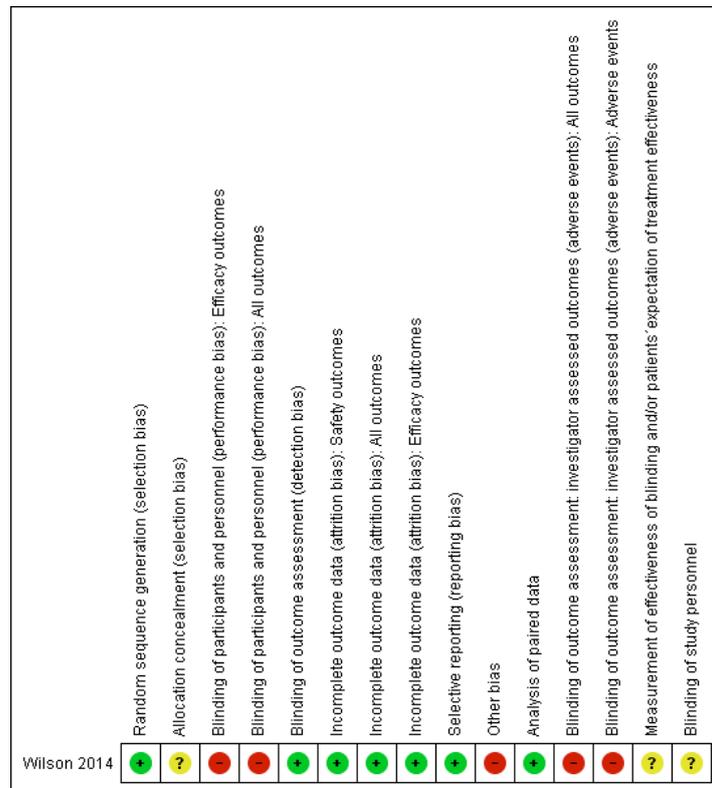
Estudio, localización y tamaño muestral (n aleatorizado)	Wilson <i>et al.</i> 2014⁸¹, USA, n= 25
Prueba de estimulación	Para verificar la posición correcta del dispositivo se consideró una contracción fuerte del músculo medio y posterior deltoideos.
Seguimiento	Una semana para la estabilización del electrodo Después, el seguimiento se hizo al inicio y a las semanas 1, 4, 10 y 16
Financiación y comentarios	Financiado por la industria

*PNS: *peripheral nerve stimulation (neuroestimulación de nervio periférico)*

Evaluación de la calidad metodológica y del riesgo de sesgo

El riesgo de sesgo de detección del estudio desarrollado por Wilson *et al.* en 2014⁸¹ se consideró indeterminado, ya que aunque la generación de la secuencia fue aleatoria, no se proporcionó suficiente información sobre la ocultación de la secuencia. El riesgo de sesgo de realización se consideró alto porque no se llevó a cabo el cegamiento de los participantes ni de los evaluadores de los resultados para todos los desenlaces analizados. De la misma forma, se consideró alto el riesgo de cometer otros tipos de sesgo relacionados con diferencias entre los grupos de estudio en cuanto a pérdidas o cumplimiento del tratamiento; además se detectó falta de información sobre la medida de la efectividad del cegamiento o las expectativas de los pacientes sobre la efectividad del tratamiento. El riesgo de sesgo de detección, desgaste y notificación de este estudio se consideraron bajos (Figura 9).

Figura 11. Resumen del riesgo de sesgo del ECA incluido



Eficacia

A continuación se presentan los resultados de eficacia de la estimulación de PNS de extremidades superiores para el tratamiento del dolor crónico de hombro hemipléjico⁸¹ proporcionados por el ECA identificado en la búsqueda de actualización⁷² para cada variable de resultado analizada:

Intensidad del dolor

La PNS de músculo deltoides mostró una reducción estadísticamente significativa en la intensidad media del dolor de la peor crisis medida con *Brief pain inventory short form* (BPI-SF-3) de pacientes con hombro hemipléjico en comparación con el tratamiento habitual a las 10 semanas (DM 2.9, 95% IC 0.8-5.0) y a las 16 semanas (DM 3.1, 95% IC 1.0-5.2) de seguimiento ($p < 0.00001$) (calidad de la evidencia muy baja).

Interferencia del dolor con las actividades de la vida diaria, gravedad del dolor, calidad de vida y tasa de éxito global

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la interferencia del dolor con las actividades de la vida diaria medido con *Brief pain inventory short form* (BPI-SF-3), la gravedad del dolor (en reposo, en movimiento y por la noche) medida con las *Visual graphic rating scales* (VGRS), la calidad de vida (medida con el cuestionario SF-36) o la tasa de éxito global entre el grupo de pacientes tratado con PNS y el tratado con la terapia habitual (valor de p no proporcionado).

Seguridad

La revisión sistemática de Chen *et al.*¹² identificó 5 series de casos⁷⁶⁻⁸⁰ que analizaban la seguridad de la PNS, uno⁷⁹ de ellos en pacientes con Síndrome de dolor regional complejo, otro⁸⁰ para pacientes con distrofia simpática refleja y tres⁷⁶⁻⁷⁸ para pacientes con dolor en extremidades superiores y/o inferiores. Además, durante la búsqueda de actualización, se identificaron dos estudios adicionales, un ECA⁸¹ y una serie de casos⁸², que analizaban los resultados de la PNS en pacientes con hombro doloroso hemipléjico y síndrome de impactación subacromial, respectivamente.

1.2.4.2. PNS de extremidades superiores para el tratamiento de dolor crónico de hombro hemipléjico y el síndrome de impactación subacromial:

El ECA publicado por Wilson *et al.* en 2014⁸¹ implantó 14 electrodos en 13 pacientes. Se registró el caso de un paciente (7.7%) que sufrió la migración del electrodo y precisó reimplantación del mismo. Un fragmento del electrodo quedó retenido en tres pacientes (23.1%) y no se registró ningún caso de infección cutánea durante el estudio. Seis participantes (46.2%) refirieron sentir picor en el lugar del electrodo y dos (15.4%) sintieron dolor después de la implantación, aunque todos los casos se resolvieron sin necesidad de intervención.

Durante el seguimiento de la serie de casos analizada por Wilson *et al.*⁸² en la que se implantaron 10 dispositivos en 10 pacientes, 7 pacientes (70%) desarrollaron granulomas en el lugar de colocación del electrodo que se resolvió al finalizar las 12 semanas de seguimiento y cinco electrodos se fracturaron durante su retirada. No se registró ningún caso de retención del electrodo o infección.

1.2.4.3. PNS de extremidades superiores e inferiores para el tratamiento del Síndrome de dolor regional complejo, la distrofia simpática refleja o el dolor en extremidades superiores y/o inferiores:

En el Anexo electrónico se resumen los principales efectos adversos y otros aspectos relacionados con la seguridad que fueron identificados en las series de casos incluidas en la revisión sistemática de Chen *et al.*¹².

1.2.5. PNS con implante para neuropatías asociadas a procedimientos quirúrgicos, traumáticos o químicos

La revisión sistemática de Chen *et al.*¹² identificó 3 series de casos⁸³⁻⁸⁵ que analizaban los resultados de la PNS con implante en pacientes con diferentes neuralgias crónicas asociadas a procedimientos quirúrgicos, traumáticos o químicos. Además, durante la búsqueda de actualización, se identificaron un ECA⁸⁶ y tres series de casos adicionales⁸⁷⁻⁸⁹ que analizaban los resultados de la PNS con implante en estas poblaciones de pacientes.

Eficacia

Aunque la revisión sistemática de Chen *et al.*¹² no identificó ningún ECA sobre la eficacia de la PNS con implante en pacientes con neuropatías quirúrgicas, traumáticas o químicas, durante la búsqueda de actualización se localizó un ECA⁸⁶ que analizó la eficacia de la PNS con implante en este tipo de pacientes.

Descripción y características del ECA incluido

El ECA publicado por Deer *et al.* en 2015⁸⁶ analizó un total de 94 pacientes con el objetivo de evaluar la seguridad y eficacia del sistema StimRouter como tratamiento de la neuralgia refractaria y grave de origen periférico asociado a trauma o cirugía. Para ello, los autores diseñaron un estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y parcialmente cruzado en tres grupos de pacientes según el área anatómica dolorosa: extremidades superiores, extremidades inferiores y tronco. Los pacientes fueron asignados a dos grupos de estudio utilizando la aleatorización de Pocock-Simon:

1. Grupo de tratamiento: en el que los pacientes recibían estimulación eléctrica del sistema StimRouter y una dosis estable de analgesia farmacológica
2. Grupo control: en el que los pacientes no recibían estimulación pero sí una dosis estable de analgesia farmacológica

El seguimiento se hizo hasta los 90 días después de la aleatorización y hasta los 6 y 12 meses posteriores para analizar la seguridad y los desenlaces secundarios. Transcurrido este periodo de 90 días, se ofreció al grupo control pasar al grupo de tratamiento para ser seguidos otros 90 días más para un análisis de la eficacia secundario. En la Tabla 13 se resumen las características del ECA incluido.

Tabla 13. Características del ECA incluido

Estudio, localización y tamaño muestral (n aleatorizado)	Deer <i>et al.</i> ⁸⁶ , USA (n= 94)
Centro, diseño y grupos de tratamiento (n analizados)*	Aleatorización por sistema centralizado basado en web 1:1, Multicéntrico, Grupos paralelos y parcialmente cruzado, PNS con implante + analgesia farmacológica (n=45) vs grupo control (analgesia farmacológica) (n=49)
Criterios diagnósticos	Neuralgia periférica crónica grave y refractaria asociada con trauma o cirugía durante 3 meses o más (otros criterios diagnósticos no referidos)
Estimulación nerviosa	Extremidad superior (n=26) Extremidad inferior (n=27) Tronco (n=41)
Pacientes con tratamientos coadyuvantes	Fueron incluidos en el estudio los pacientes en tratamiento con analgesia farmacológica. No se proporciona información sobre si los pacientes recibían tratamiento con otro tipo de terapias.
Prueba de estimulación	Realizada con el objetivo de verificar la colocación correcta del electrodo. Respondedor: Necesario el éxito en la prueba de estimulación ($\geq 30\%$ de reducción en el dolor medido con escala de valoración numérica sin aumento de medicación analgésica habitual)
Seguimiento	El seguimiento se hizo a los 30,60 y 90 días para evaluar eficacia y a los 6 meses y al año para evaluar la seguridad y desenlaces secundarios.
Financiación y comentarios	Financiado por la industria

*PNS: peripheral nerve stimulation (neuroestimulación de nervio periférico)

Evaluación de la calidad metodológica y del riesgo de sesgo

El riesgo de sesgo de detección del estudio desarrollado por Deer *et al.* en 2015⁸⁶ se consideró alto debido a que no se llevó a cabo el cegamiento de los evaluadores de los resultados para todos los desenlaces analizados. El riesgo de sesgo de realización se consideró indeterminado por información insuficiente en cuanto al cegamiento de los participantes. El riesgo de cometer otros tipos de sesgo relacionados con diferencias entre los grupos de estudio en cuanto a pérdidas o cumplimiento del tratamiento o por la falta de información sobre la medida de la efectividad del cegamiento o las expectativas de los pacientes sobre la efectividad del tratamiento se consideró bajo, al igual que los riesgos de sesgo de selección, desgaste y notificación de este estudio (Figura 10).

Figura 12. Resumen del riesgo de sesgo del ECA incluido

Deer 2016	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias	Analysis of paired data: All outcomes	Analysis of paired data: PENS - Activo	Blinding of outcome assessment: Investigator assessed outcomes (adverse events), All outcomes	Blinding of outcome assessment: Investigator assessed outcomes (adverse events), Adverse events	Measurement of effectiveness of blinding and/or patients' expectation of treatment effectiveness	Assessment of carryover effects and/or justification of washout period: All outcomes	Assessment of carryover effects and/or justification of washout period: PENS - Activo	Blinding of study personnel
	+	+	-	?	+	+	+	+	?	?	?	+	?	?	?

Resultados

A continuación se presentan los resultados de eficacia proporcionados por el ECA⁸⁶ para cada variable de resultado analizada sobre la estimulación de PNS con implante en pacientes con diferentes neuralgias crónicas asociadas a procedimientos quirúrgicos, traumáticos o químicos:

Intensidad del dolor

El grupo de pacientes tratado con PNS con implante y analgesia farmacológica mostró un mayor porcentaje de sujetos que reconocieron una reducción en la intensidad del dolor (medido con NRS 0-10) (27.2%) frente al grupo control (2.3%) tratado únicamente con analgesia farmacológica (p < 0.0001, calidad de la evidencia muy baja) a los 90 días de seguimiento.

Intensidad de la peor crisis de dolor

La reducción en la puntuación a la intensidad del dolor medida con el cuestionario BPI en el grupo de tratamiento con PNS con implante y analgesia farmacológica fue estadísticamente superior a la alcanzada por el grupo control (DM -2.4 ± 2.3 vs -0.3 ± 1.6 , respectivamente) transcurridos los 90 días desde el inicio del estudio ($p < 0.0001$, calidad de la evidencia baja).

Calidad de vida

Se encontraron diferencias significativas entre las mejoras de las puntuaciones medias para la calidad de vida (medida con el cuestionario SF-36) de ambos grupos de estudio a los 90 días de seguimiento a favor del grupo de tratamiento (DM 1.4 ± 5.9 vs -0.2 ± 3.4 , $p = 0.037$, calidad de la evidencia muy baja).

Puntuación media para la actividad general

La mejora en la puntuación media para la actividad general (medida con el cuestionario BPI) en pacientes con neuralgia crónica periférica quirúrgica o traumática fue mayor en el grupo de tratamiento con PNS con implante y analgesia farmacológica que en el grupo control (DM -2.3 ± 2.7 vs -0.4 ± 2.0 , respectivamente) transcurridos los 90 días desde el inicio del estudio ($p = 0.001$).

Necesidad de analgesia farmacológica

Durante los 90 días de seguimiento, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes con neuralgia crónica periférica quirúrgica o traumática incluidos en el grupo de tratamiento con PNS con implante y analgesia farmacológica y los incluidos en el grupo control, ya que 1 paciente (2.2%) vs 2 pacientes (4.1%), respectivamente, precisaron aumentar la medicación habitual respectivamente.

Satisfacción del paciente

El ECA⁸⁶ registró la satisfacción del paciente utilizando una escala ascendente de 0-10 puntos. El porcentaje de respuesta a los 0 puntos ("no satisfecho en absoluto") en relación a la satisfacción con la intervención resultó estadísticamente inferior en el grupo de tratamiento ($n=2$, 4.4%) en comparación con el grupo control ($n=22$, 44.9%) ($p < 0.0001$).

Seguridad

La revisión sistemática de Chen *et al.*¹² identificó 3 series de casos⁸³⁻⁸⁵ que analizaban los resultados sobre seguridad de la PNS con implante en pacientes con diferentes neuralgias crónicas asociadas a procedimientos quirúrgicos, traumáticos o químicos. Además, durante la búsqueda de actualización, se identificaron un ECA⁸⁶ y tres series de casos adicionales^{87,88,91} que analizaban la seguridad de la PNS con implante en estas poblaciones de pacientes a corto y largo plazo.

Seguridad a corto plazo

Durante los 3 meses de seguimiento del ECA desarrollado por Deer *et al.*⁸⁶ no se observaron eventos adversos graves relacionados con el dispositivo en ninguno de los grupos de estudio. Se registró un total de 55 sujetos que sufrieron eventos adversos del total de 94 pacientes implantados, aunque 15 pacientes no participaron en las visitas de seguimiento a los 6 y 12 meses y 33 pacientes faltaron a la visita de seguimiento de los 12 meses (porcentaje de desgaste proporcionado por los autores: 51%). El número de eventos adversos graves registrados como no relacionados con el dispositivo fue similar en el grupo de tratamiento y el grupo control (14 vs 11, respectivamente). De igual forma, el número de eventos adversos considerados no graves fue similar entre ambos grupos (60 vs 61, respectivamente) de los cuales un 42% estuvieron relacionados con el dispositivo, y la retirada del implante se realizó en 7 pacientes. Aunque no se proporcionó información específica sobre el tipo de eventos adversos observados, todos ellos ocurrieron y se resolvieron de forma

temprana en los primeros tres meses del seguimiento y en su mayoría se localizaron en el área de estimulación o el lugar de la cirugía. La naturaleza de los eventos adversos observados fue superficial (por ejemplo, erupción dérmica, enrojecimiento o inflamación), de forma que el 80.4% fueron considerados de intensidad moderada.

La serie de casos prospectiva analizada por Colini *et al.*⁸⁹ registró durante 6 meses de seguimiento, un caso de fallo del electrodo, un caso de migración del electrodo y cinco casos de infección, dos pacientes precisaron la retirada definitiva del dispositivo por falta de efectividad. Además, dos series de casos^{87,88} retrospectivas analizaron los resultados sobre seguridad durante el primer año después de la colocación de la PNS con implante en 15 y 17 pacientes, respectivamente, con neuralgia periférica refractaria secundaria a daño traumático o quirúrgico. Uno de estas series utilizó una variante de PNS asociada al empleo del kit StimuCath y comparó los resultados con un subgrupo de pacientes sometidos a la técnica de implantación de PNS convencional. La necesidad de retirada del implante fue de 3 y 4 casos (20.0% y 23.5%, respectivamente) por pérdida de eficacia/ineficacia (n=5), migración del electrodo (n=1) a los 2 meses de seguimiento que precisó revisión e infección a los 6 meses (n=1). Un paciente requirió la colocación de un sistema de estimulación adicional (n=1) y otro paciente fue sometido a revisión por fractura del electrodo al año de seguimiento (n=1).

Seguridad a largo plazo

Tres series de casos⁸³⁻⁸⁵ incluidas en la revisión sistemática de Chen *et al.*¹² que analizaron los resultados de seguridad de un total de 106 implantes de PNS en pacientes con diferentes neuralgias crónicas asociadas a procedimientos quirúrgicos, traumáticos o químicos durante periodos de seguimiento superiores a un año (entre 31 meses y 16 años). En estas series de casos se registraron 12 casos de necesidad de retirada del implante por infección (n=5), por alivio inadecuado del dolor (n=7) o por ser innecesario (n=1). Además, se observó un caso de necrosis dérmica, 18 casos de migración del electrodo y un electrodo tuvo que ser reemplazado por fractura.

1.3. Neuroestimulación de las raíces sacras (SNS)

La revisión sistemática de Chen *et al.*¹² identificó 4 series de casos⁸³⁻⁸⁵ que analizaban los resultados de la SNS, tres de ellas en el tratamiento del dolor pélvico crónico⁹²⁻⁹⁴ y otra⁹⁴ en el tratamiento del dolor anal crónico. En la búsqueda de actualización se identificaron dos series de casos adicionales^{95,96} que analizaban los resultados de la SNS en estas mismas poblaciones de pacientes.

Efectividad

Ni la revisión sistemática de Chen *et al.*¹² ni la búsqueda de actualización se identificó ningún ECA que analizara resultados sobre eficacia de la SNS en pacientes con dolor pélvico o anal crónico.

Seguridad

SNS con implante para pacientes con dolor crónico pélvico:

En la búsqueda de actualización se identificó una serie de casos⁹⁶ adicional a las 3 series de casos⁸³⁻⁸⁵ incluidas en la revisión sistemática de Chen *et al.*¹² que analizaban los resultados sobre seguridad de la SNS en el tratamiento del dolor pélvico crónico⁹²⁻⁹⁴. El periodo de seguimiento de estos estudios osciló entre los 12 y los 74 meses de un total de 48 implantes de distintos tipos de SNS en S3/S4.

Migración del electrodo y necesidad de retirada del dispositivo

Se registraron un total de 3 casos de migración del electrodo (en su mayoría tipo C, el resto no fue especificado) y 3 implantes tuvieron que ser retirados, dos de ellos de forma permanente.

Otros eventos adversos

En estas series de casos se observaron además 2 casos de infección (una de ellas precisó la retirada definitiva del implante), complicaciones de la herida quirúrgica (n=6), dolor en el lugar del implante (n=4), revisión quirúrgica (n=3), sensación de descarga eléctrica (n=2) y un caso de empeoramiento del dolor. No obstante, en la serie de casos publicada de forma más reciente⁹⁶ no se registraron complicaciones perioperatorias o a largo plazo, ni ningún paciente precisó suspender el tratamiento o retirar el estimulador durante el seguimiento.

SNS con implante para pacientes con dolor crónico anal:

Además de la serie de casos⁹⁷ identificada por la revisión sistemática de Chen *et al.*¹², en la búsqueda de actualización se identificó otra serie de casos⁹⁵ adicional, ambas analizaban los resultados sobre seguridad de la SNS en el tratamiento del dolor pélvico anal. El periodo de seguimiento de estos estudios osciló entre los 5 años y los 80 meses de un total de 15 implantes permanentes de SNS.

Migración del sistema

En estas series de casos se registró un único caso⁹⁷ de migración del sistema que requirió recolocación debido a la aparición de dolor en el lugar del implante seguido de su posterior caída.

Otros eventos adversos

Aunque no se registraron eventos adversos considerados como graves durante el seguimiento, las series de casos identificadas notificaron un caso de infección en el lugar de colocación del neuroestimulador y dos dispositivos fueron retirados, uno a los 24 meses de seguimiento debido a fallos el sistema, y otro a los 6 meses de seguimiento debido a permanencia del dolor en el lugar del implante. En la serie de casos de Falletto⁹⁵ un estimulador migró de la zona glútea a la abdominal debido a la presencia de dolor.

2. Neuroestimulación de campo nervioso periférico (PNFS) (PNFS: estimulación eléctrica de un área dolorosa usando dispositivos implantados –PNFS con implante– o estimulación temporal percutánea –PNFS temporal–)

La evidencia identificada sobre el uso de la PNFS como tratamiento del dolor crónico se muestra en la Tabla 14. La gran mayoría implica el uso de PNFS con dispositivos implantados y principalmente para pacientes con lumbalgia crónica y Síndrome de cirugía fallida de columna.

Tabla 14. Evidencia identificada para la PNFS

	Nº de RS*	Nº de ECA*	Nº de SC* (n≥10)
Neuroestimulación periférica de campo (PNFS, con implante o temporal)			
PNFS con implante			
Lumbalgia crónica/ síndrome de cirugía de espalda fallida	1	3	1
Síndrome post-laminectomía	0	0	1
Coxalgia post-cirugía	0	0	1
Dolor de articulación sacroiliaca	0	0	2
Dolor torácico	0	0	1

	Nº de RS*	Nº de ECA*	Nº de SC* (n≥10)
Fibromialgia	0	1	0
Lumbalgia crónica	0	0	1
Tipos mixtos de dolor	0	0	5
Dolor regional no apendicular	0	0	1
Neuroestimulación periférica de campo temporal			
Gonartrosis (estimulación temporal)	0	1	0

*RS: Revisiones sistemáticas; ECA: Ensayos clínicos aleatorizados; SC: Series de casos; PNFS: peripheral nerve field stimulation (neuroestimulación de campo nervioso periférico)

2.1. PNFS con implante permanente para el dolor crónico de espalda y el Síndrome de cirugía de espalda fallida

Durante la búsqueda de actualización se identificó una revisión sistemática⁹⁸ (que incluye la serie de casos identificada en la revisión sistemática de Chen *et al.*¹²), un ECA⁹⁹ (perteneciente al mismo estudio al que hace referencia el resumen a congreso¹⁰⁰ de la revisión sistemática de Chen *et al.*¹²) y dos serie de casos^{101,102} que analizaban los resultados sobre eficacia y seguridad de la PNFS con implante permanente en pacientes con dolor crónico de espalda y Síndrome de cirugía de espalda fallida.

Descripción y características de los estudios incluidos

La revisión sistemática publicada por Eldabe *et al.*⁹⁸ en 2013, se presentó de forma conjunta a un protocolo para un ECA multicéntrico. Aunque la fase de recogida de datos final para los desenlaces primarios está registrada como finalizada (Febrero de 2016), a fecha de la realización de esta actualización los resultados no están disponibles. Esta revisión excluyó las publicaciones escritas en idiomas diferentes al inglés, los estudios en los que se utilizaba una técnica híbrida entre PNFS y estimulación de médula espinal, los que planteaban indicaciones distintas a dolor de espalda y Síndrome de cirugía de espalda fallida y los publicados únicamente como resúmenes a congresos. Finalmente esta revisión incluyó y analizó los resultados de 8 estudios de series de casos (9 publicaciones), cuatro de ellas retrospectivas, con un total de 191 pacientes que padecían un variado espectro de dolor de espalda irradiado a miembro inferior, muchos de ellos secundario a Síndrome de cirugía de espalda fallida. La evaluación de la calidad metodológica de los estudios incluidos mostró que en general hubo insuficiente información sobre los métodos empleados (Tabla 15).

McRoberts *et al.*⁹⁹ en 2013 desarrollaron un ECA multicéntrico, a doble ciego y cruzado con el objetivo de obtener estimaciones preliminares sobre la seguridad y eficacia de la PNFS en pacientes con dolor crónico de espalda (cervical, torácico o lumbar) refractario al tratamiento. Para ello incluyó inicialmente a 44 pacientes, entre los cuales 12 pacientes abandonaron el estudio por fallos de cribado y 2 salieron del estudio a causa de la aparición de eventos adversos relacionados con el procedimiento o el dispositivo. Finalmente 30 pacientes completaron la fase de prueba en la cual los pacientes rotaban entre 4 y 8 días por cada 4 grupos diferentes de estimulación: mínima (no estimulación), subumbral, de baja frecuencia y estándar. Si la reducción en la intensidad del dolor alcanzaba el 50% en alguno de los tres grupos de estimulación activa (considerado entonces como “respondedor”), el paciente pasaba a la siguiente fase del estudio (fase II) en la que se colocaba un implante permanente hasta las 52 semanas de seguimiento (Tabla 16).

En la Tabla 15 y Tabla 16 se resumen las características de la revisión sistemática y el ECA incluidos, respectivamente.

Tabla 15. Características de la revisión sistemática incluida

	Eldabe, 201398
Tema de estudio	Neuroestimulación de campo nervioso (PNFS*) para el dolor crónico de espalda y el Síndrome de cirugía fallida de espalda
Búsqueda de la literatura	MEDLINE, EMBASE y Cochrane Library
Estudios incluidos	8 series de casos
Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios incluidos	La calidad de los estudios se evaluó siguiendo 5 criterios: 1, Diseño prospectivo 2, Muestreo aleatorio o consecutivo 3, Declaración explícita de los criterios de inclusión/exclusión 4, Evaluación independiente de resultados 5, Declaración clara de las pérdidas o abandonos durante el seguimiento.

*PNFS: *Peripheral nerve field stimulation*;

Tabla 16. Características del ECA incluido

Estudio, localización y tamaño muestral (n aleatorizado)	McRoberts et al.99, USA, n= 30
Centro, diseño y grupos de tratamiento (n analizados)*	ECA* cruzado, PNFS* estándar vs subumbral, mínima y de baja frecuencia (n=30)
Criterios diagnósticos	Pacientes con dolor de espalda intratable (cervical, torácico o lumbar) con cirugía previa de la región dolorosa o con dolor no resuelto tras la cirugía.
Historia de tratamientos	Se incluyeron pacientes que, a juicio del investigador, estuvieran con tratamientos médicos conservadores (por ejemplo, analgésicos o bloqueos nerviosos) con control insuficiente del dolor
Pacientes con sobreabuso de medicación	No referido
Prueba de estimulación y/o necesidad de bloqueo nervioso	Necesario el éxito en la prueba de estimulación previa ($\geq 50\%$ de reducción en el dolor en cualquiera de los tres grupos de estimulación activa)
Seguimiento	Doble ciego, Duración no especificada
Financiación y comentarios	Financiado por la industria

**PNFS: *Peripheral nerve field stimulation*; ECA: *Ensayo clínico aleatorizado*

Evaluación de la calidad metodológica y del riesgo de sesgo de los estudios incluidos

La evaluación con la herramienta AMSTAR-2 de la calidad metodológica de la revisión sistemática⁹⁸ reveló debilidades importantes en 4 de los 7 dominios críticos. Las principales limitaciones identificadas estuvieron relacionadas con la ausencia de declaración explícita de los métodos antes de desarrollar la revisión, la ausencia de una lista de estudios excluidos y los motivos de la exclusión, deficiencias al considerar el riesgo de sesgo de los estudios individuales a la hora de interpretar y discutir los resultados la revisión o la falta de evaluación del riesgo de sesgo de publicación. La pregunta sobre si fueron apropiados los métodos para combinar los hallazgos de los estudios no fue aplicable puesto que no realizó una síntesis cuantitativa de los resultados (Tabla 17). El grado global de confianza en los resultados de esta revisión sistemática se consideró bajo de forma crítica.

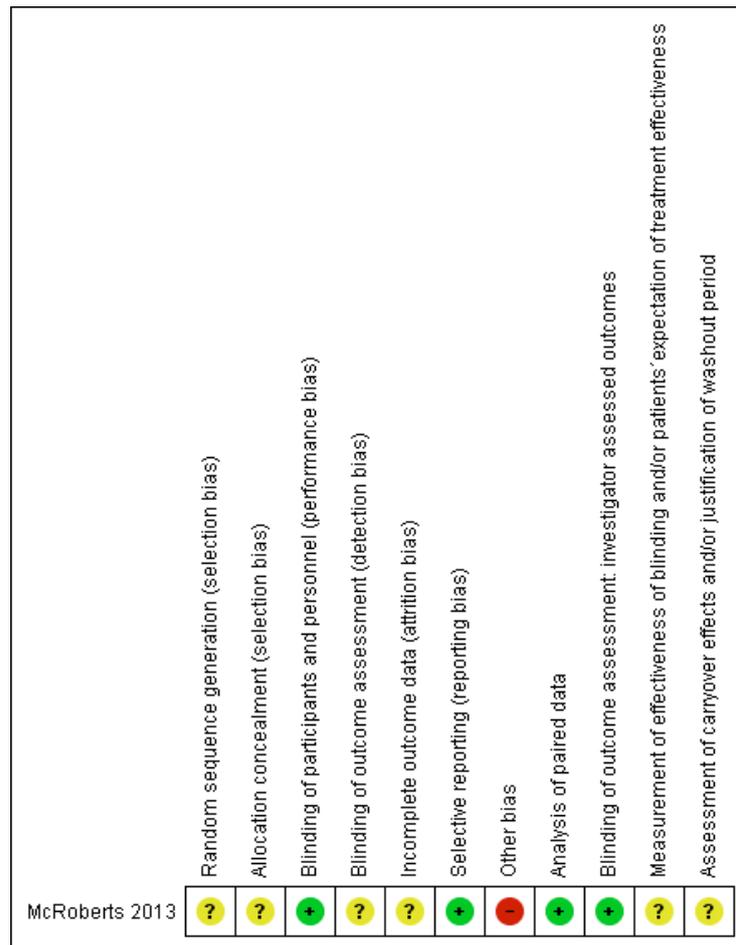
En cuanto al ECA desarrollado por McRoberts *et al.*⁹⁹, el riesgo de selección se consideró indeterminado debido a que no se proporcionó suficiente información sobre la generación de la secuencia aleatoria y el método de asignación de los participantes a los grupos de estudio. Aunque

el riesgo de sesgo de realización se consideró bajo (los autores refieren de forma explícita que tanto los pacientes como los profesionales fueron cegados), el riesgo de selección se consideró alto debido a que los investigadores tuvieron acceso completo a los datos del estudio. El riesgo de sesgo de desgaste se consideró indeterminado por ausencia de información concreta sobre las pérdidas durante el seguimiento y el riesgo de notificación, al igual que también se consideró indeterminado el riesgo de efecto *carry-over*. El riesgo de cometer otros tipos de sesgo relacionados con diferencias entre los grupos de estudio en cuanto a pérdidas o cumplimiento del tratamiento o por la falta de información sobre la medida de la efectividad del cegamiento se consideró alto. El riesgo de notificación de este estudio se consideró bajo (Figura 11).

Tabla 17. Calidad metodológica de la revisión sistemática incluida medida con AMSTAR-2

Item	Eldabe, 2013 ⁹⁸
1. ¿La pregunta de investigación y los criterios de inclusión incluyeron los componentes PICO?	Si parcial
2. ¿Los métodos de la revisión se establecieron antes de desarrollar la revisión y se justifica cualquier desviación del mismo?	No
3. ¿Los autores explican qué tipo de diseño de estudio incluyeron en la revisión?	No
4. ¿Los autores de la revisión utilizaron una estrategia de búsqueda de literatura exhaustiva?	Si parcial
5. ¿La selección de los estudios se hizo por duplicado?	No
6. ¿La extracción de datos de los estudios incluidos se hizo por duplicado?	No
7. ¿Los autores proporcionan una lista de estudios excluidos y justifican su exclusión?	No
8. ¿Los autores describen los estudios incluidos con suficiente detalle?	Si
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales de la revisión?	Si parcial
10. ¿Los autores de la revisión informaron sobre los recursos de financiación para los estudios incluidos?	No
11. ¿Si el metanálisis estaba justificado, los autores de la revisión usaron los métodos apropiados para llevarlo a cabo?	N/A
12. ¿Si el metanálisis estaba justificado, los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del metanálisis u otra síntesis de evidencia?	No
13. ¿Los autores tuvieron en cuenta el riesgo de sesgo de los estudios individuales a la hora de interpretar y discutir los resultados la revisión?	No
14. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria sobre la heterogeneidad observada en los resultados de la revisión?	Si parcial
15. Si se llevó a cabo una síntesis cuantitativa, ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una investigación adecuada del sesgo de publicación y discutieron su impacto en los resultados de la revisión?	No
16. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de interés incluyendo cualquier financiación que hayan recibido para llevar a cabo la revisión?	Si
Total "No"	10
Total Flaws	4
Confianza global en los resultados de la RS	Baja de forma crítica

Figura 13. Resumen del riesgo de sesgo del ECA incluido



Eficacia

Durante la búsqueda de actualización se identificó un ECA (perteneciente al mismo estudio al que hace referencia el resumen a congreso¹⁰⁰ de la revisión sistemática de Chen *et al.*¹²) y una revisión⁹⁸ con 8 series de casos que analizaron los resultados sobre eficacia y efectividad de la PNFS con implante permanente en pacientes con dolor crónico de espalda y Síndrome de cirugía de espalda fallida. A continuación se presenta un análisis cualitativo de los resultados proporcionados por estos estudios para cada variable de resultado analizada:

Intensidad del dolor

En el ECA desarrollado por McRoberts *et al.*⁹⁹ se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la reducción general en la intensidad del dolor medida con el componente VAS del formato abreviado de *McGill Pain Questionnaire* (SF-MPQ) entre el grupo de pacientes sometidos a estimulación mínima en comparación con el grupo de pacientes con estimulación estándar (DM 6.9 y 4.0, respectivamente, porcentaje de reducción: 42.0%, $p < 0.001$, calidad de la evidencia muy baja), aunque el tiempo de seguimiento no especificado (inferior a las 4 semanas). Las diferencias también fueron significativas al comparar el grupo de estimulación mínima con el resto de grupos de estudio. En este estudio el análisis pormenorizado de cada dominio del cuestionario también reveló diferencias estadísticamente significativas a favor de la estimulación mínima en relación a:

1. Las puntuaciones medias a los componentes del SF-MPQ sobre el índice de dolor presente (PPI) referidas por los pacientes (DM: 1.2, $p < 0.001$).

2. Las puntuaciones medias a los componentes afectivo y sensorial del dolor medido con el cuestionario SF-MPQ (DM: 2.2 y 5.4, respectivamente, $p < 0.001$).

La reducción media de puntuación a la escala VAS en las 6 series de casos analizadas por la revisión de Eldabe *et al.*⁹⁸ varió de 4.2 a 1.7 puntos. La revisión sistemática de Chen *et al.*¹² analizó dos series de casos^{103,104}. Todos los pacientes incluidos en la primera serie¹⁰³ (18 pacientes) tuvieron una reducción de la intensidad del dolor superior al 50% medido con la escala VAS a los 12 meses. La segunda serie de casos¹⁰⁴ de 13 pacientes seguidos durante 7 meses, mostró una reducción en las puntuaciones a la intensidad al dolor medida con la escala VAS de 7.42 (DE 1.16) puntos antes de la intervención a 3.92 puntos (DE 1.72) al final del seguimiento ($p < 0.05$).

Alivio del dolor referido por el paciente

En el ECA desarrollado por McRoberts *et al.*⁹⁹, 18 pacientes (60%) sometidos a estimulación estándar refirieron que el alivio del dolor fue excelente o bueno frente a los 4 (13.4%) sometidos a estimulación mínima (Riesgo relativo-RR 4.35, 95% IC 1.67 a 11.31, $p = 0.003$, calidad de la evidencia muy baja).

En las dos series de casos incluidas en la revisión sistemática de Chen *et al.*¹², el alivio del dolor fue calificado de excelente en el 15% de los pacientes (2/13), como bueno y notable en el 38% de los pacientes (5/13) y escaso en el 8% de los pacientes (1/13).

Calidad de vida

Las puntuaciones medias a la calidad de vida medidas con los dominios mental y físico al cuestionario SF-36 fueron significativamente mejores durante la estimulación estándar en comparación con la estimulación mínima (DM: 3.2 y 6.5, $p = 0.002$ y $p < 0.001$, respectivamente).

Otros desenlaces

La revisión sistemática de Chen *et al.*¹² analizó también otros desenlaces como la reducción en el uso de analgésicos, la satisfacción con el tratamiento y la efectividad operativa del dispositivo a partir de los datos disponibles en las series de casos incluidas^{103,104}. La reducción en el uso de analgésicos disminuyó o se frenó en el 89% (16/18) de los pacientes en el estudio de Yakovlev *et al.*¹⁰³ y en el 54% (7/13) de los casos en el estudio de Verrills *et al.*¹⁰⁴. La revisión de Eldabe *et al.*⁹⁸ identificó además tres series de casos adicionales en los que también se registró una mejora en el nivel de analgesia necesario. El 77% (9/13) de los pacientes refirieron estar satisfechos o muy satisfechos con el tratamiento, dos tercios (12/18) de los pacientes precisaron un reajuste en la programación en las primeras seis semanas y tres pacientes precisaron educación adicional con respecto a la recarga del dispositivo.

Seguridad

Durante la búsqueda de actualización se identificó una revisión sistemática⁹⁸ (que incluye la serie de casos identificada en la revisión sistemática de Chen *et al.*¹²) y un ECA⁹⁹ (perteneciente al mismo estudio al que hace referencia el resumen a congreso¹⁰⁰ de la revisión sistemática de Chen *et al.*¹²) que analizaban los resultados sobre seguridad de la PNFS con implante permanente en pacientes con dolor crónico de espalda y Síndrome de cirugía de espalda fallida. En el ECA⁹⁹ se registraron un total de 21/30 pacientes (70.0%) que sufrieron algún tipo de evento adverso tras la intervención y en 7 pacientes (21.9%) el tratamiento perdió efectividad o su efecto fue nulo. En la revisión de Eldabe *et al.*⁹⁸ 41/224 pacientes (18.3%) experimentaron una o más complicaciones relacionadas con el dispositivo.

Aunque estos estudios tenían en común el análisis de varias complicaciones, las diferencias en el tipo de diseño imposibilitó el análisis acumulado de los resultados. A continuación se muestran los resultados de forma cualitativa para cada uno de los eventos adversos analizados:

Migración del electrodo y otras complicaciones relacionadas

Durante las 52 semanas de seguimiento del ECA desarrollado por McRoberts *et al.*⁹⁹, 7 pacientes (21.9%) sufrieron migraciones del electrodo, de los cuales 6 pacientes requirieron cirugía adicional. En la revisión de Eldabe *et al.*⁹⁸ cinco series de casos registraron 19/245 casos (18%) de pacientes que experimentaron esta complicación y dos estudios registraron otras complicaciones relacionadas con el electrodo (rotura, por ejemplo) en 10/211 pacientes (5%) en algún momento durante el seguimiento. En esta misma revisión, dos estudios mostraron tan sólo un caso (de un total de 113, < 1%) de migración del dispositivo.

Infeción

En el ECA⁹⁹ se registraron dos casos de infección en dos pacientes que fueron resueltas con tratamiento médico y no precisaron de la realización de cirugía adicional. En la revisión de Eldabe *et al.*⁹⁸ 6 estudios recogieron un total de 9/258 casos de infección (3.5%).

Otras complicaciones

Durante del desarrollo del ECA de McRoberts *et al.*⁹⁹, se registraron además otras complicaciones como dolor posoperatorio esperado en el lugar del implante o electrodo, efectos involuntarios de la estimulación (4 pacientes, 12.5%) complicaciones de la herida quirúrgica (3 pacientes, 9.4%) o irritación en el lugar del vendaje (3 pacientes, 9.4%). Las complicaciones registradas con menor frecuencia (1 paciente, 3.1%) fueron la aparición de cefaleas o empeoramiento de las mismas, la erosión dérmica local, episodios de fiebre y tironas o náuseas durante la estimulación.

Durante los seis meses de seguimiento de los pacientes con lumbalgia incluidos en la serie de casos de Kloimstein *et al.*¹⁰² y sometidos a implantes permanentes de PNFS, 8 implantes tuvieron que ser retirados a consecuencia de diferentes complicaciones como dermatitis en el lugar del reservorio (n=1), infección (n=2) o ineficacia del dispositivo (n=5).

2.1.1. PNFS con implante permanente para el dolor de cadera posoperatorio

La revisión sistemática de Chen *et al.*¹² identificó una serie de casos retrospectiva¹⁰³ de 12 pacientes a los que se les implantó un sistema de PNFS con el objetivo de evaluar su eficacia en el tratamiento de pacientes (edad media 65 años) con dolor crónico de cadera después de ser sometidos a artroplastia de cadera y bursectomía trocantérica. Durante la búsqueda de actualización no se han identificado estudios adicionales publicados posteriormente en estas poblaciones de pacientes.

Efectividad

Dada la escasa evidencia identificada procedente de ECA fue necesario recurrir a los datos de efectividad procedente de la serie de casos identificada. En esta serie de casos¹⁰³, todos los pacientes notificaron un alivio importante con el PNFS permanente con una reducción de la intensidad del dolor mayor al 50% medido con la escala VAS a los doce meses de seguimiento en comparación con la situación basal. Todos los pacientes disminuyeron o interrumpieron el uso de analgésicos y refirieron otros resultados positivos como la vuelta a la vida social y de ocio o a la práctica de actividades deportivas.

Seguridad

Ninguno de los pacientes incluidos en la serie de casos identificada por Chen *et al.*¹² sufrió complicaciones durante el estudio. Ocho pacientes precisaron la reprogramación de la PNFS en las primeras seis semanas después de la cirugía y cuatro pacientes necesitaron sesiones de formación adicionales sobre la recarga de sus dispositivos después de la intervención.

2.1.2. PNFS con implante permanente para el dolor de articulación sacroiliaca

Aunque la revisión sistemática de Chen *et al.*¹² no identificó ningún estudio, durante la búsqueda de actualización se encontraron dos series de casos, una prospectiva¹⁰⁵ y otra retrospectiva¹⁰⁶, que analizaban los resultados de pacientes con dolor de la articulación sacroiliaca sometidos a PNFS.

Efectividad

Dada la escasa evidencia identificada procedente de ECA, en este caso también fue necesario recurrir a los datos de efectividad procedente de las dos series de casos identificadas^{105,106}. A continuación se muestran los resultados según la variable de estudio analizada:

Alivio del dolor

Seis de los 10 pacientes (60%) tratados con implantes permanentes de PNFS en la serie de casos analizada por Patil *et al.*¹⁰⁶ refirieron un alivio significativo del dolor de la articulación sacroiliaca (una mejora de la puntuación a la intensidad del dolor en 50% o más) entre los 14-29 meses que duró el seguimiento de estos pacientes (media 24 meses). Entre estos pacientes, dos alcanzaron la analgesia completa y dos consiguieron una mejora entre el 20 y el 30%. Dos pacientes (20%) no obtuvieron alivio del dolor con la intervención. En la serie de casos desarrollada por Guentchev *et al.*¹⁰⁵, las puntuaciones medias al cuestionario VAS de los pacientes sometidos a esta intervención se redujeron de 9.0 puntos en la situación basal a 2.1 a las 2 semanas, 3.8 a los 6 meses y 1.7 a los 12 meses de seguimiento.

Discapacidad

Tan sólo la serie de casos de Guentchev *et al.*¹⁰⁵ analizó este desenlace. Los pacientes con dolor en articulación sacroiliaca tratados con implantes permanentes de PNFS mostraron una mejora de la discapacidad, consiguiendo una reducción de puntuaciones medias al cuestionario *Oswestry Disability Index* 2.0 de 32% a las 2 semanas, 34% a los 6 meses y 21% a los 12 meses de seguimiento con respecto al 57% de puntuación media al inicio del estudio.

Satisfacción del paciente y calidad de vida

El índice medio de satisfacción de los pacientes (IPSI) con dolor de articulación sacroiliaca tratados con implantes permanentes de PNFS fue de 1.1 a las 2 semanas, 1.9 a los 6 meses y de 1.3 a los doce meses de seguimiento, de forma que la intervención se consideró efectiva (IPSI \leq 2) en 8/11 pacientes a los 6 meses y en 6/9 pacientes al año de seguimiento.

Necesidad de analgésicos

En la serie de casos llevada a cabo por Guentchev *et al.*¹⁰⁵ 6 pacientes tratados con PNFS consiguieron al menos una reducción del 50% de la intensidad del dolor de un total de 9 pacientes a los 12 meses de seguimiento. En la serie de casos analizada por Patil *et al.*¹⁰⁶ durante el seguimiento medio de 24 meses se redujo la necesidad de analgésicos en seis de los diez pacientes.

Interferencias en el patrón de sueño

En la serie de casos analizada por Patil *et al.*¹⁰⁶ a los 24 meses de seguimiento medio, cuatro pacientes mejoraron su patrón de sueño.

Seguridad

En la serie de casos desarrollada por Guentchev *et al.*¹⁰⁵, durante los 12 meses de seguimiento se registró un caso en el que fue necesaria la retirada del implante, otro caso en el que fue necesaria la reimplantación de un electrodo y otro caso en el que la intervención se asoció a la aparición de interferencias con el sueño, aunque en este último caso no fue necesaria cirugía

adicional. Las complicaciones observadas durante el seguimiento de la serie de pacientes analizada por Patil *et al.*¹⁰⁶ (14-29 meses con una mediana de 24 meses) fueron la rotación del generador de pulso (1 paciente) y la migración del electrodo (1 paciente), siendo en ambos casos necesaria la recolocación de los mismos.

2.1.3. PNFS con implante permanente para el dolor torácico crónico

Durante la búsqueda de actualización se encontró una serie de casos prospectiva¹⁰⁷ que evalúa la PNFS como tratamiento potencial para el dolor torácico crónico en 20 pacientes consecutivos que respondieron con éxito ($\geq 50\%$ de reducción en la intensidad del dolor) a una fase de prueba previa. La serie incluyó a un espectro amplio de diferentes diagnósticos (dolor torácico neuropático, neuroma costal, dolor de hombro y torácico, secundario a protrusión discal, fractura vertebral, lesión por sobrecarga...) que habían recibido diferentes tratamientos farmacológicos y quirúrgicos previos y que fueron seguidos hasta los 12 meses.

Efectividad

Los datos sobre efectividad recogidos en este apartado proceden de la serie de casos identificada¹⁰⁷, dada la escasa evidencia identificada procedente de ECA. A continuación se presentan estos resultados en función del desenlace analizado:

Intensidad del dolor

A los 12 meses de seguimiento, los pacientes con dolor torácico sometidos a PNFS refirieron mejoras estadísticamente significativas en la intensidad del dolor medida con la escala NPRS (DM: 5,5, DE: 3,31, $p = 0.00001$) con respecto a la situación basal. Además, 11 pacientes refirieron un alivio del dolor excelente, mientras que 8 pacientes clasificaron los cambios en la intensidad del dolor como "buenos" y un paciente como "pobres".

Satisfacción con el tratamiento

Trece de los 20 pacientes (65%) tratados con PNFS refirieron estar completamente satisfechos o muy satisfechos con la intervención y 3 pacientes mostraron satisfacción, mientras que dos pacientes se mostraron insatisfechos con la intervención por lo que el implante fue retirado en ambos casos.

Necesidad de medicación analgésica

La necesidad de medicación analgésica se redujo en el 50% de los pacientes ($n=15$), cinco pacientes no sufrieron cambios y un paciente reconoció un aumento en la misma.

Reinserción laboral

De los 14 pacientes que consideraron relevante la pregunta sobre reinserción laboral, 10 (71.4%) la calificaron con algún grado de mejoría, 4 (28.5%) como un ligero aumento y 2 (14.2%) volvieron al trabajo con algunas restricciones. Un paciente se reincorporó al trabajo con la misma capacidad que antes de someterse al tratamiento.

Seguridad

Las complicaciones observadas durante los 12 meses de seguimiento de esta serie de pacientes¹⁰⁷ fueron la inflamación en el lugar del implante ($n=1$) con curación espontánea, la migración del electrodo ($n=2$) y dolor urente en el lugar del implante ($n=1$), precisando las dos últimas recolocación. Tres implantes tuvieron que ser retirados antes del seguimiento de 12 meses post-tratamiento, un paciente por sufrir infección recurrente y dos pacientes por falta de alivio del dolor.

2.1.4. PNFS con implante permanente para la fibromialgia

Aunque la revisión sistemática de Chen *et al.*¹² no identificó ningún estudio sobre el uso de la PNFS en pacientes con fibromialgia, durante la búsqueda de actualización se identificó un ECA¹⁰⁸ a doble ciego con el objetivo de determinar la seguridad y eficacia de la estimulación del nervio cervical C2 en el tratamiento de la fibromialgia. Aunque este ECA fue clasificado dentro de la categoría PNFS, debido a que la distinción entre PNS con implante y PNFS en la literatura identificada no se describe de forma clara y a que los términos se han empleado a menudo como intercambiables, también podría haber sido clasificado dentro de la categoría PNS atendiendo a la descripción de la intervención realizada.

Descripción y características del estudio incluido

El ECA identificado¹⁰⁸ incluyó un total de 49 sujetos que cumplían los criterios ACR-90 de fibromialgia entre Julio de 2010 y Agosto de 2011 en un Hospital universitario de Bélgica excluyendo aquellas personas con comorbilidades psiquiátricas. Para ello se incluyeron inicialmente en el estudio a 49 pacientes, de los cuales 9 pacientes (18.4%) fueron excluidos por motivos no especificados y 5 pacientes no completaron la primera fase del estudio a consecuencia de la aparición de complicaciones como infección (n=1), reacción alérgica (n=1) y migración del electrodo (n=3). De los 35 pacientes que completaron la primera fase del estudio, 7 pacientes (20%) se clasificaron como “no respondedores” y no pasaron a la segunda fase del estudio y un paciente decidió no continuar. Finalmente 35 pacientes completaron la primera fase del estudio y fueron sometidos durante 2 semanas a diferentes dosis de estimulación: mínima (0.1 mA), subumbral y supraumbral (hasta parestesias) de forma aleatoria. A aquellos pacientes que lograron un descenso del 20% en la puntuación al cuestionario FIQ (*Fibromyalgia Impact Questionnaire scores*) (respondedores) durante el transcurso de las dos semanas (n=27), se les colocó un implante permanente (fase 2 del estudio) y fueron seguidos durante 6 semanas (Tabla 18).

Tabla 18. Características del ECA incluido

Estudio, localización y tamaño muestral (n aleatorizado)	Plazier <i>et al.</i>¹⁰⁸, Bélgica, n= 40
Centro, diseño y grupos de tratamiento (n analizados)*	ECA* paralelo y posteriormente cruzado, PNFS* mínima estimulación, estimulación subumbral y estimulación supraumbral (n=35)
Criterios diagnósticos	Criterios ACR-90 Pacientes con al menos 11 de 18 puntos gatillo a la exploración y dolor crónico difuso durante al menos los tres últimos meses y en los cuatro cuadrantes corporales
Historia de tratamientos	Ninguno 0 (0.0%) Ejercicio físico 33 (94.3%) Fisioterapia 33 (94.3%) Acupuntura 13 (37.1%) Terapia acuática 8 (22.9%) Asistencia quiropráctica 20 (57.1%) TENS 15 (42.9%) Masajes 33 (94.3%) Estimulación de corriente directa 7 (20.0%) Magnesio IV 25 (71.4%) Analgésia 35 (100.0%) Medicación para ansiedad/irritabilidad 14 (40.0%) Medicación para insomnio 25 (71.4%) Cirugía 0 (0.0%) Otros tratamientos 1 (2.9%)
Pacientes con sobreabuso de medicación	No referido
Prueba de estimulación	Definición de respondedor: 20% de reducción en la puntuación al cuestionario sobre el impacto de la Fibromialgia (FIQ) (fase 1)

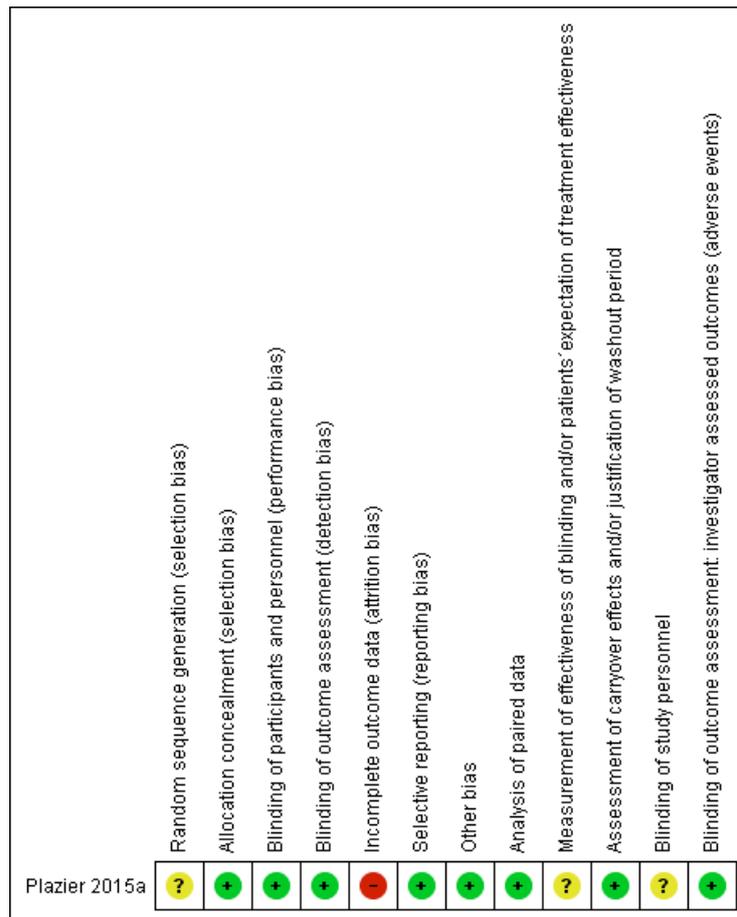
Estudio, localización y tamaño muestral (n aleatorizado)	Plazier <i>et al.</i>¹⁰⁸, Bélgica, n= 40
Seguimiento	Fase I: 6 semanas Fase 2: 6 meses
Financiación y comentarios	Financiado por la industria (St.Jude Medical, Plano, Tx, USA)

**PNFS: *Peripheral nerve field stimulation*; ECA: *Ensayo clínico aleatorizado*

Evaluación de la calidad metodológica y del riesgo de sesgo

En el ECA desarrollado por Plazier *et al.*¹⁰⁸, el riesgo de sesgo de desgaste se consideró alto debido a desequilibrios en las pérdidas entre grupos para alguno de los desenlaces analizados. El riesgo de sesgo a la hora de generar la secuencia aleatoria, el cegamiento del personal investigador o la se consideró indeterminado por falta de información al respecto, al igual que el riesgo derivado de la falta de medida del efecto del cegamiento o de conocimiento de las expectativas de los pacientes sobre la efectividad del tratamiento. El riesgo de sesgo de realización y notificación de este estudio se consideraron bajos (Figura 12).

Figura 14. Resumen del riesgo de sesgo del ECA incluido



Resultados

A continuación se presentan los resultados de eficacia de la PNFS para el tratamiento de la fibromialgia para cada variable de resultado analizada:

Eficacia a corto plazo

Calidad de vida

La comparación de las puntuaciones medias con respecto a la situación basal a la escala numérica entre los tres grupos de estimulación (mínima, subumbral y supraumbral) no mostró un impacto significativo en la calidad de vida global a las seis semanas de seguimiento (DM: 4.00, 4.40 y 5.69, respectivamente).

Impacto de la fibromialgia

No se encontró un efecto significativo entre el grupo sometido a estimulación subumbral y el grupo sometido a estimulación supraumbral durante las seis semanas de seguimiento en cuanto a las puntuaciones medias al cuestionario FIQ sobre el impacto de la fibromialgia en la vida de los pacientes (puntuación media 51.21 vs 42.09, respectivamente, tamaño del efecto 0.59, $p < 0.001$).

Satisfacción del paciente

A las seis semanas de seguimiento, no se encontró un impacto significativo en la satisfacción del paciente medida con una escala likert de cinco puntos al comparar los resultados observados entre los tres grupos de estimulación (mínima, subumbral y supraumbral).

Otras variables de resultado

Plazier *et al.*¹⁰⁸ analizaron otras variables de resultados a las seis semanas de seguimiento como la intensidad del dolor (medida con el *Pain Vigilance and Awareness Questionnaire*, *Pain Catastrophizing Scale*, *Tender Point examination* y *escala numérica*), o el alivio global de los síntomas (medido con una escala likert de cinco puntos). Se encontraron mejoras estadísticamente significativas en cuanto a la intensidad del dolor, la cefalea y las artralgias ($p < 0.001$), aunque no se especificaron los datos sobre las diferencias entre los tres grupos de estimulación del estudio.

Eficacia a largo plazo

En el estudio de Plazier *et al.*¹⁰⁸, se realizó el implante definitivo del neuroestimulador en 27 de los 40 pacientes que comenzaron la fase I del ensayo clínico. En estos pacientes, se utilizó una programación óptima del neuroestimulador y se registraron de forma abierta las variables del estudio a más largo plazo, a las 4, 12, 18 y hasta las 24 semanas de seguimiento. Aunque durante esta fase II del estudio, se observó una reducción significativa de las puntuaciones en el FIQ (desde 65.54 puntos en la situación basal hasta 43.50 a los 24 meses de seguimiento), en las puntuaciones de la PCS, MFIS, *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) y NR para calidad de vida, dolor asociado a la fibromialgia y dolor asociado a huesos y articulaciones general, los autores muestran los resultados comparando las puntuaciones obtenidas por cada grupo de estudio con las puntuaciones de referencia y no analizaron las diferencias entre grupos de estudio.

Seguridad

Durante el seguimiento del estudio realizado por Plazier *et al.*¹⁰⁸ se registraron 34 eventos adversos en 23 pacientes, de los cuales el 41.2% (n=14) no estuvieron relacionados con el dispositivo o el procedimiento y, de los 20 eventos adversos restantes, el 70% (n=14) se resolvió sin riesgo o con riesgo mínimo para el paciente. Sólo 6 eventos adversos (30%), cuatro de ellos graves, precisaron cirugía adicional:

- Infección relacionada con el dispositivo/procedimiento que precisó retirada (n=1)
- Cirugía de columna lumbar (n=1)
- Hernia umbilical incarcerada (n=1)
- Estreñimiento severo (n=1)

2.1.5. PNFS con implante temporal para el dolor por artrosis de rodilla

La revisión sistemática de Chen *et al.*¹² identificó un ECA a doble ciego¹⁰⁹ con 63 pacientes con diagnóstico de artrosis de rodilla y una puntuación al cuestionario VAS ≥ 30 mm que fueron sometidos a implantes temporales de PNFS. Durante la búsqueda de actualización no se han identificado estudios adicionales publicados posteriormente en estas poblaciones de pacientes.

2.1.6. PNFS con implante permanente para poblaciones mixtas de pacientes con dolor

La revisión sistemática de Chen *et al.*¹² identificó tres series de casos¹¹⁰⁻¹¹² de pacientes con dolor crónico de naturaleza muy variada y de distintas áreas corporales con gran heterogeneidad entre poblaciones de pacientes. Durante la búsqueda de actualización se identificaron dos series de casos^{113,114} que analizaban los resultados del empleo de implantes permanentes de PNFS en poblaciones de pacientes con diferentes tipos de dolor: neuropatía del trigémino (herpética, post-traumática, atípica, clásica), Síndrome doloroso, Síndrome fallido de cirugía de espalda, dolor facial atípico, cefalalgia crónica unilateral y neuralgia facial secundaria a radiación.

Los resultados sobre efectividad y seguridad obtenidos por estas series de casos se recogen en el Anexo electrónico.

3. Neuroestimulación eléctrica percutánea (PENS) (PENS - *Percutaneous Electrical Nerve Stimulation*)

La evidencia identificada ha analizado el uso de PENS en el tratamiento de pacientes con una amplia variedad de patologías: cefaleas, dolor neuropático crónico periférico (incluyendo ciática y dolor por neuropatía diabética), cervicalgia y dorsalgia, dolor por coxartrosis, cistitis intersticial y el dolor crónico pélvico (Tabla 19).

Tabla 19. Evidencia identificada para PENS

	Nº de RS*	Nº de ECA*	Nº de SC* (n \geq 10)
Neuroestimulación eléctrica percutánea (PENS, estimulación temporal con el uso de agujas finas)			
Cefaleas			
Migraña	0	1	1
Cefalea tensional	0	0	0
Cefalea postraumática	0	0	0
Dolor neuropático periférico			
Neuropatía diabética	0	1	0
Hiperalgia superficial asociada a varias neuropatías	0	1	0
Dolor mixto	0	0	2
Ciática	0	1	0
Otros tipos de neuralgia	0	0	1
Daño nervioso	0	0	1
Otros tipos de dolor crónico			
Cervicalgia crónica	0	1	0
Lumbalgia crónica	0	9	1

	Nº de RS*	Nº de ECA*	Nº de SC* (n≥10)
Dolor pélvico crónico (nervio tibial posterior)	0	2	2
Cistitis intersticial (nervio tibial posterior)	0	0	0
Coxartrosis	0	1	0
Prostatitis crónica clase IIIB/dolor pélvico crónico (nervio tibial posterior)	0	1	0

*RS: Revisiones sistemáticas; ECA: Ensayos clínicos aleatorizados; SC: Series de casos; PENS: Percutaneous Electrical Nerve Stimulation (neuroestimulación eléctrica percutánea)

3.1. PENS para distintos tipos de cefalea crónica

La revisión sistemática de Chen *et al.*¹² identificó un ECA cruzado¹¹⁵ que analizó la efectividad de PENS comparado con la aplicación “aislada de agujas” en pacientes con varios tipos de cefalea: migraña crónica (n=12), cefalea de tensión (n=13) y cefalea postraumática (n=5). Además, durante la búsqueda de actualización se ha identificado una serie de casos prospectiva¹¹⁶ que analizó el valor predictivo de la aplicación de PENS en el área occipital previo al empleo de ONS.

Eficacia

En el ECA cruzado identificado en la revisión sistemática de Chen *et al.*¹², PENS resultó ser más efectivo, frente a la aplicación aislada de agujas, a la hora de reducir la frecuencia de los episodios de cefalea en 2-3 episodios semanales ($p < 0.05$), la intensidad media del dolor medida con la escala VAS en 2-3 puntos a los 5-10 minutos después de cada sesión ($p < 0.05$), la actividad física ($p < 0.05$) y la calidad del sueño (medida con el cuestionario SF-36) en pacientes con cefalea. La serie de casos elaborada por Kinfe *et al.*¹¹⁶, mostró una reducción significativa en las puntuaciones medias a la escala VAS desde la segunda sesión de PENS (PM basal: 8.4 ± 0.51 , PM a los 6 días: 4.9 ± 1.6 , $p < 0.001$) además de conseguir la supresión completa de los episodios de cefaleas en 5 de los 12 pacientes con cefalea incluidos en el estudio, aunque el seguimiento se limitó a los 10 días posteriores a la intervención.

Seguridad

Ninguno de los estudios identificados proporcionó datos sobre la seguridad del empleo de PENS en pacientes con diferentes tipos de migraña.

3.2. PENS para el dolor crónico neuropático de origen mixto

La revisión sistemática de Chen *et al.*¹² identificó tres ECA¹¹⁷⁻¹¹⁹ que investigaban el uso de PENS para diferentes tipos de dolor crónico neuropático periférico. Durante la búsqueda de actualización se identificó una serie de casos¹²⁰ prospectiva adicional que evaluaba la eficacia a corto y largo plazo del uso de PENS con una única aguja y descarga en pacientes con dolor neuropático periférico crónico.

Eficacia

La revisión sistemática desarrollada por Chen *et al.*¹² incluyó tres ECA cruzados frente a simulación que investigaban la eficacia del uso de PENS para diferentes tipos de dolor crónico neuropático periférico: ciática¹¹⁷, dolor neuropático diabético¹¹⁸ e hiperalgesia superficial asociada a varios tipos de dolor neuropático¹¹⁹. Durante la búsqueda de actualización no se encontraron ECA adicionales con este objetivo.

Descripción y características de los estudios incluidos

Los tres ECA identificados tuvieron un diseño cruzado en los que la intervención usada como comparador fue la simulación y, en el caso de uno de ellos¹¹⁷, también se incluyó el uso de TENS. El número y duración de las sesiones con PENS varió entre los estudios, oscilando entre 30 minutos de duración, tres veces por semana durante tres semanas hasta una única sesión de 25 minutos de duración. El perfil de edad de los pacientes incluido también varió entre los estudios con una media de edad que osciló entre los 43 y los 55 años.

Evaluación de la calidad metodológica y del riesgo de sesgo de los estudios incluidos

La evaluación de la calidad metodológica de los ECA incluidos en la revisión de Chen *et al.*¹² puso de manifiesto la existencia de información insuficiente para evaluar el riesgo de sesgo de algunos dominios, como por ejemplo el método de generación de la secuencia aleatoria. Las principales limitaciones identificadas estuvieron relacionadas con las dificultades de cegamiento de pacientes a la parestesia inducida por estimulación eléctrica, especialmente después del cruzamiento y la no evaluación de la efectividad del cegamiento.

Eficacia a corto plazo

Los tres ECA identificados por Chen *et al.*¹² analizaron desenlaces sobre eficacia a corto plazo con un seguimiento que osciló entre la semana postratamiento y las 3 semanas de seguimiento. La serie de casos desarrollada por Rossi *et al.*¹²⁰ proporcionó resultados a más largo plazo, llegando a los 6 meses postratamiento.

Alivio del dolor

El empleo de PENS mostró una reducción significativamente mayor en la intensidad del dolor medida con la escala VAS 0-10 en comparación con la simulación ($p < 0.01$) tanto en poblaciones de pacientes con ciática como con dolor neuropático diabético en extremidades inferiores a las 3 semanas de seguimiento^{117,118}. En pacientes con hiperalgesia superficial asociada a varios tipos de dolor neuropático, PENS también mostró una reducción significativamente mayor medida con una escala numérica ($p < 0.0001$) además de un aumento mayor en el umbral de presión doloroso medido por algometría de presión ($p = 0.007$) a la semana del tratamiento¹¹⁹.

En la serie de casos, la intensidad de distintos tipos de neuralgia crónica medida con una escala numérica mostró una reducción significativa desde el primer corte de seguimiento (60 minutos después de los PENS) con respecto a la puntuación basal y esta diferencia se mantuvo constante durante el resto de los cortes de seguimiento ($p < 0.001$).

Actividad física

Los dos ECA que analizaron este desenlace mostraron una mejora significativamente mayor en las puntuaciones medias a la actividad física medida con la escala VAS) en el empleo de PENS frente al grupo de simulación y TENS en pacientes con ciática ($p < 0.01$) y con dolor neuropático diabético ($p < 0.05$) a las tres semanas de seguimiento.

Calidad de vida

A las tres semanas de seguimiento, la puntuación media a los componentes físico y mental del cuestionario SF-36 sobre calidad de vida en pacientes con ciática y neuropatía diabética fue significativamente mejor en el grupo PENS frente a los grupos TENS y de simulación ($p < 0.05$).

La serie de casos desarrollada por Rossi *et al.*¹²⁰ analizó la salud percibida por pacientes con diferentes tipos de dolor neuropático crónico con el cuestionario EQ-5D a lo largo de los seis meses de seguimiento mostrando un aumento significativo en las puntuaciones al final del seguimiento ($p < 0.001$), especialmente en las dimensiones sobre dolor/incomodidad, ansiedad/depresión y morbilidad.

Uso de analgésicos

En pacientes con ciática, PENS mostró una reducción del 50% (± 19) en el uso diario de medicación analgésica a las tres semanas de tratamiento frente al 29% (± 17) mostrado por el grupo tratado con TENS y el 8% (± 13) mostrado por el grupo tratado con simulación (valor de p no proporcionado). En pacientes con neuropatía diabética también se observó un resultado a favor del grupo de pacientes tratado con PENS ($49\% \pm 19$ vs $14\% \pm 10$ en el grupo de simulación).

En la serie de casos desarrollada por Rossi *et al.*¹²⁰, en el grupo de pacientes tratados con PENS, 11 pacientes interrumpieron el tratamiento con medicación analgésica a lo largo de los 6 meses de seguimiento y 19 lo disminuyeron, mientras que 9 pacientes iniciaron este tipo de tratamiento durante el estudio.

Calidad del sueño

El empleo de PENS mostró una mejora significativamente mayor en la calidad del sueño medida con la escala VAS 0-10 en comparación con el grupo tratado con TENS y con simulación tanto en poblaciones de pacientes con ciática ($p < 0.01$) como con dolor neuropático diabético en extremidades inferiores ($p < 0.05$) a las 3 semanas de seguimiento^{117,118}.

Satisfacción con el tratamiento

La mayoría (73%) de los pacientes con ciática puntuaron PENS como la modalidad de tratamiento más deseable frente a TENS (21%) y la simulación (6%)¹¹⁷.

La serie de casos desarrollada por Rossi *et al.*¹²⁰, evaluó la satisfacción con el tratamiento con PENS mostrando que el 75% de los pacientes la calificaron como “buena” o “excelente”, mientras que 9 pacientes consideraron como “suficiente” y 10 pacientes como “negativo”.

Seguridad

De los tres ECA incluidos en la revisión sistemática de Chen *et al.*¹², dos ECA^{118,119} durante el seguimiento no registraron ningún efecto adverso y otro ECA restante¹¹⁷ no mencionó de forma explícita la aparición de efectos adversos.

En la serie de casos desarrollada por Rossi *et al.*¹²⁰ de pacientes con diferentes tipos de neuralgias crónicas, los eventos adversos registrados durante los 6 meses de seguimiento fueron: disestesia contralateral ($n=1$) que se resolvió en 24 horas y un hematoma en el lugar de la punción ($n=1$).

3.3. PENS para el dolor crónico por daño nervioso

La revisión sistemática de Chen *et al.*¹² no incluyó ningún estudio en esta población de pacientes, si bien durante la búsqueda de actualización se identificó una serie de casos¹²¹ prospectiva diseñada con el objetivo de evaluar la factibilidad y los resultados del uso de PENS en 14 pacientes con dolor crónico secundario a daño nervioso medular (Anexo electrónico).

Efectividad

Dada la escasa evidencia identificada procedente de ECA para conocer los datos sobre efectividad fue necesario recurrir a los datos procedentes de la serie de casos identificada¹²¹. A continuación se muestran los resultados según la variable de estudio analizada:

Alivio de la intensidad del dolor

A las 8 semanas de seguimiento, la intensidad del dolor medido semanalmente con una escala NRS de los pacientes sometidos a PENS mejoró de forma estadísticamente significativa con respecto al inicio del estudio en 1.1 puntos (IC: 0.2-2.1, $p < 0.02$). Esta reducción significativa se observó también a las 18 semanas (valor de p no proporcionado) pero no se mantuvo a las 30 semanas de seguimiento. No se observaron diferencias significativas en cuanto a la intensidad del

dolor medido con *The neuropathic pain symptom inventory* (NPSI) ni en ninguno de sus dominios durante el seguimiento del estudio.

Se observó también una reducción del $\geq 30\%$ después de cada sesión en al menos una de las áreas dolorosas medidas con la escala NRS en 124 sesiones con PENS (64.6%).

Calidad de vida

Las puntuaciones medias al subdominio sobre el dolor del cuestionario sobre calidad de vida SF-36 modificado también mejoraron de forma estadísticamente significativa a las 8 semanas de seguimiento (PM basal: 31.6, DE 20.7, PM a las 8 semanas: 41.6, DE 22.4, $p < 0.03$). Sin embargo, esta mejoría no se mantuvo en las siguientes visitas de seguimiento a las 18 y 30 semanas ni para la puntuación global del cuestionario sobre calidad de vida durante todo el seguimiento.

Sintomatología ansioso-depresiva

La puntuación media al cuestionario HADS sobre sintomatología depresiva mejoró a las 30 semanas con respecto a la situación basal para el subdominio sobre ansiedad (PM basal: 5.6, DE 4.8, PM a las 30 semanas: 4.9, DE 4.8, $p < 0.03$) y a las 18 semanas (PM basal: 8.3, DE 4.1, PM a las 18 semanas: 7.1, DE 3.8, $p < 0.03$) para el dominio sobre depresión, aunque estas diferencias no se observaron cuando se consideró la puntuación total al cuestionario.

Seguridad

Durante los seis meses de seguimiento de los pacientes con daño medular incluidos en la serie de casos de Kopsky *et al.*¹²¹ y sometidos PENS, se registraron efectos adversos en 8 sesiones (4.2%). Estos efectos secundarios consistieron en cefalea ligera, cansancio, intensificación del espasmo durante la sesión, cefalea secundaria a corrientes adicionales y empeoramiento del dolor (no se especificó el número de casos para cada efecto adverso). Además, en 4 pacientes (2.1%) el dolor empeoró y el efecto adverso que se registró con mayor frecuencia fue la cefalea en las dos primeras sesiones.

3.4. PENS para otros tipos de dolor crónico

La revisión sistemática de Chen *et al.*¹² identificó 12 ECAS¹²²⁻¹³³ y dos series de casos^{134,135} que investigaron el uso de PENS para varios dolores crónicos que generalmente no son considerados neuropáticos. Durante la búsqueda de actualización no se han identificado estudios posteriores sobre este tema, por lo que a continuación se describe brevemente la evidencia recogida por esta revisión sistemática para cada tipo de dolor.

PENS para el dolor cervical crónico

Un ECA¹²⁵ cruzado llevado a cabo en Estados Unidos comparó el uso de PENS en el área dolorosa estimulado los dermatomas cervicales (PENS local) con PENS practicado en áreas remotas estimulando dermatomas lumbares (PENS remoto) y con el uso aislado de agujas en pacientes con cervicalgia no irradiada secundaria a enfermedad discal cervical. La estimulación con PENS local resultó más efectiva en comparación con la estimulación de PENS remota y el uso único de agujas durante las 24 horas posteriores a la última sesión de estimulación en términos de mejora en la intensidad del dolor (medido con VAS), nivel de actividad y calidad del sueño ($p < 0.05$).

PENS para la lumbalgia crónica

Se identificaron nueve ECA^{122-125,128-132} y una serie de casos¹³⁴, cuatro de los cuales tuvieron un diseño cruzado^{122,123,125,136} mientras que cinco ECA fueron de grupos paralelos¹²⁸⁻¹³². Todos los estudios que incluyeron un grupo de simulación de PENS mostraron que esta intervención era significativamente más efectiva en términos globales que la simulación, excepto en un estudio¹³¹ en el que no se encontraron diferencias significativas entre ambas intervenciones. Un estudio encontró

que PENS fue más efectivo que el ejercicio como terapia¹²³, aunque otro estudio¹²⁸ no encontró diferencias significativas entre ambos grupos de estudio.

Eficacia

Alivio del dolor

Un ECA cruzado¹²⁴ mostró que el uso de PENS alivió de forma significativamente mayor las puntuaciones a la escala VAS (6.3 ± 1.5 a 3.4 ± 1.4) en las 24 horas posteriores a la última sesión del tratamiento en comparación con la simulación (5.7 ± 1.8 a 5.5 ± 1.9) y el ejercicio (6.5 ± 1.4 a 6.4 ± 1.9) ($p < 0.02$).

Actividad física

Un ECA¹²⁴ mostró que el 51% (31/60) de los pacientes sometidos a PENS mejoraron su actividad física comparado con el 4% (2/60) obtenido en el grupo sometido a simulación y el 0% que practicó diferentes modalidades de ejercicio. Otro ECA¹³² no encontró diferencias significativas entre la estimulación con PENS y el uso de agujas en cuanto a mejoras en la actividad física de los pacientes estudiados.

Calidad de vida

Un ECA¹²³ mostró diferencias para el grupo sometido a PENS (cambio entre 4.66 y 5.82) en comparación con otras modalidades de tratamiento para el componente físico del cuestionario SF36 así como para el componente mental, aunque en este último caso las diferencias fueron más modestas (1.7 a 1.84). Otro ECA¹³² no encontró diferencias significativas entre la estimulación con PENS y el uso de agujas en cuanto a mejoras en la calidad de vida de los pacientes estudiados.

Uso de medicación analgésica

Un ECA¹²⁴ mostró que la reducción en el uso de analgésicos orales no opioides fue significativamente mayor con el uso de PENS en comparación con la simulación y el ejercicio ($p < 0.03$).

Sueño

La mejora en la calidad del sueño medida con VAS fue significativamente mayor en el grupo estimulado con PENS frente a otras modalidades ($p < 0.02$). Otro ECA¹³² no encontró diferencias significativas entre la estimulación con PENS y el uso de agujas en cuanto a mejoras en la calidad del sueño.

Satisfacción con el tratamiento

En un ECA cruzado la estimulación con PENS era la modalidad de tratamiento preferido en el 91% (55/60) de los pacientes incluidos comparado con el 6% (4/60) para el grupo de simulación y el 0% para el grupo que practicó ejercicio físico.

Seguridad

Ninguno de los ECA identificados por la revisión sistemática de Chen *et al.*¹² registró efectos secundarios. De los 39 pacientes que incluyó la serie de casos identificada¹³⁴, 8 pacientes se perdieron, un paciente fue excluido debido a que el dolor en la pierna era superior a la lumbalgia y tres pacientes se excluyeron porque su lumbalgia empeoró o porque sintieron inflamación que atribuyeron a la colocación de los electrodos.

PENS para el dolor por coxoartrosis

Un ECA¹²⁷ a doble ciego de grupos paralelos encontró un efecto placebo significativo en el grupo de simulación pero no encontró diferencias significativas entre el grupo sometido a PENS y el de simulación en pacientes con coxoartrosis en lista de espera para reemplazo articular.

PENS de nervios tibiales posteriores

La evidencia identificada con respecto a la estimulación con PENS de nervios tibiales posteriores se ha utilizado en pacientes con dolor de origen urológico y dolor pélvico crónico. A continuación se presentan los resultados encontrados para ambas indicaciones.

A) PENS para el dolor de origen urológico

Un ECA¹²⁶ desarrollado con pacientes en categoría IIIB de prostatitis crónica/dolor pélvico crónico mostró que PENS fue más efectivo que la simulación a la hora de reducir el dolor y mejorar los síntomas. Una¹³⁵ de las tres series de casos^{135,137,138} identificadas analizaron los resultados de la estimulación con PENS en pacientes con cistitis intersticial.

B) PENS para el dolor pélvico crónico

La revisión sistemática de Chen *et al.*¹² identificó dos series de casos^{137,138} que analizaban el uso de PENS de nervio tibial posterior como tratamiento de mujeres con dolor pélvico crónico. Además durante la búsqueda de actualización se identificaron dos ECA^{90,139} diseñados para determinar los efectos de la terapia con estimulación percutánea del nervio tibial sobre la calidad de vida y la vida sexual de pacientes con dolor crónico pélvico a las 12 semanas⁸⁵ y a los 6 meses de seguimiento¹³⁴.

Descripción y características de los estudios incluidos

El diseño del ECA desarrollado por Gokyildiz *et al.*¹³⁹ fue de grupos paralelos en los que la intervención usada como comparador fue el tratamiento habitual. El número y duración de las sesiones con PENS fue de 30 minutos de duración, una vez por semana durante 12 semanas. Los autores del estudio no proporcionaron datos sobre la media de edad de las pacientes (100% mujeres) con una duración media del dolor de 3.91±2.15 años en el grupo experimental (rango 1-8 años) y de 3.95±2.26 puntos en el grupo control (rango 1-7 años).

El ECA publicado por Istek *et al.*⁸⁵ en 2014, también de grupos paralelos comparó los resultados de la neuroestimulación percutánea del nervio tibial (n=16) (una vez a la semana durante 12 semanas con sesiones de 30 minutos de duración) (n=17) con el tratamiento con analgesia oral en un total de 33 pacientes con dolor crónico pélvico. No se detectaron diferencias significativas entre ambos grupos, salvo que las mujeres en el grupo de intervención fueron más jóvenes en el grupo de neuroestimulación. La duración media del dolor fue de 3.9±2.2 y de 4.0±2.3 años en el grupo de intervención y control, respectivamente. Las características de los estudios incluidos se muestran en la Tabla 20.

Tabla 20. Características de los ECA identificados (PENS para el dolor pélvico crónico)

Estudio, localización y tamaño muestral (n aleatorizado)	Istek <i>et al.</i> 2014 Turquía, n=33	Gokyildiz <i>et al.</i>, 2012 Turquía, n= 24
Centro, diseño y grupos de tratamiento (n analizados)*	ECA* de grupos paralelos, Estimulación percutánea de nervio tibial (N=16) vs control (tratamiento con analgesia oral) (N=17)	ECA* de grupos paralelos, Neuroestimulación percutánea tibial (n=12) vs tratamiento convencional (n=12)
Criterios diagnósticos	Dolor pélvico crónico (guía ACOG) Mujeres con puntuación VAS>5, cese de analgésicos u otras medicaciones para el dolor al menos dos semanas antes Interrupción de otros métodos de estimulación eléctrica tres meses antes	Diagnóstico de dolor pélvico crónico (criterios no especificados)
Historia de tratamientos	75% analgésicos, 6,3% analgésicos + antidepresivo, 6,3% analgésicos + acupuntura	No especificado

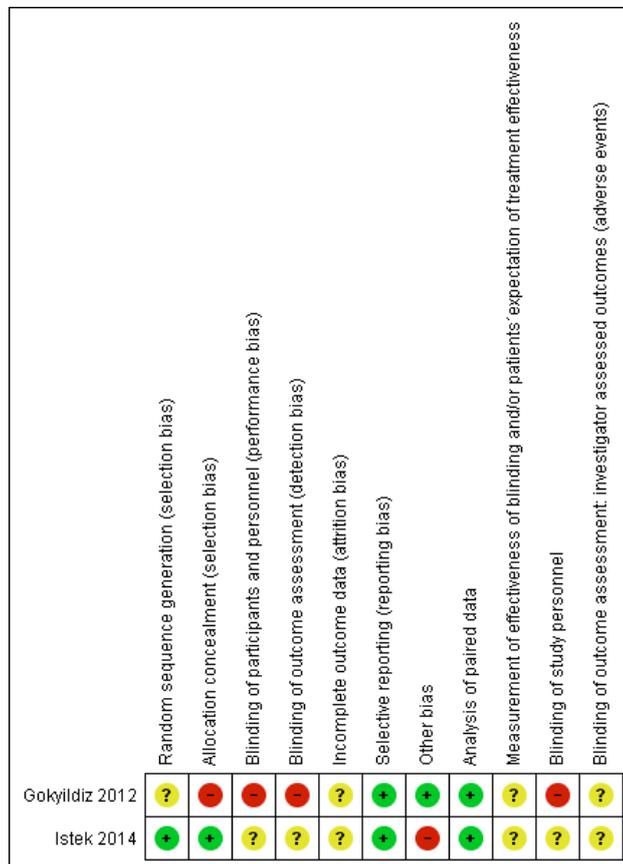
Estudio, localización y tamaño muestral (n aleatorizado)	Istek <i>et al.</i> 2014 Turquía, n=33	Gokyildiz <i>et al.</i> , 2012 Turquía, n= 24
Pacientes con sobreabuso de medicación	No referido de forma explícita	No referido de forma explícita
Prueba de estimulación y/o necesidad de bloqueo nervioso	La flexión plantar se aceptó como prueba de efectividad de la estimulación	No referida
Seguimiento	6 meses	12 semanas
Financiación y comentarios	Financiado por la Universidad de Estambul	No referida

* ECA: Ensayos clínicos aleatorizados

Evaluación de la calidad metodológica y del riesgo de sesgo del estudio incluido

El riesgo de sesgo de selección del ECA desarrollado por Gokyildiz *et al.*¹³⁹ se consideró indeterminado debido a que no se proporcionó información sobre cómo se llevó a cabo la generación y la ocultación de la secuencia aleatoria, aunque en el estudio de Istek *et al.*⁸⁵ este riesgo fue considerado bajo. El riesgo de sesgo de realización y detección se consideró indeterminado para estudio de Istek *et al.*⁸⁵ y alto para el estudio desarrollado por Gokyildiz *et al.*¹³⁹ por información insuficiente o ausencia de cegamiento (respectivamente) de los participantes, el personal del estudio y los evaluadores de los resultados para cada uno de los desenlaces analizados. Aunque el riesgo de sesgo de notificación también se consideró bajo para ambos estudios, el sesgo de desgaste se consideró indeterminado para ambos ECA debido a que no se informó sobre cómo se manejó la pérdida de datos o si todos los pacientes rellenaron los cuestionarios (Figura 13).

Figura 15. Resumen del riesgo de sesgo de los ECA identificados



Eficacia

Alivio en la intensidad del dolor

Los dos ECA^{90,139} identificados analizaron los cambios en las puntuaciones a la intensidad del dolor con los cuestionarios McGill a lo largo del seguimiento.

En comparación con el tratamiento oral analgésico habitual, a las 12 semanas de seguimiento, el resultado acumulado de estos estudios mostró diferencias significativas a favor del empleo de PENS de nervio tibial en cuanto a la mejora en la intensidad del dolor presente medida con la escala VAS (PPI) (DM 4.41 puntos, IC 2.95 a 5.86, $p < 0.00001$, calidad de la evidencia baja) y el índice de puntuación total al dolor (PRI) (DM 12.48 puntos, IC 5.51 a 19.46, $p = 0.0005$, calidad de la evidencia muy baja) en mujeres con dolor pélvico crónico (Figura 14 y Figura 15)^{90,139}.

Figura 16. Reducción de la intensidad del dolor presente (PPI) medida con el cuestionario McGill

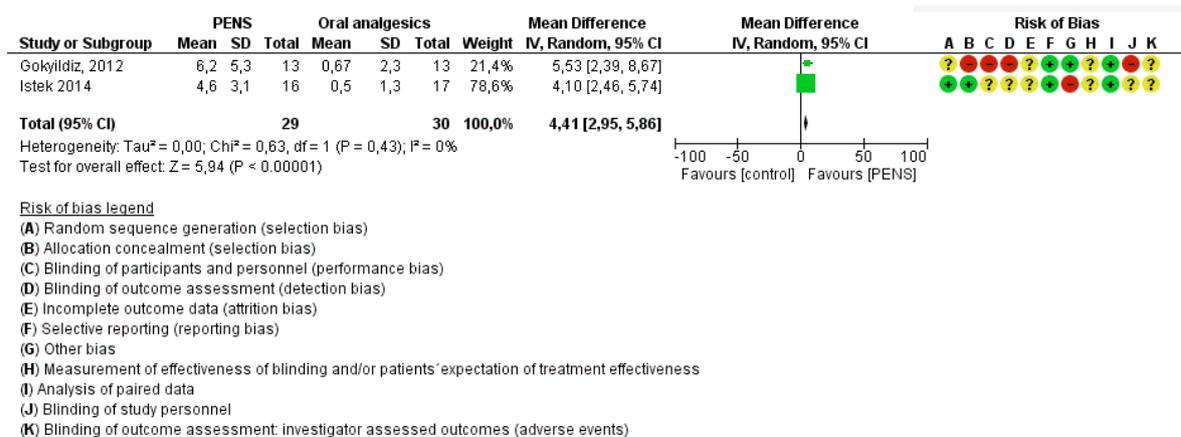
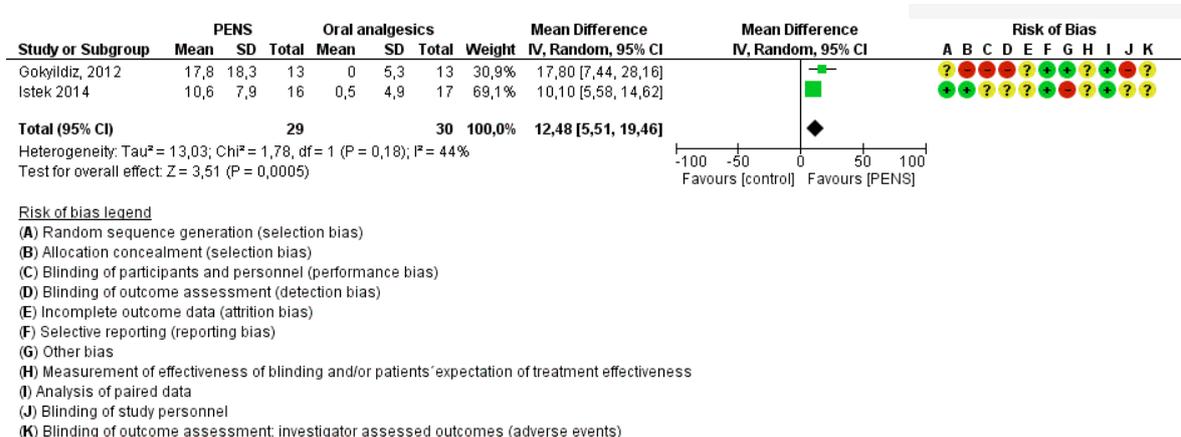


Figura 17. Reducción en el índice de puntuación total al dolor (PRI) medida con el cuestionario McGill



En un seguimiento más prolongado de uno de los ECA⁸⁵, a los seis meses de seguimiento, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupo de estudio en relación a las puntuaciones a los componentes PRI y PPI del cuestionario SF-MPQ ($p = 0.371$ y $p = 0.213$, respectivamente).

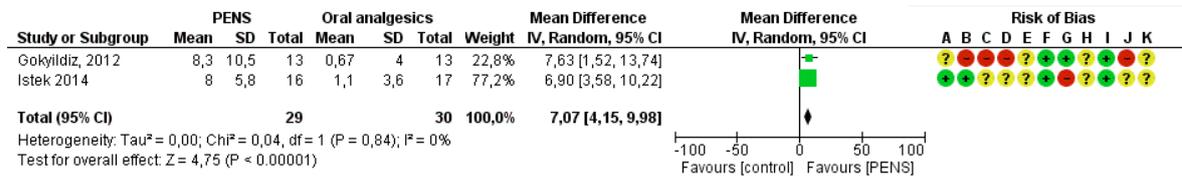
Calidad de vida

Los dos ECA^{90,139} identificados analizaron los cambios en las puntuaciones a la calidad de vida con los cuestionarios McGill y SF-36 a lo largo del seguimiento.

El resultado acumulado de estos estudios a las 12 semanas de seguimiento mostró que el empleo de PENS de nervio tibial mejoró de forma significativa las puntuaciones a los dominios sen-

sorial y afectivo del cuestionario McGill en comparación con el tratamiento habitual (DM 7,07 puntos, IC 4,15-9,98 y 2.55 puntos, IC 1,44-3,66, respectivamente, $p < 0.00001$, calidad de la evidencia muy baja) (Figura 16 y Figura 17)^{90,139}.

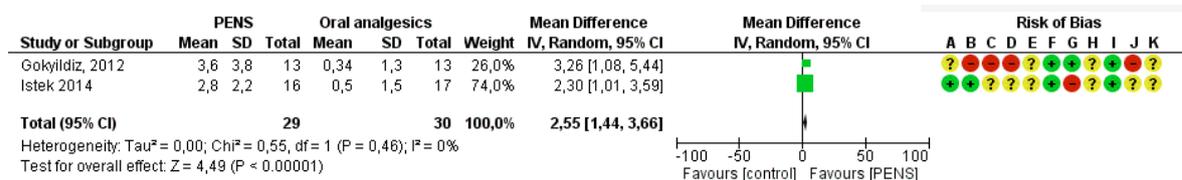
Figura 18. Aumento en la puntuación a la calidad de vida (dominio sensorial del cuestionario McGill)



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias
- (H) Measurement of effectiveness of blinding and/or patients' expectation of treatment effectiveness
- (I) Analysis of paired data
- (J) Blinding of study personnel
- (K) Blinding of outcome assessment: investigator assessed outcomes (adverse events)

Figura 19. Aumento en la puntuación a la calidad de vida (dominio afectivo del cuestionario McGill)

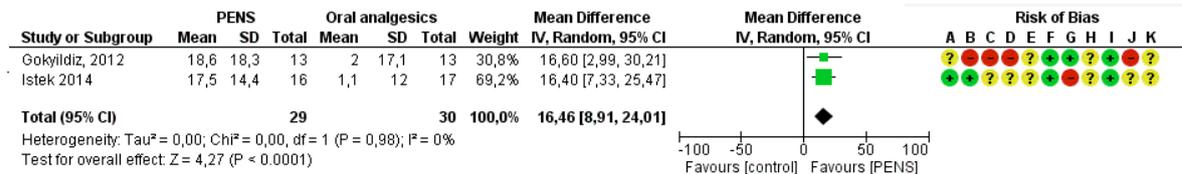


Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias
- (H) Measurement of effectiveness of blinding and/or patients' expectation of treatment effectiveness
- (I) Analysis of paired data
- (J) Blinding of study personnel
- (K) Blinding of outcome assessment: investigator assessed outcomes (adverse events)

Comparando con el tratamiento habitual las puntuaciones registradas a las 12 semanas de seguimiento al cuestionario SF-36, se encontraron diferencias significativas a favor de PENS para el componente mental (DM 16.46 puntos, IC 8.91 a 24.01, $p < 0.0001$) y físico del cuestionario (DM 17.53 puntos, IC 6.04 a 29.02, $p = 0.003$, calidad de la evidencia muy baja) (Figura 18 y Figura 19) pero no en relación a la salud global percibida por las mujeres incluidas en los estudios (DM 9.03 puntos, IC -5.90 a 23.96, $p = 0.24$, calidad de la evidencia muy baja)^{90,139} (Figura 20).

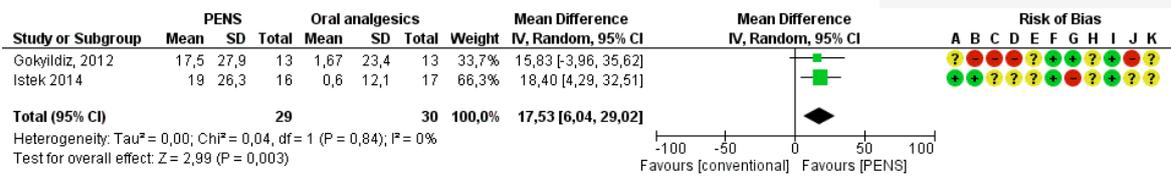
Figura 20. Aumento en la puntuación a la calidad de vida (componente mental del cuestionario SF-36)



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias
- (H) Measurement of effectiveness of blinding and/or patients' expectation of treatment effectiveness
- (I) Analysis of paired data
- (J) Blinding of study personnel
- (K) Blinding of outcome assessment: investigator assessed outcomes (adverse events)

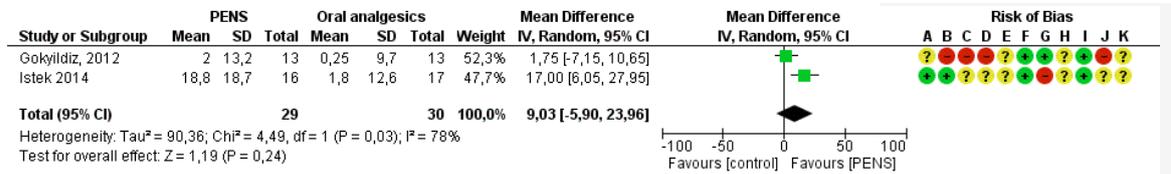
Figura 21. Aumento en la puntuación a la calidad de vida (componente físico del cuestionario SF-36)



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias
- (H) Measurement of effectiveness of blinding and/or patients' expectation of treatment effectiveness
- (I) Analysis of paired data
- (J) Blinding of study personnel
- (K) Blinding of outcome assessment: investigator assessed outcomes (adverse events)

Figura 22. Aumento en la puntuación global a la calidad de vida medida con el cuestionario SF-36



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias
- (H) Measurement of effectiveness of blinding and/or patients' expectation of treatment effectiveness
- (I) Analysis of paired data
- (J) Blinding of study personnel
- (K) Blinding of outcome assessment: investigator assessed outcomes (adverse events)

En un seguimiento más prolongado de uno de los ECA⁸⁵, a los seis meses de seguimiento, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupo de estudio en relación a las puntuaciones a los dominios mental y físico o al estado general medido con el cuestionario SF-36 ($p = 0.367$, $p = 0.210$ y $p = 0.352$, respectivamente).

Seguridad

Durante el seguimiento del ECA desarrollado por Gokyildiz *et al.*¹³⁹ se registró dolor de intensidad ligera durante la tercera sesión (n=2), durante la 8^o, 10^o y 12^o sesión (n=1), y un paciente desarrolló hematomas. No se identificaron otras complicaciones durante las 12 semanas de seguimiento de este estudio. Una de las dos series de casos^{137,138} identificadas por la revisión sistemática de Chen *et al.*¹² refirió la escasez de complicaciones derivadas del uso de este procedimiento (incluyendo la aparición de un dolor temporal en el lugar de inserción)¹³⁷ y la otra serie de casos¹³⁸ no mencionó la aparición de efectos secundarios o complicaciones.

Durante el seguimiento de 6 meses realizado por Istek *et al.*⁸⁵ no se registraron complicaciones mayores asociadas a la estimulación. Dos pacientes refirieron un ligero aumento del dolor en la tercera sesión, y un único caso durante la quinta sesión, la octava, novena y duodécima sesión. Además se registró un caso de equimosis moderada en la octava sesión (Anexo electrónico).

Discusión

Esta revisión sistemática examina la evidencia actual sobre el uso de la neuroestimulación eléctrica periférica en un amplio espectro de indicaciones en pacientes con dolor crónico. Mediante una búsqueda exhaustiva de la literatura identificamos 12 ECA adicionales a los 22 ECA identificados por la revisión sistemática de Chen *et al.*¹². en 2012 y esta evidencia se complementó con los datos de 92 series de casos (26 de ellas identificadas en la búsqueda de actualización). En resumen, los resultados de la evaluación de cada una de las áreas contempladas en esta revisión y presentadas en el mapa de evidencia fueron las siguientes:

ONS para la migraña crónica: La evidencia disponible actual sobre la eficacia de la ONS como tratamiento de pacientes con migraña crónica procede de cinco ECA^{24,25,140-142} analizados en dos revisiones sistemáticas, tres de los cuales fueron financiados por la industria. El tratamiento con ONS se asoció a una reducción media de los días de cefalea de intensidad moderada o grave en 2.82 días (95% IC 1.04 a 4.60, $I^2 = 7\%$, $p = 0.003$) en comparación con el grupo control (3 ECAS, 326 pacientes), aunque a las 4 semanas de seguimiento las diferencias no fueron estadísticamente significativas (baja calidad de la evidencia). En cuanto a la reducción de la intensidad del dolor medida con la escala VAS, ningún ECA encontró diferencias significativas entre ambos grupos de estudio durante el primer mes de tratamiento, si bien a los tres meses de seguimiento un ECA observó diferencias significativas en la reducción del 30% de la intensidad del dolor entre ambos grupos de tratamiento (42% vs 17%, $p < 0.05$). Con respecto a la efectividad a más largo plazo, los resultados procedentes de series de casos mostraron que el 50% de los pacientes tratados con ONS alcanzó una reducción del 50% en la intensidad del dolor medida con otras escalas numéricas en una media de 19 meses. El porcentaje de eventos adversos serios asociados al tratamiento con ONS osciló entre el 1% y el 6% a los tres meses de seguimiento y próximo al 20% al año de seguimiento, de los cuales prácticamente el 50% requirieron la realización cirugía adicional. La migración del electrodo llegó a afectar al 21% de los pacientes y la tasa de infección en el lugar del implante no superó el 30%. Otros eventos adversos asociados al tratamiento con ONS con menor frecuencia fueron: disfunciones del dispositivo, rotura del electrodo, depleción de la batería, cambios subcutáneos locales, erosiones dérmicas, hematomas subcutáneos, rigidez cervical o alergia al material quirúrgico. Uno de los estudios observó un caso de reducción o pérdida de control musculoesquelético.

ONS para la cefalea crónica en racimos: Puesto que el ECA identificado aún no finalizado (*ICON study*)²¹, la evidencia sobre la efectividad de la ONS en pacientes con cefalea crónica en racimos se limita a seis series de casos^{43-47,143} con un total de 131 pacientes. En dos de estas series de casos^{42,43}, el tratamiento con ONS redujo el número de episodios semanales de cefalea (entre 7 y 10 episodios, $p = 0,0002$ y $< 0,05$, respectivamente) y la intensidad media del dolor medida con VAS en 0,83 y 2,8 puntos ($p = 0,0427$ y $< 0,05$, respectivamente) al año de seguimiento. Una de las series de casos³⁸ asoció la ONS con una reducción de la duración del episodio de cefalea en unos 15 minutos con respecto a la duración del episodio en situación basal ($p = 0,0131$) y de la dosis consumida de triptanes (DM 0.62 dosis, $p < 0,05$). En cuanto a la seguridad de esta intervención, los datos registrados durante el seguimiento de hasta un máximo de 36 meses mostraron complicaciones como el recambio de la batería (42%), los cables o los electrodos (28%), la migración del cable o electrodo (entre el 3%-28%), la rotura del electrodo (9%), infección en el lugar del implante (entre el 1% y el 25%), rigidez cervical, sobreestimulación dolorosa y la aparición de parestesias desagradables (entre el 7% y 13%). El porcentaje de pacientes que precisó la retirada del dispositivo a los 6 meses de la intervención no superó el 15% en ninguna de las series.

ONS para la neuralgia occipital: La evidencia disponible sobre la efectividad de la ONS para el tratamiento de pacientes con neuralgia occipital se limita a la síntesis cualitativa de una revisión sistemática de nueve series de casos. A las 12 semanas de seguimiento, la estimulación con ONS resultó en una mejora estadísticamente significativa en la intensidad del dolor (un 67% medido con VAS y el *Present Pain Index (PPI)* y un 64% con el cuestionario *McGill*) ($p \leq 0.001$) y, en un seguimiento más amplio a los 25 meses, se observaron disminuciones en el uso de la medicación analgésica y de opiáceos así como en el número de tratamientos invasivos (datos no proporcionados). En cuanto a la seguridad de la ONS, las complicaciones que se registraron con mayor frecuencia fueron la migración del electrodo (3/34 pacientes) y la infección en el lugar del implante (4/24 pacientes), seguidas de otras complicaciones registradas de forma ocasional (rotura del electrodo, migración del cable, empeoramiento del dolor o alergias).

ONS para la fibromialgia: La evidencia actual sobre la eficacia de la ONS en el tratamiento de pacientes con fibromialgia procede de tres ECA (uno pendiente de publicación y otro publicado como resumen a congreso). Un ECA cruzado no encontró diferencias estadísticamente significativas a las 10 semanas de seguimiento en relación a las puntuaciones al cuestionario PVAQ y mFIS (calidad de la evidencia muy baja), el distrés físico y emocional asociado al dolor medido con el cuestionario PCS o la sintomatología depresiva medida con el cuestionario BDI-II entre el grupo de estimulación con ONS y el grupo placebo. En cuanto a la seguridad de la ONS, el ECA cruzado no registró eventos adversos a excepción de un caso de inflamación local en el lugar de externalización del electrodo.

PNS con implante de trigémino y otros nervios relacionados: Puesto que no se han identificado ensayos controlados sobre la eficacia de esta intervención, la evidencia sobre efectividad y seguridad procede de las 9 series de casos identificadas con diferentes diagnósticos de dolor craneofacial. En cuanto al **implante permanente de rama del trigémino**, una serie de casos⁶⁹ registró una mejoría del dolor de forma inmediata a la colocación del electrodo (supraorbital, infraorbital, temporal o mandibular) en los 35 pacientes incluidos. Además, el 73% de los pacientes (11/15) mejoró el control del dolor con respecto a su situación basal peroperatoria frente al 27% (4/15) que no experimentó mejoría tras 15 meses de seguimiento, de forma que ninguno de los 15 pacientes refirió un empeoramiento en la intensidad del dolor con respecto a su situación preoperatoria. Aunque no se registraron complicaciones serias o infecciones, fueron necesarias 12 revisiones quirúrgicas por disfunción del electrodo (7 casos), por ineffectividad en el control del dolor (3 casos), y por disfunción del cable de extensión o incomodidad con el generador de pulso (1 caso). En un caso se detectó pseudoaneurisma arterial temporal superficial asociado a la colocación del electrodo. Cinco series de casos analizaron los resultados de la estimulación con **implante de PNS del ganglio de Gasser** para tratar la neuralgia/neuropatía del trigémino, el dolor facial y la neuralgia facial atípica. Los efectos adversos que con más frecuencia se observaron en estos estudios fueron la rotura del electrodo (7 casos), la migración del electrodo (6 casos), la pérdida sensorial facial (3 casos), la diplopia transitoria, el absceso cerebral y las infecciones recurrentes (2 casos). Una serie de casos analizó los efectos adversos de 23 implantes de **estimulación de la raíz del nervio trigémino** como tratamiento de pacientes con dolor facial. Aunque no se registraron complicaciones serias, tuvo que interrumpirse el tratamiento con 8 implantes por ineffectividad en el control del dolor entre 1-18 meses después de la implantación. Además un implante se desplazó y 3 tuvieron que ser recolocados. Los efectos de la **estimulación nerviosa supra y/o infraorbitaria** como tratamiento de la neuropatía del trigémino y la neuralgia supraorbital fueron analizados por dos series de casos. La tasa de reintervención quirúrgica fue del 30% y se registraron 2 casos de desbridamiento de la herida y otro caso de incomodidad producida por el electrodo.

PNS con implante de ganglio esfenopalatino: La evidencia disponible sobre la eficacia de esta intervención como tratamiento de pacientes con **cefalea crónica en racimos** se limita a un ECA⁷². A los 15 minutos inmediatos a la estimulación se encontraron diferencias significativas en el

porcentaje de pacientes que refirieron alivio del dolor (67.1% en el grupo de estimulación completa vs 7.4% en el grupo de simulación, $p < 0.0001$) y que alcanzaron la analgesia completa (34.1% vs 1.5%, $p < 0.0001$). Las diferencias en cuanto al alivio del dolor también fueron estadísticamente significativas a los 30, 60 y a los 90 minutos de la estimulación (55.5% vs 8.0%, 60.6% y 60.0% vs 11.5% y 12.9%, respectivamente, $p < 0.0001$) (calidad de la evidencia baja). Se utilizó medicación aguda de rescate en el 31.0% de las crisis en el grupo de estimulación completa en comparación con el 77.4% de crisis tratadas en el grupo de la estimulación simulada ($p < 0.0001$). En cuanto a la seguridad, durante los 12 primeros meses de seguimiento de 32 pacientes, el ECA observó 5 eventos adversos relacionados con el dispositivo o procedimiento, y fue necesario realizar 3 revisiones del neuroestimulador y dos retiradas del dispositivo. Los trastornos sensitivos fueron la complicación más frecuente, afectando al 81% ($n=26$) de los pacientes y se registraron dos casos de infección y dos casos de parálisis de los músculos del pliegue nasolabial. En un seguimiento posterior, a los 18 meses de seguimiento de 99 pacientes con implante, los datos de una de las series de casos⁶⁸ identificadas registraron 258 eventos adversos. En 13 casos fue necesario el ajuste de la colocación del electrodo y en 2 casos la colocación de un segundo neuroestimulador en el lado contralateral de la cara. En 5 casos fue preciso retirar el microestimulador y un 73% de los pacientes sufrió alteraciones sensitivas, dolor o inflamación como secuelas posoperatorias. Otras complicaciones menos frecuentes (2%) fueron el trismus, dificultad de movimiento mandibular, xeroftalmia, asimetría facial, infección o hematomas. En cuanto a los resultados de la estimulación PNS de ganglio esfenopalatino para el tratamiento de la **migraña crónica**, una de las series de casos⁷¹ no observó ningún efecto adverso en la primera hora inmediata a la colocación de 11 implantes. Se ha identificado un ECA en marcha que analizará la eficacia de esta intervención en pacientes con migraña crónica.

PNS con implante de nervio vago: La evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad de la PNS con implante en pacientes con migraña crónica se limita a una serie de casos⁷⁵ que no proporcionó información sobre las complicaciones asociadas a la colocación de 10 implantes durante un seguimiento medio de 17 meses (4-36 meses).

PNS con implante de miembros superiores e inferiores: Actualmente la evidencia sobre la eficacia de esta intervención para el tratamiento del **dolor crónico de hombro hemipléjico** se limita a un ECA⁷² con 25 pacientes. A las 10 y 16 semanas de seguimiento de estos pacientes, la PNS de músculo deltoides mostró una reducción estadísticamente significativa en la intensidad del dolor (medida con BPI-SF-3) en comparación con el tratamiento habitual (DM 2.9, 95% IC 0.8-5.0 y DM 3.1, 95% IC 1.0-5.2, respectivamente, calidad de la evidencia muy baja), aunque no se encontraron diferencias en cuanto a otros desenlaces como la interferencia del dolor con las actividades de la vida diaria, la gravedad del dolor, la calidad de vida o la tasa de éxito global entre ambos grupos de tratamiento (valor de p no proporcionado). En cuanto a la seguridad de esta intervención, el ECA registró complicaciones como la migración del electrodo (7.7%), la retención de fragmentos de electrodos (23.1%) y picor (46.2%) y dolor (15.4%) en el lugar del electrodo, aunque no se registró ningún caso de infección cutánea durante el seguimiento del estudio. Los datos procedentes de una serie de casos adicional⁸² con 10 pacientes, mostraron otras complicaciones como el desarrollo de granulomas en el lugar del electrodo (70%) y la fractura del mismo durante su retirada (50%) al finalizar las 12 semanas de seguimiento. No se registró ningún caso de retención del electrodo o infección.

PNS con implante para neuralgias asociadas a procedimientos quirúrgicos, traumáticos o químicos: La evidencia actual sobre la eficacia y seguridad se limita a un ECA⁸⁶ (94 pacientes) que analizó los resultados de esta intervención en el tratamiento de diferentes neuralgias crónicas asociadas a procedimientos quirúrgicos, traumáticos o químicos. A los 90 días de seguimiento, se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo de pacientes tratado con PNS con implante y analgesia farmacológica en relación al porcentaje de participantes que reconocieron una reducción en la intensidad del dolor (medido con NRS 0-10) (27.2% vs 2.3%, calidad de la evidencia muy baja), la intensidad de la peor crisis de dolor (DM -2.4 ± 2.3 vs -0.3 ± 1.6 , respectiva-

mente, $p < 0.0001$, calidad de la evidencia baja), la puntuación media para la actividad general del paciente (DM -2.3 ± 2.7 vs -0.4 ± 2.0 , $p = 0.001$), la calidad de vida medida con el cuestionario SF-36 (DM 1.4 ± 5.9 vs -0.2 ± 3.4 , $p = 0.037$, calidad de la evidencia muy baja) así como la satisfacción del paciente con la intervención (4.4% vs 44.9%, $p < 0.0001$) en comparación con el grupo control tratado únicamente con analgesia farmacológica. No se encontraron diferencias entre ambos grupos en relación a la necesidad de medicación analgésica adicional. En cuanto a la seguridad, en el periodo de seguimiento del ECA se registró un total de 58.5% de sujetos que sufrieron eventos adversos aunque ninguno de ellos se consideró grave y la retirada del implante fue necesaria en 7 pacientes. Aunque no se proporcionó información específica sobre el tipo de eventos adversos observados, fueron considerados superficiales (erupción dérmica, enrojecimiento o inflamación) y se resolvieron de forma temprana. Una serie de casos⁸⁹ registró durante 6 meses de seguimiento, un caso de fallo del electrodo, un caso de migración del electrodo y cinco casos de infección; además dos pacientes precisaron la retirada definitiva del dispositivo por falta de efectividad. Otras dos series de casos^{87,88} registraron tasas por debajo del 24% de necesidad de retirada del implante a los 2 meses de seguimiento además de un caso de infección a los 6 meses. Tres series de casos⁸³⁻⁸⁵ con un seguimiento más prolongado (entre 31 meses y 16 años) registraron 12 casos de necesidad de retirada del implante por infección, por alivio inadecuado del dolor o por ser innecesario. Además, se observó un caso de necrosis dérmica, 18 casos de migración del electrodo y un electrodo tuvo que ser reemplazado por fractura.

SNS con implante para la estimulación de raíces sacras: La evidencia actual sobre la seguridad de este tipo de estimulación procede de 18 series de casos con diferentes periodos de seguimiento ya que no se ha identificado ningún ECA que analizara resultados sobre eficacia de la SNS en pacientes con dolor pélvico o anal crónico. En pacientes con dolor crónico pélvico, cuatro series de casos^{83-85,96} mostraron tasas en torno al 6% de migración del electrodo y de necesidad de retirada del implante, en torno al 8% de infección y dolor en el lugar del implante y del 12% de complicaciones de la herida quirúrgica, entre otros, durante periodos de seguimiento de estos estudios que oscilaron entre los 12 y los 74 meses. No obstante, en la serie de casos publicada de forma más reciente⁹⁶ no se registraron complicaciones perioperatorias o a largo plazo, ni ningún paciente precisó suspender el tratamiento o retirar el estimulador durante el seguimiento. Por otra parte, datos procedentes de dos series de casos^{95,97} que analizaron la seguridad de la estimulación con SNS con implante en pacientes con dolor crónico anal, registraron dos casos de migración del sistema, un caso de infección en el lugar de colocación del neuroestimulador y dos casos en los que fue precisa la retirada del dispositivo de un total de 15 implantes permanentes y durante periodos de seguimiento de estos estudios que oscilaron entre los 5 años y los 80 meses.

PNFS con implante permanente para el dolor crónico de espalda y el Síndrome de cirugía de espalda fallida: Actualmente la evidencia disponible sobre eficacia y seguridad de esta intervención como tratamiento para el dolor crónico de espalda y cirugía de espalda fallida proceden de una revisión sistemática⁹⁸ de 8 series de casos y un ECA¹⁰⁰ que comparó 4 grupos diferentes de estimulación: mínima, subumbral, de baja frecuencia y estándar. Se encontraron diferencias a favor del grupo de pacientes sometidos a estimulación mínima en cuanto a la reducción general en la intensidad del dolor (porcentaje de reducción: 42.0%, $p < 0.001$, calidad de la evidencia muy baja), el alivio del dolor referido por el paciente (RR 4.35, 95% IC 1.67 a 11.31, $p = 0.003$, calidad de la evidencia muy baja), los componentes afectivo y sensorial del mismo medido con el cuestionario SF-MPQ (DM: 2.2 y 5.4, respectivamente, $p < 0.001$) y los componentes mental y físico del cuestionario SF-36 de calidad de vida (DM: 3.2 y 6.5, $p = 0.002$ y $p < 0.001$, respectivamente) frente al grupo de estimulación estándar. Datos procedentes de dos series de casos^{103,104} mostraron que la estimulación con PNFS se asoció a una reducción de la intensidad del dolor superior al 50% medido con la escala VAS a los 12 meses y con una reducción en las puntuaciones a la intensidad al dolor de 3.5 puntos en el cuestionario VAS a los 7 meses de seguimiento ($p < 0.05$). La reducción en el uso de analgésicos disminuyó o se frenó entre un 54% y un 89% y el 77% de los pacientes incluidos refirieron estar

satisfechos o muy satisfechos con el tratamiento. En cuanto a la seguridad de la PNFS, un 70% de los pacientes incluidos en el ECA⁹⁹ sufrió algún tipo de evento adverso tras la intervención y en el 21% de los casos el tratamiento perdió efectividad o su efecto fue nulo durante las 52 semanas de seguimiento. Las series de casos incluidas en la revisión revelaron una tasa en torno al 18% de pacientes que experimentaron una o más complicaciones relacionadas con el dispositivo. La tasa de migración del electrodo osciló entre el 18% y el 21% de los pacientes incluidos en la revisión y el ECA, respectivamente y la tasa de infección entre el 3.5% y el 6%. Durante del desarrollo del ECA, se registraron además otras complicaciones como dolor posoperatorio, efectos involuntarios de la estimulación, complicaciones de la herida quirúrgica o irritación en el lugar del vendaje.

PNFS con implante permanente para el dolor de cadera posoperatorio: La evidencia actual sobre la efectividad y seguridad de este tipo de estimulación percutánea para el tratamiento del dolor de cadera posoperatorio se limita a una única serie de casos¹⁰³ de 12 pacientes. En este estudio, todos los pacientes sometidos a PNFS notificaron una reducción de la intensidad del dolor superior al 50% medido con la escala VAS a los doce meses de seguimiento en comparación con la situación basal (valor de p no proporcionado). Todos los pacientes disminuyeron o interrumpieron el uso de analgésicos y refirieron otros resultados positivos como la vuelta a la vida social y de ocio o a la práctica de actividades deportivas. En cuanto a la seguridad de esta intervención, ninguno de los pacientes incluidos sufrió complicaciones durante el estudio. Ocho pacientes precisaron la reprogramación de la PNFS y cuatro pacientes necesitaron sesiones de formación adicionales sobre la recarga de sus dispositivos después de la intervención.

PNFS con implante permanente para el dolor de articulación sacroilíaca: Dos series de casos^{105,106} analizaron la efectividad y seguridad de este tipo de estimulación en pacientes con dolor crónico de la articulación sacroilíaca. El 60% de los pacientes tratados con implantes permanentes de PNFS en una de las series de casos¹⁰⁶ refirió un alivio significativo del dolor en una media 24 meses de seguimiento (dos pacientes alcanzaron la analgesia completa) y el 20% no obtuvo alivio del dolor con la intervención. En la otra serie de casos¹⁰⁵, la estimulación con PNFS resultó en una reducción de la intensidad del dolor en 7.3 puntos al cuestionario VAS y de la discapacidad medida con ODI en torno al 36% a los 12 meses de seguimiento con respecto a la situación basal. La necesidad de medicación analgésica se redujo en seis de los diez pacientes incluidos en una de las series de casos¹⁰⁶ durante el seguimiento medio de 24 meses. En relación a la seguridad de esta intervención, durante los 12 meses de seguimiento de una de las series de casos¹⁰⁵ se registró un caso en el que fue necesaria la retirada del implante, otro caso en el que fue necesaria la reimplantación de un electrodo y otro caso en el que la intervención se asoció a la aparición de interferencias con el sueño. En otra serie de casos¹⁰⁶ las complicaciones observadas durante una mediana de seguimiento de 24 meses fueron la rotación del generador de pulso (1 paciente) y la migración del electrodo (1 paciente).

PNFS con implante permanente para el dolor torácico crónico: La evidencia actual en relación a la efectividad y seguridad de este tipo de estimulación de pacientes con dolor torácico crónico se limita a una serie de casos¹⁰⁷ de 20 pacientes. A los 12 meses de seguimiento, los pacientes con dolor de espalda sometidos a PNFS refirieron mejoras significativas en la intensidad del dolor medida con la escala NPRS (DM: 5,5, DE: 3,31, $p = 0.00001$) con respecto a la situación basal. El 65% de los pacientes refirieron estar completamente satisfechos o muy satisfechos con la intervención, aunque dos pacientes se mostraron insatisfechos con la intervención por lo que el implante fue retirado en ambos casos. La necesidad de medicación analgésica se redujo en el 50% de los pacientes, cinco pacientes no sufrieron cambios y un paciente reconoció un aumento en la misma. En cuanto a la seguridad de la intervención, las complicaciones observadas durante los 12 meses de seguimiento fueron la inflamación en el lugar del implante ($n=1$), la migración del electrodo ($n=2$) y la presencia de dolor urente en el lugar del implante ($n=1$). Tres implantes tuvieron que ser retirados antes del seguimiento de 12 meses postratamiento.

PNFS con implante permanente para la fibromialgia: La evidencia actual en relación a la efectividad y seguridad de este tipo de estimulación en la región occipital de pacientes con fibromialgia se limita a un ECA¹⁰⁸ con 49 pacientes. A las seis semanas de seguimiento, no se encontraron diferencias con respecto a la situación basal entre la PNFS con estimulación mínima y supraumbral en relación a la puntuación sobre la calidad de vida global (DM: 4.00, 4.40 y 5.69, respectivamente), el impacto de la fibromialgia medida con el cuestionario FIQ (puntuación media 51.21 vs 42.09, respectivamente, tamaño del efecto 0.59, $p < 0.001$) o la satisfacción de los pacientes con la intervención. Se encontraron mejoras estadísticamente significativas en cuanto a la intensidad del dolor, la cefalea y las artralgias ($p < 0.001$), aunque no se especificaron los datos sobre las diferencias entre los tres grupos de estimulación del estudio. Durante el seguimiento de los pacientes, se registraron 34 eventos adversos en 23 pacientes, de los cuales el 41.2% ($n=14$) no estuvieron relacionados con el dispositivo o el procedimiento y, de los 20 eventos adversos restantes, el 70% ($n=14$) se resolvió sin riesgo o con riesgo mínimo para el paciente. Sólo 6 eventos adversos (30%), cuatro de ellos graves, precisaron cirugía adicional.

PNFS con implante permanente para la lumbalgia crónica: La evidencia disponible sobre la PNFS como tratamiento de la lumbalgia crónica se limita a una serie de casos¹⁰² con 118 pacientes. A los seis meses de seguimiento, el tratamiento con PNFS redujo la puntuación media del cuestionario VAS sobre intensidad del dolor ($p < 0.01$), del cuestionario SF-12 sobre calidad de vida y del cuestionario ODI sobre discapacidad funcional ($p < 0.01$), así como el uso de medicación analgésica con opioides (transdérmicos u orales) en un 43.9% (valor de p no proporcionado), de anticonvulsivantes en un 26.7 % ($p < 0.05$) y de AINES en un 16.2% ($p < 0.05$). En relación a la seguridad, durante los seis meses de seguimiento de los pacientes incluidos, 8 implantes tuvieron que ser retirados a consecuencia de diferentes complicaciones como dermatitis en el lugar del reservorio ($n=1$), infección ($n=2$) o ineficacia del dispositivo ($n=5$).

PENS para distintos tipos de cefalea crónica: La evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de la PENS para pacientes con distintos diagnósticos de cefalea crónica (migraña crónica, cefalea tensional y cefalea postraumática) procede de un ECA cruzado¹¹⁵ y una serie de casos¹¹⁶. El tratamiento con PENS mostró una reducción de la frecuencia de los episodios de cefalea (DM 2-3 episodios semanales, $p < 0.05$), la intensidad media del dolor medida con la escala VAS en (DM 2-3 puntos, $p < 0.05$), la actividad física ($p < 0.05$) y la calidad del sueño (medida con el cuestionario SF-36) frente a la aplicación aislada de agujas. La serie de casos¹¹⁶ también mostró reducciones en las puntuaciones medias a la escala VAS desde la segunda sesión de PENS (PM basal: 8.4 ± 0.51 , PM a los 6 días: 4.9 ± 1.6 , $p < 0.001$) además de conseguir la supresión completa de los episodios de cefaleas en 5 de los 12 pacientes con cefalea incluidos en el estudio, aunque el seguimiento se limitó a los 10 días posteriores a la intervención. Ninguno de los estudios identificados proporcionó datos sobre la seguridad del empleo de PENS en pacientes con diferentes tipos de migraña.

PENS para el dolor crónico neuropático de origen mixto: Actualmente la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de este tipo de neuroestimulación en pacientes con neuralgia crónica de origen mixto proviene de tres ECA¹¹⁷⁻¹¹⁹ y una serie de casos¹²⁰. A las tres semanas de seguimiento, el empleo de PENS mostró una mayor reducción de la intensidad del dolor y actividad física (medidas con la escala VAS 0-10) y de los componentes físico y mental del cuestionario SF-36 sobre calidad de vida en comparación con la simulación ($p < 0.01$) tanto en pacientes con ciática ($p < 0.01$, $p < 0.01$ y $p < 0.05$, respectivamente) como con dolor neuropático diabético de extremidades inferiores ($p < 0.01$, $p < 0.05$ y $p < 0.05$, respectivamente)^{117,118}. También se observaron diferencias a favor del grupo de pacientes con ciática y neuropatía diabética tratados con PENS en cuanto a la reducción en el uso diario de medicación analgésica (50% vs 8% y 49% vs 14%, respectivamente, valor de p no proporcionado) y en cuanto a la mejora de la calidad del sueño de ambas poblaciones a las tres semanas de tratamiento ($p < 0.01$ y $p < 0.05$, respectivamente)^{117,118}. El 73% de los pacientes con ciática incluidos puntuaron PENS como la modalidad de tratamiento más deseable frente

a TENS (21%) y la simulación (6%)¹¹⁷. En cuanto a la seguridad de PENS en estas poblaciones de pacientes, dos ECA^{118,119} no registraron ningún efecto adverso durante el seguimiento y otro ECA¹¹⁷ no mencionó de forma explícita la aparición de efectos adversos. Datos procedentes de una serie de casos¹²⁰ con pacientes con diferentes tipos de neuralgias crónicas, registró los siguientes eventos adversos durante los 6 meses que duró el seguimiento fueron disestesia contralateral y hematoma en el lugar de la punción (1%).

PENS para el dolor crónico por daño nervioso: La evidencia actual sobre la efectividad y seguridad del empleo de PENS en pacientes con dolor neuropático crónico por daño nervioso es muy limitada. La búsqueda de actualización identificó una serie de casos¹²¹ con 17 pacientes. A las 8 semanas de seguimiento de los pacientes tratados con este tipo de estimulación, se encontraron diferencias en las puntuaciones a la escala NRS sobre intensidad del dolor (medido semanalmente) y al cuestionario SF-36 sobre calidad de vida con respecto al inicio del estudio (DM 1.1 puntos, $p < 0.02$ y DM 10.0 puntos, $p < 0.03$, respectivamente), aunque esta diferencia no se mantuvo a las 30 semanas de seguimiento. No se observaron diferencias significativas en cuanto a la intensidad del dolor medido con *el cuestionario* NPSI ni en ningún otro de sus dominios durante el seguimiento del estudio. En un seguimiento más amplio, a las 18 y 30 semanas, la puntuación media al subdominio sobre depresión y ansiedad (DM: 0.8 y 4.2, respectivamente, $p < 0.03$) del cuestionario HADS sobre sintomatología depresiva en estos pacientes mejoró con respecto al inicio del estudio, aunque estas diferencias no se observaron cuando se consideró la puntuación total al cuestionario. También se observó una reducción del $\geq 30\%$ después de cada sesión en al menos una de las áreas dolorosas medidas con la escala NRS en 124 sesiones con PENS (64.6%). En cuanto a los datos sobre seguridad de PENS, en la serie de casos se registró un 4% de efectos adversos en 8 sesiones. Estos efectos secundarios consistieron en cefalea ligera, cansancio, intensificación del espasmo durante la sesión, cefalea secundaria a corrientes adicionales y empeoramiento del dolor (no se especificó el número de casos para cada efecto adverso). Además, en el 2% de los pacientes el dolor empeoró y el efecto adverso que se registró con mayor frecuencia fue la cefalea en las dos primeras sesiones.

PENS para otros tipos de dolor crónico: La evidencia actual sobre la eficacia y seguridad de PENS procede de 12 ECAS¹²²⁻¹³³ y dos series de casos^{134,135} que investigaron el uso de PENS para varios dolores crónicos que generalmente no son considerados neuropáticos. En **pacientes con dolor cervical crónico**, un ECA¹²⁵ mostró que la estimulación con PENS local resultó ser más efectiva en comparación con la estimulación de PENS remota y el uso único de agujas durante las 24 horas posteriores a la última sesión de estimulación en términos de mejora en la intensidad del dolor (medido con VAS), nivel de actividad y calidad del sueño ($p < 0.05$). En pacientes con **lumbalgia crónica**, un ECA¹²⁴ mostró que el uso de PENS alivió de forma significativamente mayor las puntuaciones a la escala VAS (DM: 2.9 puntos) y al cuestionario SF-36 sobre calidad de vida así como el porcentaje de pacientes que mejoraron su actividad física (51%) durante el transcurso del estudio en comparación con la simulación y el ejercicio ($p < 0.02$), aunque otro ECA¹³² no encontró diferencias significativas entre la estimulación con PENS y el uso de agujas en cuanto a mejoras en la actividad física y calidad de vida de los pacientes estudiados. Un ECA¹²⁴ mostró que la reducción en el uso de analgésicos orales no opioides fue significativamente mayor con el uso de PENS en comparación con la simulación y el ejercicio ($p < 0.03$). En otro ECA la estimulación con PENS fue la modalidad de tratamiento preferido en el 91% de los pacientes incluidos comparado con el grupo de simulación y ejercicio físico. En cuanto a la seguridad de este tipo de estimulación en pacientes con lumbalgia crónica, ninguno de los ECA identificados registró efectos secundarios. De los 39 pacientes que incluyó la serie de casos identificada¹³⁴, 8 pacientes se perdieron, un paciente fue excluido debido a que el dolor en la pierna era superior a la lumbalgia y tres pacientes se excluyeron porque su lumbalgia empeoró o porque sintieron inflamación que atribuyeron a la colocación de los electrodos. En mujeres con **dolor pélvico crónico**, los resultados acumulados de dos ECA^{90,139} mos-

traron a las doce semanas de seguimiento que, en comparación con el tratamiento farmacológico habitual, el empleo de PENS de nervio tibial mejoró la intensidad del dolor presente medida con la escala VAS (PPI) (DM 4.41 puntos, IC 2.95 a 5.86, $p < 0.00001$, calidad de la evidencia baja), el índice de puntuación total al dolor (PRI) (DM 12.48 puntos, IC 5.51 a 19.46, $p = 0.0005$, calidad de la evidencia muy baja), las puntuaciones a los dominios sensorial y afectivo del cuestionario McGill (DM 7,07 puntos, IC 4,15-9,98 y 2.55 puntos, IC 1,44-3,66, respectivamente, $p < 0.00001$, calidad de la evidencia muy baja) y los componentes mental (DM 16.46 puntos, IC 8.91 a 24.01, $p < 0.0001$, calidad de la evidencia muy baja) y físico del cuestionario SF-36 (DM 17.53 puntos, IC 6.04 a 29.02, $p = 0.003$, calidad de la evidencia muy baja), si bien no se encontraron diferencias en relación a la salud global percibida por las mujeres incluidas en los estudios (DM 9.03 puntos, IC -5.90 a 23.96, $p = 0.24$)^{90,139} ni en un seguimiento más prolongado de uno de los ECA⁸⁵, a los seis meses de seguimiento, para ninguno de estos desenlaces. En cuanto a la seguridad de PENS en este perfil de pacientes, durante el seguimiento a 12 semanas y 6 meses de los ECA¹³⁹ no se registraron complicaciones importantes más allá de casos aislados de ligero aumento de dolor durante las sesiones de estimulación y dos casos de hematomas. **En pacientes con dolor por coxoartrosis** en lista de espera para reemplazo articular, un ECA¹²⁷ encontró un efecto placebo significativo en el grupo de simulación pero no encontró diferencias significativas entre el grupo sometido a PENS y el de simulación.

A pesar de que en una mayoría considerable de ECA, los pacientes tratados con neuroestimulación experimentaron una reducción significativa mayor tanto en la intensidad del dolor como en otros desenlaces en comparación con los pacientes tratados con simulación, estos resultados deberían interpretarse con cautela por diferentes razones. Por una parte, muchos de los ECA incluidos se desarrollaron en un único centro (especializado) y aunque la mayoría de ellos intentaron realizar el cegamiento de los pacientes o de los investigadores, la efectividad del cegamiento, resultó ser cuestionable en muchos casos, en especial para los pacientes. Por otra parte, no hay que olvidar que la principal variable de resultado analizada, la intensidad del dolor, es un desenlace de naturaleza altamente subjetiva y la presencia o ausencia de parestesias secundaria a la neuroestimulación podría haber reducido de forma considerable la efectividad del cegamiento. Asimismo, si bien los estudios incluidos utilizaron diferentes cuestionarios para medir la intensidad del dolor y diferentes puntos de corte de porcentaje de reducción del dolor a la hora de considerarlos como clínicamente relevantes, la mayoría establecieron un descenso del 30% del valor medio inicial, tal y como apunta *The Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials (IMMPACT)*¹⁴⁴. Otro aspecto a tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados es la gran heterogeneidad detectada entre estudios en relación al empleo de diferentes tipos de dispositivos, por ejemplo, en la localización del implante, en la frecuencia y tipo de estimulación, en el uso de baterías agotables o recargables, o en el procedimiento en sí. Además, en el caso concreto del análisis de la seguridad, los resultados registrados sobre el número de efectos adversos registrados asociados a la neuroestimulación fueron muy diferentes entre estudios. Esto podría ser debido, en parte, al pequeño tamaño muestral de los estudios incluidos, a las diferencias en la definición (o ausencia de definición) de eventos adversos “serios” y/o al hecho de que los pacientes con pobres resultados de eficacia en la fase de prueba no fueran incluidos en el análisis de las complicaciones. A la hora de interpretar estos resultados habría que considerar aspectos importantes como la escasez de evidencia identificada para el uso de neuroestimulación periférica en pacientes con determinados trastornos, la localización en la que se desarrollaron los estudios incluidos y el número de centros con experiencia en estas técnicas disponibles y la inclusión de dispositivos diseñados originalmente para otros fines (estimulación de médula espinal o el uso de agujas de acupuntura) con las consiguientes diferencias en durabilidad y uso del dispositivo.

Además, esta revisión sistemática tiene algunas limitaciones. En primer lugar, aunque la búsqueda realizada de forma exhaustiva intentó recuperar también datos no publicados, no se identificó ninguna literatura gris por lo que todos los resultados están basados en estudios publicados. Por otra

parte, la duración del tratamiento con neuroestimulación de los estudios incluidos con frecuencia fue corto (en ocasiones limitado a una única sesión) y con cortos periodos de seguimiento. Muchos de los ECA incluidos recibieron financiación por parte de la industria y adoptaron un diseño cruzado, a pesar de no ser el diseño más deseable si se tiene en cuenta el efecto acumulativo observado en las múltiples sesiones de estimulación sin periodos de lavado lo suficientemente prolongados (efecto *carry-over*) además de las dificultades inherentes de la realización de un cegamiento efectivo de los pacientes en este tipo de diseños¹⁴⁵. Dado el amplio espectro de esta revisión y el elevado número de referencias obtenidas en la búsqueda de la literatura, no podemos obviar la posibilidad de que un pequeño número de estudios relevantes puedan haberse perdido. Por último, el empleo de diferentes desenlaces en los estudios incluidos dificultó la realización de la síntesis cuantitativa de la evidencia.

Entre las fortalezas de esta revisión cabe destacar la realización de la búsqueda exhaustiva en las bases de datos electrónicas, así como la amplia cobertura de las técnicas de estimulación y de los trastornos crónicos dolorosos que se han incluido en este estudio. Otras fortalezas son el desarrollo de un mapa de evidencia que puede resultar de utilidad a la hora de esquematizar y resumir la evidencia disponible en este campo y el uso de términos consistentes.

Algunas áreas de incertidumbre por explorar hacen alusión al estudio de hasta qué punto los efectos observados del tratamiento son debidos al efecto placebo y/o a las diferencias en la efectividad del tratamiento esperada, el criterio óptimo para predecir y seleccionar a los pacientes que podrían beneficiarse de la neuroestimulación periférica, la necesidad de evidencia que estudie la efectividad y seguridad a largo plazo de las diferentes técnicas de neuroestimulación y al análisis de aspectos concretos tanto de la técnica (uso de electrodos cilíndricos o en pala, utilidad de la prueba de estimulación o del bloqueo nervioso, la localización óptima del implante) como de la población a tratar (por ejemplo, pacientes con sobreabuso de medicación).

Conclusión

La evidencia actual sobre la efectividad y seguridad de la neuroestimulación eléctrica periférica como tratamiento de diferentes tipos de dolor crónico es limitada y con frecuencia queda inconclusa debido a deficiencias en los métodos utilizados por los estudios, la financiación por parte de la industria, la selección de los pacientes, la falta de cegamiento y la ausencia de estudios con evaluación de resultados a largo plazo. Los resultados a corto plazo indican que el efecto de la neuroestimulación es en general modesto en determinados perfiles de pacientes aunque podrían tener importancia clínica dado el carácter refractario de la patología a tratar. El tratamiento con ONS, en comparación con la simulación, parece reducir el número de días de cefalea moderada o grave a corto plazo en pacientes con migraña crónica. La PNS de ganglio esfenopalatino podría producir un mayor alivio del dolor y analgesia a los 15, a los 30, 60 y a los 90 minutos de la estimulación en pacientes con cefalea en racimos frente a la simulación. En pacientes con neuralgias asociadas a procedimientos quirúrgicos, traumáticos o químicos, el tratamiento con PNS y analgesia farmacológica parece aumentar, a los 90 días de seguimiento, el porcentaje de participantes con alivio de la intensidad del dolor, la intensidad de la peor crisis de dolor, la actividad general del paciente, la calidad de vida y la satisfacción del paciente con la intervención en comparación con pacientes tratados únicamente con analgesia farmacológica. En pacientes con dolor crónico de espalda, la PNS con estimulación mínima podría reducir la intensidad del dolor, así como aumentar el número de pacientes con alivio del dolor frente a la estimulación estándar. El empleo de PENS de nervio tibial parece mejorar la intensidad del dolor y de ciertos dominios de la calidad de vida de mujeres con dolor pélvico crónico a las doce semanas de seguimiento en comparación con el tratamiento farmacológico habitual. No disponemos de evidencia suficiente para extraer conclusiones firmes sobre la efectividad de la PNFS para diferentes tipos de dolor crónico y sobre la seguridad de la neuroestimulación a largo plazo.

Son necesarios nuevos ECA con un mayor seguimiento de los pacientes y bien diseñados que validen y optimicen la efectividad y seguridad de la neuroestimulación como tratamiento del dolor crónico y en comparación con otros tratamientos disponibles además de placebo. Por tanto, el empleo de estas técnicas debería valorarse de forma individual según las preferencias del paciente, su disponibilidad, la respuesta al tratamiento y los resultados de la evidencia procedentes de series de ECA o registros prospectivos de pacientes con dolor crónico.

Bibliografía

1. Elliott AM, Smith BH, Penny KI, Smith WC, Chambers WA. The epidemiology of chronic pain in the community. *Lancet* (London, England). 1999;354(9186):1248–52.
2. Gureje O, Von Korff M, Simon GE, Gater R. Persistent pain and well-being: a World Health Organization Study in Primary Care. *JAMA*. 1998 Jul 8;280(2):147–51.
3. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. *Pain Suppl*. 1986;3:S1-226.
4. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, *et al*. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*. 1990 Feb ;33(2):160–72.
5. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV). [Internet]. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1994. [citado 12 jul 2017]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/definition-and-pathogenesis-of-chronic-pain/abstract/18>
6. Adler RH. The term“ chronic” with respect to pain should be dropped. *Clin J Pain*. 2000 Dec;16(4):365.
7. Brookoff D. Chronic pain: 1. A new disease? *Hosp Pract* (1995). 2000 Jul 15;35(7):45–52, 59.
8. Vo P, Marx S, Penles L. Health-Related Quality of Life (HRQoL) Among Patients Experiencing Acute and Chronic Moderate-to-Moderately-Severe Pain: Results From The Survey of 606 Patients in the United Sates. Paper presented at: American Pain Society Meeting. Tampa, FL; May 8-10, 2008.
9. Treede R-D, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, *et al*. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*. 2015;156(6):1.
10. World Health Organization. Cancer pain relief. World Health Organization; Geneva, 1990.
11. Wall PD, Sweet WH. Temporary abolition of pain in man. *Science*. 1967 Jan 6;155(3758):108–9.
12. Yen-Fu Chen; George Bramley;Gemma Unwin; Janine Dretzke; David Moore; Dalvina Hanu-Cernat. Percutaneous electrical nerv nerve e stimulation for refr refractory actory neuropathic pain. 2013;1–6.
13. Levy RM. Differentiating the leaves from the branches in the tree of neuromodulation: The state of peripheral nerve field stimulation. *Neuromodulation*. 2011;14(3):201–5.
14. Callahan P, Liu P, Purcell R, Parker AG, Hetrick SE. Evidence map of prevention and treatment interventions for depression in young people. *Depress Res Treat*. 2012;2012:14–6.
15. Liu P, Parker AG, Hetrick SE, Callahan P, de Silva S, Purcell R. An evidence map of interventions across premorbid, ultra-high risk and first episode phases of psychosis. *Schizophr Res*. 2010;123(1):37-44.
16. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, *et al*. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.

17. Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, *et al.* The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2011 Oct 18;343:d5928.
18. Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, *et al.* GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011 Apr;64(4):383–94.
19. Follmann D, Elliott P, Suh I, Cutler J. Variance imputation for overviews of clinical trials with continuous response. *J Clin Epidemiol*. 1992 Jul;45(7):769-73.
20. Newcombe RG. Two-sided confidence intervals for the single proportion: comparison of seven methods. *Stat Med*. 1998 Apr 30;17(8):857-72.
21. Wilbrink LA, Teernstra OPM, Haan J, van Zwet EW, Evers SMAA, Spincemaille GH, *et al.* Occipital nerve stimulation in medically intractable, chronic cluster headache. The ICON study: rationale and protocol of a randomised trial. *Cephalalgia*. 2013;33(15):1238–47.
22. Eldabe S, Kern M, Peul W, Taylor R, Green C, Winterfeldt K, *et al.* Subqstim: A prospective, randomized, controlled study of subcutaneous nerve stimulation for back pain due to FBSS. *Neuromodulation*. 2013;16(5):e123.
23. Olesen J. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2013 Jul 14;33(9):629–808.
24. Silberstein S, Dodick D, Saper J, Huh B, Reed K NS *et al.* The safety and efficacy of occipital nerve stimulation for the management of chronic migraine [abstract]. *Cephalalgia*. 2011;31(1 Suppl):117. 25. Lipton RB, Goadsby PJ, Cady RK, Aurora SK, Grosberg BM FF *et al.* PRISM study: occipital nerve stimulation for treatment-refractory migraine. *Cephalalgia*. 2009;29(1_suppl):1-166.P047.
26. Silberstein S, Dodick D, Saper J, Huh B, Reed K NS *et al.* The safety and efficacy of occipital nerve stimulation for the management of chronic migraine [abstract]. *Cephalalgia*. 2011;31(1 Suppl):117.
27. Saper JR, Dodick DW, Silberstein SD, McCarville S, Sun M, Goadsby PJ. Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. *Cephalalgia*. 2012;31(3):271–85.
28. Centre Hospitalier Universitaire de Nice. Efficacy evaluation of great occipital nerve electrical stimulation on rebound headache. En: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [consultado 2012 July 2]; URL:<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01184222>. NCT01184222.
29. Boston Scientific Corporation. Study of occipital nerve stimulation for drug refractory migraine (PRISM UK). En: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [consultado 2012 July 2]; URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00747812>. / NCT00747812.
30. Ospedale Sacro Cuore - Don Calabria. An Italian randomized open-label study of occipital nerve stimulation in the treatment of chronic migraine headache. En: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [consultado 2012 July 2]; URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00407992>. NCT00407992.
31. Yang Y, Song M, Fan Y, Ma K. Occipital Nerve Stimulation for Migraine: A Systematic Review. *Pain Pract*. 2016;16(4):509–17.
32. Chen Y-F, Bramley G, Unwin G, Hanu-Cernat D, Dretzke J, Moore D, *et al.* Occipital nerve stimulation for chronic migraine—a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(3):e0116786.

33. Mekhail NA, Estemalik E, Azer G, Davis K, Tepper SJ. Safety and Efficacy of Occipital Nerves Stimulation for the Treatment of Chronic Migraines: randomized, Double-blind, Controlled Single-center Experience. *Pain Pract.* 2017 Jun;17(5):669-677.
34. Dodick DW, Silberstein SD, Reed KL, Deer TR, Slavin K V, Huh B, *et al.* Safety and efficacy of peripheral nerve stimulation of the occipital nerves for the management of chronic migraine: long-term results from a randomized, multicenter, double-blinded, controlled study. *Cephalalgia.* 2015;35(4):344–58.
35. Sweet JA, Mitchell LS, Narouze S, Sharan AD, Falowski SM, Schwalb JM, *et al.* Occipital Nerve Stimulation for the Treatment of Patients With Medically Refractory Occipital Neuralgia: Congress of Neurological Surgeons Systematic Review and Evidence-Based Guideline. *Neurosurgery.* 2015;77(3):332–41.
36. National Institute for Health and Care Excellence. Percutaneous electrical nerve stimulation for refractory neuropathic pain London: NICE; 2013.
37. Saper JR, Dodick DW, Silberstein SD, McCarville S, Sun M, Goadsby PJ. Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. *Cephalalgia.* 2012;31(3):271-85.
38. Slotty PJ, Bara G, Kowatz L, Gendolla A, Wille C, Schu S, *et al.* Occipital nerve stimulation for chronic migraine: a randomized trial on subthreshold stimulation. *Cephalalgia.* 2015;35(1):73–8.
39. Serra G, Marchioretto F. Occipital nerve stimulation for chronic migraine: a randomized trial. *Pain Physician.* 2012;15(3):245–53.
40. Miller S, Watkins L, Matharu M. Long-term outcomes of occipital nerve stimulation for chronic migraine: a cohort of 53 patients. *J Headache Pain.* 2016;17(1):68.
41. Sharan A, Huh B, Narouze S, Trentman T, Mogilner A, Vaisman J, *et al.* Analysis of adverse events in the management of chronic migraine by peripheral nerve stimulation. *Neuromodulation.* 2015;18(4):305-12.
42. Oliver Mueller, MD, Vincent Hagel, MD, Karsten Wrede, MD, Marc Schlamann, MD, Hans-Peter Hohn, PhD, Ulrich Sure, MD, and Charly Gaul M, From: Stimulation of the Greater Occipital Nerve: Anatomical Considerations and Clinical Implications. *Pain Physician.* 2013;16(1):181–9.
43. Fontaine D, Blond S, Lucas C, Regis J, Donnet A, Derrey S, *et al.* Occipital nerve stimulation improves the quality of life in medically-intractable chronic cluster headache: Results of an observational prospective study. *Cephalalgia [Internet].* 2017 Oct 3;37(12):1173–9. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0333102416673206>
44. Fontaine D, Christophe Sol J, Raoul S, Fabre N, Geraud G, Magne C, *et al.* Treatment of refractory chronic cluster headache by chronic occipital nerve stimulation. *Cephalalgia.* 2011;31(10):1101-5.
45. Burns B GP. Occipital nerve stimulation for cluster headache and hemicrania continua. *Pain Pract.* 2009;19(3):52.
46. Mueller OM, Gaul C, Katsarava Z, Diener HC, Sure U, Gasser T. Occipital nerve stimulation for the treatment of chronic cluster headache - lessons learned from 18 months experience. *Cent Eur Neurosurg.* 2011;72(2):84–9.
47. Magis D, Gerardy P-Y, Remacle J-M, Schoenen J. Sustained effectiveness of occipital nerve stimulation in drug-resistant chronic cluster headache. *Headache.* 2011;51(8):1191–201.
48. Oh MY, Ortega J, Bellotte JB, Whiting DM, Aló K. Peripheral Nerve Stimulation for the Treatment of Occipital Neuralgia and Transformed Migraine Using a C1-2-3 Subcutaneous Paddle Style Electrode: A Technical Report. *Neuromodulation Technol Neural Interface.* 2004 Apr;7(2):103–12.

49. Weiner RL, Reed KL. Peripheral Neurostimulation for Control of Intractable Occipital Neuralgia. *Neuromodulation*. 1999 Jul;2(3):217-21.
50. Slavin K V, Nersesyan H, Wess C. Peripheral neurostimulation for treatment of intractable occipital neuralgia. *Neurosurgery*. 2006 Jan;58(1):112-9-9.
51. Vadivelu S, Bolognese P, Milhorat TH, Mogilner AY. Occipital nerve stimulation for refractory headache in the Chiari malformation population. *Neurosurgery*. 2012;70(6):1430-7.
52. Paemeleire K, Van Buyten JP, Van Buynder M, Alicino D, Van Maele G, Smet I, *et al*. Phenotype of patients responsive to occipital nerve stimulation for refractory head pain. *Cephalalgia*. 2010 Jun;30(6):662-73.
53. Falowski S, Wang D, Sabesan A, Sharan A. Occipital nerve stimulator systems: review of complications and surgical techniques. *Neuromodulation Technol Neural Interface*. 2010 Apr;13(2):121-5.
54. Franzini A, Messina G, Leone M, Broggi G. Occipital nerve stimulation (ONS). Surgical technique and prevention of late electrode migration. *Acta Neurochir (Wien)*. 2009 Jul 9;151(7):861-5.
55. Schwedt T, Dodick D, Hentz J, Trentman T, Zimmerman R. Occipital Nerve Stimulation for Chronic Headache—Long-Term Safety and Efficacy. *Cephalalgia*. 2007 Feb;27(2):153-7.
56. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, *et al*. The american college of rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 1990 Feb;33(2):160-72.
57. Plazier M, Dekelver I, Vanneste S, Stassijns G, Menovsky T, Thimineur M, *et al*. Occipital nerve stimulation in fibromyalgia: a double-blind placebo-controlled pilot study with a six-month follow-up. *Neuromodulation*. 2014;17(3):254-6.
58. Plazier M, Ost J, Strassijns G, De Ridder D. A randomized controlled feasibility trial to examine peripheral nerve stimulation in the management of fibromyalgia. In: *International Neuromodulation Society 10th World Congress Proceedings*; 2011 May 21-26; London: INS; 2011. P.328.
59. University Hospital, Antwerp. Occipital nerve stimulation in fibromyalgia. En: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [consultado 2012 July 2]: URL:<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00917176>. NCT00917176
60. Thimineur M DRD. C2 area neurostimulation: a surgical treatment for fibromyalgia. *Pain Med*. 2007;8(8):639-46.
61. Lazorthes Y, Armengaud JP, Da Motta M. Chronic Stimulation of the Gasserian Ganglion for Treatment of Atypical Facial Neuralgia. *Pacing Clin Electrophysiol*. 1987 Jan;10(1):257-65.
62. Amin S, Buvanendran A, Park KS, Kroin JS, Moric M. Peripheral nerve stimulator for the treatment of supraorbital neuralgia: A retrospective case series. *Cephalalgia*. 2008 Apr;28(4):355-9.
63. Johnson MD, Burchiel KJ. Peripheral stimulation for treatment of trigeminal postherpetic neuralgia and trigeminal posttraumatic neuropathic pain: A pilot study. *Neurosurgery*. 2004 Jul;55(1):135-41.
64. Young RF. Electrical stimulation of the trigeminal nerve root for the treatment of chronic facial pain. *J Neurosurg*. 1995 Jul;83(1):72-8.
65. Taub E, Munz M, Tasker RR. Chronic electrical stimulation of the gasserian ganglion for the relief of pain in a series of 34 patients. *J Neurosurg*. 1997 Feb;86(2):197-202.
66. Waidhauser E, Steude U. Evaluation of patients with atypical trigeminal neuralgia for permanent electrode implant by test stimulation of the ganglion gasseri. *Stereotact Funct Neurosurg*. 1994;62(1-4):304-8.

67. Machado A, Ogrin M, Rosenow JM, Henderson JM. A 12-month prospective study of gasserian ganglion stimulation for trigeminal neuropathic pain. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2007 May 25;85(5):216–24.
68. Meyerson BA, Hakanson S. Suppression of pain in trigeminal neuropathy by electric stimulation of the gasserian ganglion. *Neurosurgery.* 1986 Jan;18(1):59–66.
69. Ellis JA, Mejia Munne JC, Winfree CJ. Trigeminal branch stimulation for the treatment of intractable craniofacial pain. *J Neurosurg.* 2015;123(1):283–8.
70. Autonomic Technologies, Inc.. Pathway M-1: Sphenopalatine Ganglion Stimulation for the Treatment of Chronic or High Frequency, High Disability Migraine Headache. En: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [consultado 2012 May 20]; URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01540799>. NCT01540799.
71. Tepper SJ, Rezai A, Narouze S, Steiner C, Mohajer P, Ansarinia M. Acute Treatment of Intractable Migraine With Sphenopalatine Ganglion Electrical Stimulation. *Headache J Head Face Pain* [Internet]. 2009 Jul;49(7):983–9.
72. Schoenen J, Jensen RH, Lanteri-Minet M, Lainez MJA, Gaul C, Goodman AM, *et al.* Stimulation of the sphenopalatine ganglion (SPG) for cluster headache treatment. Pathway CH-1: a randomized, sham-controlled study. *Cephalalgia.* 2013;33(10):816-30.
73. Assaf AT, Hillerup S, Rostgaard J, Puche M, Blessmann M, Kohlmeier C, *et al.* Technical and surgical aspects of the sphenopalatine ganglion (SPG) microstimulator insertion procedure. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2016;45(2):245–54.
74. Barloese MCJ, Jurgens TP, May A, Lainez JM, Schoenen J, Gaul C, *et al.* Cluster headache attack remission with sphenopalatine ganglion stimulation: experiences in chronic cluster headache patients through 24 months. *J Headache Pain.* 2016;17(1):67.
75. Lenaerts ME, Oommen KJ, Couch JR, Skaggs V. Can vagus nerve stimulation help migraine? *Cephalalgia.* 2008 Apr;28(4):392–5.
76. Schon LC, Lam PW, Easley ME, Anderson CD, Lumsden DB, Shanker J, *et al.* Complex salvage procedures for severe lower extremity nerve pain. *Clin Orthop Relat Res.* 2001 Oct;(391):171–80.
77. Novak CB, Mackinnon SE. Outcome following implantation of a peripheral nerve stimulator in patients with chronic nerve pain. *Plast Reconstr Surg.* 2000 May;105(6):1967–72.
78. Nashold BS, Goldner JL, Mullen JB, Bright DS. Long-term pain control by direct peripheral-nerve stimulation. *J Bone Joint Surg Am.* 1982 Jan;64(1):1–10.
79. Ishizuka K, Oaklander AL, Chiocca EA. A retrospective analysis of reasons for reoperation following initially successful peripheral nerve stimulation. *J Neurosurg.* 2007 Mar;106(3):388–90.
80. Hassenbusch SJ, Stanton-Hicks M, Schoppa D, Walsh JG, Covington EC. Long-term results of peripheral nerve stimulation for reflex sympathetic dystrophy. *J Neurosurg.* 1996 Mar;84(3):415–23.
81. Wilson RD, Gunzler DD, Bennett ME, Chae J. Peripheral nerve stimulation compared with usual care for pain relief of hemiplegic shoulder pain: a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil.* 2014;93(1):17-28.
82. Wilson RD, Harris MA, Gunzler DD, Bennett ME, Chae J. Percutaneous peripheral nerve stimulation for chronic pain in subacromial impingement syndrome: a case series. *Neuromodulation.* 2014;17(8):771–6.
83. Law JD, Swett J, Kirsch WM. Retrospective analysis of 22 patients with chronic pain treated by peripheral nerve stimulation. *J Neurosurg.* 1980 Apr;52(4):482–5.

84. Mobbs RJ, Nair S, Blum P. Peripheral nerve stimulation for the treatment of chronic pain. *J Clin Neurosci*. 2007 Mar;14(3):216–21.
85. Eisenberg E, Waisbrod H, Gerbershagen HU. Long-term peripheral nerve stimulation for painful nerve injuries. *Clin J Pain*. 2004 May-Jun;20(3):143-6.
86. Deer T, Pope J, Benyamin R, Vallejo R, Friedman A, Caraway D, *et al*. Prospective, Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Partial Crossover Study to Assess the Safety and Efficacy of the Novel Neuromodulation System in the Treatment of Patients With Chronic Pain of Peripheral Nerve Origin. *Neuromodulation*. 2016;19(1):91-100.
87. Reddy CG, Flouty OE, Holland MT, Rettenmaier LA, Zanaty M, Elahi F. Novel technique for trialing peripheral nerve stimulation: ultrasonography-guided StimuCath trial. *Neurosurg Focus*. 2017;42(3):E5.
88. Reverberi C, Dario A, Barolat G, Zuccon G. Using peripheral nerve stimulation (PNS) to treat neuropathic pain: a clinical series. *Neuromodulation*. 2014;17(8):777-83.
89. Colini Baldeschi G, Dario A, Carolis G, Luxardo N, Natale M, Nosella P, *et al*. Peripheral Nerve Stimulation in the Treatment of Chronic Pain Syndromes From Nerve Injury: a Multicenter Observational Study. *Neuromodulation*. 2017 Jun;20(4):369-374.
90. Istek A, Gungor Ugurlucan F, Yasa C, Gokyildiz S, Yalcin O. Randomized trial of long-term effects of percutaneous tibial nerve stimulation on chronic pelvic pain. *Arch Gynecol Obstet*. 2014;290(2):291–8.
91. Peters KM, Killinger KA, Jaeger C, Chen C. Pilot Study Exploring Chronic Pudendal Neuro-modulation as a Treatment Option for Pain Associated with Pudendal Neuralgia. *Low Urin Tract Symptoms*. 2015;7(3):138–42.
92. Everaert K, Devulder J, De Muynck M, Stockman S, Depaepe H, De Looze D, *et al*. The pain cycle: implications for the diagnosis and treatment of pelvic pain syndromes. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2001;12(1):9-14.
93. Siegel S, Paszkiewicz E, Kirkpatrick C, Hinkel B, Oleson K. Sacral nerve stimulation in patients with chronic intractable pelvic pain. *J Urol*. 2001 Nov;166(5):1742–5.
94. Abejón D, Pérez-Cajaraville J, Sánchez-Movilla A, Alonso I, Del Saz J, Del Pozo C. Direct sacral root stimulation: Another possibility in chronic pelvic pain management. *Tech Reg Anesth Pain Manag*. 2010;14(3):120–7.
95. Dudding TC, Thomas GP, Hollingshead JRF, George AT, Stern J, Vaizey CJ. Sacral nerve stimulation: an effective treatment for chronic functional anal pain?. *Colorectal Dis*. 2013;15(9):1140–4.
96. Martellucci J, Naldini G, Carriero A. Sacral nerve modulation in the treatment of chronic pelvic pain. *Int J Colorectal Dis*. 2012;27(7):921–6.
97. Falletto E, Masin A, Lolli P, Villani R, Ganio E, Ripetti V, *et al*. Is Sacral Nerve Stimulation an Effective Treatment for Chronic Idiopathic Anal Pain? *Dis Colon Rectum*. 2009 Mar;52(3):456–62.
98. Eldabe S, Kern M, Peul W, Green C, Winterfeldt K, Taylor RS. Assessing the effectiveness and cost effectiveness of subcutaneous nerve stimulation in patients with predominant back pain due to failed back surgery syndrome (SubQStim study): study protocol for a multicenter randomized controlled trial. *Trials*. 2013;14:189.
99. McRoberts WP, Wolkowitz R, Meyer DJ, Lipov E, Joshi J, Davis B, *et al*. Peripheral nerve field stimulation for the management of localized chronic intractable back pain: results from a randomized controlled study. *Neuromodulation*. 2013;16(6):565.
100. Barolat G, Wolkowitz RM, Meyer J, McRoberts WP, Lipov EG, Joshi J, *et al*. . A randomized controlled feasibility trial to evaluate peripheral nerve field stimulation (pnfs) using subcutaneous placement of neurostimulation leads in the management of localized chronic intractable pain of

- the back. In: International Neuromodulation Society 10th World Congress Proceedings; 2011 May 21-26; London: INS; 2011. P.331.
101. Hamm-Faber TE, Aukes H, van Gorp E-J, Gultuna I. Subcutaneous Stimulation as an Additional Therapy to Spinal Cord Stimulation for the Treatment of Low Back Pain and Leg Pain in Failed Back Surgery Syndrome: Four-Year Follow-Up. *Neuromodulation*. 2015;18(7):618-22.
 102. Kloimstein H, Likar R, Kern M, Neuhold J, Cada M, Loinig N, *et al*. Peripheral nerve field stimulation (PNFS) in chronic low back pain: a prospective multicenter study. *Neuromodulation*. 2014;17(2):180-7.
 103. Yakovlev AE, Resch BE, Yakovleva VE. Peripheral nerve field stimulation in the treatment of postlaminectomy syndrome after multilevel spinal surgeries. *Neuromodulation*. 2011 Nov;14(6):534-8;
 104. Verrills P, Mitchell B, Vivian D, Sinclair C. Peripheral Nerve Stimulation: A Treatment for Chronic Low Back Pain and Failed Back Surgery Syndrome? *Neuromodulation Technol Neural Interface*. 2009 Jan;12(1):68-75.
 105. Guentchev M, Preuss C, Rink R, Peter L, Wocker E-L, Tuettenberg J. Technical Note: Treatment of Sacroiliac Joint Pain with Peripheral Nerve Stimulation. *Neuromodulation*. 2015;18(5):392-6.
 106. Patil AA, Otto D, Raikar S. Peripheral nerve field stimulation for sacroiliac joint pain. *Neuromodulation*. 2014;17(1):98-101.
 107. Mitchell B, Verrills P, Vivian D, DuToit N, Barnard A, Sinclair C. Peripheral Nerve Field Stimulation Therapy for Patients With Thoracic Pain: A Prospective Study. 2016 Oct;19(7):752-759.
 108. Plazier M, Ost J, Stassijns G, De Ridder D, Vanneste S. C2 Nerve Field Stimulation for the Treatment of Fibromyalgia: A Prospective, Double-blind, Randomized, Controlled Cross-over Study. *Brain Stimul*. 2015;8(4):751-7.
 109. Kang RW, Lewis PB, Kramer A, Hayden JK, Cole BJ. Prospective randomized single-blinded controlled clinical trial of percutaneous neuromodulation pain therapy device versus sham for the osteoarthritic knee: a pilot study. *Orthopedics* 2007; 30:439-445.
 110. Verrills P, V. Peripheral Nerve Field Stimulation for Chronic Pain: 100 Cases and Review of the Literature. *Pain medicine* 2011; 12(9):1395-1405.
 111. Sator-Katzenschlager S, Fiala K, Kress HG, Kofler A, Neuhold J, Kloimstein H *et al*. Subcutaneous target stimulation (STS) in chronic noncancer pain: a nationwide retrospective study. *Pain Practice* 2010; 10(4):279-286.
 112. Verrills P, Mitchell B, Vivian D, Sinclair C. Peripheral nerve field stimulation: is age an indicator of outcome? *Neuromodulation*. 2009 Jan;12(1):60-7.
 113. Klein J, Sandi-Gahun S, Schackert G, Juratli TA. Peripheral nerve field stimulation for trigeminal neuralgia, trigeminal neuropathic pain, and persistent idiopathic facial pain. *Cephalalgia*. 2015;36(5):445-53.
 114. D'Ammando A, Messina G, Franzini A, Dones I. Peripheral nerve field stimulation for chronic neuropathic pain: a single institution experience. *Acta Neurochir (Wien)*. 2016;158(4):767-72.
 115. Ahmed HE, White PF, Craig WF, Hamza MA, Ghoname ES, Gajraj NM. Use of percutaneous electrical nerve stimulation (PENS) in the short-term management of headache. *Headache*. 2000 Apr;40(4):311-5.
 116. Kinfé TM, Pinteá B, Roeske S, Guresir A, Guresir E, Vatter H. Percutaneous nerve field stimulation (PENS) of the occipital region as a possible predictor for occipital nerve stimulation (ONS) responsiveness in refractory headache disorders? A feasibility study. *Cephalalgia*. 2016;36(8):779-89.

117. Ghoname EA, White PF, Ahmed HE, Hamza MA, Craig WF, Noe CE. Percutaneous electrical nerve stimulation: an alternative to TENS in the management of sciatica. *Pain*. 1999 Nov;83(2):193–9.
118. Hamza MA, White PF, Craig WF, Ghoname ES, Ahmed HE, Proctor TJ, *et al*. Percutaneous electrical nerve stimulation: a novel analgesic therapy for diabetic neuropathic pain. *Diabetes Care*. 2000 Mar;23(3):365–70.
119. Raphael JH, Raheem TA, Southall JL, Bennett A, Ashford RL, Williams S. Randomized double-blind sham-controlled crossover study of short-term effect of percutaneous electrical nerve stimulation in neuropathic pain. *Pain Med*. 2011 Oct 1;12(10):1515–22.
120. Rossi M, DeCarolis G, Liberatoscioli G, Iemma D, Nosella P, Nardi LF. A Novel Mini-invasive Approach to the Treatment of Neuropathic Pain: The PENS Study. *Pain Physician*. 2016;19(1):E121-8.
121. Kopsky DJ, Ettema FWL, van der Leeden M, Dekker J, Stolwijk-Swuste JM. Percutaneous nerve stimulation in chronic neuropathic pain patients due to spinal cord injury: a pilot study. *Pain Pract*. 2014;14(3):252–9.
122. Hamza MA, Ghoname EA, White PF, Craig WF, Ahmed HE, Gajraj NM *et al*. Effect of the duration of electrical stimulation on the analgesic response in patients with low back pain. *Anesthesiology* 1999; 91(6):1622-1627.
123. Ghoname ES, Craig WF, White PF, Ahmed HE, Hamza MA, Gajraj NM *et al*. The effect of stimulus frequency on the analgesic response to percutaneous electrical nerve stimulation in patients with chronic low back pain. *Anesthesia and Analgesia* 1999; 88(4):841-846.
124. Ghoname EA, White PF, Ahmed HE, Hamza MA, Craig WF, Noe CE. Percutaneous electrical nerve stimulation: an alternative to TENS in the management of sciatica. *Pain* 1999; 83(2):193-199.
125. White PF, Craig WF, Vakharia AS, Ghoname E, Ahmed HE, Hamza MA. Percutaneous neuromodulation therapy: does the location of electrical stimulation effect the acute analgesic response? *Anesthesia & Analgesia* 2000; 91(4):949-954.
126. Kabay S, Kabay SC, Yucel M, Ozden H. Efficiency of posterior tibial nerve stimulation in category IIIB chronic prostatitis/chronic pelvic pain: a Sham-Controlled Comparative Study. *Urologia Internationalis* 2009; 83(1):33-38.
127. Cottingham B, Philips PD, Davies GK, Getty CJM. The effect of subcutaneous nerve stimulation (SCNS) on pain associated with osteoarthritis of the hip. *Pain* 1985; 22(3):243-248.
128. Weiner DK, Perera S, Rudy TE, Glick RM, Shenoy S, Delitto A. Efficacy of percutaneous electrical nerve stimulation and therapeutic exercise for older adults with chronic low back pain: a randomized controlled trial. *Pain* 2008; 140(2):344-357.
129. Yokoyama M, Sun X, Oku S, Taga N, Sato K, Mizobuchi S *et al*. Comparison of percutaneous electrical nerve stimulation with transcutaneous electrical nerve stimulation for long-term pain relief in patients with chronic low back pain. *Anesth Analg*. 2004 Jun;98(6):1552-6,
130. Topuz O, Ozfidan E, Ozgen M, Ardic F. Efficacy of transcutaneous electrical nerve stimulation and percutaneous neuromodulation therapy in chronic low back pain. *J Back Musculoskel Rehabil*. 2004;17:127-33.
131. Weiner DK, Rudy TE, Glick RM, Boston JR, Lieber SJ, Morrow LA *et al*. Efficacy of percutaneous electrical nerve stimulation for the treatment of chronic low back pain in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2003 May;51(5):599-608.

132. Pérez-Palomer S, Oliván-Blázquez B, Magallón-Bataya R, De-La-Torre-Beldarrain-ML, Gaspar-Calvo E, Romo-Calvo L *et al*. Percutaneous electrical nerve stimulation versus dry needling: effectiveness in the treatment of chronic low back pain. *J Musculoske Pain* 2010;18(1): 23–30.
133. White PF, Ghoname EA, Ahmed HE, Hamza MA, Craig WF, Vakharia AS. The effect of montage on the analgesic response to percutaneous neuromodulation therapy. *Anesth Analg*. 2001 Feb;92(2):483-7.
134. Seroussi RE, Gliner BE, Steinitz E, Schmitt S, Gamburd R, Firlik AD. Effectiveness of percutaneous neuromodulation therapy for patients with chronic and severe low back pain. *Pain Practice* 2003; 3(1):22-30.
135. Zhao J, Nordling J. Posterior tibial nerve stimulation in patients with intractable interstitial cystitis. *BJU International* 2004; 94(1):101-104.
136. Ghoname EA, Craig WF, White PF, Ahmed HE, Hamza MA, Henderson BN *et al*. Percutaneous electrical nerve stimulation for low back pain: a randomized crossover study. *JAMA : the Journal of the American Medical Association* 1999; 281(9):818-823.
137. Kim SW, Paick J-S, Ku JH. Percutaneous posterior tibial nerve stimulation in patients with chronic pelvic pain: A preliminary study. *Urologia Internationalis* 2007; 78(1):58-62.
138. van Balken MR, Vandoninck V, Messelink BJ, Vergunst H, Heesakkers JPFA, Debruyne FMJ *et al*. Percutaneous Tibial Nerve Stimulation as neuromodulative treatment of chronic pelvic pain. *Eur Urol*. 2003 Feb;43(2):158-63; discussion 163.
139. Gokyildiz S, Kizilkaya Beji N, Yalcin O, Istek A. Effects of percutaneous tibial nerve stimulation therapy on chronic pelvic pain. *Gynecol Obstet Invest*. 2012;73(2):99–105.
140. Saper JR, Dodick DW, Silberstein SD, McCarville S, Sun M, Goadsby PJ, *et al*. Occipital nerve stimulation for the treatment of intractable chronic migraine headache: ONSTIM feasibility study. *Cephalalgia*. 2011 Feb;31(3):271–85.
141. Serra G, Marchioretto F. Occipital nerve stimulation for chronic migraine: a randomized trial. *Pain Physician*. 2012;15(3):245–53.
142. Slotty PJ, Bara G, Kowatz L, Gendolla A, Wille C, Schu S, *et al*. Occipital nerve stimulation for chronic migraine: a randomized trial on subthreshold stimulation. *Cephalalgia*. 2015;35(1):73–8.
143. Mueller O, Diener H-C, Dammann P, Rabe K, Hagel V, Sure U, *et al*. Occipital nerve stimulation for intractable chronic cluster headache or migraine: a critical analysis of direct treatment costs and complications. *Cephalalgia*. 2013;33(16):1283–91.
144. Dworkin RH, Turk DC, McDermott MP, Peirce-Sandner S, Burke LB, Cowan P, *et al*. Interpreting the clinical importance of group differences in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*. 2009 Dec;146(3):238–44.
145. Jasper JF, Hayek SM. Implanted occipital nerve stimulators. *Pain Physician*. 2008;11(2):187–200.
146. Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. URL: www.cochrane-handbook.org.

Apéndices

Apéndice 1. Estrategias de búsqueda de literatura

Base de datos: Ovid MEDLINE(R) < 1946 to May Week 1 2017>

Estrategia de búsqueda – Revisiones Sistemáticas:

- 1 (stimulat\$ adj peripheral nerve).mp.
- 2 peripheral nerve field.mp.
- 3 ((peripheral or percutaneous or subcutaneous or epicranial or epifacial or infraorbital or occipital or sacral or suboccipital or supraorbital or trigeminal or medial plantar) adj (nerve stimulat\$ or neuromodulation or neurostimulat\$)).mp.
- 4 ((occipital or sacral or suboccipital or supraorbital or trigeminal or percutaneous or subcutaneous or large fibre or subcutaneous target or conditioning electric\$ or epifacial electric\$ or sensory nerve or selective nerve root) adj stimulat\$).mp.
- 5 electroacupuncture.mp. or exp Electroacupuncture/
- 6 exp Electric Stimulation Therapy/
- 7 exp Peripheral Nervous System/
- 8 6 and 7
- 9 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 8
- 10 pain.mp. or exp Pain/
- 11 headache\$.mp. or exp Headache/
- 12 migraine\$.mp. or exp Migraine Disorders/
- 13 failed back surgery syndrome.mp. or exp Failed Back Surgery Syndrome/
- 14 FBSS.mp.
- 15 exp Complex Regional Pain Syndromes/ or complex regional pain.mp. (5703)
- 16 CRPS.mp.
- 17 causalgia.mp. or exp Causalgia/
- 18 reflex sympathetic dystrophy.mp. or exp Reflex Sympathetic Dystrophy/
- 19 angina.mp. or exp Angina Pectoris/
- 20 exp Neuralgia/ or neuralgia.mp.
- 21 sciatica.mp. or exp Sciatica/
- 22 neuropathy.mp.
- 23 hemicrania.mp.
- 24 SUNCT Syndrome/ or SUNCT.mp.
- 25 or/10-24
- 26 9 and 25
- 27 limit 26 to humans
- 28 limit 27 to last 5 years

Base de datos: Ovid MEDLINE(R) < 1946 to May Week 1 2017>

Estrategia de búsqueda – todos los estudios:

- 1 (stimulat\$ adj peripheral nerve).mp.
- 2 peripheral nerve field.mp.
- 3 ((peripheral or percutaneous or subcutaneous or epicranial or epifacial or infraorbital or occipital or sacral or suboccipital or supraorbital or trigeminal or medial plantar) adj (nerve stimulat\$ or neuromodulation or neurostimulat\$)).mp.
- 4 ((occipital or sacral or suboccipital or supraorbital or trigeminal or percutaneous or subcutaneous or large fibre or subcutaneous target or conditioning electric\$ or epifacial electric\$ or sensory nerve or selective nerve root) adj stimulat\$).mp.
- 5 electroacupuncture.mp. or exp Electroacupuncture/
- 6 exp Electric Stimulation Therapy/
- 7 exp Peripheral Nervous System/
- 8 6 and 7
- 9 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 8
- 10 pain.mp. or exp Pain/
- 11 headache\$.mp. or exp Headache/
- 12 migraine\$.mp. or exp Migraine Disorders/
- 13 failed back surgery syndrome.mp. or exp Failed Back Surgery Syndrome/
- 14 FBSS.mp.
- 15 exp Complex Regional Pain Syndromes/ or complex regional pain.mp.
- 16 CRPS.mp.
- 17 causalgia.mp. or exp Causalgia/
- 18 reflex sympathetic dystrophy.mp. or exp Reflex Sympathetic Dystrophy/
- 19 angina.mp. or exp Angina Pectoris/
- 20 exp Neuralgia/ or neuralgia.mp.
- 21 sciatica.mp. or exp Sciatica/
- 22 neuropathy.mp.
- 23 hemicrania.mp.
- 24 SUNCT Syndrome/ or SUNCT.mp.
- 25 or/10-24
- 26 9 and 25
- 27 limit 26 to humans
- 28 limit 27 to last 5 years
- 29 (stimulat\$ adj peripheral nerve).mp.
- 30 ((peripheral or percutaneous or subcutaneous or epicranial or epifacial or infraorbital or occipital or sacral or suboccipital or supraorbital or trigeminal or medial plantar) adj (nerve stimulat\$ or neuromodulation or neurostimulat\$)).mp.
- 31 ((occipital or sacral or suboccipital or supraorbital or trigeminal or percutaneous or subcutaneous or large fibre or subcutaneous target or conditioning electric\$ or epifacial electric\$ or sensory nerve or selective nerve root) adj stimulat\$).mp.
- 32 electroacupuncture.mp.
- 33 pain.mp.
- 34 headache\$.mp.

- 35 migraine\$.mp.
- 36 failed back surgery syndrome.mp.
- 37 FBSS.mp.
- 38 exp Complex Regional Pain Syndromes/ or complex regional pain.mp.
- 39 CRPS.mp.
- 40 causalgia.mp.
- 41 reflex sympathetic dystrophy.mp.
- 42 angina.mp.
- 43 neuralgia.mp.
- 44 sciatica.mp.
- 45 neuropathy.mp.
- 46 hemicrania.mp.
- 47 SUNCT.mp.
- 48 or/33-47
- 49 or/29-32
- 50 48 and 49
- 51 limit 50 to last 5 years

Database: EMBASE (Ovid) 1980 to 2012 Week 10

Search Strategy:

- #27. 'sunct syndrome'/exp OR 'sunct syndrome' AND
'human'/de AND (2012:py OR 2013:py OR 2014:py OR
2015:py OR 2016:py OR 2017:py)
- #26. sunct syndrome'/exp OR 'sunct syndrome' AND
'human'/de
- #25. 9 AND 24
- #24. 'pain'/exp OR 'headache'/exp OR 'migraine'/exp OR
'failed back surgery syndrome'/exp OR 'failed
back surgery syndrome' OR fbss OR (failed:ti,ab
AND back:ti,ab AND surgery:ti,ab AND
syndrome:ti,ab) OR 'complex regional pain
syndrome'/exp OR 'complex regional pain syndrome'
OR causalgia:ti,ab OR 'complex regional pain
syndrome type i'/exp OR 'complex regional pain
syndrome type i' OR 'angina pectoris'/exp OR
'angina pectoris' OR 'neuralgia'/exp OR
'neuralgia' OR 'sciatica'/exp OR 'sciatica' OR
'neuropathy'/exp OR 'neuropathy' OR 'hemicrania
continua'/exp OR 'hemicrania continua' OR 'sunct
syndrome'/exp OR 'sunct syndrome'

- #23. 'sunct syndrome'/exp OR 'sunct syndrome'
- #22. 'hemicrania continua'/exp OR 'hemicrania continua'
- #21. 'neuropathy'/exp OR 'neuropathy'
- #20. 'sciatica'/exp OR 'sciatica'
- #19. 'neuralgia'/exp OR 'neuralgia'
- #18. 'angina pectoris'/exp OR 'angina pectoris'
- #17. 'complex regional pain syndrome type i'/exp OR 'complex regional pain syndrome type i'
- #16. causalgia:ti,ab
- #15. 'complex regional pain syndrome'/exp OR 'complex regional pain syndrome'
- #14. fbss OR (failed:ti,ab AND back:ti,ab AND surgery:ti,ab AND syndrome:ti,ab)
- #13. 'failed back surgery syndrome'/exp OR 'failed back surgery syndrome'
- #12. 'migraine'/exp
- #11. 'headache'/exp
- #10. 'pain'/exp
- #9. 1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 8
- #8. 6 AND 7
- #7. 'peripheral nervous system'/exp
- #6. 'electrostimulation'/exp AND 'therapy'/exp
- #5. 'electroacupuncture'/exp
- #4. peripheral:ti,ab AND nerve:ti,ab AND field:ti,ab
- #3. occipital:ti,ab OR sacral:ti,ab OR suboccipital:ti,ab OR supraorbital:ti,ab OR trigeminal:ti,ab OR percutaneous:ti,ab OR subcutaneous:ti,ab OR large:ti,ab AND fibre:ti,ab OR subcutaneous:ti,ab AND target:ti,ab OR conditioning:ti,ab AND electric*:ti,ab OR epifacial:ti,ab AND electric*:ti,ab OR sensory:ti,ab AND nerve:ti,ab OR selective:ti,ab AND nerve:ti,ab AND root:ti,ab AND near:ti,ab AND stimulat*:ti,ab

Databases: Cochrane Library (Wiley) Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) Issue 3 of 12 Database of Reviews of Effects (DARE) Issue 1 of 4 Health Technology Assessment (HTA) Database Issue 1 of 4

- ID Search
- #1 stimulat* next peripheral next nerve:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
 - #2 peripheral next nerve next field
 - #3 (peripheral or percutaneous or subcutaneous or epicranial or epifacial or infraorbital or occipital or sacral or suboccipital or supraorbital or trigeminal or plantar)
 - #4 (nerve next stimulat*) or neuromodulation or neurostimulat*
 - #5 (#3 and #4)
 - #6 (occipital or sacral or suboccipital or supraorbital or trigeminal or percutaneous or subcutaneous) next stimulat*
 - #7 subcutaneous next target next stimulat*
 - #8 conditioning next electric* next stimulat*
 - #9 epifacial next electric* next stimulat*
 - #10 sensory next nerve next stimulat*
 - #11 selective next nerve next root
 - #12 electroacupuncture
 - #13 MeSH descriptor Electroacupuncture explode all trees
 - #14 MeSH descriptor Electric Stimulation Therapy explode all trees
 - #15 MeSH descriptor Peripheral Nervous System explode all trees
 - #16 (#14 and #15)
 - #17 (#1 or #2 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #16)
 - #18 pain or headache* or migraine* or FBSS or CRPS or causalgia or angina or neuralgia or sciatica or neuropathy or hemicrania or SUNCT
 - #19 failed next back next surgery
 - #20 complex next regional next pain
 - #21 reflex next sympathetic next dystrophy
 - #22 MeSH descriptor Pain explode all trees
 - #23 MeSH descriptor Headache explode all trees
 - #24 MeSH descriptor Migraine Disorders explode all trees
 - #25 MeSH descriptor Failed Back Surgery Syndrome explode all trees
 - #26 MeSH descriptor Complex Regional Pain Syndromes explode all trees
 - #27 MeSH descriptor Angina Pectoris explode all trees
 - #28 MeSH descriptor Neuralgia explode all trees
 - #29 MeSH descriptor SUNCT Syndrome explode all trees
 - #30 (#18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28 or #29)
 - #31 (#17 and #30) Publication Year from 2012 to 2017

Database: CINAHL (EBSCO) 1937 – 31 Mayo 2017

Search strategy:

- S14 and S23 Limitadores - Fecha de publicación: 20120301-20170531;
- S24 Excluir registros MEDLINE; Humano
- S23 S15 or S16 or S17 or S18 or S19 or S20 or S21 or S22
- S22 (MH "Neuralgia+")
- S21 (MH "Angina Pectoris+")
- S20 (MH "Complex Regional Pain Syndromes+")
- S19 (MH "Failed Back Surgery Syndrome")
- S18 TX Reflex sympathetic dystrophy
- S17 TX Complex regional pain syndrome
- S16 TX failed back surgery syndrome
- S15 TX pain or headache* or migraine* or FBSS or CRPS or causalgia or angina or neuralgia or sciatica or neuropathy or hemicrania or SUNCT
- S14 S10 or S13
- S13 S11 AND S12
- S12 (MH "Electric Stimulation+")
- S11 (MH "Peripheral Nervous System+")
- S10 S1 or S2 or S3 or S4 or S5 or S6 or S7 or S8 or S9
- S9 electroacupuncture
- S8 selective nerve root
- S7 sensory nerve stimulat*
- S6 epifacial electric* stimulat*
- S5 conditioning electric*
- S4 TX subcutaneous target stimulat*
- S3 TX (occipital or sacral or suboccipital or supraorbital or trigeminal or percutaneous or subcutaneous) and stimulat*
- S2 TX (peripheral or percutaneous or subcutaneous or epicranial or epifacial or infraorbital or occipital or sacral or suboccipital or supraorbital or trigeminal or plantar) and (nerve next stimulat*) or neuromodulation or neurostimulat*
- S1 TX peripheral nerve stimulat*

Apéndice 2. Mapa de evidencia

Mapa de evidencia para la neuroestimulación periférica. En letra negrita se muestran los estudios que han sido seleccionados a partir de los resultados de la búsqueda de actualización.

	RS*	ECA*	SC* (n≥10)
Neuroestimulación periférica con implante (PNS* con implante)			
Estimulación de nervios occipitales			
Migraña crónica/ transformada	Chen 2015 Yang 2016	Lipton 2009 Saper 2011 Silberstein 2011 Caillon 2012 (en marcha) Goadsby 2011 (en marcha) Gerardo 2011 (no publicado) Mekhail 2017	Propeneih 2003 Oh 2004 Sharan 2015 Miller 2016
Cefalea en racimos		Wilbrink 2013 (ongoing)	Burns 2009 Fontaine 2011 Magis 2011 Mueller 2011 Mueller 2013 Fontaine 2016
Neuralgia occipital			Oh 2004 Weiner 1999
Cefalea occipital medida por C2	Sweet 2015		Slavin 2006 Melvin 2007
Dolor craneofacial neuropático			Slavin 2006
Cefalea occipital refractaria en Malformación de Chiari			Vadivaulo 2011 Vadivelu 2012
Cefalea de tipo mixto			Schwedt 2007 Franzini 2009 Fallowski 2010 Paemeleire 2010
Fibromialgia		De Ridder 2009 Plazier 2011 Plazier 2014	Thimineur 2007
Estimulación de nervio trigémino y nervios y ganglios relacionados			
Ganglio de Gasser			Meyerson 1996 Machado 2007 Taub 1997 Lazorthes 1987 Waidhauser 1994 Ellis 2015
Raíz del nervio trigémino			Young 1995 Johnson 2004
Nervios supraorbital y/o infraorbital			Amin 2008
Estimulación del Ganglio esfenopalatino			
Migraña crónica		Jensen 2012 (en marcha)	Tepper 2009
Cefalea en racimos		Schoenen 2013	Assaf 2016 Barloese 2016
Estimulación del nervio Vago			
Migraña			Lenaerts 2008

	RS*	ECA*	SC* (n≥10)
Estimulación de otros nervios de extremidad superior e inferior			
Hombro doloroso Dolor pélvico crónico Dolor en extremidades/Síndrome regional complejo/distrofia simpática refleja grave Síndrome de impactación subacromial Dolor postamputación		Wilson 2014	Wilson 2014 Rauck 2014 Hassenbusch 1996 Ishizuka 2007 Nashold 1982 Novak 2000 Schon 2001
Estimulación de varios nervios con daño asociado a cirugía, trauma o lesión química		Deer 2016	Eisemberg 2004 Mobbs 2007 Law 1980 Reverberi 2014 Reddy 2017 Colini Baldeschi 2017
Neuropatías mixtas postraumáticas			Law 1980
Estimulación del nervio Sacro (raíz)			
Síndrome de vejiga dolorosa/ cistitis intersticial			Maher 2001 Comiter 2003 Peters 2004 Peters 2003 Steinberg 2007 Zhao 2008 Marinkovic 2011 Znibi 2008 Al-Zahrani 2011 Gajewski 2011 Ghazwani 2011 Vaarala 2011
Dolor pélvico crónico			Everaet 2001 Siegel 2011 Abejon 2010 Martellucci 2012
Dolor anal crónico			Falleto 2009 Dudding 2013
Neuroestimulación para otros tipos de dolor mixto			Erickson 1975 Picaza 1975 Campbell 1976 Picaza 1977

	Nº de RS*	Nº de ECA*	Nº de SC* (n≥10)
Neuroestimulación periférica de campo (PNFS, con implante o temporal)			
PNFS con implante			
Lumbalgia crónica/ síndrome de cirugía de espalda fallida	Eldabe 2013	Barolat 2011 McRoberts 2013 Eldabe 2013 (en marcha)	Verrilis 2009 Kloimstein 2014
Síndrome post-laminectomía			Yakovlev 2011
Coxalgia post-cirugía			Yakovlev 2010
Dolor de articulación sacroiliaca			Patil 2014 Guentchev 2015
Dolor torácico			Mitchell 2016
Fibromialgia		Plazier 2015	

	Nº de RS*	Nº de ECA*	Nº de SC* (n≥10)
Lumbalgia crónica			Verrilis 2009 Sator-Satzenschlager 2010 Verrilis 2011 D'Ammando 2016 Klein 2016
Tipos mixtos de dolor			Falco 2009
Dolor regional no apendicular	Eldabe 2013	Barolat 2011 McRoberts 2013 Eldabe 2013 (en marcha)	Verrilis 2009 Kloimstein 2014
Neuroestimulación periférica de campo temporal			
Gonartrosis (estimulación temporal)		Kang 2007	

	Nº de RS*	Nº de ECA*	Nº de SC* (n≥10)
Neuroestimulación eléctrica percutánea (PENS, estimulación temporal con el uso de agujas finas)			
Cefaleas			
Migraña		Ahmed 2000	Kinfe 2016
Cefalea tensional		Ahmed 2000	Kinfe 2016
Cefalea postraumática		Ahmed 2000	Kinfe 2016
Dolor neuropático periférico			
Neuropatía diabética			Rossi 2016 Slotty 2013
Hiperalgnesia superficial asociada a varias neuropatías		Ghoname 1999c	
Dolor mixto		Hamza 2000	
Ciática		Raphael 2011	
Otros tipos de neuralgia			Rossi 2016
Daño nervioso			Kopsky 2014
Otros tipos de dolor crónico			
Cervicalgia crónica		White, 2000	
Lumbalgia crónica		Ghoname 1999a Ghoname 1999b Hamza 1999 White 2001 Weiner 2003 Topuz 2004 Tokoyaa 2004 Weiner 2008 Perez-Palomares 2010	Seroussi 2003
Dolor pélvico crónico (nervio tibial posterior)		Gokyildiz 2012 Istek 2014	Kim 2007 Van Blaken 2003
Cistitis intersticial (nervio tibial posterior)			Zhao 2004
Coxartrosis		Cottingham 1985	
Prostatitis crónica clase IIIB/dolor pélvico crónico (nervio tibial posterior)		Kabay 2009	

Apéndice 3. Tabla de datos para cada ECA identificado durante el proceso de actualización

Estudio, localización y tamaño muestral (n analizados)*	Centro, diseño y grupos de tratamiento (n analizados)*	Criterios diagnósticos	Historia de tratamientos	Pacientes con sobreabuso de medicación	Prueba de estimulación y/o necesidad de bloqueo nervioso	Cegamiento y seguimiento	Financiación y comentarios
Mekhail et al. 2017, USA, n= 20	Monocéntrico, de grupos paralelos, ONS (n=14) vs control (n=6)	ICHD-2 (migraña crónica) con modificaciones usando los criterios diagnósticos de Silberstein-Lipton para la migraña transformada	≥ 2 intentos fallidos de medicación específica para migraña aguda y ≥ 2 dos clases diferentes de medicación profiláctica	Posiblemente incluidos (tal y como se deduce de los criterios para considerar migraña transformada)	Necesario el éxito en la prueba de estimulación (≥ 50% de reducción en el dolor o adecuada parestesia)	Doble ciego 12 semanas, Fase abierta hasta las 52 semanas	Financiado por la industria
Plazier et al. 2014 Belgium, n=11	ECA cruzado, ONS vs placebo (n=11)	Criterios de la ACR-90	No referido	Posiblemente incluidos (tal y como se deduce de los criterios para considerar migraña transformada)	No referido	Doble ciego, 10 semanas Fase abierta hasta los 6 meses	Financiado por la industria
Schoenen et al., 2013 Bélgica, n=28 (30)	ECA de grupos paralelos (cruzado), EGEP (SPG) (n=190 crisis) vs simulación (n=192 crisis)	Criterios 3,1,2, de la IHS	No referido	No referido	Hubo un periodo postimplante de ajuste de parámetros de estimulación bisemanal y recolocación del implante en los casos en los que se consideró necesario.	Doble ciego, entre 3-8 semanas Fase abierta hasta el año	Financiado por la industria
McRoberts et al., USA, n= 30	ECA cruzado, PNFS estándar vs subumbral, mínima y de baja frecuencia (n=30)	Pacientes con dolor de espalda intratable (cervical, torácico o lumbar) con cirugía previa de la región dolorosa o con dolor no resuelto tras la cirugía.	Se incluyeron pacientes que, a juicio del investigador, estuvieron con tratamientos médicos conservadores (por ejemplo, analgésicos o bloqueos nerviosos) con control insuficiente del dolor	No referido	Necesario el éxito en la prueba de estimulación previa (≥ 50% de reducción en el dolor en cualquiera de los tres grupos de estimulación activa)	Doble ciego, Duración no especificada	Financiado por la industria
Plazier et al. 2015 Bélgica, n=35	ECA de grupos paralelos y cruzado, Mínima estimulación, estimulación subumbral y estimulación supraumbral (n=35)	Criterios ACR-90 Pacientes con al menos 11 de 18 puntos gatillo a la exploración y dolor crónico difuso durante al menos los tres últimos meses y en los cuatro cuadrantes corporales	No referido de forma explícita	No referido de forma explícita	Fase I, 6 semanas Definición de respondedor: 20% de reducción en la puntuación al cuestionario sobre el impacto de la Fibromialgia (FIQ)	Doble ciego, 24 semanas	Financiado por la industria

Estudio, localización y tamaño muestral (n analizados)*	Centro, diseño y grupos de tratamiento (n analizados)*	Criterios diagnósticos	Historia de tratamientos	Pacientes con sobreabuso de medicación	Prueba de estimulación y/o necesidad de bloqueo nervioso	Cegamiento y seguimiento	Financiación y comentarios
Gokyildiz et al., 2012 Turquía, n= 24	ECA de grupos paralelos, Neuroestimulación percutánea tibial (n=12) vs tratamiento convencional (n=12)	(Diagnóstico de dolor pélvico crónico) Criterios no especificados	No especificado	No referido de forma explícita	No referida	No datos sobre el cegamiento, 12 semanas	No referido
Wilson et al., 2014 estados Unidos, n= 25	ECA de grupos paralelos, PNS (n=13) vs Tratamiento habitual (n=12)	Dolor de hombro hemipléjico puntuado de 4 a 10 en escala NRS de 11 puntos del BPI-SF3, de duración superior a 3 meses	Necesidad de al menos un analgésico opioide o no opioide diario para el dolor de hombro o toma diaria de analgésicos para cualquier otro dolor crónico,	No referido de forma explícita	No referida	Simple ciego, 12 semanas	Financiado por la industria
Deer et al, 2015 Estados Unidos, n= 94	ECA de grupos cruzados (parcial), PNS+analgesia farmacológica(n=45) vs analgesia farmacológica (n=49)	Neuralgia grave intratable de origen periférico asociado a neuralgia post-traumática o posquirúrgica de≥3 meses de duración	Régimen estable de medicación analgésica durante al menos cuatro semanas antes del cribado	No referido de forma explícita	No referida	Doble ciego, Grupos paralelos (90 días) Grupos cruzados hasta completar los 12 meses de seguimiento	Financiado por la industria
Istek et al. 2014 Turquía, n=33	ECA de grupos paralelos, Estimulación percutánea de nervio tibial (N=16) vs control (tratamiento con analgesia oral) (N=17)	Dolor pélvico crónico de acuerdo a la guía ACOG Mujeres con puntuación a VAS>5, cese de analgésicos u otras medicaciones para el dolor al menos dos semanas antes de la estimulación y interrupción de otros métodos de estimulación eléctrica tres meses antes de la intervención	75% analgésicos, 6,3% analgésicos+antidepresivo, 6,3% analgésicos+acupuntura	No referido de forma explícita	La flexión plantar se aceptó como prueba de efectividad de la estimulación	6 meses	Financiado por la Universidad de Estambul

Apéndice 4. Tablas GRADE de resumen de resultados

ONS: Placebo compared to ONS: Effective for Fibromyalgia						
Patient or population: patients with Fibromyalgia						
Settings:						
Intervention: ONS: Placebo						
Comparison: ONS: Effective						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	ONS: Effective	ONS: Placebo				
Pain Pain vigilance and awareness questionnaire (PVAQ) Follow-up: mean 10 weeks		The mean pain in the intervention groups was 3.28 lower (13.58 lower to 7.02 higher)		21 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ very low ^{1,2,3}	
Fatigue mFIS Follow-up: mean 10 weeks		The mean fatigue in the intervention groups was 4.36 lower (18.83 lower to 10.11 higher)		21 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ very low ^{2,4}	

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval;
GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Pain intensity is not directly measured by the questionnaire PVAQ
² Cross over trial
³ Scarce events (<30)
⁴ No explanation was provided

Esphenopalatine PNS compared to sham for Cluster headache						
Patient or population: patients with Cluster headache						
Settings:						
Intervention: Esphenopalatine PNS						
Comparison: sham						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Sham	Esphenopalatine PNS				
Pain relief (15 minutes) Categorical pain scale (CPS). Scale from: 0 to 100. Follow-up: mean 15 minutes	The mean pain relief (15 minutes) in the control groups was 7.4 percent	The mean pain relief (15 minutes) in the intervention groups was 67.1 higher (34.1 to 34.1 higher)		382 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ low ^{1,2}	
Pain relief (60 minutes) Categorical pain scale (CPS). Scale from: 0 to 100. Follow-up: mean 60 minutes	The mean pain relief (60 minutes) in the control groups was 11.5 percent	The mean pain relief (60 minutes) in the intervention groups was 60.6 higher (34.1 to 34.1 higher)		382 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ low ^{1,2}	
Pain relief (90 minutes) Categorical pain scale (CPS). Scale from: 0 to 100. Follow-up: mean 90 minutes	The mean pain relief (90 minutes) in the control groups was 12.9 percent	The mean pain relief (90 minutes) in the intervention groups was 60.0 higher (34.1 to 34.1 higher)		382 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ low ^{1,2}	

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval;
GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Incomplete data bias
² Scarce events (<30)

PNS compared to Usual care for Hemiplegic shoulder						
Patient or population: patients with Hemiplegic shoulder						
Settings:						
Intervention: PNS						
Comparison: Usual care						
Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Usual care	PNS				
Worst pain intensity BPL-SF3. Scale from: 0 to 10. Follow-up: mean 16 weeks	The mean worst pain intensity in the control groups was 7.6 points	The mean worst pain intensity in the intervention groups was 3.00 higher (2.43 to 3.57 higher)		25 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ very low ^{1,2}	

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval;
GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ No explanation was provided
² Scarce events (<30)

PNS implanted compared to pharmacology treatment for Chronic neuralgia

Patient or population: patients with Chronic neuralgia
Settings:
Intervention: PNS implanted
Comparison: pharmacology treatment

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Farmacology treatment	PNS implanted				
Worst pain crisis intensity BPI questionnaire Follow-up: mean 90 days	The mean worst pain crisis intensity in the control groups was 7.6 puntos	The mean worst pain crisis intensity in the intervention groups was 1.9 higher (2.75 to 1.05 higher)		94 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ low ^{1,2}	
Reduction in pain intensity BPI questionnaire Follow-up: mean 90 days	Moderate		RR 11.94 (1.63 to 87.63) (1 study)	94 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ very low ^{1,2,3}	
Quality of life SF-36 Follow-up: mean 90 days	The mean quality of life in the control groups was 1.20 puntos	The mean quality of life in the intervention groups was 1.2 higher (0.73 lower to 3.13 higher)		94 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ very low ^{1,2,3}	

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ Alto riesgo de sesgo derivado de la ausencia de cegamiento

² Escaso tamaño muestral

³ Amplio intervalo de confianza

PENS compared to Oral analgesics for Dolor pélvico crónico

Patient or population: patients with Dolor pélvico crónico
Settings:
Intervention: PENS
Comparison: Oral analgesics

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk	Corresponding risk				
	Oral analgesics	PENS				
Reduction PPI Cuestionario McGill. Scale from: 0 to 10. Follow-up: mean 12 weeks	The mean reduction ppi in the control groups was 0.58 puntos	The mean reduction ppi in the intervention groups was 4.41 higher (2.95 to 5.86 higher)		59 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ low ¹	
Reduction PRI Cuestionario McGill. Scale from: 0 to 10. Follow-up: mean 12 weeks	The mean reduction pri in the control groups was 0.25 puntos	The mean reduction pri in the intervention groups was 12.48 higher (5.51 to 19.46 higher)		59 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ very low ^{1,2}	
Quality of life-Sensorial domain Cuestionario McGill. Scale from: 0 to 10. Follow-up: mean 12 weeks	The mean quality of life-sensorial domain in the control groups was 0.88 puntos	The mean quality of life-sensorial domain in the intervention groups was 7.07 higher (4.15 to 9.98 higher)		59 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ very low ^{1,2}	
Quality of life-Affective domain Cuestionario McGill. Scale from: 0 to 10. Follow-up: mean 12 weeks	The mean quality of life-affective domain in the control groups was 0.42 puntos	The mean quality of life-affective domain in the intervention groups was 2.55 higher (1.44 to 3.66 higher)		59 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ very low ^{1,2}	
Quality of life-Mental component SF-36. Scale from: 0 to 10. Follow-up: mean 12 weeks	The mean quality of life-mental component in the control groups was 1.55 puntos	The mean quality of life-mental component in the intervention groups was 16.46 higher (8.91 to 24.01 higher)		59 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ very low ^{1,2}	
Quality of life-Physical component SF-36. Scale from: 0 to 10. Follow-up: mean 12 weeks	The mean quality of life-physical component in the control groups was 1.13 puntos	The mean quality of life-physical component in the intervention groups was 17.53 higher (6.04 to 29.02 higher)		59 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ very low ^{1,2}	
Quality of life-Global score SF-36. Scale from: 0 to 10. Follow-up: mean 12 weeks	The mean quality of life-global score in the control groups was 1.02 puntos	The mean quality of life-global score in the intervention groups was 9.03 higher (5.90 lower to 23.96 higher)		59 (2 studies)	⊕⊕⊕⊕ very low ^{1,2}	

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval;

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.

Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.

Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

¹ High risk secondary to lack of blinding and unclear risk for incomplete data

² Wide confidence interval and scarce events

**AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS
SANITARIAS DE ANDALUCÍA (AETSA)**

**Avda. de la Innovación s/n. Edificio ARENA 1.
41020 Sevilla, España (Spain)
Tlf. +34 955 006 309**

www.aetsa.org

