

Terapia de neuromodulación periférica PENS (Peripheral electrical nerve stimulation) como tratamiento del dolor crónico refractario de origen neuropático en adultos

Evaluación de la seguridad, la
eficacia, la efectividad clínica y
el coste-efectividad

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



Red Española de Agencias de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias y Productos Medicinales



Generalitat
de Catalunya Salut/



Agència de Qualitat i Avaluació
Sanitàries de Catalunya

Terapia de neuromodulación periférica PENS (Peripheral electrical nerve stimulation) como tratamiento del dolor crónico refractario de origen neuropático en adultos

Evaluación de la seguridad, la
eficacia, la efectividad clínica y
el coste-efectividad

Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



Red Española de Agencias de Evaluación
de Tecnologías y Prácticas en Salud



Generalitat
de Catalunya

Salut/



Agència de Qualitat i Avaluació
Sanitàries de Catalunya

Terapia de neuromodulación periférica PENS (Peripheral electrical nerve stimulation) como tratamiento del dolor crónico refractario de origen neuropático en adultos. Evaluación de la seguridad, la eficacia, la efectividad clínica y el coste-efectividad / Jessica Ruiz Baena, Berta Mestre Lleixà, Carolina Climent Sanz, Elena Català Puigbó, Christian Dürsteler, Maria-Dolors Estrada Sabadell, Rosa Maria Vivanco Hidalgo. — Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Ministerio de Sanidad. 2022. — xx p; 24 cm. — (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

Este documento ha sido realizado por la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS de 28 de octubre de 2020 (conforme al Acuerdo del Consejo de Ministros de 9 de diciembre de 2020).

Para citar este informe:

Ruiz-Baena J, Mestre-Lleixà B, Climent-Sanz C, Català-Puigbó E, Dürsteler C, Estrada-Sabadell MD, Vivanco-Hidalgo RM. Terapia de neuromodulación periférica PENS (Peripheral electrical nerve stimulation) como tratamiento del dolor crónico refractario de origen neuropático en adultos. Evaluación de la seguridad, la eficacia, la efectividad clínica y el coste-efectividad. Madrid: Ministerio de Sanidad. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya; 2022 (Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).

1. Neuroestimulación eléctrica percutánea de nervio 2. Dolor crónico 3. Neuropatía

I. España. Ministerio de Sanidad. II. Cataluña. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.
III. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

© Ministerio de Sanidad

© Generalitat de Catalunya. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya.

Editan:

Ministerio de Sanidad

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Corrección y traducción: Área de Comunicación de la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya

Maquetación: Lluís Ràfols Ribas

Diseño: Ministerio de Sanidad

Nipo: en tramitación

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para su uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

Información preliminar

Autoría

Jessica Ruiz Baena. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Berta Mestre Lleixà. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Carolina Climent Sanz. Investigadora Postdoctoral Margarita Salas. Departamento de Psiquiatría y Ciencias Conductuales, Facultad de Medicina, Universidad Johns Hopkins. Departamento de Enfermería y Fisioterapia, Universitat de Lleida.

Elena Català i Puigbò. Clínica del Dolor. Servicio de Anestesiología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Christian Dürsteler. Unidad de Dolor. Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona.

Maria-Dolors Estrada Sabadell. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut, Generalitat de Catalunya CIBER en Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP, Spain.

Rosa Maria Vivanco Hidalgo. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Otros participantes

Antoni Parada Martínez. Documentalista. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya y CIBER en Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP, Spain. Ha participado en el diseño y ejecución de las búsquedas bibliográficas.

Roland Pastells Peiró. Documentalista. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Ha participado en la actualización de las búsquedas bibliográficas.

Coordinación

Supervisión metodológica: Maria-Dolors Estrada Sabadell Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut, Generalitat de Catalunya y CIBER en Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP, Spain.

Supervisión científica: Rosa Maria Vivanco Hidalgo Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Coordinación técnico-administrativa: Lúdia Blanco Silvente (hasta noviembre 2021) y Roland Pastells Peiró (desde noviembre 2021) Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), Departament de Salut. Generalitat de Catalunya.

Agradecimientos

Este informe de evaluación ha sido sometido a un proceso de revisión externa. La Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya agradece su colaboración y los comentarios aportados a:

- **Javier Medel Rebollo.** Anestesiología, reanimación y terapéutica del dolor. Sección de la Unidad del dolor. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.
- **José Francisco Paz Solís.** Servicio de Neurocirugía. Hospital La Paz. Madrid.

Se agradece a **Israel Villanueva**, director nacional de suministros médicos PRIM por aportar información sobre aspectos técnicos y aclaratorios de la tecnología a evaluar.

Declaración de conflictos de interés

Los autores y autoras y revisores externos del informe declaran, a través del documento de declaración de interés de la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, no tener conflictos de interés relacionados con el tema objeto de evaluación que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice

I. ABREVIATURAS	13
II. RESUMEN EJECUTIVO	15
RESUM EXECUTIU	21
EXECUTIVE SUMMARY	25
III. JUSTIFICACIÓN	29
IV. ALCANCE Y OBJETIVOS	31
IV.1 Objetivos	31
IV.2 Alcance	31
V. INTRODUCCIÓN	33
V.1 Problema de salud diana	33
V.1.1 Definición de dolor crónico refractario de origen neuropático y periférico	33
V.1.2 Epidemiología del dolor crónico neuropático	35
V.1.3 Repercusiones del dolor crónico	35
V.1.4 Manejo actual del problema de salud	36
V.2 Descripción y características técnicas de la tecnología a estudio	37
V.2.1 Nombre de la tecnología	37
V.2.2 Antecedentes	37

V.2.3 Características de la tecnología	38
V.2.4 Regulación: licencias y autorizaciones	40
V.2.5 Utilización de la tecnología	40
V.2.6 Requerimientos de la técnica	41
V.2.7 Financiación de la tecnología	42
VI. METODOLOGÍA	43
VI.1 Criterios de selección	43
VI.2 Estrategia de la búsqueda bibliográfica	
La estrategia completa de la búsqueda empleada para cada una de las bases de datos consultadas se muestra en el Anexo 2 – Estrategia completa de la búsqueda	45
VI.3 Síntesis de la evidencia	47
VI.4 Valoración de la calidad de la evidencia	47
VI.4.1 Valoración del riesgo de sesgo de los desenlaces de interés	47
VI.4.2 Valoración del riesgo de sesgo de los estudios	48
VI.5 Priorización de desenlaces de interés	48
VI.6 Participación de grupos de interés	49
VI.6.1 Participación de los pacientes	49
VI.6.2 Participación de los profesionales sanitarios	50
VI.6.3 Participación de la industria	50
VI.6.4 Revisión externa	50
VII. DESCRIPCIÓN DE LA EVIDENCIA DISPONIBLE	53
VII.1 Resultados de la búsqueda	53
VII.2 Descripción de los estudios incluidos	56
VII.2.1 Ghoname et al., 1999 (60)	56
VII.2.2 Hamza et al., 2000 (61)	57
VII.2.3 Raphael et al., 2011 (62)	58
VII.3 Resultados de seguridad	62
VII.4 Resultados de eficacia	62
VII.4.1 Alivio del dolor	62
VII.4.2 Calidad del sueño	63
VII.4.3 Calidad de vida	64
VII.4.4 Actividad física	64
VII.4.5 Uso de analgésicos	65

VII.4.6 Medidas de funcionalidad o discapacidad	65
VII.5 Riesgo de sesgo	70
VII.5.1 Riesgo de sesgo de los desenlaces de interés	70
VII.5.2 Riesgo de sesgo de los estudios incluidos	73
VII.6 Resultados de coste-efectividad	76
VII.7 Estudios en marcha	76
VIII. DISCUSIÓN	77
VIII.1 Cuestiones metodológicas	77
VIII.2 Cuestiones referidas a los resultados de la revisión	78
IX. CONCLUSIONES	83
X. LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURA	85
XI. REFERENCIAS	87
XII. ANEXOS	91
XII.1 Anexo 1 – Referencias excluidas tras lectura a texto completo	91
XII.2 Anexo 2 – Estrategia completa de la búsqueda	94
XII.3 Anexo 3 – Resultados riesgo de sesgo según herramienta RoB 2	108

Índice de tablas

Tabla 1. Abreviaturas y definiciones	19
Tabla 2. Procedimientos con código 01HY3MZ. Años 2016-2020	41
Tabla 3. Criterios de selección de los estudios	43
Tabla 4. Desenlaces de interés priorizados por expertos clínicos	49
Tabla 5. Características de los estudios incluidos en la evaluación de la eficacia/ efectividad / seguridad de la terapia PENS	60
Tabla 6. Resultados de eficacia y seguridad para la terapia PENS	66
Tabla 7. Lista de publicaciones excluidas	91
Tabla 8. Valoración del riesgo de sesgo del estudio Ghoname et al., 1999. Outcome: Intensidad del dolor	108
Tabla 9. Valoración del riesgo de sesgo del estudio Ghoname et al., 1999. Outcome: Calidad del sueño	111
Tabla 10. Valoración del riesgo de sesgo del estudio Ghoname et al., 1999. Outcome: Actividad física	115
Tabla 11. Valoración del riesgo de sesgo del estudio Ghoname et al., 1999. Outcome: Calidad de vida	118
Tabla 12. Valoración del riesgo de sesgo del estudio Ghoname et al., 1999. Outcome: Uso de analgésicos	122
Tabla 13. Valoración del riesgo de sesgo del estudio Hamza et al., 2000. Outcome: Intensidad del dolor	125
Tabla 14. Valoración del riesgo de sesgo del estudio Hamza et al., 2000. Outcome: Calidad del sueño	129
Tabla 15. Valoración del riesgo de sesgo del estudio Hamza et al., 2000. Outcome: Actividad física	132

Tabla 16. Valoración del riesgo de sesgo del estudio Hamza et al., 2000. Outcome: Calidad de vida	136
Tabla 17. Valoración del riesgo de sesgo del estudio Hamza et al., 2000. Outcome: Uso de analgésicos	140
Tabla 18. Valoración del riesgo de sesgo del estudio Hamza et al., 2000. Outcome: Intensidad del dolor (posterior al cruce)	143
Tabla 19. Valoración del riesgo de sesgo del estudio Hamza et al., 2000. Outcome: Calidad del sueño (posterior al cruce)	146
Tabla 20. Valoración del riesgo de sesgo del estudio Hamza et al., 2000. Outcome: Actividad física (posterior al cruce)	150
Tabla 21. Valoración del riesgo de sesgo del estudio Raphael et al. 2011. Outcome: Intensidad del dolor	154
Tabla 22. Valoración del riesgo de sesgo del estudio Raphael et al., 2011. Outcome: Intensidad del dolor (posterior al cruce)	159

Índice de figuras

Figura 1. Diagrama de selección de artículos incluidos	55
Figura 2. Resultados del análisis de riesgo de sesgo para los desenlaces. Ghoname et al. (60), Hamza et al. (61) y Raphael et al. (62)	72
Figura 3. Riesgo de Sesgo de Ghoname et al. (60)	74
Figura 4. Riesgo de Sesgo de Hamza et al. (61) (valoración previa al cruce)	74
Figura 5. Riesgo de Sesgo de Hamza et al. (61) (valoración posterior al cruce)	75
Figura 6. Riesgo de Sesgo de Raphael et al. (62) (valoración previa al cruce)	75
Figura 7. Riesgo de Sesgo de Raphael et al. (62) (valoración posterior al cruce)	76

I. Abreviaturas

Tabla 1. Abreviaturas y definiciones

Abreviatura	Definición
APDOL	Asociación Española de Pacientes contra el Dolor
CF	Componentes físicos
CM	Componente mental
COMET	Core Outcome Measures in Effectiveness Trials
CPAF	Comisión Prestaciones, Aseguramiento y Financiación
CVRS	Calidad de vida relacionada con la salud del paciente
DN	Dolor neuropático
DS	Desviación estándar
EA	Electroacupuntura
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ETS	Evaluación de Tecnologías Sanitarias
EUnetHTA	European Network for Health Technology Assessment
EUPATI	European Patients' Academy on Therapeutic Innovation
EVA	Escala visual analógica
FDA	Food and Drug Administration
GPC	Guías de práctica clínica
GRADE	<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
IASP	<i>International Association for the Study of Pain</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NRS	Escala numérica del dolor
NS	No significativo
OMS	Organización Mundial de la Salud
PENS	<i>Percutaneous Electrical Nerve Stimulation</i>
PNFS	<i>Peripheral Nerve Field Stimulation</i>
PNS	<i>Peripheral Nerve Stimulation</i>
PNT	<i>Neuromodulación percutánea</i>

Tabla 1. Abreviaturas y definiciones (continuación)

Abreviatura	Definición
POP	Plataforma de Organizaciones de Pacientes
PPT	Umbral de Dolor a la Presión
RedETS	Red Española de Agencias de Evaluación de Tecno-logías Sanitarias
RS	Revisión sistemática
SCS	<i>Spinal Cord Stimulation</i>
SF-36	Cuestionario de salud SF-36 (Short Form -36)
SG	Sustancia gelatinosa
SNS	Sistema Nacional de Salud
TCA	Antidepresivos tricíclicos
TENS	Estimulación nerviosa eléctrica transcutánea

II. Resumen ejecutivo

Introducción

El dolor neuropático (DN) periférico se produce por una lesión o enfermedad del sistema nervioso periférico. Existen diferentes tipos de neuropatías en función del nervio afectado y del origen de dicha afectación. No disponemos de una estimación precisa sobre la prevalencia poblacional del DN; se ha estimado entre el 6 % y el 8 % a través de estudios con diseños heterogéneos. En España, según datos de 2021 de la Sociedad Española de Neurología, existen más de 3 millones de afectados por dolor neuropático y el 77 % lo padece de forma crónica.

El tratamiento inicial para el dolor crónico de origen neuropático es el denominado tratamiento convencional, que suele incluir rehabilitación, tanto física como psicológica, y tratamiento farmacológico. En los casos donde el dolor es refractario a las terapias convencionales podría ser necesario realizar otro tipo de tratamientos intervencionistas como es el caso de la estimulación eléctrica percutánea del nervio (PENS). El uso de esta terapia puede ir acompañada de tratamiento farmacológico y, por tanto, actuar como coadyuvante.

La terapia PENS es un tipo de tratamiento que requiere de un abordaje que, aunque no requiere cirugía, se considera mínimamente invasivo, ya que las corrientes eléctricas se administran a través de sondas subcutáneas.

El objetivo del presente informe es el de evaluar la seguridad, la eficacia, la efectividad clínica y el coste-efectividad de la PENS como terapia coadyuvante para tratar el DN periférico crónico refractario en adultos, en comparación con el tratamiento habitual farmacológico u otras técnicas de neuroestimulación.

También se establece como objetivo definir los criterios de selección de pacientes que podrían beneficiarse de la técnica e indicaciones de tratamiento.

Metodología

Se ha realizado una revisión sistemática (RS) de la literatura. Se realizó una primera búsqueda bibliográfica de los últimos diez años con el propósito de localizar posibles RS u otros informes de evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) emitidos por otras entidades sobre el tema, que pudieran

proveer de estudios con diseño controlado, con o sin aleatorización, y de estudios de evaluación económica completa para responder a las preguntas de investigación. Posteriormente, esta búsqueda se complementó con una búsqueda de estudios controlados individuales, de estudios de evaluación económica y de guías de práctica clínica (GPC), con el objetivo de localizar estudios publicados en fechas posteriores a los localizados a través de la búsqueda anterior. Finalmente, la búsqueda de estudios publicados se complementó con el examen manual de los listados de bibliografía de los estudios seleccionados y de las RS previas encontradas. Dos revisores evaluaron de forma paralela e independiente los estudios identificados a través de la búsqueda de la literatura. La información recopilada se sintetizó de manera narrativa con tabulación de los resultados de cada estudio incluido para todos los desenlaces de interés. La extracción de datos de los estudios seleccionados fue llevada a cabo por un revisor utilizando una hoja en formato Excel previamente diseñada y comprobada por un segundo revisor. Se utilizó la herramienta RoB 2 para evaluar el riesgo de sesgo para cada uno de los desenlaces. Un revisor realizó la evaluación del riesgo de sesgo de los desenlaces de interés y un segundo revisor realizó una comprobación de dichas evaluaciones. Finalmente, y antes de su publicación, el informe se sometió a un proceso de revisión externa por parte de reconocidos expertos en el tema para asegurar su calidad, precisión y validez.

Resultados

La búsqueda bibliográfica para la identificación de RS, GPC, informes de ETS y estudios controlados y evaluaciones económicas completas recuperó 2350 referencias una vez eliminados los duplicados. Tras la lectura a texto completo y en relación con la evaluación de la efectividad clínica y del coste-efectividad de la PENS, ningún estudio cumplía los criterios de selección. Los estudios referidos a la seguridad y la eficacia de la PENS que finalmente se incluyeron tras la lectura a texto completo fueron: Ghoname et al., 1999 (60), Hamza et al., 2000(61) y Raphael et al., 2011(62). Se trata de tres estudios controlados aleatorizados (ECA) con diseño cruzado que comparan la eficacia de la PENS a corto plazo (máximo de tres semanas) como terapia coadyuvante frente a TENS y PENS simulada o frente a PENS simulada para tratar el DN periférico crónico y refractario en adultos, realizados en EE.UU. los dos primeros y en Reino Unido el último. Los tres ECA incluyeron pacientes con diferentes tipos de dolor neuropático periférico crónico: ciática, dolor neuropático diabético e hiperalgesia superficial asociada con varios tipos de dolor neuropático y se analizaron un total de 64, 25 y 15 pacientes, respectivamente. No se ha localizado evidencia en relación con los efectos de la terapia PENS en comparación con el tratamiento habitual farmacológico, ni para otras técnicas de neuroestimulación

diferentes a la TENS. Ante la ausencia de estudios que compararan la PENS con el tratamiento farmacológico habitual, los estudios que utilizaron como comparador la PENS simulada constituyeron la mejor aproximación de la evidencia para la comparación frente al tratamiento farmacológico, puesto que los pacientes que recibieron la terapia PENS simulada continuaron también con su tratamiento farmacológico habitual.

En cuanto a los aspectos relacionados con la seguridad de la PENS, ninguno de los estudios incluidos especificó si contemplaron notificar y registrar los efectos adversos de las terapias en el diseño del estudio. A pesar de ello, dos estudios informaron de que no se comunicó ningún efecto adverso para ninguna de las modalidades de tratamiento. Por tanto, y aunque según estos resultados no sería esperable ningún problema de seguridad grave, el bajo tamaño muestral de los estudios, las limitaciones con respecto a su notificación y registro y el breve periodo de observación limitan las conclusiones con respecto a los efectos adversos de carácter más leve.

Después de tres semanas de tratamiento, tanto la terapia PENS como la TENS resultaron eficaces en el **alivio del dolor** con respecto a la PENS simulada, aunque la magnitud del cambio en el grupo de la PENS fue mayor que para la TENS. (Riesgo de sesgo poco claro).

En cuanto a la **calidad del sueño**, tras nueve sesiones de tratamiento (tres semanas), tanto para PENS como para TENS se observó una mejora significativa en la calidad del sueño (magnitud del cambio mayor en PENS que en TENS). Esta mejora no fue significativa en el grupo de la PENS simulada. (Riesgo de sesgo entre alto y poco claro).

Con respecto a la **calidad de vida**, después de tres semanas de tratamiento, se observó una mejora en la CVRS (Calidad de vida relacionada con la salud del paciente) en todos los tratamientos (PENS, TENS y PENS simulada) con respecto a la situación basal. La magnitud de estas diferencias fue mayor para PENS que para TENS y PENS simulada. (Riesgo de sesgo poco claro).

Con respecto al **nivel de actividad física**, tras nueve sesiones de tratamiento (tres semanas), se observó una mejora significativa de la actividad física en la PENS y en la TENS (en PENS la magnitud del cambio fue mayor que en TENS) pero no en la PENS simulada. (Riesgo de sesgo entre alto y poco claro).

En cuanto al **uso de analgésicos**, aunque tanto la PENS como la TENS redujeron el consumo diario de medicación no opioide en un intervalo de tres semanas de tratamiento, la magnitud del cambio en la PENS parece mayor que en la TENS. La reducción del consumo diario de analgésicos orales no resultó significativa en la terapia PENS simulada. (Riesgo de sesgo poco claro).

La RS realizada en este informe no halló estudios según los criterios de inclusión para dar respuesta al desenlace de interés de medidas de **funcionalidad o discapacidad**.

Conclusiones

La evidencia científica disponible es todavía incierta con respecto a los beneficios terapéuticos de la PENS en pacientes adultos con DN periférico crónico y refractario, en comparación con el tratamiento habitual farmacológico, otras técnicas de neuroestimulación o la PENS simulada en el alivio del dolor, la calidad del sueño, el nivel de actividad física, la calidad de vida, el uso de analgésicos y las medidas de funcionalidad o discapacidad. Los problemas detectados con el efecto de arrastre debido al corto período de lavado, la pérdida de enmascaramiento de los pacientes en el periodo posterior al cruce, así como otras cuestiones relacionadas con la falta de información sobre el proceso de aleatorización, el enmascaramiento de la secuencia y la falta y omisión de datos y resultados para alguno de los periodos de estudio (previos o posteriores al cruce) limitan en gran medida el nivel de confianza de la evidencia obtenida a partir de los tres ECA incluidos en este informe. Por tanto, serían necesarios más estudios para confirmar la evidencia hallada en este informe que sugieren que la PENS podría tener mejores resultados que la TENS en el alivio del dolor, en el incremento de la calidad de vida y el sueño, en la mejora de la actividad física y en el uso de analgésicos.

Con respecto a la PENS simulada, la PENS ofrecería mejores resultados para todos los desenlaces evaluados.

Tras la RS realizada y según la evidencia científica disponible sobre la seguridad, la eficacia, la efectividad clínica y la eficiencia de la PENS frente al tratamiento farmacológico habitual u otras técnicas de neuroestimulación, no resulta posible definir los criterios de selección de pacientes que podrían beneficiarse de la tecnología ni las indicaciones de tratamiento. El riesgo de sesgo, el bajo tamaño muestral y las limitaciones en la ejecución de los estudios incluidos en el presente informe, la diversidad de etiologías clínicas de los pacientes incluidos, así como la falta de resultados sobre eficiencia, efectividad, seguridad y eficacia a largo plazo limitan la posibilidad de establecer conclusiones basadas en la evidencia en este sentido. Finalmente, la búsqueda de estudios en marcha tampoco halló ningún otro estudio que permitiera complementar los resultados de este informe de ETS respondiendo a la pregunta de investigación y criterios de selección de este informe.

Líneas de investigación futura

Sería necesario realizar estudios ECA, preferiblemente con diseño paralelo para evitar la pérdida de enmascaramiento de los pacientes después del cruce de terapias debido a las parestesias generadas con el tratamiento activo. Los ECA deberían comunicar información más allá de los primeros tres meses

de la PENS (ideal a los tres, seis y doce meses) y deberían contar con un tamaño muestral adecuado. Futuras investigaciones deben examinar cuál es el número mínimo de sesiones requeridas para que se produzca un efecto beneficioso en los síntomas asociados al dolor crónico de origen neuropático, atendiendo además a variables biopsicosociales que puedan afectar a la eficacia de la técnica, como pueden ser la etiología del dolor, las diferencias fisiológicas y sociales entre razas o etnias y el nivel socioeconómico de los pacientes. Los estudios controlados futuros deberían incluir un análisis de los costes sanitarios y no sanitarios en horizontes a largo plazo de tiempo y llevar a cabo un análisis formal de coste-efectividad.

Resum executiu

Introducció

El dolor neuropàtic (DN) perifèric es produeix per una lesió o malaltia del sistema nerviós perifèric. Hi ha diferents tipus de neuropaties en funció del nervi afectat i de l'origen d'aquesta afectació. No disposem d'una estimació precisa sobre la prevalença poblacional del DN; s'ha estimat entre el 6 % i el 8 % a través d'estudis amb dissenys heterogenis. A Espanya, segons dades de 2021 de la Societat Espanyola de Neurologia, hi ha més de 3 milions d'afectats per dolor neuropàtic i el 77 % el pateix de manera crònica

El tractament inicial del dolor crònic d'origen neuropàtic és el denominat tractament convencional, que sol incloure rehabilitació física i psicològica i tractament farmacològic. En casos de dolor és refractari a les teràpies convencionals podria ser necessari fer altres tipus de tractaments intervencionistes, com és el cas de l'estimulació elèctrica percutània del nervi (PENS). L'ús d'aquesta teràpia pot anar acompanyada de tractament farmacològic i, per tant, actuar com a coadjuvant

La teràpia PENS és un tractament que requereix un abordatge que, tot i no necessitar cirurgia, es considera mínimament invasiu perquè els corrents elèctrics s'administren a través de sondes subcutànies.

L'objectiu d'aquest informe és avaluar la seguretat, l'eficàcia, l'efectivitat clínica i el cost-efectivitat de la PENS com a teràpia coadjuvant per a tractar el DN perifèric crònic refractari en adults, en comparació amb el tractament habitual farmacològic o altres tècniques de neuroestimulació. També s'estableix com a objectiu definir els criteris de selecció de pacients que podrien beneficiar-se de la tècnica i indicacions de tractament.

Metodologia

S'ha fet una revisió sistemàtica (RS) de la literatura. Es va dur a terme una primera cerca bibliogràfica dels últims deu anys per tal de localitzar possibles RS o altres informes d'avaluació de tecnologies sanitàries (ATS) emesos per altres entitats sobre el tema, que poguessin proveir d'estudis amb disseny controlat, amb o sense aleatorització, i d'estudis d'avaluació econòmica completa per a respondre a les preguntes de recerca. Posteriorment, aquesta cerca es va complementar amb una cerca d'estudis controlats individuals, d'estudis d'avaluació econòmica i de guies de pràctica clínica (GPC), amb l'objectiu de localitzar estudis publicats en dates posteriors als trobats

a través de la cerca anterior. Finalment, la cerca d'estudis publicats es va complementar amb l'examen manual dels llistats de bibliografia dels estudis seleccionats i de les RS prèvies trobades. Dos revisors van avaluar de manera paral·lela i independent els estudis identificats a través de la cerca de la literatura. La informació recollida es va sintetitzar de manera narrativa amb tabulació dels resultats de cada estudi inclòs per a tots els desenllaços d'interès. Un revisor es va encarregar de l'extracció de dades dels estudis seleccionats utilitzant un full en format Excel prèviament dissenyat i comprovat per un segon revisor. Es va utilitzar l'eina Rob 2 per a avaluar el risc de biaix de cadascun dels desenllaços. Un revisor va fer l'avaluació del risc de biaix dels desenllaços d'interès i un segon revisor va comprovar aquestes avaluacions. Finalment, abans de la seva publicació, l'informe es va sotmetre a un procés de revisió externa per part de reconeguts experts en el tema per tal d'assegurar-ne la qualitat, precisió i validesa.

Resultats

La cerca bibliogràfica per a la identificació de RS, GPC, informes d'ATS i estudis controlats i avaluacions econòmiques completes va recuperar 2350 referències un cop eliminats els duplicats. Després de la lectura a text complet i en relació amb l'avaluació de l'efectivitat clínica i del cost-efectivitat de la PENS, cap estudi complia els criteris de selecció. Els estudis sobre seguretat i eficàcia de la PENS que finalment es van incloure després de la lectura a text complet van ser: Ghoname et al., 1999 (60), Hamza et al., 2000 (61) i Raphael et al., 2011 (62). Són tres estudis controlats aleatoritzats (ECA) amb disseny creuat que comparen l'eficàcia de la PENS a curt termini (màxim de tres setmanes) com a teràpia coadjuvant amb la de la TENS i la PENS simulada o amb la PENS simulada per a tractar el DN perifèric crònic i refractari en adults, els dos primers realitzats als EUA i l'últim, al Regne Unit. Els tres ECA van incloure pacients amb diferents tipus de dolor neuropàtic perifèric crònic: ciàtica, dolor neuropàtic diabètic i hiperalgèsia superficial associada amb diversos tipus de dolor neuropàtic i es van analitzar un total de 64, 25 i 15 pacients, respectivament. No s'ha localitzat evidència relacionada amb els efectes de la teràpia PENS en comparació amb el tractament habitual farmacològic, ni per a altres tècniques de neuroestimulació diferents a la TENS. Davant l'absència d'estudis que comparessin la PENS amb el tractament farmacològic habitual, els estudis que van utilitzar com a comparador la PENS simulada van constituir la millor aproximació de l'evidència per a fer la comparació amb el tractament farmacològic, ja que els pacients que van rebre la teràpia PENS simulada van continuar també amb el seu tractament farmacològic habitual.

Quant als aspectes relacionats amb la seguretat de la PENS, cap dels estudis inclosos va especificar si es contemplava notificar i registrar els

efectes adversos de les teràpies en el disseny de l'estudi. Malgrat això, dos estudis van informar que no es va comunicar cap efecte advers per a cap de les modalitats de tractament. Per tant, i encara que segons aquests resultats no seria esperable cap problema de seguretat greu, la reduïda grandària de la mostra dels estudis, les limitacions respecte a la seva notificació i registre i el breu període d'observació limiten les conclusions relacionades amb els efectes adversos de caràcter més lleu.

Després de tres setmanes de tractament, tant la teràpia PENS com la TENS van resultar eficaces en l'**alleujament del dolor** en comparació amb la PENS simulada, tot i que la magnitud del canvi en el grup de la PENS va ser més gran que per en el grup de la TENS. (Risc de biaix poc clar).

Quant a la **qualitat del son**, després de nou sessions de tractament (tres setmanes), tant per a PENS com per a TENS es va observar una millora significativa en la qualitat del son (magnitud del canvi més gran en PENS que en TENS). Aquesta millora no va ser significativa en el grup de la PENS simulada. (Risc de biaix entre alt i poc clar).

Pel que fa a la **qualitat de vida**, després de tres setmanes de tractament es va observar una millora en la QVRS (Qualitat de vida relacionada amb la salut) en tots els tractaments (PENS, TENS i PENS simulada) en comparació amb la situació basal. La magnitud d'aquestes diferències va ser més gran en el grup de la PENS que en els de la TENS i la PENS simulada. (Risc de biaix poc clar).

Pel que fa al **nivell d'activitat física**, després de nou sessions de tractament (tres setmanes), es va observar una millora significativa de l'activitat física en el grup de la PENS i la TENS (en el de la PENS la magnitud del canvi va ser superior que en de la TENS) però no en el de la PENS simulada. (Risc de biaix entre alt i poc clar).

Quant a l'**ús d'analgèsics**, tot i que tant la PENS com la TENS van reduir el consum diari de medicació no opioide en un interval de tres setmanes de tractament, la magnitud del canvi en la PENS sembla més gran que en la TENS. La reducció del consum diari d'analgèsics orals no va resultar significativa en la teràpia PENS simulada. (Risc de biaix poc clar).

La RS realitzada en aquest informe no va trobar estudis segons els criteris d'inclusió per donar resposta al desenllaç d'interès de mesures de **funcionalitat o discapacitat**.

Conclusions

L'evidència científica disponible és encara incerta respecte als beneficis terapèutics de la PENS en pacients adults amb DN perifèric crònic i refractari, en comparació amb el tractament habitual farmacològic, altres tècniques de neuroestimulació o la PENS simulada en l'alleujament del dolor, la qualitat del son, el nivell d'activitat física, la qualitat de vida, l'ús d'analgèsics i

les mesures de funcionalitat o discapacitat. Els problemes detectats amb l'efecte romanent degut al curt període de depuració, la pèrdua d'ocultació dels pacients en el període posterior al canvi, i altres qüestions relacionades amb la manca d'informació sobre el procés d'aleatorització, l'ocultació de la seqüència i la falta i ommissió de dades i resultats per a algun dels períodes d'estudi (previs o posteriors al canvi) limiten en gran manera el nivell de confiança de l'evidència obtinguda a partir dels tres ECA inclosos en aquest informe. Per tant, serien necessaris més estudis per a confirmar l'evidència trobada en aquest informe que suggereix que la PENS podria tenir millors resultats que la TENS en l'alleujament del dolor, en l'increment de la qualitat de vida i el son, en la millora de l'activitat física i en l'ús d'analgèsics. En comparació amb la PENS simulada, la PENS oferiria millors resultats per a tots els desenllaços avaluats.

Un cop realitzada la RS i segons l'evidència científica disponible sobre la seguretat, l'eficàcia, l'efectivitat clínica i l'eficiència de la PENS en comparació amb el tractament farmacològic habitual o altres tècniques de neuroestimulació, no resulta possible definir els criteris de selecció de pacients que podrien beneficiar-se de la tecnologia ni les indicacions de tractament. El risc de biaix, la reduïda grandària de la mostra i les limitacions en l'execució dels estudis inclosos en aquest informe, la diversitat d'etiologies clíniques dels pacients inclosos, així com la falta de resultats sobre eficiència, efectivitat, seguretat i eficàcia a llarg termini limiten la possibilitat d'emetre conclusions basades en l'evidència en aquest sentit. Finalment, la cerca d'estudis en marxa tampoc va trobar cap altre estudi que pogués complementar els resultats d'aquest informe d'ATS responnent a la pregunta de recerca i criteris de selecció d'aquest informe.

Línies de recerca futura

Seria necessari fer estudis ECA, preferiblement amb disseny paral·lel per a evitar la pèrdua d'ocultació dels pacients després del canvi de teràpies a causa de les parestèsies generades amb el tractament actiu. Els ECA haurien de proporcionar informació més enllà dels primers tres mesos de la PENS (ideal als tres, sis i dotze mesos) i haurien de comptar amb una grandària de mostra adequada. Les investigacions futures han d'examinar quin és el nombre mínim de sessions necessàries perquè hi hagi un efecte beneficiós en els símptomes associats al dolor crònic d'origen neuropàtic, atenent a més variables biopsicosocials que puguin afectar l'eficàcia de la tècnica, com l'etiologia del dolor, les diferències fisiològiques i socials entre races o ètnies i el nivell socioeconòmic dels pacients. Els estudis controlats futurs haurien d'incloure una anàlisi dels costos sanitaris i no sanitaris en horitzons a llarg termini de temps i dur a terme una anàlisi formal de cost-efectivitat.

Executive summary

Introduction

Peripheral neuropathic pain (NP) is caused by a lesion or disease of the peripheral nervous system. There are different types of neuropathy, depending on the nerve and origin. We do not have a precise estimate of the prevalence of NP; in studies with heterogeneous designs, it has been estimated to be between 6-8%. In Spain, more than 3 million people suffer neuropathic pain, 77% of them chronically, according to 2021 data from the Spanish Society of Neurology.

The initial treatment for chronic neuropathic pain is what is known as conventional treatment, which usually includes both physical and psychological rehabilitation, as well as pharmacological treatment. If the pain is refractory to conventional treatment, other interventional treatments such as percutaneous electrical nerve stimulation (PENS) may be needed. The use of this therapy can be accompanied by pharmacological treatment and therefore act as an adjuvant.

PENS therapy does not require surgery, but is considered minimally invasive because the electrical currents are delivered through subcutaneous probes.

The aim of this report is to evaluate the safety, efficacy, clinical effectiveness and cost-effectiveness of PENS as an adjunctive therapy for the treatment of chronic refractory peripheral NP in adults, compared with standard pharmacological treatment or other neurostimulation techniques.

It also aims to define the selection criteria for patients who may benefit from the technique and the indications for treatment.

Methodology

We conducted a systematic review (SR) of the literature. An initial literature search of the last ten years was conducted to identify SRs or other health technology assessment (HTA) reports issued by other entities on the subject that could provide controlled trials, with or without randomisation, and full economic evaluation studies to answer the research questions. This search was then complemented with a search for individual controlled studies, economic evaluation studies and clinical practice guidelines (CPGs), to find studies published later than those located in the first search. Finally, the search for published studies was complemented by a manual review of

the literature lists of the selected studies and of the previously identified SRs. Two reviewers assessed the studies identified by the literature search, in parallel and independently. The information was summarized narratively with tabulation of the results of each included study for all outcomes of interest. One reviewer extracted data from the selected studies using a previously designed Excel spreadsheet, and a second reviewer checked it. The RoB 2 tool was used to assess the risk of bias for each outcome. One reviewer performed the risk of bias assessment for the outcomes of interest and a second reviewer checked it. Finally, before publication, the report was externally reviewed by recognised experts in the field to ensure its quality, accuracy and validity.

Results

The literature search to identify SRs, CPGs, HTAs reports, controlled trials and full economic evaluations yielded 2350 references after removing duplicates. After full-text reading, no studies met the selection criteria for assessing the clinical effectiveness and cost-effectiveness of PENS. The studies regarding safety and efficacy of PENS that were finally included after full-text reading were Ghoname et al. 1999 (60), Hamza et al. 2000 (61) and Raphael et al. 2011 (62). These are three randomised controlled trials (RCTs) with crossover design comparing the efficacy of short-term (maximum 3 weeks) PENS as adjunctive therapy versus TENS and sham PENS or versus sham PENS for the treatment of chronic and refractory peripheral NP in adults. The first two were conducted in the USA and the other in the UK. The three RCTs included patients with different types of chronic peripheral neuropathic pain: sciatica, diabetic neuropathic pain and superficial hyperalgesia associated with different types of neuropathic pain, and analysed a total of 64, 25 and 15 patients, respectively. No evidence was found for the effects of PENS therapy compared with standard pharmacological treatment or for neurostimulation techniques other than TENS. In the absence of trials comparing PENS with standard pharmacological treatment, trials using sham PENS as a comparator provided the closest evidence for comparison with pharmacological treatment, since patients who received sham PENS therapy also continued with their standard pharmacological treatment.

Regarding safety, none of the included trials specified whether they considered reporting and recording of adverse effects of the therapies in their study design. However, two trials reported that no adverse effects were reported for any of the treatments. Therefore, although no serious safety issues would be expected based on these results, the small sample size of the trials, the limitations in reporting and recording, and the short observation period limit the conclusions about minor adverse effects.

After three weeks of treatment, both PENS and TENS therapy were

effective in **pain relief** compared with sham PENS, although the magnitude of change was greater in the PENS group than in the TENS group. (Unclear risk of bias).

In terms of **sleep quality**, after nine treatment sessions (three weeks) there was a significant improvement in sleep quality for both PENS and TENS (magnitude of change greater for PENS than for TENS). This improvement was not significant in the sham PENS group (high to unclear risk of bias).

In terms of **quality of life**, an improvement in HRQoL (Health Related Quality of Life) was observed in all treatments (PENS, TENS and sham PENS) after three weeks of treatment compared to baseline. The magnitude of these differences was greater for PENS than for TENS and sham PENS (unclear risk of bias).

Regarding **physical activity**, a significant improvement in physical activity was observed after nine sessions (three weeks) for PENS and TENS (the magnitude of change was greater for PENS than for TENS), but not for sham PENS. (High to unclear risk of bias).

In terms of **pain medication use**, although both PENS and TENS reduced daily non-opioid medication consumption over a three-week treatment interval, the magnitude of change appears to be greater with PENS than with TENS. The reduction in daily oral medication use was not significant with sham PENS therapy (unclear risk of bias).

The SR conducted in this report found no studies that met the inclusion criteria to answer the outcome of interest for measures of **functionality or disability**.

Conclusions

The available scientific evidence is still unclear regarding the therapeutic benefit of PENS in adult patients with chronic and refractory peripheral NP compared to pharmacological treatment, other neurostimulation techniques or sham PENS on pain relief, sleep quality, physical activity, quality of life, analgesic consumptions and measures of functionality or disability. The problems detected with the carry-over effect due to the short washout period, the loss of patient blinding after the crossover, and other problems related to lack of information about the randomisation process, sequence concealment and missing and omitted data and outcomes for some of the study periods (before or after the crossover) greatly limit the level of confidence in the evidence obtained from the three RCTs included in this report. Therefore, we need further studies to confirm the evidence found in this report suggesting that PENS may have better outcomes than TENS in terms of pain relief, quality of life and sleep, physical activity and analgesic use.

Compared with sham PENS, PENS would provide better results for all outcomes assessed.

Following the SR and according to the scientific evidence available on the safety, efficacy, clinical effectiveness and efficiency of PENS compared with the usual pharmacological treatment or other neurostimulation techniques, it is not possible to define the selection criteria for patients who could benefit from the technology, nor the indications for treatment. The risk of bias, the small sample size and the limitations of the studies included in this report, the diversity of clinical aetiologies of the patients, and the lack of results on efficiency, effectiveness, safety and long-term efficacy limit the possibility of drawing evidence-based conclusions in this regard. Lastly, the search for ongoing trials also failed to find any other trials that could complement the results of this HTA report by answering the research question and selection criteria of this report.

Future research directions

RCTs, preferably with a parallel design, would be needed to avoid loss of blinding of patients after crossover due to paraesthesia caused by the active treatment. RCTs should report information beyond the first three months of PENS (ideally at three, six and twelve months) and should have an adequate sample sizes. Future research should investigate the minimum number of sessions required for a beneficial effect on symptoms associated with chronic neuropathic pain, taking into account biopsychosocial variables that may influence the efficacy of the technique, such as the aetiology of pain, physiological and social differences between races or ethnicities, and the socioeconomic status of patients. Future controlled trials should include an analysis of health-related and non-health-related costs over long-term time horizons and conduct a formal cost-effectiveness analysis.

III. Justificación

La complejidad en el manejo del dolor crónico y la cantidad de terapias actualmente disponibles, hacen de especial interés la disponibilidad de datos sobre la seguridad, la eficacia, la efectividad clínica y la eficiencia de dichos tratamientos. La International Association for the Study of Pain (IASP) conceptúa como dolor crónico aquel cuya duración se prolonga más allá de los tres meses. Cuando se han practicado intervenciones médicas y quirúrgicas sin alivio suficiente, el dolor ha pasado a ser refractario. Los dolores crónicos y refractarios requieren una aproximación integral y multidisciplinar (1).

La neuroestimulación eléctrica percutánea (PENS, por sus siglas en inglés, *percutaneous electrical nerve stimulation*) es una forma de neuromodulación del sistema nervioso periférico que se considera mínimamente invasiva. Su tratamiento se realiza con sondas que incluyen electrodos en forma de aguja de diferente longitud que se introducen en los tejidos blandos para aplicar la estimulación nerviosa a lo largo del eje mayor de la zona dolorosa, es decir, es una forma de estimulación subcutánea. Las sondas se colocan en el sitio deseado con la ayuda de ultrasonidos (aparato de ecografía). Las sondas pueden introducirse a través de la piel desde fuera de la zona de hiperalgesia cutánea, lo que supone una alternativa a aquellos pacientes que no toleran la estimulación nerviosa eléctrica transcutánea (TENS, por sus siglas en inglés, *transcutaneous electrical nerve stimulation*) debido a la alodinia. Otra ventaja de la inserción percutánea de la sonda es que evita la resistencia de la piel, lo que permite la magnitud total del estímulo eléctrico y en la proximidad de la zona estimulada y del nervio periférico (2).

La terapia PENS estaría indicada para el tratamiento del dolor refractario como coadyuvante en aquellas situaciones en las que el dolor no ha respondido a tratamientos psicológico (tratamiento cognitivo-conductual del dolor crónico), farmacológico (analgésicos, anestésicos y derivados opioides utilizados de forma escalonada) u otras alternativas (por ejemplo, la cirugía).

Esta propuesta de informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETS) surge a petición de la Comisión Prestaciones, Aseguramiento y Financiación (CPAF) en el proceso de identificación y priorización de necesidades de evaluación que se lleva a cabo para conformar el Plan de Trabajo Anual de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (RedETS) y prestaciones del Sistema Nacional de Salud (SNS) y tiene por objetivo evaluar la seguridad, la eficacia, la efectividad clínica y el

coste-efectividad de la PENS como terapia coadyuvante para tratar el DN periférico crónico refractario en adultos. Este informe permitirá obtener información relevante para optimizar la prestación de la cartera común de servicios del SNS según el Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización.

IV. Alcance y objetivos

IV.1 Objetivos

El objetivo general de este informe de ETS es evaluar la seguridad, la eficacia, la efectividad clínica y el coste-efectividad de la neuroestimulación eléctrica percutánea (PENS) como terapia coadyuvante para tratar el dolor neuropático periférico crónico y refractario en adultos en comparación con el tratamiento habitual farmacológico, otras técnicas de neuroestimulación o la PENS simulada.

Los objetivos específicos son:

- Identificar variables de resultado de relevancia en relación con la seguridad, la eficacia y la efectividad clínica de la terapia PENS para el dolor neuropático periférico crónico y refractario en adultos.
- Revisar la evidencia disponible en relación con los aspectos de seguridad, eficacia, efectividad clínica y coste-efectividad de la PENS para el tratamiento del dolor neuropático periférico crónico y refractario en adultos.
- Definir los criterios de selección de pacientes que podrían beneficiarse de la técnica e indicaciones de tratamiento según a la literatura revisada para identificar los resultados de seguridad, eficacia y efectividad clínica. Se tendrán en cuenta los resultados en el seguimiento a corto y largo plazo que se describan en los artículos incluidos.

IV.2 Alcance

Aspectos cubiertos:

- La población diana de esta evaluación son pacientes adultos con dolor neuropático periférico crónico y refractario.
- En este informe se contemplan los aspectos relacionados con la seguridad, la eficacia, la efectividad clínica y el coste-efectividad de la terapia PENS en comparación con el tratamiento habitual farmacológico, otras técnicas de neuroestimulación o la PENS simulada.

Aspectos no cubiertos:

- El análisis de los aspectos organizativos, éticos, legales, sociales y relacionados con los pacientes de la implementación de la PENS queda fuera del alcance de este informe.

Los usuarios de este informe son los órganos de coordinación CPAF, los planificadores y gestores sanitarios para la toma de decisiones en relación con la financiación y cobertura de la intervención dentro del SNS. Los profesionales asistenciales también se consideran potenciales usuarios, especialmente para los profesionales expertos en el tratamiento del dolor crónico, con el objetivo de facilitar la mejor evidencia disponible en su práctica clínica habitual.

V. Introducción

V.1 Problema de salud diana

V.1.1 Definición de dolor crónico refractario de origen neuropático y periférico

Según la IASP, el dolor es una «experiencia sensorial y emocional desagradable asociada a un daño tisular real o potencial, o que se asemeja a él» (3). El dolor se puede clasificar de acuerdo con diferentes sistemas y los más comúnmente utilizados son los que hacen referencia a la duración, etiología, anatomía, intensidad o fisiopatología del mismo (4). De acuerdo con la duración, el dolor puede clasificarse como agudo, un dolor de corta duración que se resuelve entre tres y seis meses, o crónico, que se define como un dolor continuo o intermitente con una duración igual o mayor a los tres meses. En relación con la etiología, el dolor puede clasificarse como maligno, cuando está asociado a un proceso canceroso, o no maligno para referirse a causas no cancerosas. En este sentido, algunos factores etiológicos del dolor pueden ser lesiones agudas o problemas de salud subyacentes que, a su vez, pueden ser de naturaleza aguda o crónica. El desarrollo de dolor también puede estar asociado al tratamiento de cualquier problema de salud, como puede ser una intervención quirúrgica. Otra clasificación del dolor se basa en la región anatómica en la que se siente y es, habitualmente, la primera clasificación utilizada a nivel clínico para identificar el área en la que se siente el dolor. La intensidad es otro factor que nos facilita la clasificación del dolor y existen múltiples herramientas que asisten en la valoración de esta cualidad del dolor. Por último, el dolor se puede clasificar atendiendo a su naturaleza fisiopatológica que puede ser nociceptiva o neuropática (4).

El presente informe se centra en el dolor crónico periférico de origen neuropático, por lo que se considera necesario conocer la clasificación más actual del dolor crónico y comprender el concepto de dolor neuropático. La IASP, en colaboración con la Organización Mundial de la Salud (OMS) (5), desarrolló una nueva clasificación del dolor crónico con el objetivo de incorporarla a la 11ª Edición de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-11). En esta clasificación se establecieron dos diagnósticos de primer nivel para el dolor crónico: 1) dolor crónico primario y 2) síndromes de dolor crónico secundario. El dolor crónico primario se define como el dolor en una o más regiones anatómicas que persiste o

reaparece durante más de 3 meses y se asocia con una angustia emocional o una discapacidad funcional significativas y que no puede explicarse mejor por otra condición de dolor crónico. Los síndromes de dolor crónico secundario están relacionados con otras enfermedades como causa subyacente, para las que el dolor puede considerarse inicialmente como un síntoma. Conceptualmente, en el dolor crónico primario, este se entiende como un problema de salud en sí mismo, mientras que en los síndromes de dolor crónico secundario, el dolor se entiende como un síntoma derivado de otra enfermedad.

En este sentido, el DN se clasificó como un síndrome de dolor crónico secundario, ya que su desarrollo se asocia a la lesión o enfermedad del sistema nervioso. La IASP establece que se trata de dolor crónico causado por una lesión o enfermedad del sistema nervioso somatosensorial (6,7). De esta forma, considera un amplio rango de situaciones clínicas que cursan con dolor de este tipo, que comprenden desde el dolor que acompaña a las neuropatías periféricas hasta el que surge tras un ictus. Para el diagnóstico de DN, es necesario demostrar adicionalmente la lesión o enfermedad que afecta al sistema nervioso, por ejemplo, por pruebas de diagnóstico por imágenes, biopsia o neurofisiológicas (7,8). Además, los signos sensoriales negativos (pérdida de la función sensorial) o positivos (dolor y parestesia) deben ser compatibles con la inervación de la zona de la estructura nerviosa lesionada. El DN puede ser espontáneo o provocado por estímulos sensoriales (hiperalgesia y alodinia) y se divide en periférico o central (9).

El DN central es causado por una lesión o enfermedad somatosensorial del sistema nervioso central. Las patologías más prevalentes asociadas a la presentación de este tipo de dolor son las lesiones vasculares isquémicas o hemorrágicas en el cerebro o la médula espinal (esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, lesión medular, trauma cráneo-espinal o malformaciones arteriovenosas, entre otras). El DN central también puede surgir secundario a una neurocirugía, a tumores del sistema nervioso central, a infecciones bacterianas en el cerebro o en la médula, a enfermedades autoinmunitarias o por epilepsia (10).

El DN periférico se produce por una lesión o enfermedad del sistema nervioso periférico. Existen diferentes tipos de neuropatías en función del nervio afectado y del origen de dicha afectación (11). La distinción entre el dolor periférico y central es muy importante desde el punto de vista terapéutico, ya que el dolor de origen central es más resistente a tratamiento, mientras que el periférico tiene una mejor respuesta y pronóstico (12). A nivel de manifestación clínica, el DN habitualmente se describe como un dolor ardiente, quemante, punzante, compresivo que puede ser continuo o intermitente (11).

En lo concerniente al DN refractario, y en vista de la falta de consenso en cuanto a las características requeridas para definirlo, Smith et al. (13) llevaron a cabo un estudio Delphi con expertos a nivel internacional.

Derivado de este estudio, se propuso que, para considerar como refractario al DN, se debían dar las siguientes circunstancias:

1. Haber recibido tratamiento con al menos cuatro fármacos de eficacia conocida en el dolor neuropático
2. Cada uno de estos fármacos debe haberse probado durante al menos tres meses o hasta que los efectos adversos impidan una dosificación adecuada
3. A pesar del tratamiento anterior, la intensidad del dolor debe haberse reducido en menos de un 30 %, o debe permanecer en un nivel de, al menos, 5 en una escala de 0 a 10; y/o debe seguir contribuyendo significativamente a una mala calidad de vida.

Especificaron, además, que a pesar de que la duración del DN es un factor claramente relevante, no fuese determinante para establecer si se trataba de DN refractario. También se concluyó que, aunque los tratamientos no farmacológicos podrían ser considerados e incluso efectivos, el DN se podía considerar refractario incluso en ausencia de estos enfoques terapéuticos.

V.1.2 Epidemiología del dolor crónico neuropático

El dolor crónico es una afección frecuente, que afecta aproximadamente al 20 % de personas en todo el mundo (14–17) y es una de las causas más frecuentes por la que los pacientes buscan atención médica (15 % - 20 % de las visitas) (18,19).

En relación con el DN, no disponemos de una estimación precisa sobre su prevalencia poblacional (20), sin embargo, se ha estimado que está entre el 6 % y el 8 % a través de estudios con diseños heterogéneos (8,21). Un estudio realizado en los Países Bajos con 362.693 registros en el ámbito de atención primaria estimó que la incidencia anual de DN en la población general era de casi un 1 % (13,22,23) En España, según datos comunicados en 2021 por la Sociedad Española de Neurología, existen más de 3 millones de afectados por DN y el 77 % lo padece de forma crónica (24).

V.1.3 Repercusiones del dolor crónico

El dolor crónico es una de las principales fuentes de sufrimiento humano y discapacidad tanto en países desarrollados como en desarrollo (14,15, 25). Disminuye la calidad de vida del paciente al repercutir negativamente en su salud física y emocional, pero también tiene efectos adversos en ámbitos no relacionados con la salud ya que dificulta participar plenamente de la vida social y familiar y disminuye la capacidad para trabajar de manera productiva. De hecho, se ha observado que más del 40% de las personas

que sufren de DN ven afectada su situación laboral y tienen que reducir su jornada laboral, quedar incapacitado, anticipar la jubilación o directamente perder su empleo (26).

Por otra parte, las personas que sufren de dolor crónico de origen neuropático presentan una serie de comorbilidades que pueden afectar a su estado de salud general y, a su vez, empeorar los síntomas asociados a su condición de salud. Entre otras comorbilidades, la evidencia científica apunta a que una de las más importantes es la baja calidad del sueño, que se asocia a una disminución del umbral del dolor y al desarrollo de ansiedad y depresión que, a su vez, afectan a la calidad del sueño (27). Asimismo, las personas con dolor crónico neuropático son más propensas a sufrir otros problemas de salud, como puede ser la fibromialgia, osteoartritis, enfermedades coronarias y depresión (28).

En España, los costes totales del DN se estimaron en el 2012 en 10597 € anuales por paciente (29). Los costes indirectos (es decir, las bajas por enfermedad) constituyeron la mayoría de estos costes (7066 € anuales por paciente). Asimismo, los costes directos anuales totales por paciente fueron más altos para el dolor de espalda neuropático y la radiculopatía, y más bajos para la fibromialgia.

V.1.4 Manejo actual del problema de salud

El paciente con dolor crónico requiere una estrategia multidisciplinar con la participación de diversas ramas de profesionales sanitarios como, entre otros, medicina, enfermería, fisioterapia y psicología (12). El tratamiento inicial para el dolor crónico de origen neuropático es el denominado tratamiento convencional que suele incluir rehabilitación tanto física como psicológica y tratamiento farmacológico. En relación con el tratamiento farmacológico, los antidepresivos tricíclicos como la amitriptilina y la nortriptilina, los anticonvulsivos como la gabapentina y otros antidepresivos y tratamientos tópicos como los parches de capsaicina forman parte de este arsenal terapéutico (30).

Utilizando un enfoque únicamente farmacológico, se calcula que el 50 % de los pacientes consigue reducir en casi un 30-40 % su dolor, aunque entre un 40-70 % de los pacientes con DN no consiguen un control completo del dolor (según datos comunicados en 2018 por la Sociedad Española de Neurología) (24). Así pues, en los casos donde el dolor es refractario a las terapias convencionales, podría ser necesario realizar otro tipo de tratamiento intervencionista, como es el caso de la PENS.

V.2 Descripción y características técnicas de la tecnología a estudio

V.2.1 Nombre de la tecnología

Neuroestimulación eléctrica percutánea (PENS, por sus siglas en inglés, percutaneous electrical nerve stimulation).

V.2.2 Antecedentes

Por electroterapia se entiende la aplicación de energía eléctrica como abordaje de tratamiento. Históricamente, las corrientes eléctricas han sido ampliamente utilizadas para el tratamiento del dolor. De hecho, existen referencias de su uso por la civilización egipcia, que utilizaba el pez torpedo, un pez que utiliza la electricidad para cazar a sus presas, como un medio de aplicación de corrientes eléctricas para aliviar el dolor (31). A lo largo de los siglos XVIII y XIX se fueron desarrollando dispositivos que permitían la aplicación terapéutica de corrientes eléctricas, pasando por etapas conocidas como frankilismo, que consistió en la aplicación de corrientes eléctricas estáticas valiéndose de un generador por fricción, seguida de la etapa del galvanismo en la que se implementaba una corriente continua de baja frecuencia. La tercera etapa, denominada faradismo, consistió en la aplicación de corrientes eléctricas alternas y, por último, está la darsonvalización, que se centró en el uso de corrientes eléctricas de alta frecuencia. Ya en la segunda mitad del siglo XX se sentaron las bases de la electroterapia, ofreciendo así una oportunidad para el tratamiento de diferentes problemas de salud que cursan con dolor. Las técnicas que se establecieron son aquellas que conocemos actualmente como la TENS, la PENS o la estimulación de la médula espinal (SCS, por sus siglas en inglés, spinal cord stimulation) (32).

Todas estas técnicas son neuromoduladoras del sistema nervioso y la principal, aunque no única, diferencia entre las mismas radica en el modo y parámetros de aplicación. La TENS se considera una forma de neuromodulación no invasiva, los impulsos eléctricos se aplican a través de la piel intacta mediante la colocación de almohadillas adherentes denominadas electrodos. La SCS es la modalidad invasiva y su aplicación consiste en la implantación de un electrodo conductor a lo largo de los cordones posteriores de la médula espinal, en concreto en el espacio epidural posterior, y se implanta de forma ipsilateral al dolor, cuando se trata de dolor unilateral. Los electrodos se insertan percutáneamente bien con anestesia local o general, dependiendo habitualmente del sistema de electrodos de elección. El objetivo de la SCS es el de modular diversos aspectos del dolor neuropático, como puede ser la alodinia y puede, además,

contribuir a mejorar manifestaciones autonómicas en casos de síndrome de dolor regional complejo, entre otros (33). Por último, y centrándonos en la técnica de interés del presente informe, la PENS se considera mínimamente invasiva y su tratamiento se realiza con sondas que incluyen electrodos en forma de aguja de diferente longitud y que se introducen en los tejidos blandos para aplicar la estimulación nerviosa a lo largo del eje mayor de la zona dolorosa, es decir, es una forma de estimulación subcutánea. Las sondas se tunelizan habitualmente mediante la ayuda de ultrasonidos (aparato de ecografía). El hecho de que las sondas pueden introducirse a través de la piel desde fuera de la zona de hiperalgesia cutánea favorece a los pacientes que no toleran la TENS debido a la alodinia. Otra ventaja de la inserción percutánea de la sonda es que evita la resistencia eléctrica de la piel, lo que permite administrar la magnitud total del estímulo eléctrico en mayor proximidad al nervio periférico diana (2). Por último, también encontramos la estimulación cerebral profunda para dolores neuropáticos centrales, como por ejemplo el dolor producido post ictus, o bien a nivel periférico. Esta última intervención permite la estimulación de la sustancia gris y del tálamo sensorial contralateral al dolor, entre otras estructuras anatómicas. Según la localización de dicha estimulación, se produce un tipo de analgesia u otra (34).

V.2.3 Características de la tecnología

La terapia PENS se utiliza como abordaje del dolor crónico neuropático refractario, es decir, que no responde a los enfoques de tratamiento de primera línea, que suelen ser farmacológicos, acompañados de sesiones de fisioterapia. Los criterios para la selección de pacientes que puedan beneficiarse de la terapia PENS deben ser establecidos por equipos multidisciplinares especializados en el manejo del dolor (35). Asimismo, cabe destacar que la terapia PENS no debe utilizarse en pacientes con un marcapasos o desfibrilador implantado a demanda, debe evitarse la colocación de electrodos sobre la región del seno carotídeo o de forma transcraneal (a través de la cabeza) y no debe aplicarse en pacientes sin un diagnóstico claro (36).

En la terapia PENS, la sonda se conecta a un dispositivo de estimulación nerviosa y se realiza una estimulación sensitiva a 100 Hz y con una intensidad de 0,2V hasta obtener parestesia a lo largo de la vía nerviosa, de manera que se estimula uno o más nervios individuales o dermatomas (35). Posteriormente, se suele aplicar una frecuencia de impulsos con una intensidad de 0,5V y una frecuencia que oscila entre 2 Hz y 100 Hz cada 3 segundos. El protocolo de estimulación suele durar al menos 25 minutos, con una supervisión continua por parte del profesional sanitario. Sin embargo, existe cierta heterogeneidad a nivel de la literatura actual con respecto a los protocolos de los programas de estimulación (2).

En sus inicios, la terapia PENS estuvo sujeta a un intenso debate científico, ya que algunos autores la consideraban similar a la electroacupuntura (EA) (37,38). Sin embargo, la PENS consiste en la estimulación de dermatomas, miotomas y esclerotomas a diferencia de la EA y actualmente es un término que ha ido persistiendo en las publicaciones científicas (39).

En cuanto a los mecanismos de acción, actualmente aún no se conocen con exactitud los mecanismos subyacentes de los efectos analgésicos de la electroterapia. En concreto para el DN, se cree que la aplicación de PENS podría influir en la descarga eléctrica anormal que se observa típicamente en las personas que lo sufren mediado por la estimulación de las fibras nerviosas no nociceptivas. Existen dos teorías ampliamente aceptadas que son la teoría de la compuerta del dolor desarrollada por Melzack y Wall en 1965 (40) que considera que la sensación dolorosa se explica por la intensidad del estímulo y no por la calidad del estímulo, y la teoría de los opioides endógenos propuesta por Reynolds (41) según la cual la estimulación eléctrica de la región gris periacueductal del mesencéfalo produce analgesia. Décadas más tarde, Han y su equipo (42) demostraron que cuando se aplicaba estimulación eléctrica aumentaban las concentraciones de opioides endógenos como las β -endorfinas o metencefalinas, tanto a nivel sanguíneo como del líquido cefalorraquídeo.

Por lo tanto, la utilización de la estimulación eléctrica permitiría el alivio del dolor mediante la activación de las vías inhibitorias del dolor y, a su vez, potenciaría la liberación de opioides endógenos que están involucrados en la modulación del dolor, produciendo así una disminución de la intensidad del mismo. De acuerdo con otros estudios, posiblemente existen otros mecanismos implicados, como la liberación de serotonina o sustancia P o la reducción de la expresión y secreción de neurotransmisores excitadores como el glutamato (31).

En relación con la TENS, en su modalidad convencional, su efecto se produce a través de la estimulación de las fibras A β ; sujeta por tanto a los mecanismos explicados por la teoría de la compuerta del dolor, sus efectos cesarían inmediatamente una vez se deja de aplicar la corriente eléctrica. Sin embargo, hay evidencias de que estos efectos pueden tener una duración de entre 8 y 24 horas tras la aplicación de la terapia y, por lo tanto, es posible que haya otros mecanismos involucrados. En cuanto a la TENS endorfinica, que promueve la liberación de opioides endógenos, sus efectos también son temporales, aunque ciertamente más duraderos que los producidos por la TENS convencional. De todos modos, hay que tener en cuenta que la aplicación de la TENS endorfinica para el alivio del dolor puede producir tolerancia a largo plazo, especialmente cuando se aplican de forma recurrente las mismas frecuencias de estimulación (43).

En resumen, mientras que la aplicación de corrientes cuyo mecanismo se produce siguiendo las bases de la teoría de la compuerta producen una

analgésia rápida y poco duradera, la aplicación de corrientes eléctricas que facilitan la liberación de opioides endógenos ofrecen una analgesia lenta y más duradera, aunque hay mayor riesgo de tolerancia. También hay que considerar que la respuesta y duración de los efectos puede presentar diferencias interindividuales. Así, partiendo de la base de que la PENS actúa mediante los mismos mecanismos fisiológicos que la TENS, sus efectos serán igualmente limitados en el tiempo, lo que implica que los pacientes deben recibir la terapia de forma recurrente para que se logre un control de los síntomas asociados al dolor crónico de origen neuropático.

En cuanto a la seguridad de esta tecnología, los asesores especialistas del informe del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) de Reino Unido (35) listaron como posibles efectos adversos anecdóticos de la PENS la exacerbación del dolor, los hematomas o las hemorragias.

V.2.4 Regulación: licencias y autorizaciones

Cabe destacar que, aunque existe un volumen considerable de evidencia que utiliza el término PENS, en la actualidad, las patentes de dispositivos PENS más recientes aprobadas por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos utilizan el término de Neuromodulación Percutánea (PNT, siglas en inglés de percutaneous neuromodulation therapy). El cambio terminológico se justifica por la posibilidad de confundir la PENS con la denominada terapia PNS, siglas que corresponden a Peripheral Nerve Stimulation, un tipo de neuroestimulación que requiere cirugía para la colocación de un pequeño dispositivo eléctrico cerca de un nervio periférico (44), no obstante en este informe nos referiremos a PENS.

En relación con las patentes, encontramos diferentes dispositivos aprobados por la FDA, como el de la compañía Vertis Neuroscience, Inc. en el año 2001 (36), y otros como el patentado por Carroll et al. (45) en 2018 que, a través de la compañía Meagan Medical Inc., también obtuvieron una patente por la Oficina de Patentes Europea (46). En España, según información proporcionada por PRIM suministros médicos, los dispositivos PENS con marcado CE y comercializados en la actualidad son el NeuroStimulator PENS therapy® System de Algotech, el Nextim de Theras Group y el Accustim de Bioampere.

V.2.5 Utilización de la tecnología

Según el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) y teniendo en cuenta el registro de procedimientos de atención especializada (CMBD-RAE) con codificación del CIE-10-ES (01HY3MZ-Inserción en nervio periférico, de electrodo neuroestimulador, abordaje percutáneo), en el año 2020 se realizaron en España 596 procedimientos. Tal y como puede observarse en

la Tabla 2, el número de procedimientos ha ido en aumento progresivamente desde el año 2016. No obstante, y a pesar de que la codificación del CIE-10-ES resulta la más acorde a la PENS, los datos sobre actividad hospitalaria podrían no ser exclusivos de esta tecnología.

Tabla 2. Procedimientos con código 01HY3MZ. Años 2016-2020

Año	Nº Procedimientos
2016	349
2017	473
2018	495
2019	567
2020	596

Fuente: Ministerio de Sanidad. Subdirección General de Información Sanitaria. Registro de Actividad de Atención Especializada – RAE-CMBD.

Dirección de la web: <https://pestadistico.inteligenciadegestion.sanidad.gob.es/PUBLICOSNS>

En relación con la información proporcionada por PRIM suministros médicos, el número actual de fungibles (sesiones PENS realizadas) estimados por distribuidores y fabricantes es de 900 casos al año en España. El uso sería menor en comparación con otros países como: Italia (3800 casos/año), Australia (3200 casos/año), Sudáfrica (1800 casos/año) y Reino Unido (1200 casos/año). Estos datos han sido facilitados el 14/09/22.

V.2.6 Requerimientos de la técnica

La terapia PENS requiere de un abordaje considerado como mínimamente invasivo, ya que las corrientes eléctricas se administran a través de sondas insertadas a nivel subcutáneo. Esto tiene implicaciones a la hora de la administración del tratamiento, puesto que la técnica PENS debe ser aplicada por un profesional sanitario cualificado y siempre en un entorno clínico o de investigación que vele por la seguridad del paciente. Por lo tanto, en comparación con otras formas de electroestimulación, como puede ser la TENS, la técnica PENS no puede ser manejada por el paciente bajo ninguna circunstancia (47,48). Por otro lado, se recomienda la educación del paciente antes de iniciar el tratamiento con la terapia PENS, así como responder a las posibles dudas y/o preocupaciones que puedan surgir y abordar las expectativas de los pacientes en relación con la terapia (36).

Para la aplicación de la terapia PENS, el paciente debe estar colocado en una posición cómoda y se aconseja el uso de cojines u otros medios de apoyo, puesto que el paciente deberá permanecer quieto durante la aplicación de las corrientes. La colocación de los electrodos se basará en criterios clínicos, siempre atendiendo a las indicaciones anatómicas

anteriormente mencionadas (apartado 5.2.3), donde no se deben colocar bajo ninguna circunstancia. La piel debe estar limpia y seca y, en caso de que haya excesivo vello corporal que impida una correcta adhesión de los electrodos, se optará por rasurar la zona. Durante la aplicación de las corrientes, se debe asegurar que el paciente no tenga sensación de molestia y la intensidad se debe adaptar según la comodidad que indique el paciente y sin que se observen contracciones musculares. Si el paciente refiere una sensación desagradable incluso después de haber controlado estos factores, se debe considerar reemplazar el electrodo y colocarlo en una zona próxima pero ligeramente diferente a la inicial. Se puede ir controlando la intensidad durante toda la sesión de tratamiento y si se refiere molestia, reducirla (36).

La terapia PENS no requiere de instalaciones especiales en los centros de atención sanitaria que la utilicen, más allá de una toma de corriente eléctrica próxima al sitio de aplicación de la terapia. Por lo que este procedimiento se podría hacer en cualquier entorno clínico, ya sea en quirófano, sala de procedimientos ambulatorios o sala de procedimientos de día, donde se realizan procedimientos menores (36).

V.2.7 Financiación de la tecnología

La terapia PENS para el dolor crónico periférico de origen neuropático se considera encuadrada en la Cartera de servicios comunes de prestación ortoprotésica, Anexo VI, apartado NQ1.0.0 y NQ1.1.0 del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización.

NQ 1 Neuroestimuladores, para pacientes cuyos síntomas no pueden ser controlados adecuadamente con otros procedimientos alternativos, médicos o quirúrgicos, conforme a los protocolos de cada administración sanitaria competente

NQ 1 0 3 Generador para estimulación periférica.

NQ 1 0 3 3 De otras localizaciones, para el tratamiento del dolor crónico refractario a tratamientos médicos y quirúrgicos convencionales.

NQ 1 1 Electrodo.

NQ 1 1 3 Para estimulación periférica.

NQ 1 1 3 3 De otras localizaciones

VI. Metodología

La realización de este informe de ETS ha sido guiada por el manual metodológico HTA (Health Technology Assessment) Core Model[®] (versión 3.0) de la colaboración EUnetHTA (European Network for Health Technology Assessment) (49) y la guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de ETS de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS (50).

Para abordar los objetivos del presente informe se realizó una revisión sistemática (RS) de la literatura disponible para evaluar la seguridad, la eficacia, la efectividad clínica y el coste-efectividad de la PENS como terapia coadyuvante para tratar el dolor neuropático periférico crónico y refractario en adultos, comparadas con el tratamiento habitual farmacológico, otras técnicas de neuroestimulación o la PENS simulada.

La RS de la literatura se realizó de acuerdo con la metodología desarrollada por la colaboración Cochrane (51) y siguiendo las directrices de la declaración PRISMA (52).

VI.1 Criterios de selección

Se adoptó el formato PICO-D para establecer los criterios de selección específicos, en los que P se refería a la población; I a la intervención; C al comparador; O a los desenlaces de interés; y D, al diseño del estudio. Se seleccionaron los estudios originales que cumplieron con los criterios de selección que se indican en la Tabla 3.

En el caso de los criterios de selección referidos a los desenlaces de interés (outcome), en ausencia de información se aceptó la inclusión de desenlaces similares como mejor aproximación al desenlace de interés a evaluar.

Tabla 3. Criterios de selección de los estudios

	Criterios de selección	
	Inclusión	Exclusión
Población	Pacientes ≥ 18 años con dolor neuropático periférico crónico y refractario al tratamiento habitual	

Tabla 3. Criterios de selección de los estudios (continuación)

	Criterios de selección	
	Inclusión	Exclusión
Intervención	Neuroestimulación eléctrica percutánea (PENS).	<p>Estimulación de campo nervioso periférico (PNFS, por sus siglas en inglés, peripheral nerve field stimulation)</p> <p>Implantes de neuroestimulación de nervio periférico (PNS, por sus siglas en inglés, peripheral nerve stimulation):</p> <ul style="list-style-type: none"> o la estimulación nerviosa occipital (occipital nerve stimulation-ONS), o la estimulación de nervio trigémino y nervios o ganglios relacionados, o la estimulación nerviosa múltiple de la extremidad superior e inferior y o la estimulación nerviosa de las raíces sacras (sacral nerve root stimulation-SNS).
Comparador	<ul style="list-style-type: none"> Tratamiento habitual farmacológico. Otras técnicas de neuroestimulación. PENS simulada* 	
Outcomes	<p>Seguridad, eficacia y efectividad:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ensayos clínicos aleatorizados (ECA) en cualquiera de sus diseños Ensayos clínicos no aleatorizados (ECnA) Estudios observacionales longitudinales prospectivos con grupo de control Estudios observacionales retrospectivos con grupo de control <p>Coste-efectividad:</p> <ul style="list-style-type: none"> Evaluaciones económicas completas que comparan varias alternativas y cuantifican costes y resultados realizadas en paralelo a estudios primarios. Revisiones sobre estudios de evaluación económica completas. 	<ul style="list-style-type: none"> Estudios observacionales longitudinales prospectivos sin grupo de control Estudios observacionales retrospectivos sin grupo de control Series de casos y casos aislados Estudios transversales Revisiones narrativas Estudios en animales Estudios in vitro Evaluaciones que únicamente aporten información sobre costes.
Tipo de publicación	<ul style="list-style-type: none"> Artículos originales. RS, GPC e informes de ETS, como fuentes para identificar estudios individuales. 	<ul style="list-style-type: none"> Editoriales, cartas al editor y opiniones. Resúmenes de congresos.
Idioma de publicación	Estudios publicados en inglés, español y catalán.	

Tabla 3. Criterios de selección de los estudios (continuación)

	Criterios de selección	
	Inclusión	Exclusión
Fecha de publicación	<ul style="list-style-type: none">• Diez años para las RS, GPC e informes de ETS, como fuentes para identificar estudios controlados.• Sin límite temporal para los estudios controlados.	

* La incorporación de la PENS simulada como comparador constituye una modificación al protocolo de trabajo inicial ante los pocos estudios hallados que para la población de estudio hubieran evaluado la eficacia frente a tratamiento farmacológico habitual u otras técnicas de neuroestimulación.

VI.1.1 Proceso de selección de estudios

Dos revisores (JRB y CCS) evaluaron de forma paralela e independiente los títulos y los resúmenes de todos los estudios identificados como potencialmente relevantes a través de la búsqueda de la literatura.

Se obtuvo el artículo completo de todos aquellos estudios que parecían cumplir con los criterios de selección o de aquellos casos en los que no había información suficiente para tomar una decisión clara. En caso de no disponer de un resumen, se consultó el texto completo.

Los artículos fueron leídos exhaustivamente y a texto completo por dos revisores (JRB y CCS) de forma independiente. Una vez finalizada esta lectura, se procedió a la puesta en común de resultados para determinar qué estudios serían finalmente incluidos en el presente informe de ETS. Cuando hubo duda y/o desacuerdo entre ambos revisores, se resolvió tras discusión y cuando no hubo consenso se consultó con un tercer revisor (BMLL). Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados. Los artículos excluidos en esta fase se recogen en el Anexo 1 – Referencias excluidas tras lectura a texto completo.

VI.2 Estrategia de la búsqueda bibliográfica

Se realizó una primera búsqueda bibliográfica de los últimos diez años con el propósito de localizar posibles RS u otros informes de ETS emitidos por otras entidades sobre el tema, que pudieran proveer de estudios con diseño controlado y de estudios de evaluación económica completa para responder a las preguntas de investigación. Posteriormente, esta búsqueda se complementó con una búsqueda de estudios controlados individuales, aleatorizados (ECA) o no aleatorizados, de estudios de evaluación económica y de GPC, con el objetivo de localizar estudios más actuales a los anteriormente hallados. Finalmente, la búsqueda de estudios publicados

se complementó con el examen manual de los listados de bibliografía de los estudios seleccionados y de las RS previas encontradas.

La búsqueda bibliográfica de RS, informes ETS y la posterior búsqueda bibliográfica de estudios individuales para evaluar la seguridad, la eficacia y la efectividad de la tecnología se realizó en junio del 2021 por parte del documentalista. La búsqueda de GPC y de evaluaciones económicas se realizó en noviembre del 2021. En julio del 2022 se llevó a cabo una actualización de los estudios sobre seguridad, eficacia, eficiencia y efectividad de la intervención. Los términos incluidos, fueron, entre otros, Percutaneous Electric Stimulation Therapy, Nerve, Peripheral Nervous System, Pain intractable, Chronic pain.

La estrategia completa de la búsqueda empleada para cada una de las bases de datos consultadas se muestra en el Anexo 2 – Estrategia completa de la búsqueda.

Las bases de datos consultadas para la evaluación de los dominios sobre seguridad, eficacia y efectividad fueron:

- **Bases de datos especializadas en RS, informes de ETS y GPC:**
 - Cochrane Library
 - Red Internacional de Agencias de Evaluación (INAHTA)
 - Epistemonikos
 - Tripadatabase
- **Bases de datos generales:**
 - Medline (Ovid)
 - Embase (Ovid)
 - SCOPUS
 - Web of Science (WOS).
 - CINAHL

Con el objetivo de localizar posibles estudios controlados en fase de ejecución (estudios en marcha) sobre la seguridad, la eficacia y la efectividad clínica de la PENS se consultó la plataforma de registros internacionales de ensayos clínicos (ICTRP) de la OMS y el registro del National Institutes of Health (Clinicaltrials.gov) y CENTRAL (fecha de búsqueda: julio 2022).

Las referencias bibliográficas obtenidas en cada base de datos se importaron a un archivo del programa Zotero, para la eliminación de referencias duplicadas. Posteriormente, dicho archivo se exportó a una hoja de Microsoft Excel 2016 (Microsoft Corporation) donde se pudo completar la eliminación de referencias duplicadas y se realizó a continuación la selección de estudios.

VI.3 Síntesis de la evidencia

La información recopilada se sintetizó de manera narrativa con tabulación de los resultados de cada estudio incluido para todos los desenlaces de interés. Se crearon tablas de síntesis de la evidencia con las características de los estudios incluidos y los resultados para cada desenlace de interés.

La extracción de datos de los estudios seleccionados fue llevada a cabo por un revisor (CCS) utilizando una hoja en formato Excel previamente diseñada. La extracción de cada estudio fue comprobada por un segundo revisor (BMLL). Cuando hubo duda y/o desacuerdo entre ambos revisores, se resolvió tras discusión, y cuando no hubo consenso se consultó con el tercer revisor (JRB). Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados.

La información extraída, de manera resumida, fue la siguiente: identificación del estudio (autores, fecha de publicación, país donde se realizó el estudio y financiación), diseño y metodología (objetivo y duración del estudio, características de los pacientes, tamaño de muestra, descripción de la intervención y el comparador, medidas de resultados clínicos), resultados del estudio y conclusiones. Cuando se identificaron diferentes publicaciones presumiblemente sobre la misma muestra de pacientes, se extrajeron los datos como si de un único estudio se tratara para evitar la posible duplicación de resultados.

VI.4 Valoración de la calidad de la evidencia

VI.4.1 Valoración del riesgo de sesgo de los desenlaces de interés

Se utilizó la herramienta RoB 2 para evaluar el riesgo de sesgo de los desenlaces de interés (53). Para cada dominio, seguimos la serie de preguntas de señalización y asignamos un juicio: “bajo riesgo de sesgo”, “riesgo de sesgo poco claro” o “alto riesgo de sesgo”. La herramienta RoB2 permite evaluar el riesgo de sesgo de los estudios cruzados, ya que agrega un dominio complementario “Riesgo de sesgo que surge del período y los efectos de arrastre” con su propio conjunto de preguntas de señalización. Se utilizó la herramienta RoB Excel y las plantillas de Word (disponibles en www.riskofbias.info) para registrar y administrar las evaluaciones y los procesos de RoB 2. En el caso de los estudios que comunicaron resultados antes y después del cruce se realizó la valoración del riesgo de sesgo para ambos momentos temporales. Los resultados se resumen en el apartado de resultados mediante un código de colores, donde verde significa bajo riesgo de sesgo, amarillo, riesgo de sesgo poco claro y rojo, alto riesgo de sesgo. En el anexo 3 se encuentran las tablas completas de valoración.

Un revisor (CCS) realizó la evaluación del riesgo de sesgo de los

desenlaces de interés. Un segundo revisor (BMLL) realizó una comprobación de dichas evaluaciones. Cuando hubo desacuerdo entre ambos se resolvió mediante discusión y, cuando no hubo consenso, se consultó con un tercer revisor (JRB). Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados.

VI.4.2 Valoración del riesgo de sesgo de los estudios

Se realizó la valoración del riesgo de sesgo general del estudio a través de la valoración global del riesgo de sesgo analizado para cada uno de sus desenlaces. Así, el estudio se clasificó como:

- bajo riesgo de sesgo: cuando el riesgo de sesgo resultó bajo para todos los desenlaces analizados.
- poco claro: cuando se planteó alguna inquietud en al menos un desenlace, pero sin un alto riesgo de sesgo para ningún desenlace analizado.
- alto riesgo de sesgo: cuando se presentó un alto riesgo de sesgo en al menos un desenlace, o si existieron algunas inquietudes en múltiples desenlaces.

VI.5 Priorización de desenlaces de interés

La detección de variables sobre desenlaces de resultado relevantes para la evaluación de la eficacia y la efectividad clínica se realizó a partir de los ECA y las RS identificados en una búsqueda bibliográfica exploratoria preliminar previa a la RS realizada para este informe y a través de una búsqueda en la base de datos de la iniciativa Comet (de sus siglas en inglés, Core Outcome Measures in Effectiveness Trials). En relación con la evaluación de la seguridad, no se realizó priorización de desenlaces de resultados puesto que se consideró relevante cualquiera que pudiera encontrarse recogido en la literatura.

Se siguieron las recomendaciones del sistema GRADE (de sus siglas en inglés, Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) (54), que requiere la clasificación de medidas de resultados o desenlaces para una pregunta clínica determinada de acuerdo a su relevancia a la hora de tomar una decisión clínica. Así, los desenlaces se clasifican en tres categorías, en una escala de 1 a 9:

- 7-9: desenlace clave (o crítico) para la toma de decisiones.
- 4-6: desenlace importante, pero no clave, para la toma de decisiones.

- 1-3: desenlace no importante.

La decisión sobre qué relevancia adquiriría cada uno de los desenlaces fue tomada por el equipo de elaboración del informe, teniendo en cuenta la valoración relativa de cada desenlace realizada previamente por los expertos clínicos del equipo autor de este informe (CD y ECP). A estos profesionales se les envió un cuestionario electrónico autoadministrado en el que debían reflejar la importancia de cada variable de resultado en una escala de 1-9. Los resultados de este proceso de priorización se muestran en la Tabla 4. En este informe de ETS se evaluaron únicamente las variables que obtuvieron una puntuación igual o mayor a 7 en el proceso de priorización para facilitar el balance beneficio-riesgo.

Tabla 4. Desenlaces de interés priorizados por expertos clínicos

Desenlaces de interés	Puntuación promedio
* Calidad de vida	9
* Alivio del dolor	8
* Calidad del sueño	8
* Medidas de funcionalidad o discapacidad	8
* Actividad física	7
* Uso de analgésicos	7
Sintomatología ansioso-depresiva	6,5
Satisfacción del paciente con el tratamiento	5,5
Necesidad de otros tipos de tratamiento	5
Necesidad de un segundo tratamiento PENS	3,5

* Desenlaces de interés priorizados por obtener un valor promedio igual o superior a 7.

VI.6 Participación de grupos de interés

VI.6.1 Participación de los pacientes

La implicación de personas afectadas por la intervención a evaluar se planteó desde el inicio del proceso de evaluación con el objetivo de que pudieran realizar aportaciones sobre los aspectos relevantes para ellas, pero finalmente el informe no pudo contar con la colaboración de pacientes o representantes de pacientes. Se solicitó la participación de la European Patients' Academy on Therapeutic Innovation (EUPATI)-España, de la Asociación de investigación para ayudar a pacientes con dolor neuropático, neuralgia del trigémino y disfunción de la articulación temporomandibular, de la Asociación española de Pacientes contra el Dolor (APDOL), de la

Alianza General de Pacientes, del Foro Español de Pacientes y de la Sine Dolore Foundation. De ninguna de estas entidades se obtuvo respuesta. Por otro lado, también se contactó con la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), que respondió no contar con pacientes de los perfiles requeridos entre sus organizaciones.

VI.6.2 Participación de los profesionales sanitarios

Los responsables de la elaboración de este informe realizaron una revisión no sistemática de publicaciones científicas indexadas y GPC relacionadas con el tema, para identificar a expertos y expertas en el problema de salud o tecnología a evaluar en nuestro país e invitarles a participar en la elaboración del informe. Posteriormente, se contactó con dos especialistas en Anestesiología y Reanimación (CD y ECP) que fueron invitados a participar como asesores clínicos. Estos profesionales han participado en la priorización de las variables de los desenlaces de interés, en la revisión de los criterios de selección de los estudios, en la identificación de necesidades de investigación, en la evaluación de la aplicabilidad de los resultados, en la revisión interna del informe antes de su publicación y en aportar información adicional siempre que fuera necesaria, por lo que estos dos especialistas fueron considerados también autores del informe.

VI.6.3 Participación de la industria

De acuerdo con el “Procedimiento de incorporación de la industria a los informes de evaluación RedETS” interno y desarrollado por AQuAS (55), la elaboración de este informe se dio a conocer a la Federación Española de Empresas de Tecnología Sanitaria (FENIN), que contactó con las empresas comercializadoras de la tecnología en España para sondear el interés en colaborar en el informe. PRIM suministros médicos fue la única distribuidora que mostró interés en participar. La colaboración se centró en el envío de documentación sobre aspectos técnicos y aclaratorios de la tecnología como herramienta de ayuda en el desarrollo de este informe.

VI.6.4 Revisión externa

El presente informe, una vez finalizado y antes de su publicación, se sometió a un proceso de revisión externa por parte de reconocidos expertos en el tema. Se contactó con la Sociedad Española del Dolor y la Sociedad Catalana del Dolor para poder identificar miembros expertos en la técnica estudiada en el presente informe. A los revisores se les solicitó que aportaran todos aquellos cambios o modificaciones que consideraran oportunos, debiendo estar sustentados en evidencia científica y acompañados de la bibliografía

correspondiente. Los comentarios recibidos mediante un formulario específicamente diseñado fueron valorados por los autores del informe y estas valoraciones fueron remitidas a los revisores con las debidas justificaciones. Los dos revisores externos que han formado parte del presente informe, han realizado esta tarea a título individual.

VII. Descripción de la evidencia disponible

VII.1 Resultados de la búsqueda

La búsqueda bibliográfica para la identificación de RS, GPC, informes de ETS y estudios controlados y evaluaciones económicas completas recuperó 2350 referencias una vez eliminados los duplicados. El cribado de referencias por título y resumen comenzó con la revisión de RS, GPC e informes de ETS, entre los cuales se hallaron 26 referencias para lectura a texto completo. Tras la lectura a texto completo, se incluyó una referencia: Martín López et al., 2018 (56), un informe realizado por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) que realizó una RS para evaluar la eficacia y la seguridad de la neuroestimulación eléctrica periférica para el dolor crónico refractario, entre los cuales, se incluye el DN. Entre las tecnologías que evaluó, incluyó la neuroestimulación de nervio periférico (PNS), la estimulación de campo nervioso periférico (PNFS) y la PENS. Este informe, a su vez, tomó como base la RS realizada por Chen et al. en el 2013 (57). Por otro lado, tras la revisión a texto completo, se localizaron otras dos referencias que cumplían con los criterios de selección de este informe ETS, pero que finalmente fueron descartadas ya que no incluía ningún estudio adicional a los ya comunicados por el informe de ETS de Martín López et al., 2018 (56), el cual se ajustaba mejor a la pregunta de investigación (**Figura 1**). Estas dos referencias descartadas eran una RS del 2020 sobre tratamiento farmacológico y no farmacológico en el DN: Moisset et al., 2020 (58) y una RS de 2020 sobre la eficacia de la estimulación nerviosa eléctrica percutánea para dolor musculoesquelético: Plaza-Manzano et al., 2020 (59).

En relación con las preguntas de investigación del presente informe (seguridad, eficacia y efectividad de la PENS en dolor crónico neuropático periférico y refractario), el informe de AETSA (56) incluyó tres ECA. Un estudio ECA que comparó la PENS frente a TENS y frente a PENS simulada en pacientes con dolor radicular asociado a ciática: Ghoname et al., 1999 (60). Y otros dos estudios ECA que compararon la eficacia de la PENS frente a PENS simulada: Hamza et al., 2000 (61), que realizó el estudio en pacientes con neuropatía periférica diabética dolorosa, y Raphael et al., 2011 (62), que incluyó pacientes con dolor crónico neuropático e hiperalgesia superficial. Estos tres estudios ECA fueron incluidos en nuestro informe. Por otro lado, el informe de AETSA (56) no incluyó ningún estudio controlado no aleatorizado que evaluara la efectividad de la PENS de acuerdo con la pregunta de investigación y criterios de selección del presente informe.

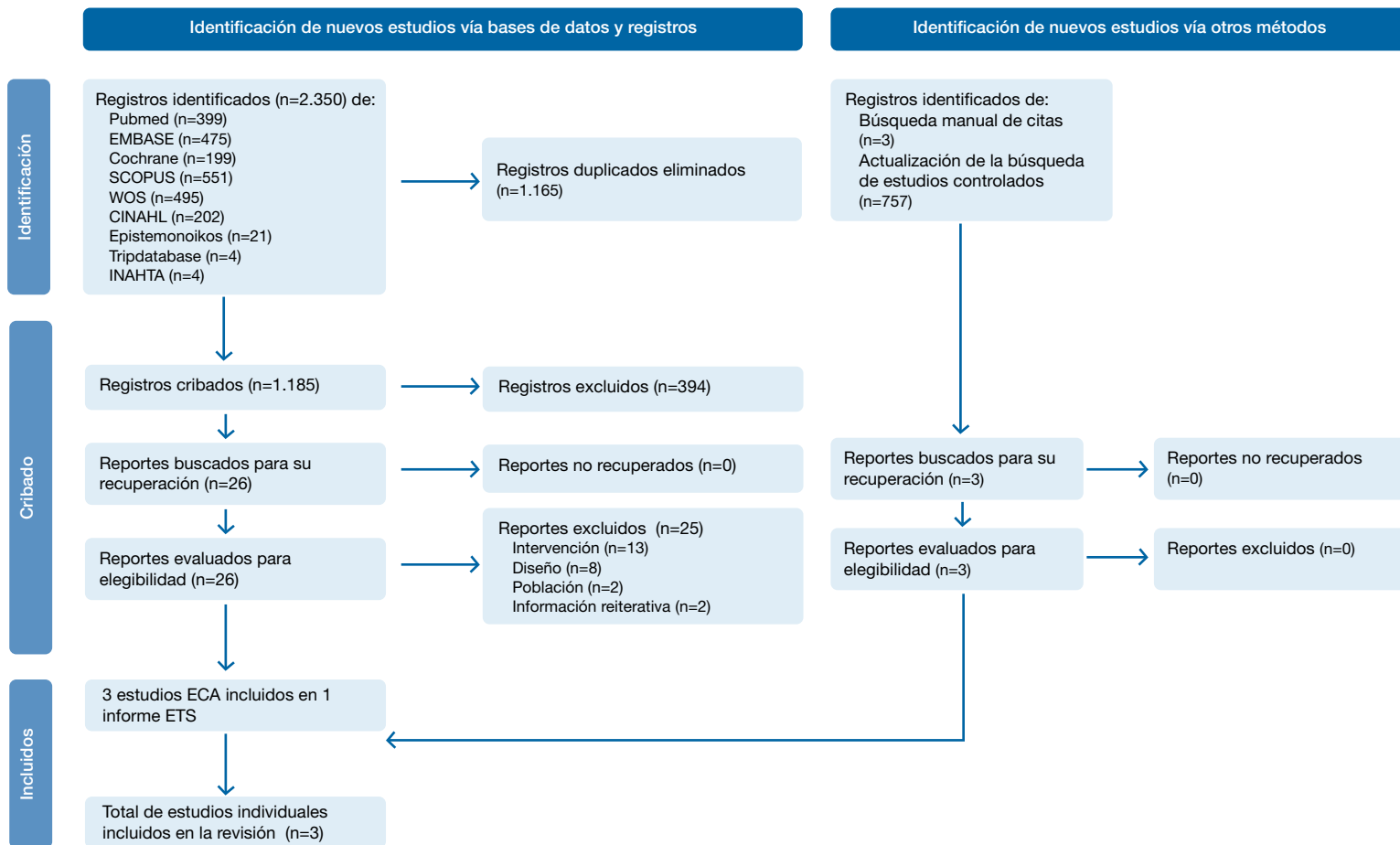
Tras la inclusión de estos estudios, se realizó un cribado de estudios individuales por título y resumen publicados a partir del cierre de la búsqueda bibliográfica (mayo de 2017) del informe de Martín López et al., 2018 (56). Después de este cribado, no se localizó ningún otro estudio adicional que contestara a las preguntas de investigación de este informe y que estuviera acorde a los criterios de selección.

En resumen, para evaluar la seguridad, la eficacia o la efectividad clínica de la PENS en DN crónico refractario en este informe hemos incluido tres estudios ECA: Ghoname et al., 1999 (60), Hamza et al., 2000 (61) y Raphael et al., 2011 (62), detectados todos ellos a partir del informe de ETS: Martín López et al., 2018 (56).

En relación con la evaluación del coste-efectividad de la PENS, tras el cribado por título y resumen, se localizaron 12 publicaciones para lectura a texto completo. No obstante, tras la lectura a texto completo, ninguna de ellas cumplió con los criterios de selección establecidos. La dimensión coste-efectividad no fue evaluada en el informe de AETSA (56).

La lista de referencias excluidas a texto completo se encuentra en el Anexo 1 – Referencias excluidas tras la lectura a texto completo.

Figura 1. Diagrama de selección de artículos incluidos



VII.2 Descripción de los estudios incluidos

Las características de los estudios incluidos en el presente informe se detallan a continuación y, a su vez, pueden consultarse en la **Tabla 5**.

VII.2.1 Ghoname et al., 1999 (60)

Diseño del estudio

Ensayo clínico controlado, aleatorizado, cruzado y simple ciego (investigador), realizado en un solo centro en Estados Unidos con el objetivo de comparar la eficacia de la terapia PENS con la TENS y la PENS simulada en el tratamiento del dolor radicular asociado a la ciática. Los autores no comunicaron información relativa al ámbito, al periodo de reclutamiento ni declararon la fuente de financiación del estudio. La intensidad del dolor fue la variable principal del estudio y se midió mediante una Escala Visual Analógica (EVA) de 0 – 10 cm (donde 0 corresponde a ausencia de dolor y 10 al peor dolor que se pueda imaginar). Por otro lado, el estudio también aportó resultados sobre calidad del sueño, actividad física, calidad de vida relacionada con la salud de paciente (CVRS) y consumo diario de medicación analgésica no opioide. La calidad del sueño y la actividad física se midieron mediante una EVA, para la calidad de vida se utilizó el cuestionario de salud SF-36 con los componentes físico (CF) y mental (CM); la puntuación de cada uno de estos componentes oscila entre 0 y 100 puntos, las puntuaciones menores se corresponden con mayor discapacidad (63). El consumo diario de medicación analgésica no opioide se recogió a través de un diario de paciente. En este estudio no se ofreció información relativa a efectos adversos.

Características de la intervención y del comparador

En la terapia PENS se utilizaron 10 sondas de aguja de acero inoxidable del calibre 32 (0,2 mm). Las agujas se insertaron a una profundidad de entre 2 y 4 cm en el tejido blando, y se aplicó una corriente continua de 4 Hz. Los autores no proporcionaron detalles de la marca comercial del dispositivo utilizado. Los comparadores de la PENS fueron la terapia TENS y la terapia PENS simulada. La aplicación de TENS consistió en la colocación de cuatro electrodos cutáneos de tamaño medio (2,5 cm). Estos electrodos también se estimularon a una frecuencia de 4 Hz, con una duración de pulso de 0,1 s. La intensidad de la estimulación eléctrica se ajustó a la máxima amplitud tolerada sin producir contracciones musculares. La terapia PENS simulada consistió en la colocación de 10 sondas con agujas de acupuntura en un montaje idéntico al del grupo experimental con PENS real; sin embargo, no se aplicó ninguna estimulación eléctrica a las sondas.

Cada tratamiento se administró durante 30 minutos tres veces por

semana durante tres semanas (nueve sesiones en total). Una vez finalizado cada bloque de tratamiento de tres semanas, los pacientes tenían una semana de descanso (periodo de lavado) antes de empezar la siguiente modalidad. Las tres modalidades se administraron durante un periodo de 11 semanas. Todos los participantes, independientemente del grupo asignado, continuaron con su tratamiento farmacológico habitual con analgésicos no opioides.

Características de los pacientes incluidos

Incluyeron una muestra total de 64 participantes (30 hombres y 34 mujeres) con diagnóstico de dolor radicular asociado a ciática. La edad media de la muestra fue de 43 ± 19 años, con una duración media de dolor radicular típico de 21 ± 9 meses, derivado de una hernia de disco lumbar con compresión de la raíz del nervio a nivel L5-S1 confirmada radiológicamente. Los autores no evaluaron la comparabilidad de los dos grupos de estudio en cuanto a características clínicas basales. El detalle de dichas características clínicas basales se encuentra en la **Tabla 5**.

VII.2.2 Hamza et al., 2000 (61)

Diseño del estudio

Ensayo clínico controlado, aleatorizado, cruzado, simple ciego (investigador), realizado en un solo centro en Estados Unidos, con el objetivo de evaluar el uso de la PENS (frente a PENS simulada) en el tratamiento de pacientes con neuropatía diabética periférica dolorosa (extremidad inferior). El estudio estuvo financiado en parte por becas educativas de la Fundación de Investigación de Anestesia Ambulatoria de Dallas y del Consulado de Egipto en Washington. Los pacientes fueron derivados de una clínica de diabetes con diagnóstico de neuropatía periférica diabética dolorosa confirmada por estudio de conducción nerviosa anormal. No se comunicó el periodo de reclutamiento. La variable principal del estudio fue la intensidad del dolor medida mediante una EVA de 0 – 10 cm (donde 0 corresponde a ausencia de dolor y 10 al peor dolor que se pueda imaginar). Por otro lado, el estudio también comunicó resultados sobre calidad del sueño, actividad física, CVRS y consumo diario de medicación analgésica no opioide. La calidad del sueño y la actividad física se midieron mediante una EVA, para la calidad de vida se utilizó la herramienta SF-36 y el consumo diario de medicación analgésica no opioide se recogió a través de un diario del paciente. En este estudio no se ofreció información relativa a efectos adversos.

Características de la intervención y del comparador

Para la terapia PENS se utilizaron 10 sondas de aguja de acero inoxidable

del calibre 32 (0,2mm). Se insertaron las agujas a una profundidad de entre 1 y 3 cm y se aplicó una corriente de frecuencias alternas que oscilaban entre 15 y 30 Hz cada tres segundos. Los autores describieron que las 10 sondas de aguja se conectaron a cinco cables bipolares de un generador eléctrico de baja potencia en fase de investigación, es decir, no aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA). El comparador fue la terapia PENS simulada, que consistió en la colocación de 10 sondas con agujas de acupuntura en un montaje idéntico al del grupo experimental con PENS activo; sin embargo, no se aplicó ninguna estimulación eléctrica a las sondas.

Se administró 30 minutos de tratamiento de estimulación eléctrica activa o simulada tres veces por semana durante tres semanas consecutivas (nueve semanas en total), seguido de una semana de recuperación (periodo de lavado) previa a la aplicación del otro tratamiento. Todos los participantes continuaron con su tratamiento médico habitual y se les indicó que tomaran su medicación no opioide a demanda.

Características de los pacientes incluidos

Se incluyeron un total de 50 participantes (28 mujeres y 22 hombres), con un rango de edad comprendido de entre 34 y 71 años (55 ± 9) y con un peso corporal de entre 46 y 113 kg. Los grupos de estudio fueron comparables en cuanto a características clínicas basales. El detalle de dichas características se encuentra en la **Tabla 5**.

VII.2.3 Raphael et al., 2011 (62)

Diseño del estudio

Ensayo clínico controlado aleatorizado, cruzado, con doble enmascaramiento y multicéntrico, realizado en el Reino Unido con el objetivo de determinar la eficacia de la PENS (frente a la PENS simulada) en condiciones de dolor crónico neuropático con hiperalgesia superficial. El estudio estuvo financiado por el Higher Education Funding Council for England. La variable principal del estudio fue la intensidad del dolor medida mediante una Escala Numérica del Dolor (NRS) de 0 a 10, donde 0 indica “no dolor” y 10 “el peor dolor imaginable” y el Umbral de Dolor a la Presión (PPT, por sus siglas en inglés, pressure pain threshold) en la que, mediante la aplicación de presión de la zona afectada, el paciente indica cuando la sensación de presión se convierte en sensación dolorosa. El estudio no analizó más variables de resultados. Los autores aportan resultados de seguridad, pero no especificaron si se contempló en el diseño del estudio la recogida y análisis de los efectos adversos de las terapias.

Características de la intervención y del comparador

En cuanto a la terapia PENS, los autores no describen el número de sondas, su calibre o la profundidad de inserción de las agujas en el tejido blando. Se administraron corrientes de frecuencia alterna que oscilaron entre los 2 y los 100 Hz cada tres segundos. La duración total de las sesiones fue de 25 minutos, aunque no detallan la duración total del tratamiento ni el número de sesiones implementadas.

Los ECA investigaron diferentes tipos de dolor neuropático periférico crónico, incluida la ciática (Ghoname et al., 1999) (60), el dolor neuropático diabético (Hamza et al., 2000) (61) y la hiperalgesia superficial asociada con varios tipos de condiciones de dolor neuropático (Raphael et al., 2011) (62). Utilizaron el Neuro-Stimulator™ de la casa comercial Algotec Ltd., Haywards Heath, Reino Unido. El comparador utilizado en este estudio fue la PENS simulada, para ello, los autores conectaron los cables a las sondas insertadas a través de la piel de los pacientes, pero no al dispositivo PENS, los pegaron a la superficie de trabajo. Los cables conectados al dispositivo PENS se conectaron a una caja de resistencia que simulaba la resistencia eléctrica del tejido humano, de manera que se creó un circuito eléctrico cerrado. Así, con el dispositivo encendido se simulaba el funcionamiento normal y se proporcionaba el algoritmo establecido de estimulación de frecuencia alterna durante el tiempo establecido de 25 minutos. No se comunicó si los participantes continuaron con su tratamiento médico habitual a lo largo del estudio.

Características de los pacientes incluidos

Reclutaron un total de 30 participantes (13 hombres y 18 mujeres) de dos centros situados en la región West Midlands de Reino Unido y con diagnóstico de dolor crónico neuropático refractario con hiperalgesia superficial. En concreto, se incluyeron siete participantes con dolor de cicatriz postquirúrgica, cuatro con neuralgia occipital, tres con dolor neuropático postraumático, dos con dolor de la extremidad residual, tres con dolor neuropático inflamatorio, cinco con dolor lumbar crónico, uno con síndrome de dolor regional complejo, tres con dolor tras cirugía de reemplazo total de rodilla, uno con dolor cervical crónico y dos con neuralgia postherpética. La edad media de la muestra fue de $55,8 \pm 15,5$ con una duración media del dolor de $8,1 \pm 8,3$ años. Todos los participantes presentaban áreas localizadas de hiperalgesia en la superficie corporal. Los autores no evaluaron la comparabilidad de los dos grupos de estudio en cuanto a características clínicas basales.

Tabla 5. Características de los estudios incluidos en la evaluación de la eficacia/ efectividad / seguridad de la terapia PENS

Autor, año	Financiación	Objetivo / variables resultado	Diseño	Ámbito / Periodo reclutamiento	Nº pacientes	Intervención / Comparador	Criterios selección pacientes	Características basales de los pacientes
Ghonaime et al., 1999 (60)	No declarada	<p>Objetivo: comparar la terapia PENS con la terapia TENS en el tratamiento del dolor radicular asociado a la ciática.</p> <p>Variable principal: intensidad del dolor radicular en la pierna</p> <p>Variables secundarias: actividad física, calidad del sueño, calidad de vida y necesidades diarias de analgésicos orales no opioides.</p>	Ensayo clínico cruzado aleatorizado a simple ciego (investigador) y controlado con tratamiento simulado	Department of Anesthesiology and Pain Management, University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas, Dallas, Texas / No especificado	64 (30 hombres y 34 mujeres)	<p>Intervención: PENS</p> <p>Comparador: TENS + PENS simulada</p> <p>Todos los pacientes recibieron las tres modalidades según una de las tres secuencias diferentes:</p> <p>(1) PENS simulada + PENS + TENS</p> <p>(2) PENS + TENS + PENS simulada</p> <p>(3) TENS + PENS simulada + PENS.</p>	<p>Criterios de inclusión: edad superior a 18 años, ausencia de enfermedades agudas o crónicas que afecten a los principales sistemas orgánicos, antecedentes de ciática (definida como la presencia de dolor constante o intermitente en una pierna que se irradia por debajo de la rodilla, una prueba de elevación de la pierna recta positiva, evidencia de compresión de la raíz del nervio a nivel de L5-S1 confirmada por pruebas radiológicas) que se haya mantenido en un nivel estable con analgésicos antiinflamatorios no opiáceos durante un período de al menos 6 semanas.</p> <p>Criterios de exclusión: antecedentes de abuso de drogas o alcohol, un cambio en el carácter o gravedad del dolor en las últimas 6 semanas, y una incapacidad para completar el formulario corto de la encuesta sobre el estado de salud, las herramientas de evaluación diaria o el cuestionario global.</p>	<p>Edad media: 43±19 años</p> <p>Diagnóstico: dolor radicular típico de una duración 6±28 meses (duración media 21±9 meses) derivado de hernia de disco lumbar confirmada radiológicamente.</p> <p>Dolor (EVA-10cm): 7,6±2,1</p>

Tabla 5. Características de los estudios incluidos en la evaluación de la eficacia/ efectividad / seguridad de la terapia PENS (continuación)

Autor, año	Financiación	Objetivo / variables resultado	Diseño	Ámbito / Periodo reclutamiento	Nº pacientes	Intervención / Comparador	Criterios selección pacientes	Características basales de los pacientes
Hamza et al., 2000 (61)	Este trabajo fue apoyado en parte por becas educativas de la Fundación de Investigación de Anestesia Ambulatoria de Dallas y del Consulado de Egipto en Washington	Objetivo: evaluar el uso de la terapia PENS en el tratamiento de pacientes con neuropatía periférica diabética dolorosa Variable principal: intensidad del dolor Variables secundarias: actividad física, calidad del sueño, calidad de vida, necesidad diaria de analgésicos.	Ensayo clínico cruzado aleatorizado a simple ciego (investigador) controlado con tratamiento simulado	Department of Anesthesiology and Pain Management, University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas, Dallas, Texas / Periodo no descrito.	50 (22 hombres y 28 mujeres)	Intervención: PENS Comparador: PENS simulada	Criterios de inclusión: adultos con diagnóstico de neuropatía periférica confirmada por estudio de conducción nerviosa anormal. Criterios de exclusión: embarazo, arritmias cardíacas o marcapasos cardíaco, infección o gangrena, historia de insuficiencia vascular en las piernas, abuso de drogas o alcohol, enfermedad psiquiátrica o incapacidad para completar las valoraciones psicológicas de forma fiable.	Grupo intervención (n=25): edad 56±8; duración diabetes (años) 10±3; duración síntomas 19±8 meses; intensidad del dolor (EVA-10cm): 6,2±1; actividad física (EVA-10cm): 5,2±1; calidad del sueño (EVA-10cm): 5,8±1,3; analgésico diarios (pastillas/día) 3,3±1,3 Grupo control (n=25): edad 54±9; duración diabetes (años) 9±2; duración síntomas 17±6; intensidad del dolor 6,4±0,9; actividad física 5,3±0,9; calidad del sueño 6±1,5; analgésicos diarios (pastillas/día) 3,1±1,1
Raphael et al., 2011(62)	Higher Education Funding Council for England	Objetivo: investigar la eficacia de la PENS en condiciones de dolor crónico neuropático con hiperalgesia superficial Variable principal: intensidad del dolor	Ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, a doble ciego, cruzado y controlado con tratamiento simulado.	Se reclutó a los/las participantes de dos centros, ambos en la región West Midlands de Reino Unido: 1. Russells Hall Hospital, Dudley 2. Kidderminster Treatment Center Periodo no descrito.	30 (13 hombres y 18 mujeres)	Intervención: PENS Comparador: PENS simulada	Criterios de inclusión: los/las participantes debían presentar dolor de más de 6 meses de duración, con un área localizada de hiperalgesia en la superficie del cuerpo, y que no hubieran obtenido alivio del dolor con tratamientos médicos anteriores. Criterios de exclusión: no especificados.	Edad media 55,8±15,5; duración media del dolor 8,1±8,3 (años); diagnósticos: dolor cicatriz postquirúrgica N=7; neuralgia occipital N=4; dolor neuropático postraumático N=3; dolor de la extremidad residual N=2; dolor neuropático inflamatorio N=3; dolor lumbar crónico N=5; síndrome de dolor regional complejo N=1; dolor tras cirugía de reemplazo total de rodilla N=3; dolor cervical crónico N=1; neuralgia postherpética N=2.

PENS: Estimulación Eléctrica Percutánea del Nervio; TENS: Estimulación Eléctrica Nerviosa Transcutánea; EVA: Escala Visual Analógica (rango 0-10 en una escala de 10 cm, 0 = ausencia de dolor y 10 = el peor dolor que se pueda imaginar).

VII.3 Resultados de seguridad

En Hamza et al. (61) y Raphael et al. (62) no se comunicó ningún efecto adverso para ninguna de las modalidades de tratamiento y en Ghoname et al. (60) los desenlaces sobre seguridad no fueron evaluados. En la **Tabla 6** se muestran los resultados de eficacia y seguridad.

VII.4 Resultados de eficacia

VII.4.1 Alivio del dolor

PENS en comparación a TENS + PENS simulada:

En el estudio de Ghoname et al. (60), a las 24 h de haber finalizado la última sesión de tratamiento, la intensidad del dolor (medida con EVA 0-10) disminuyó en comparación con el valor basal (media (m) \pm Desviación Estándar (DE)) en la terapia de PENS (de $7,2 \pm 1,8$ cm a $4,1 \pm 1,4$ cm, $p < 0,05$) y en la TENS (de $7,0 \pm 1,9$ cm a $5,4 \pm 1,9$ cm; $p < 0,05$), pero no en PENS simulada (de $6,6 \pm 1,9$ cm a $6,1 \pm 1,9$ cm; $p=NS$). La reducción de la intensidad del dolor fue significativamente mayor en PENS que en TENS y PENS simulada ($p < 0,01$). En promedio, los pacientes obtuvieron alivio del dolor en el $42 \pm 18\%$ cuando recibieron la terapia PENS, en el $23 \pm 16\%$ cuando recibieron la TENS y en el $8 \pm 11\%$ cuando recibieron PENS simulada. Los investigadores también observaron un efecto de tratamiento acumulativo en el grupo PENS durante el período de tratamiento de tres semanas (**Tabla 6**).

PENS en comparación a PENS simulada:

En el estudio de Hamza et al. (61), tras completar el cruce entre grupos, no se hallaron diferencias significativas en el alivio del dolor entre PENS y PENS simulada en ninguna de las tres semanas de tratamiento. Los autores alegan que el efecto de arrastre debido al corto periodo de lavado (una semana) produjo un desequilibrio en las puntuaciones iniciales entre PENS y PENS simulada cuando se combinaron los datos de los dos períodos de tratamiento. En relación con la evaluación realizada antes de los cruces, los autores sí que comunicaron diferencias entre ambos grupos. Así, para cada una de las tres semanas de tratamiento, PENS produjo una reducción significativamente mayor de la intensidad del dolor en comparación con PENS simulada. En concreto, al finalizar la tercera semana de tratamiento y con respecto a la situación basal, se observó una reducción significativamente mayor en la EVA del dolor en PENS (de $6,2 \pm 1,0$ a $2,5 \pm 0,9$ cm) en comparación con PENS simulada (de $6,4 \pm 0,9$ a $6,3 \pm 1,1$ cm) ($p < 0,05$) (**Tabla 6**).

En el estudio de Raphael et al. (62), después de una semana de finalizar

el tratamiento y tras el cruce de grupos, se observó una reducción de la intensidad del dolor (medida mediante EVA de 0-10) (mediana (rango) de 7,5 (6-10) a 0,5 (0-8,5) cm; $p < 0,0005$ para PENS y de 7,5 (6-10) a 7,5 (6-10) cm $p = \text{NS}$ para PENS simulada. Los autores comunicaron problemas de enmascaramiento en estos resultados debido a que los pacientes, después del cruce, sabían cuál era la terapia que habían recibido por el efecto vibratorio de hormigueo característico de la estimulación eléctrica que solo está presente en las terapias activas como la PENS. Durante el primer periodo de estudio (sin realizar el cruce) se observó una reducción significativamente mayor de la intensidad del dolor (medido por NRS de 0 a 10) y un mayor aumento en el umbral del dolor por presión (medido por PPT) para PENS en comparación con PENS simulada. Para NRS (mediana (rango)) disminución de 3,9 (0-8) mg en PENS frente a 0,1 (0-1,5) mg en PENS simulada ($p < 0,0001$). Para PPT ($m \pm \text{DE}$), aumento de 310 ± 267 mg en PENS frente a 8 ± 4 mg en PENS simulada, $p = 0,007$). (**Tabla 6**).

VII.4.2 Calidad del sueño

PENS en comparación con TENS + PENS simulada:

Con respecto a la calidad del sueño, en la investigación de Ghoname et al. (60), después de la última sesión de tratamiento y con respecto a la situación basal, se observó una mejora de la calidad del sueño (medida con EVA 0-10), tanto para la terapia PENS ($m \pm \text{DE}$) (de $5,5 \pm 1,9$ a $3,1 \pm 1,9$ cm; $p < 0,05$) como para la TENS (de $5,0 \pm 2,0$ a $4,0 \pm 2,0$ cm; $p < 0,05$) y no se obtuvieron resultados significativos para la PENS simulada (de $5,2 \pm 2,1$ a $4,9 \pm 1,9$ cm; $p = \text{NS}$). La mejora en el grupo PENS fue significativamente mayor que la observada en los grupos TENS y PENS simulada ($p < 0,01$) (**Tabla 6**).

PENS en comparación con PENS simulada:

En el estudio de Hamza et al. (61), tras completar el cruce entre terapias, no se hallaron diferencias significativas en la mejora de la calidad del sueño entre PENS y PENS simulada. Los autores comunicaron problemas de arrastre debido al corto periodo de lavado (una semana). En relación con los resultados previos al cruce y con respecto a la situación basal, la calidad del sueño (media mediante EVA 0-10) mejoró de forma significativa con la terapia PENS ($m \pm \text{DE}$) (de $5,8 \pm 1,3$ a $8,3 \pm 0,7$ cm; $p < 0,05$) pero no con la PENS simulada (de $6,0 \pm 1,5$ a $6,6 \pm 1,3$ cm; $p = \text{NS}$). PENS vs. PENS simulada; $p < 0,05$. En este primer periodo de estudio (previo al cruce) la PENS fue superior a la PENS simulada en cada una de las tres semanas de tratamiento (**Tabla 6**).

VII.4.3 Calidad de vida

PENS en comparación con TENS + PENS simulada:

El estudio de Ghoname et al. (60) observó una mejora en la CVRS (medida mediante SF-36), en todos los tratamientos, 24 h después de finalizar las nueve sesiones y con respecto a la situación basal. Esta mejora se observó tanto para el componente físico (CF) como para el componente mental (CM). El CF en situación basal pasó de ($m \pm DE$) $26,7 \pm 7,6$, a $35,3 \pm 8,2$ ($p < 0,001$) en PENS, a $29,6 \pm 7,4$ ($p < 0,05$) en TENS y a $28,4 \pm 6,7$ ($p < 0,05$) en PENS simulada. El CM en situación basal pasó de $39,5 \pm 5,2$ a $44,2 \pm 6,4$ ($p < 0,001$) en PENS, a $42,1 \pm 6,0$ ($p < 0,05$) en TENS y a $41,7 \pm 6,2$ ($p < 0,05$) en PENS simulada. La magnitud de estas diferencias fue mayor para PENS que para TENS y PENS simulada ($p < 0,05$) (**Tabla 6**).

PENS en comparación con PENS simulada:

El estudio de Hamza et al. (61), en el primer periodo de estudio (previo al cruce), observó una mejora en la CVRS (medida mediante SF-36) en la PENS y en la PENS simulada, 48h después de finalizar las 3 semanas de tratamiento en comparación con la situación basal. Los autores en este caso no proporcionaron los resultados de la CVRS después del cruce al haber detectado problemas de arrastre debido al corto periodo de lavado (una semana). Las puntuaciones de la PENS aumentaron desde la situación basal ($m \pm DE$) de $31,2 \pm 7,3$ a $36,8 \pm 11,6$ para el CF ($p < 0,01$) y de $41 \pm 5,8$ a $43,9 \pm 5,6$ ($p < 0,01$) para el CM. En la PENS simulada, la puntuación del CF mejoró de $31,2 \pm 7,3$ a $32,4 \pm 7,5$ ($p < 0,05$) y la del componente mental de $41 \pm 5,8$ a $42 \pm 5,5$ ($p < 0,05$). La magnitud del cambio fue mayor para PENS que para PENS simulada ($p < 0,05$) (**Tabla 6**).

VII.4.4 Actividad física

PENS en comparación con TENS + PENS simulada:

En el estudio de Ghoname et al. (60), 24 h después de tres semanas de tratamiento, se observó una mejora significativa de la actividad física (medida con EVA 0-10) en la PENS (de $6,4 \pm 2,1$ a $4,0 \pm 1,7$ cm; $p < 0,05$) y en la TENS (de $5,8 \pm 1,7$ a $4,5 \pm 1,7$ cm; $p < 0,05$) pero no en la PENS simulada (de $6,0 \pm 1,9$ a $5,5 \pm 2,1$ cm; $p = NS$). La mejora en la PENS fue significativamente mayor que la observada en la TENS y en la PENS simulada ($p < 0,01$) (**Tabla 6**).

PENS en comparación con PENS simulada:

En el estudio de Hamza et al. (61) y tras completar el cruce entre grupos, no se hallaron diferencias significativas en la mejora de la actividad física entre

PENS y PENS simulada en ninguna de las tres semanas de tratamiento. Los autores comunicaron problemas de arrastre debido al corto periodo de lavado (una semana). En cuanto a la valoración realizada antes del cruce de grupos, la actividad física (medida con EVA 0-10) mejoró a las 3 semanas de tratamiento con respecto a la situación basal, ($m \pm DE$) de $5,2 \pm 1,0$ a $7,9 \pm 1,0$ cm ($p < 0,05$) en la terapia PENS y de $5,3 \pm 0,9$ a $6,0 \pm 1,1$ cm ($p = NS$) en la PENS simulada. La magnitud del cambio fue mayor para la PENS que para la PENS simulada ($p < 0,05$) (**Tabla 6**).

VII.4.5 Uso de analgésicos

PENS en comparación con TENS + PENS simulada:

En relación con el desenlace sobre el consumo diario de analgésicos no opioides, en el estudio de Ghoname et al. (60), y en comparación con los valores basales, se observó una reducción del $50 \pm 19\%$ durante un período de tres semanas en el uso diario de analgésicos con la terapia PENS en comparación con la TENS $29 \pm 17\%$ y la PENS simulada $8 \pm 13\%$. Los autores no comunicaron el valor de p para esta comparación. La terapia PENS favoreció una disminución del consumo diario de medicación no opioide durante todos los días de las tres semanas de tratamiento ($p < 0,001$), la terapia TENS lo hizo en 11 de los 21 días de tratamiento ($p < 0,05$) y la PENS simulada no lo hizo en ningún día de las tres semanas de tratamiento ($p = NS$). Para estos resultados, los autores solamente comunicaron los valores de p (**Tabla 6**).

PENS en comparación con PENS simulada:

En el estudio de Hamza et al. (61), según la valoración realizada antes del cruce, con la terapia PENS se redujo el consumo diario de analgésicos orales (no opioides) de forma constante y progresiva; y al final de los 21 días de tratamiento esta reducción fue del $49 \pm 19\%$ con respecto a situación basal. Para PENS simulada, la reducción fue del $14 \pm 10\%$. Los autores no comunicaron la significación estadística de esta comparación y tampoco comunicaron los resultados de la evaluación realizada después del cruce. A las tres semanas de tratamiento, el consumo diario de analgésicos orales pasó de ($m \pm DE$) $3,3 \pm 1,3$ a $1,3 \pm 0,6$ ($p < 0,05$) en el grupo de la PENS y de $3,1 \pm 1,1$ a $2,9 \pm 0,8$ ($p = NS$) en el grupo de la PENS simulada. PENS frente a PENS simulada ($p < 0,05$) (**Tabla 6**).

VII.4.6 Medidas de funcionalidad o discapacidad

En la RS realizada para este informe no se han hallado resultados sobre medidas de funcionalidad o discapacidad para poder responder a la pregunta de investigación según los criterios de selección establecidos.

Tabla 6. Resultados de eficacia y seguridad para la terapia PENS

	Ghonomie et al. 1999 ¶	Hamza et al. 2000 ¥		Raphael et al. 2011*
Alivio del dolor (Intensidad del dolor)	<p>Herramienta: EVA (10 cm)</p> <p>Resultados intragrupo – basal vs. 3 semanas de tratamiento (media, DS y p valor)</p> <p>PENS: de 7,2±1,8 a 4,1±1,4 (p<0,05)</p> <p>Pacientes con disminución del dolor: 42 ± 18%</p> <p>TENS: de 7,0±1,9 a 5,4 ± 1,9 (p<0,05)</p> <p>Pacientes con disminución del dolor: 23 ± 16%</p> <p>PENS simulada: de 6,6±1,9 a 6,1±1,9 (p=NS)</p> <p>Pacientes con disminución del dolor: 8 ± 11%</p> <p>Resultados intergrupo (p valor)</p> <p>PENS vs. TENS vs. PENS simulada (p<0,01)</p> <p>Valoración: diaria comparando intensidad del dolor pre y postsesión para las 9 sesiones de tratamiento</p> <p>Resultados intragrupo:</p> <p>PENS: p<0,01 en todas las sesiones</p> <p>TENS: p<0,05 sesiones 1,3, 4, 5,-6, 8 y 9</p> <p>PENS simulada: p=NS en todas las sesiones</p>	<p>Resultados previos al cruce de grupos</p> <p>Herramienta: EVA (10 cm)</p> <p>Valoración: semana 1</p> <p>Resultados intragrupo – basal vs. semana 1 (media, DS y p valor)</p> <p>PENS: de 6,2±1,0 a 3,6±1,2 (p<0,05)</p> <p>PENS simulada: de 6,4±0,9 a 5,9±1,1 (p=NS)</p> <p>Resultados intergrupo (p valor)</p> <p>PENS vs. PENS simulada (p<0,05)</p> <p>Valoración: semana 2</p> <p>Resultados intragrupo – basal vs. semana 2 (media, DS y p valor)</p> <p>PENS: de 6,2±1,0 a 3,3±1,1 (p<0,05)</p> <p>PENS simulada: de 6,4±0,9 a 6,1±1,2 (p=NS)</p> <p>Resultados intergrupo (p valor)</p> <p>PENS vs. PENS simulada (p<0,05)</p> <p>Valoración: semana 3</p> <p>Basal: antes de iniciar el tratamiento</p> <p>Resultados intragrupo – basal vs. semana 3 (media, DS y p valor)</p> <p>PENS: de 6,2±1,0 a 2,5±0,9 (p<0,05)</p> <p>PENS simulada: de 6,4±0,9 a 6,3±1,1 (p=NS)</p> <p>Resultados intergrupo (p valor)</p> <p>PENS vs. PENS simulada (p<0,05)</p>	<p>Resultados tras el cruce de grupos</p> <p>Herramienta: EVA (10 cm)</p> <p>Valoración: semana 1</p> <p>Resultados intragrupo – basal vs. semana 1 (media, DS y p valor)</p> <p>PENS: de 6,2±1,3 a 3,8±1,2 (p<0,05)</p> <p>PENS simulada: de 5,2±1,6 a 4,6±1,5 (p=NS)</p> <p>Resultados intergrupo (p valor)</p> <p>PENS vs. PENS simulada (p=NS)</p> <p>Valoración: semana 2</p> <p>Resultados intragrupo – basal vs. semana 2 (media, DS y p valor)</p> <p>PENS: de 6,2±1,3 a 3,5±1,0 (p<0,05)</p> <p>PENS simulada: de 5,2±1,6 a 4,6±1,4 (p=NS)</p> <p>Resultados intergrupo (p valor)</p> <p>PENS vs. PENS simulada (p=NS)</p> <p>Valoración: semana 3</p> <p>Resultados intragrupo – basal vs. semana 3 (media, DS y p valor)</p> <p>PENS: de 6,2±1,3 a 2,6±0,9 (p<0,05)</p> <p>PENS simulada: de 5,2±1,6 a 4,8±1,2 (p=NS)</p> <p>Resultados intergrupo (p valor)</p> <p>PENS vs. PENS simulada (p=NS)</p>	<p>Resultados previos al cruce de grupos</p> <p>Herramienta: NRS (numerada de 0 a 10)</p> <p>Resultados intergrupo (mediana y p valor)</p> <p>PENS: 3,9 (0-8) frente a PENS simulada: 0,1 (0-1,5) (p<0.0001)</p> <p>Herramienta: PPT</p> <p>Resultados intergrupo (p valor)</p> <p>PENS: 310 ± 267 frente a PENS simulada: 8 ± 4 gm (p<0,007)</p> <p>Herramienta: NRS (numerada de 0 a 10)</p> <p>Resultados intragrupo – basal vs. 1 semana post-tratamiento (mediana, rango y p valor)</p> <p>PENS: de 7,5 (6-10) a 0,5 (0-8,5) p<0,0005</p> <p>PENS simulada: de 7,5 (6-10) a 7,5 (6-10) p=NS</p> <p>Herramienta: PPT</p> <p>Resultados intragrupo – basal vs. 1 semana post-tratamiento (media, DE y p valor)</p> <p>PENS: de 202 ± 137 a 626 ± 228 gm p<0,0005</p> <p>PENS simulada: de 202 ± 134 a 206 ± 133 gm p=0,055</p>

Tabla 6. Resultados de eficacia y seguridad para la terapia PENS (continuación)

	Ghonomie et al. 1999 ¶	Hamza et al. 2000 ¥	Raphael et al. 2011*	
Calidad del sueño	<p>Herramienta: EVA (10 cm)</p> <p>Resultados intragrupo – basal vs. 3 semanas de tratamiento (media, DS y p valor)</p> <p>PENS: de 5,5±1,9 a 3,1±1,9 (p<0,05)</p> <p>TENS: de 5,0±2,0 a 4,0±2,0 (p<0,05)</p> <p>PENS simulada: de 5,2±2,1 a 4,9±1,9 (p=NS)</p> <p>Resultados intergrupo (p valor)</p> <p>PENS vs. TENS vs PENS simulada (p<0,01)</p>	<p>Resultados previos al cruce de grupos</p> <p>Herramienta: EVA (10 cm)</p> <p>Valoración: semana 1</p> <p>Resultados intragrupo – basal vs. semana 1 (media, DS y p valor)</p> <p>PENS: de 5,8±1,3 a 7,5±0,9 (p<0,05)</p> <p>PENS simulada: de 6,0±1,5 a 6,9±1,2 (p=NS)</p> <p>Resultados intergrupo (p valor)</p> <p>PENS vs. PENS simulada (p<0,05)</p> <p>Valoración: semana 2</p> <p>Resultados intragrupo – basal vs. semana 2 (media, DS y p valor)</p> <p>PENS: de 5,8±1,3 a 7,8±0,8 (p<0,05)</p> <p>PENS simulada: de 6,0±1,5 a 6,7±1,3 (p=NS)</p> <p>Resultados intergrupo (p valor)</p> <p>PENS vs PENS simulada (p<0,05)</p> <p>Valoración: semana 3</p> <p>Resultados intragrupo – basal vs. semana 3 (media, DS y p valor)</p> <p>PENS: de 5,8±1,3 a 8,3±0,7 (p<0,05)</p> <p>PENS simulada: de 6,0±1,5 a 6,6±1,3 (p=NS)</p> <p>Resultados intergrupo (p valor)</p> <p>PENS vs. PENS simulada (p<0,05)</p>	<p>Resultados posteriores al cruce de grupos</p> <p>Herramienta: EVA (10cm)</p> <p>Valoración: semana 1</p> <p>Resultados intragrupo – basal vs. semana 1 (media, DS y p valor)</p> <p>PENS: de 5,7±1,3 a 7,5±1,2 (p<0,05)</p> <p>PENS simulada: de 6,8±1,5 a 7,3±1,3 (p=NS)</p> <p>Resultados intergrupo (p valor)</p> <p>PENS vs. PENS simulada (p=NS)</p> <p>Valoración: semana 2</p> <p>Resultados intragrupo – basal vs. semana 2 (media, DS y p valor)</p> <p>PENS: de 5,7±1,3 a 7,9±1,0 (p<0,05)</p> <p>PENS simulada: de 6,8±1,5 a 7,0±1,1 (p=NS)</p> <p>Resultados intergrupo (p valor)</p> <p>PENS vs. PENS simulada (p=NS)</p> <p>Valoración: semana 3</p> <p>Resultados intragrupo – basal vs. semana 3 (media, DS y p valor)</p> <p>PENS: de 5,7±1,3 a 8,6±1,0 (p<0,05)</p> <p>PENS simulada: de 6,8±1,5 a 7,1±1,2 (p=NS)</p> <p>Resultados intergrupo (p valor)</p> <p>PENS vs. PENS simulada (p=NS)</p>	
Calidad de vida	<p>Herramienta: SF-36 (CF+CM)</p> <p>Resultados intragrupo – basal vs. postratamiento (media, DS y p valor)</p> <p>PENS</p> <p>CF: de 26,7 ± 7,6 a 35,3 ± 8,2 (p<0,001)</p> <p>CM: de 39,5 ± 5,2 a 44,2± 6,4 (p<0,001)</p> <p>TENS</p> <p>CF: de 26,7 ± 7,6 a 29,6 ± 7,4 (p<0,05)</p> <p>CM: de 39,5 ± 5,2 a 42,1 ± 6,0 (p<0,05)</p> <p>PENS simulada</p> <p>CF: de 26,7 ± 7,6 a 28,4±6,7 (p<0,05)</p> <p>CM: de 39,5 ± 5,2 a 41,7± 6,2 (p<0,05)</p> <p>Resultados intergrupo (p valor)</p> <p>PENS vs. TENS vs. PENS simulada (p<0,05)</p>	<p>Resultados previos al cruce de grupos</p> <p>Herramienta: SF-36 (CF+CM)</p> <p>Valoración: semana 1</p> <p>Resultados intragrupo – basal vs. post-tratamiento (media, DS y p valor)</p> <p>PENS</p> <p>CF: de 31,2±7,3 a 36,8±6,7 (p<0,01)</p> <p>CM: de 41 ±5,8 a 43,9±5,6 (p<0,01)</p> <p>PENS simulada</p> <p>CF: de 31,2±7,3 a 32,4±7,5 (p<0,05)</p> <p>CM: de 41 ±5,8 a 42±5,5 (p<0,05)</p> <p>Resultados intergrupo (p valor)</p> <p>PENS vs. PENS simulada (p<0,05)</p>		

Tabla 6. Resultados de eficacia y seguridad para la terapia PENS (continuación)

	Ghonomie et al. 1999 ¶	Hamza et al. 2000 ¥	Raphael et al. 2011*	
Actividad física	Herramienta: EVA (10 cm) Resultados intragrupo – basal vs. postratamiento (media, DS y p valor) PENS: de 6,4±2,1 a 4,0±1,7 (p<0,05) TENS: de 5,8±1,7 a 4,5±1,7(p<0,05) PENS simulada: de 6,0±1,9 a 5,5±2,1 (p=NS) Resultados intergrupo (p valor) PENS vs- TENS vs. PENS simulada (p<0,01)	Resultados previos al cruce de grupos Herramienta: EVA (10 cm) Valoración: semana 1 Resultados intragrupo – basal vs. semana 1 (media, DS y p valor) PENS: 5,2±1,0 a 6,4±0,8 (p<0,05) PENS simulada: 5,3±0,9 a 5,7±1,0 (p=NS) Resultados intergrupo (p valor) PENS vs. PENS simulada (p<0,05) Valoración: semana 2 Resultados intragrupo – basal vs. semana 2 (media, DS y p valor) PENS: 5,2±1,0 a 6,8±0,9 (p<0,05) PENS simulada 5,3±0,9 a 5,9±1,1 (p=NS) Resultados intergrupo (p valor) PENS vs. PENS simulada (p<0,05) Valoración: semana 3 Resultados intragrupo – basal vs. semana 3 (media, DS y p valor) PENS: 5,2±1,0 a 7,9±1,0 (p<0,05) PENS simulada: 5,3±0,9 a 6,0±1,1 (p=NS) Resultados intergrupo (p valor) PENS vs. PENS simulada (p<0,05)	Resultados posteriores al cruce de grupos Herramienta: EVA (10 cm) Valoración: semana 1 Resultados intragrupo – basal vs. semana 1 (media, DS y p valor) PENS: de 4,8±1,2 a 6,5±0,8 (p<0,05) PENS simulada: de 5,9±1,3 a 6,4±1,1 (p=NS) Resultados intergrupo (p valor) PENS vs. PENS simulada (p=NS) Valoración: semana 2 Resultados intragrupo – basal vs. semana 2 (media, DS y p valor) PENS: de 4,8±1,2 a 7,0±1,0 (p<0,05) PENS simulada: de 5,9±1,3 a 6,2±1,3 (p=NS) Resultados intergrupo (p valor) PENS vs. PENS simulada (p=NS) Valoración: semana 3 Resultados intragrupo – basal vs. semana 3 (media, DS y p valor) PENS: de 4,8±1,2 a 7,8±1,1 (p<0,05) PENS simulada: de 5,9±1,3 a 6,3±1,2 (p=NS) Resultados intergrupo (p valor) PENS vs. PENS simulada (p=NS)	

PENS: Estimulación Eléctrica Percutánea del Nervio; TENS: Estimulación Eléctrica Nerviosa Transcutánea; EVA: Escala Visual Analógica (rango 0-10 en una escala de 10 cm, 0 = ausencia de dolor y 10 = el peor dolor que se pueda imaginar); SF-36: Cuestionario de Salud SF-36; CF: Componente Físico del SF-36 (rango 0-100, puntuaciones más bajas indican mayor discapacidad y puntuaciones más altas indican una mayor funcionalidad física. Se debe tomar como valor normativo una puntuación media de 50 puntos); CM: Componente Mental del SF-36 (rango 0-100, puntuaciones más bajas indican peor salud mental y puntuaciones más altas indican mejor salud mental. Se debe tomar como valor normativo una puntuación media de 50 puntos); NRS: Escala Numérica del Dolor (rango 0-10 en una escala numera de 0 a 10 en intervalos regulares, la puntuación obtenida se divide en cuatro grupos 0 = ausencia de dolor, 1 – 3 = Dolor suave, 4 – 6 = dolor moderado, 7 – 10 = Dolor intenso; DS: Desviación estándar; NS: No significativo. PPT: Prueba de Umbral del Dolor a la Presión.

Tabla 6. Resultados de eficacia y seguridad para la terapia PENS (continuación)

	Ghonomie et al. 1999 ¶	Hamza et al. 2000 ¥	Raphael et al. 2011*
Uso de analgésicos	<p>Herramienta: diario del paciente.</p> <p>Resultados intragrupo (p valor) PENS: $p < 0,001$ para todos los días de tratamiento Reducción del $50 \pm 19\%$ en los requerimientos diarios de analgésicos orales durante el intervalo de 3 semanas. TENS: $p < 0,05$ para los días 5, 8, 10, 12, 14-21 de tratamiento. $p = \text{NS}$ para los días 1-4, 6, 7, 9 y 11. Reducción del $29 \pm 17\%$ en los requerimientos diarios de analgésicos orales durante el intervalo de 3 semanas.</p> <p>PENS simulada $p = \text{NS}$ para todos los días de tratamiento Reducción del $8 \pm 13\%$ en los requerimientos diarios de analgésicos orales durante el intervalo de 3 semanas.</p>	<p>Herramienta: diario del paciente. N° de pastillas/día</p> <p>Valoración: semana 1 Resultados intragrupo – basal vs. semana 1 (media, DS y p valor) PENS: de $3,3 \pm 1,3$ a $2,2 \pm 0,9$ ($p < 0,05$) PENS simulada: de $3,1 \pm 1,1$ a $2,8 \pm 0,9$ ($p = \text{NS}$)</p> <p>Resultados intergrupo (p valor) PENS vs. PENS simulada ($p < 0,05$)</p> <p>Valoración: semana 2 Resultados intragrupo – basal vs. semana 2 (media, DS y p valor) PENS: de $3,3 \pm 1,3$ a $2,0 \pm 0,8$ ($p < 0,05$) PENS simulada: de $3,1 \pm 1,1$ a $2,7 \pm 1,0$ ($p = \text{NS}$)</p> <p>Resultados intergrupo (p valor) PENS vs. PENS simulada ($p < 0,05$)</p> <p>Valoración: semana 3 Resultados intragrupo – basal vs. semana 3 (media, DS y p valor) PENS: de $3,3 \pm 1,3$ a $1,3 \pm 0,6$ ($p < 0,05$) Reducción del $49 \pm 19\%$ respecto a la valoración basal PENS simulada: de $3,1 \pm 1,1$ a $2,9 \pm 0,8$ ($p = \text{NS}$) Reducción del $14 \pm 10\%$ respecto a la valoración basal</p> <p>Resultados intergrupo (p valor) PENS vs. PENS simulada ($p < 0,05$)</p>	
Efectos adversos	No se ofreció información relativa a efectos adversos	No se notificaron efectos adversos con ninguna de las dos modalidades terapéuticas	No se notificaron efectos adversos con ninguna de las dos modalidades terapéuticas

¶ El estudio de Ghonomie et al. (1999) solamente proporciona datos relativos a las valoraciones posteriores al cruce de las muestras entre las diferentes modalidades de tratamiento.

*El estudio de Raphael et al. (2011) solamente proporciona datos relativos a las valoraciones previas y posteriores al cruce de las muestras entre las diferentes modalidades de tratamiento.

¥ El estudio de Hamza et al. (2000) proporciona resultados relativos tanto a las valoraciones previas como posteriores al cruce de las muestras entre las diferentes modalidades de tratamiento.

VII.5 Riesgo de sesgo

VII.5.1 Riesgo de sesgo de los desenlaces de interés

Los resultados de la valoración del riesgo de sesgo para los desenlaces de interés analizados en este informe de ETS se han representado de forma gráfica en la Figura 2. En general, a partir de la valoración del riesgo de sesgo realizada con la herramienta RoB 2, los principales problemas detectados estuvieron relacionados con:

- D1 - Proceso de aleatorización: la falta de información sobre el proceso de aleatorización, enmascaramiento de la secuencia y características basales de las poblaciones para poder valorar sesgos en la aleatorización.
- DS - Sesgo derivado de los efectos del período de lavado y del arrastre: problemas con los efectos de arrastre tras el cruce de terapias debido a un corto periodo de lavado.
- D2 - Desviaciones de las intervenciones previstas: la ausencia de enmascaramiento por parte del equipo investigador o la pérdida de enmascaramiento en los pacientes.
- D3 - Falta de datos en resultados: la falta de resultados para alguno de los periodos de estudio (previos o posteriores al cruce).
- D4 - Medición del resultado: para este dominio no se detectaron problemas de sesgo.
- D5 - Selección del resultado informado: la omisión de resultados en alguno de los periodos del estudio (previos y posteriores al cruce).

De forma global, el desenlace sobre intensidad del dolor resultó tener un riesgo de sesgo entre alto y poco claro en función del periodo de estudio (previo o posterior al cruce) a partir del cual se tengan en cuenta los resultados del estudio como válidos. Así, en el estudio de Hamza et al. (61), los autores utilizaron para la elaboración de sus conclusiones los resultados del periodo pre-cruce debido a un problema de arrastre del efecto detectado por el breve periodo de lavado (una semana) que utilizaron en el cruce de terapias; problema ausente con los resultados del periodo previo al cruce. Lo mismo ocurrió con el estudio de Raphael et al. (62), pero en este caso debido a un problema con la pérdida de enmascaramiento del estudio, ya que los pacientes fueron conscientes de la terapia a la que fueron asignados después del cruce de grupos; por tanto, la valoración del desenlace en este estudio al tomar los resultados procedentes del periodo previo al cruce tienen un bajo riesgo de sesgo, pero los resultados posteriores al cruce tienen un alto riesgo

de sesgo por este motivo. Por otro lado, cabe destacar que en Ghoname et al., 1999 (60) los resultados no se informaron separando por periodos de tratamiento (previo y posterior al cruce), pero los autores observaron un efecto de tratamiento acumulativo en el grupo PENS durante el período de tratamiento de tres semanas que podría indicar la existencia de este efecto de arrastre. Ante la ausencia de evidencia que permitiera demostrar este hecho (falta de resultados del periodo pre-cruce), los autores de este informe han asignado un riesgo de sesgo poco claro al DS de este estudio.

En resumen, al tener en consideración los resultados que los autores tomaron como válidos, la intensidad del dolor valorada a partir de los tres estudios incluidos (60–62) resultó tener un riesgo de sesgo poco claro debido a problemas con D1, DS, D2 y D5. Pero si las conclusiones son extraídas a partir del análisis de los resultados finales (post-cruce) de los estudios (60–62), la intensidad del dolor tendría un alto riesgo de sesgo debido al sesgo derivado de los efectos del período de lavado y del arrastre y de la pérdida de enmascaramiento (D2).

Con respecto al riesgo de sesgo del desenlace calidad del sueño, este fue entre alto o poco claro, en función también de los resultados tomados como válidos en el estudio de Hamza et al. (61), debido a los motivos anteriormente comentados. Así, al tener en cuenta los resultados del periodo post-cruce, el riesgo de sesgo de este desenlace analizado a partir de los dos estudios que aportan datos (61,62), sería alto debido al sesgo derivado de los efectos del período de lavado y del arrastre (DS); pero si al tomar los resultados del periodo pre-cruce, la calidad del sueño tendría un riesgo de sesgo poco claro debido a problemas derivados de los dominios: D1, DS, D2 y D5.

En cuanto a calidad de vida, en este caso Hamza et al. (61) solamente aportó datos del periodo previo al cruce, por lo que en este caso, el riesgo de sesgo para este desenlace analizado a partir de dos estudios es poco claro (61,62) debido a problemas con D1, DS, D2 y D5.

Para el desenlace sobre la mejora de la actividad física, tal y como sucede con los desenlaces anteriores, en función del periodo del estudio de Hamza et al. (61) a partir del cual se analicen los resultados, el desenlace tiene un riesgo de sesgo entre alto (DS) o poco claro (D1,DS, D2, D5), debido a los problemas comentarios anteriormente para el resto de desenlaces.

Finalmente, con respecto al uso de analgésicos, este desenlace tiene un riesgo de sesgo poco claro debido a problemas detectados en D1, DS, D2, D3 y D5. En esta ocasión, Hamza et al. (61) solamente comunicó datos del periodo previo al cruce. Los problemas detectados que determinan el riesgo de sesgo son los mismos que los anteriormente comentados para el resto de desenlaces.

Figura 2. Resultados del análisis de riesgo de sesgo para los desenlaces. Ghoname et al. (60), Hamza et al. (61) y Raphael et al. (62).

Estudio	Comparador	Desenlace	D1	DS	D2	D3	D4	D5	G
Hamza et al. 2000	PENS simulado	1. Intensidad del dolor (post-cruce)	!	-	!	!	+	+	-
Hamza et al. 2000	PENS simulado	1. Intensidad del dolor (pre-cruce)	!	+	!	+	+	+	!
Raphael et al. 2011	PENS simulado	1. Intensidad del dolor (pre-cruce)	+	+	+	+	+	+	+
Raphael et al. 2011	PENS simulado	1. Intensidad del dolor (post-cruce)	+	+	-	+	+	+	-
Ghoname et al. 1999	TENS + PENS simulado	1. Intensidad del dolor (post-cruce)	!	!	!	+	+	!	!
Hamza et al. 2000	PENS simulado	2. Calidad del sueño (post-cruce)	!	-	!	!	+	+	-
Hamza et al. 2000	PENS simulado	2. Calidad del sueño (pre-cruce)	!	+	!	+	+	+	!
Ghoname et al. 1999	TENS + PENS simulado	2. Calidad del sueño (post-cruce)	!	!	!	+	+	!	!
Hamza et al. 2000	PENS simulado	3. Calidad de vida (pre-cruce)	!	!	!	+	+	!	!
Ghoname et al. 1999	TENS + PENS simulado	3. Calidad de vida (post-cruce)	!	!	!	+	+	!	!
Hamza et al. 2000	PENS simulado	4. Actividad física (post-cruce)	!	-	!	!	+	+	-
Hamza et al. 2000	PENS simulado	4. Actividad física (pre-cruce)	!	+	!	+	+	+	!
Ghoname et al. 1999	TENS + PENS simulado	4. Actividad física (post-cruce)	!	!	!	+	+	!	!
Hamza et al. 2000	PENS simulado	5. Uso de analgésicos (pre-cruce)	!	+	!	+	+	!	!
Ghoname et al. 1999	TENS + PENS simulado	5. Uso de analgésicos (post-cruce)	!	!	!	+	+	!	!

Bajo riesgo

Algunas inquietudes

Alto riesgo

D1 Proceso de aleatorización

DS Sesgo derivado de los efectos del período de lavado y del arrastre

D2 Desviaciones de las intervenciones previstas

D3 Faltan datos en resultados

D4 Medición del resultado

D5 Selección del resultado informado

G General

VII.5.2 Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Las figuras que se muestran a continuación representan el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, determinado a partir de la herramienta RoB 2, a través de la valoración realizada para cada uno de los desenlaces de interés (Figura 3-Figura 7).

En el estudio de Ghoname et al. (60), el 100 % de los desenlaces analizados tuvieron un riesgo de sesgo poco claro en su valoración global; solamente los dominios D3 (Falta de datos en resultados) y D4 (Medición del resultado) presentaron riesgo de sesgo bajo en todos los desenlaces. Podríamos concluir que este estudio tiene un riesgo de sesgo poco claro (Figura 3).

El estudio de Hamza et al. (61), presenta un riesgo de sesgo diferente en función de los periodos de estudio analizados, por los motivos que ya hemos comentado en el apartado anterior (Figura 4, Figura 5). Al centrarnos en el periodo pre-cruce que es el periodo que los autores toman en consideración para realizar sus conclusiones observamos, como en el caso anterior, que el 100 % de sus desenlaces obtuvieron una valoración global poco clara del riesgo de sesgo. El riesgo de sesgo de este estudio sería por tanto poco claro. En comparación con el estudio anterior (60), en Hamza et al. (61) el 80 % y el 60 % de los desenlaces analizados tuvieron, respectivamente, bajo riesgo de sesgo en lo que respecta al DS (Sesgo derivado de los efectos del período de lavado y del arrastre) y al D5 (Selección del resultado informado) (Figura 4).

La valoración del riesgo de sesgo para el estudio de Raphael et al. (62) también es diferente en función del periodo de estudio analizado (Figura 6, Figura 7), así tomando en consideración los resultados del periodo previo al cruce (periodo válido por los autores), el 100 % de los desenlaces analizados tuvieron un bajo riesgo de sesgo para todos los dominios de la herramienta Rob 2 y en consecuencia para la valoración global. Así, el riesgo de sesgo de este estudio sería bajo (Figura 6).

Figura 3. Riesgo de Sesgo de Ghoname et al. (60)

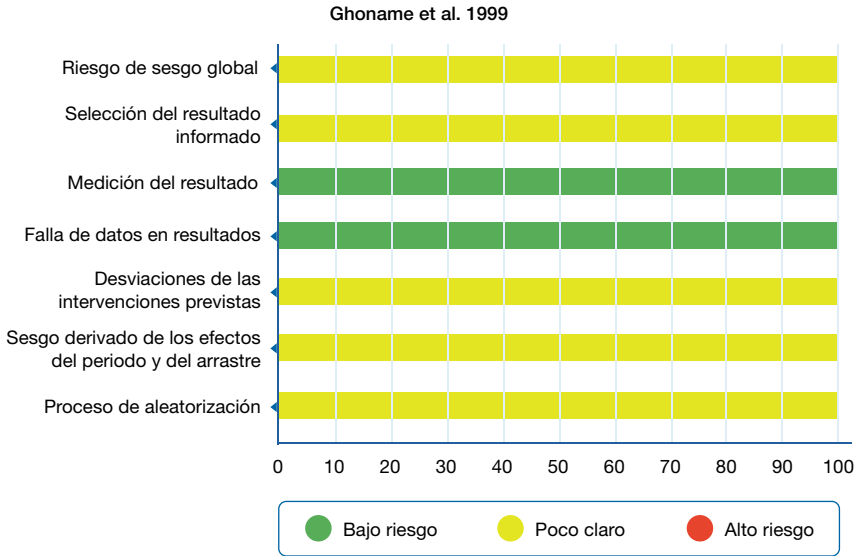


Figura 4. Riesgo de Sesgo de Hamza et al. (61) (valoración previa al cruce)

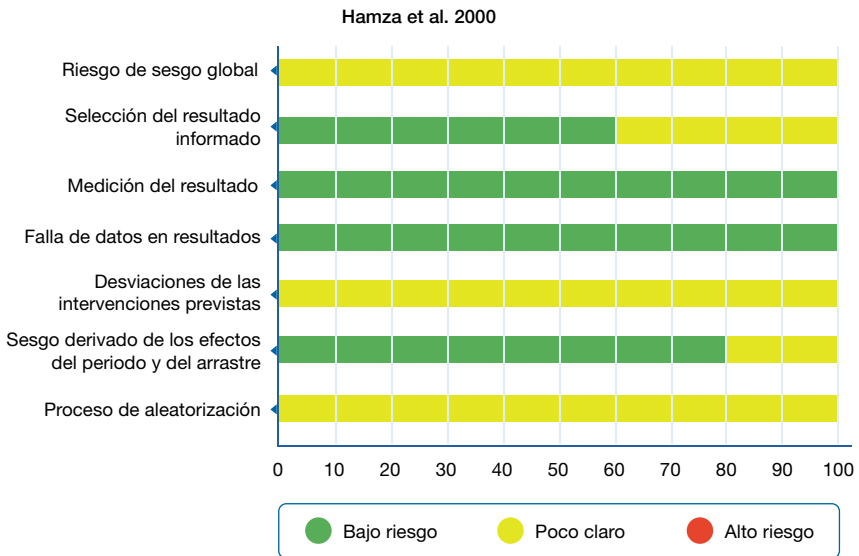


Figura 5. Riesgo de Sesgo de Hamza et al. (61) (valoración posterior al cruce)

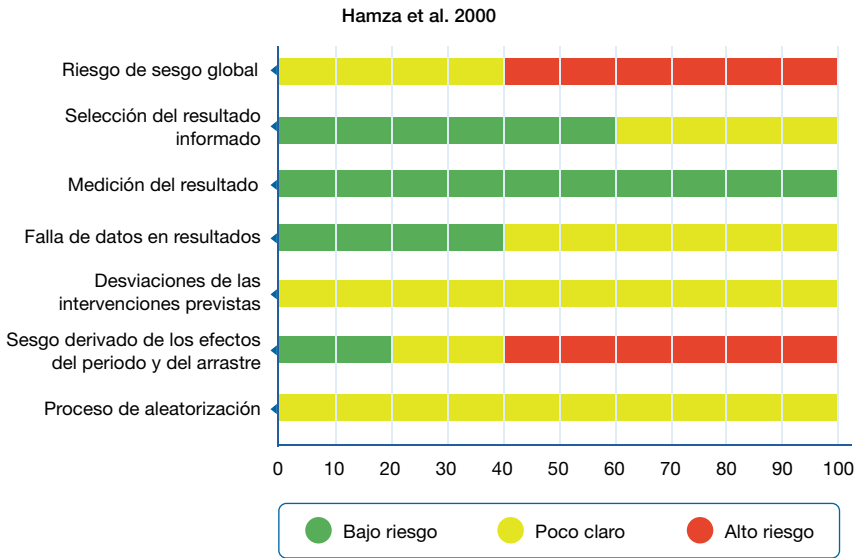


Figura 6. Riesgo de Sesgo de Raphael et al. (62) (valoración previa al cruce)

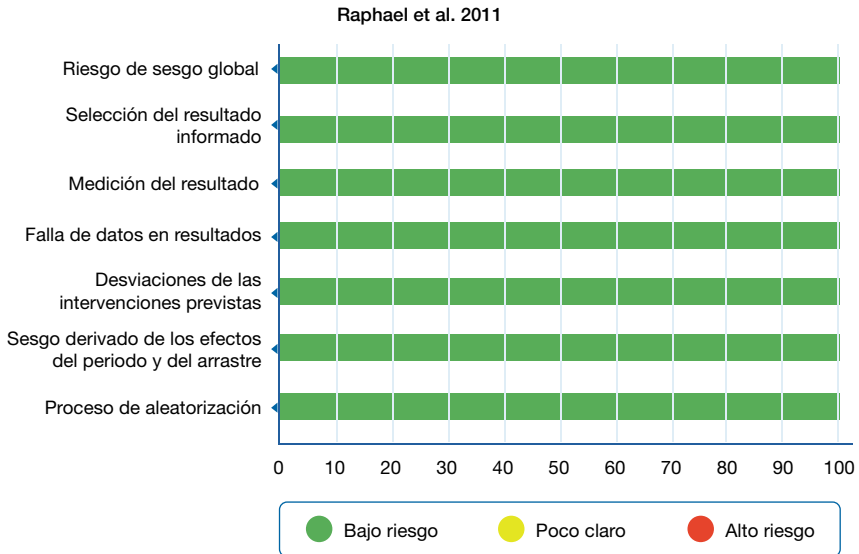
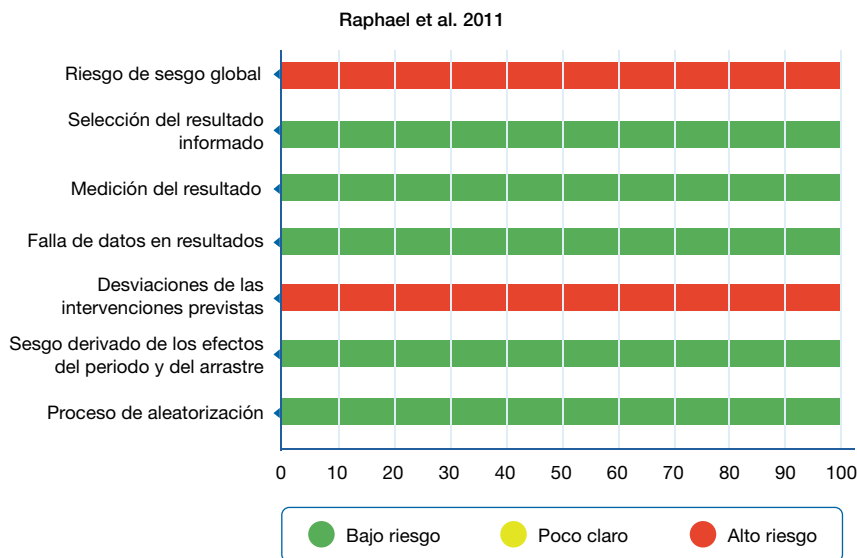


Figura 7. Riesgo de Sesgo de Raphael et al. (62) (valoración posterior al cruce)



VII.6 Resultados de coste-efectividad

La RS realizada para este informe no halló estudios que evaluaran el coste-efectividad de la terapia PENS según los criterios de selección establecidos para este informe.

VII.7 Estudios en marcha

La búsqueda realizada sobre estudios en marcha se limitó a los diseños de estudio ECA y observacionales con comparador. No se halló ningún otro estudio según la pregunta de investigación y criterios de selección de este informe.

VIII. Discusión

VIII.1 Cuestiones metodológicas

El presente informe de ETS describe, sintetiza y valora de forma crítica la evidencia científica disponible sobre la seguridad, la eficacia, la efectividad clínica y el coste-efectividad de la terapia PENS frente al tratamiento farmacológico habitual u otras técnicas de neuroestimulación en personas adultas (como por ejemplo la TENS) que sufren de dolor crónico refractario de tipo neuropático. La eficacia y la efectividad clínica se evaluaron en términos de: alivio del dolor, mejora de la calidad del sueño, calidad de vida, nivel de actividad física y disminución del consumo de analgésicos no opioides.

La fortaleza de esta RS de la literatura realizada para evaluar la seguridad, la eficacia, la efectividad clínica y el coste-efectividad del presente informe de ETS radica en su realización conforme a los principios fundamentales para asegurar su transparencia, replicabilidad y más fácil actualización. La información explícita de la metodología empleada y la disponibilidad de los datos extraídos permite que también pueda ser objeto de una evaluación crítica.

Los métodos de revisión, incluida la identificación de los estudios, la selección, la evaluación de la calidad y la extracción de datos se llevaron a cabo en línea con las recomendaciones PRISMA. Se realizaron búsquedas en una amplia variedad de bases de datos, aunque se limitó la inclusión

de estudios según el idioma de publicación; también se buscaron los estudios en marcha.

Con respecto a las preguntas de investigación, y a pesar de que inicialmente se contempló evaluar la eficacia comparada frente al tratamiento farmacológico habitual u otras técnicas de neuroestimulación, el equipo de autoría decidió ampliar la comparación a la PENS simulada debido a que solamente se localizó un único estudio que cumpliera con los criterios de selección establecidos (Ghonomie et al. (60)). El motivo de esta modificación fue la similitud conceptual entre recibir la PENS simulada o recibir tratamiento farmacológico habitual, puesto que la PENS es una terapia coadyuvante y, por tanto, los pacientes continuarán con su tratamiento farmacológico habitual aun siendo tratados con la PENS o con la PENS simulada. Así, la incorporación de la PENS simulada como comparador, fue la modificación de la PICO más próxima a la realidad.

Por otro lado, este informe ha contado con dos anestesiólogos

especialistas en medicina del dolor que han participado en la priorización de variables de resultado, en la asesoría clínica y en la revisión del informe. Esto ha permitido complementar la experiencia clínica de estos profesionales con la experiencia metodológica de los técnicos de evaluación de este informe.

VIII.2 Cuestiones referidas a los resultados de la revisión

En la elaboración de este informe se han hallado tres ECA con diseño cruzado que comparan la eficacia de la PENS como terapia coadyuvante frente a la TENS y a la PENS simulada o frente a la PENS simulada para tratar el dolor neuropático periférico crónico y refractario en adultos: Ghoname et al., 1999 (60) y Hamza et al., 2000 (61) realizados en un mismo centro en EE.UU. y Raphael et al., 2011 (62), realizado en dos centros del Reino Unido.

La RS realizada para este informe no identificó ningún estudio controlado no aleatorizado que permitiera evaluar la seguridad o la efectividad de la PENS en condiciones pragmáticas, ni tampoco ninguna evaluación económica completa que permitiera determinar el coste-efectividad de la PENS respecto al tratamiento farmacológico habitual u otras técnicas de neuroestimulación en personas adultas que sufren de dolor crónico refractario de tipo neuropático. Además, como veremos más adelante, la falta de datos relativos a la efectividad de la terapia PENS a medio y largo plazo o a la frecuencia de aplicación de la misma para el mantenimiento de sus efectos, limita realizar estimaciones objetivas de su coste-efectividad.

Los tres ECA incluidos en este informe incluyeron un total de 64, 50 y 30 pacientes, respectivamente. No obstante, el número de pacientes finalmente analizado fue menor ya que, en dos de los tres estudios, el contraste de hipótesis se realizó a partir de los resultados previos al cruce. Debido a problemas con el arrastre del efecto del tratamiento (Hamza et al., 2000 (61)) y a problemas de enmascaramiento (Raphael et al., 2011 (62)). Así, dado el diseño cruzado de los estudios, el total de pacientes analizados fue de 64, 25 y 15 para Ghoname et al., 1999 (60), Hamza et al., 2000 (61) y Raphael et al., 2011 (62), respectivamente. De este modo, el bajo tamaño muestral de los estudios incluidos es una limitación que debemos resaltar.

Los tres ECA investigaron diferentes tipos de dolor neuropático periférico crónico, incluida la ciática en el estudio de Ghoname et al., 1999 (60), el dolor neuropático diabético en el de Hamza et al., 2000 (61) y la hiperalgia superficial asociada con varios tipos de condiciones de dolor neuropático en el de Raphael et al., 2011 (62). A este respecto hay que tener en consideración que las diferencias de la población incluida en

cuanto a la etiología diagnóstica, limitan la agregación de resultados y la extrapolación de conclusiones a subtipos de poblaciones concretas. Además, resulta importante destacar que ninguno de los estudios proporcionó datos demográficos relacionados con la raza o etnia de los participantes ni su estado de actividad laboral o nivel socioeconómico. Por lo que, teniendo en cuenta que las diferencias fisiológicas y culturales entre diferentes razas y etnias y el nivel socioeconómico afectan a la percepción y a la discapacidad percibida relacionada con el dolor (64–68), no es posible descartar que los resultados de los estudios fueran diferentes con la inclusión de pacientes de características sociodemográficas diferentes.

Solamente Raphael et al., 2011 (62) utilizó un dispositivo con marcado CE: el Neuro-Stimulator™ de la casa comercial Algotec Ltd., Haywards Heath, Reino Unido. Los dispositivos y técnicas utilizadas en los tres estudios presentaron algunas diferencias. Además, los datos se recogieron en diferentes períodos de tiempo (desde inmediatamente después del tratamiento, hasta una semana después del tratamiento). Estas diferencias, junto al nivel de experiencia/práctica con la técnica, con la selección de pacientes y con la colocación de la sonda/electrodos, podrían haber impactado en los resultados observados.

Ante la ausencia de estudios que compararan la PENS con el tratamiento farmacológico habitual, los estudios que utilizaron como comparador la PENS simulada constituyeron la mejor aproximación de la evidencia para la comparación frente a tratamiento farmacológico; puesto que, como ya se ha comentado anteriormente, los pacientes que recibieron la terapia PENS simulada continuaron también con su tratamiento farmacológico habitual.

En cuanto a los aspectos relacionados con la seguridad de la PENS, ninguno de los estudios incluidos especificó si contemplaron notificar y registrar los efectos adversos de las terapias en el diseño del estudio. A pesar de ello, Hamza et al. (61) y Raphael et al. (62) informaron de que no se comunicó ningún efecto adverso para ninguna de las modalidades de tratamiento. Por tanto, y aunque según estos resultados no sería esperable ningún problema de seguridad grave, el bajo tamaño muestral de los estudios, las limitaciones con respecto a su notificación y registro y el breve periodo de observación limitan las conclusiones con respecto a los efectos adversos de carácter más leve.

Con respecto a los resultados sobre la eficacia clínica comparada de la terapia PENS, resulta imprescindible destacar que los estudios incluidos solamente proporcionaron datos relativos a la eficacia a corto plazo (máximo de tres semanas). A nivel metodológico, resulta necesario apuntar que en los ECA que se realizan habitualmente para evaluar los efectos de los fármacos analgésicos, se recomienda medir el efecto del tratamiento como mínimo a los tres meses de tratamiento (69–72). En este sentido, los resultados de los estudios incluidos en este informe serían insuficientes para determinar el efecto a medio y largo plazo (efecto y duración del efecto) de

la terapia PENS más allá de los primeros días inmediatamente después del tratamiento.

En relación con los resultados de los tres ECA incluidos, para alivio del dolor: después de tres semanas de tratamiento, tanto la terapia PENS como la TENS resultaron eficaces en el alivio del dolor con respecto a la PENS simulada, pero la magnitud del cambio en el grupo de la PENS fue mayor que para la TENS (60). Asimismo, la PENS resultó más eficaz que la PENS simulada en el alivio del dolor después de una semana (62) y de tres semanas (61) de tratamiento. Debido al breve periodo de lavado (una semana) entre las diferentes modalidades de terapias en dos de los tres estudios incluidos (60,61), no es descartable un probable efecto de arrastre en estos estudios. De hecho, Hamza et al., 2000 (61) basaron el contraste de su hipótesis en los resultados del periodo de tratamiento previo al cruce por este motivo. Para este estudio, en las valoraciones realizadas antes de recibir la segunda modalidad de tratamiento, aquellos pacientes que habían recibido PENS en primera instancia y que ahora iban a recibir la PENS simulada tenían unos niveles de dolor basales significativamente menores que aquellos que habían recibido la PENS simulada como primera modalidad de tratamiento. En Ghoname et al., 1999 (60) los resultados no se informaron separando por periodos de tratamiento (previo y posterior al cruce), pero los autores observaron un efecto de tratamiento acumulativo en el grupo PENS durante el período de tratamiento de tres semanas que podría indicar la existencia de este efecto de arrastre. Por otro lado, el enmascaramiento se perdió después del cruce en Raphael et al., 2011 (62); hecho que podría haber sobreestimado el efecto del tratamiento en este periodo. Por estos motivos, el alivio del dolor es un desenlace con riesgo de sesgo entre alto y poco claro.

En cuanto a la **calidad del sueño**, tras nueve sesiones de tratamiento (tres semanas), tanto para PENS como TENS se observó una mejora significativa en la calidad del sueño (significativamente mayor en PENS que en TENS). Esta mejora no fue significativa en el grupo de la PENS simulada (60). En el estudio de Hamza et al. (61), la calidad del sueño mejoró de forma significativa con la terapia PENS pero no con la PENS simulada en la valoración realizada antes del cruce. En los resultados referidos al segundo periodo (post-cruce) no se observaron estas diferencias significativas, probablemente debido a los problemas derivados del arrastre del efecto por el escaso periodo de lavado (una semana). El riesgo de sesgo asociado a este desenlace de interés se situó entre alto y poco claro debido a problemas con el proceso de aleatorización, con los efectos del período de lavado y del arrastre, con las desviaciones de las intervenciones previstas y con la selección del resultado informado.

Con respecto a la **calidad de vida**, después de tres semanas de tratamiento, se observó una mejora en la CVRS, en todos los tratamientos (PENS, TENS y PENS simulada) con respecto a la situación basal. La magnitud de estas diferencias fue mayor para PENS que para TENS y

PENS simulada (60,61). En el estudio de Hamza et al. (61), estos resultados se basan en el primer periodo de tratamiento (pre-cruce) al haber detectado problemas de arrastre con los resultados del periodo post-cruce debido al corto periodo de lavado (una semana). La calidad de vida resultó un desenlace con riesgo de sesgo poco claro debido a problemas con el proceso de aleatorización, con los efectos del periodo de lavado y del arrastre, con las desviaciones de las intervenciones previstas y con la selección del resultado informado.

Con respecto a **actividad física**, tras nueve sesiones de tratamiento (tres semanas), se observó una mejora significativa de la actividad física en la PENS y en la TENS (en PENS significativamente mayor que en TENS) pero no en la PENS simulada (60,61). En el estudio de Hamza et al. (61) en los resultados referidos al segundo periodo (post-cruce) no se observaron estas diferencias significativas, probablemente debido a los problemas derivados del arrastre del efecto por el escaso periodo de lavado (una semana). El riesgo de sesgo asociado a este desenlace de interés fue alto o poco claro debido a problemas con el proceso de aleatorización, con los efectos del periodo de lavado y del arrastre, con las desviaciones de las intervenciones previstas y con la selección del resultado informado.

En cuanto al **uso de analgésicos**, aunque tanto la PENS como la TENS redujeron el consumo diario de medicación no opioide en un intervalo de tres semanas de tratamiento, la magnitud del cambio en la PENS parece mayor que en la TENS (60). Y según los resultados obtenidos a partir de la evaluación del primer periodo de estudio (pre-cruce), la reducción del consumo diario de analgésicos orales no resultó significativa en la terapia PENS simulada (61). El riesgo de sesgo de este desenlace de interés fue poco claro debido a problemas con el proceso de aleatorización, con los efectos del periodo de lavado y del arrastre, con las desviaciones de las intervenciones previstas, con la falta de datos en resultados y con la selección del resultado informado.

Con respecto a **medidas de funcionalidad o discapacidad**, la RS realizada para este informe no halló estudios que pudieran dar respuesta a este desenlace de interés.

Por todo ello, tras la RS realizada, y según la evidencia científica disponible sobre la seguridad, la eficacia, la efectividad clínica y la eficiencia de la PENS frente al tratamiento farmacológico habitual u otras técnicas de neuroestimulación, no resulta posible definir los criterios de selección de pacientes que podrían beneficiarse de la tecnología ni las indicaciones de tratamiento. El riesgo de sesgo, el bajo tamaño muestral y las limitaciones en la ejecución de los estudios, la diversidad en etiologías clínicas de los pacientes incluidos, así como la falta de resultados sobre efectividad clínica, coste-efectividad y seguridad y eficacia a largo plazo limitan la posibilidad de establecer conclusiones basadas en la evidencia este sentido. Finalmente, la búsqueda realizada sobre estudios en marcha, tampoco halló ningún otro

estudio que, permitiera complementar los resultados de este informe de ETS de acuerdo con la pregunta de investigación y criterios de selección de este informe.

IX. Conclusiones

- La evidencia científica disponible en relación con el efecto clínico comparado de la PENS como terapia coadyuvante para tratar el dolor neuropático periférico crónico y refractario en adultos proviene de tres estudios con diseño de ECA cruzado frente a TENS y PENS simulada: Ghoname et al., 1999 (60), Hamza et al., 2000 (61) y Raphael et al., 2011 (62).
- Se dispone de resultados sobre la eficacia de la intervención en condiciones ideales y se carece de resultados sobre la efectividad clínica de la PENS en condiciones pragmáticas de práctica clínica habitual.
- No se ha localizado evidencia (ni estudios ECA ni estudios controlados no aleatorizados) en relación con los efectos de la terapia PENS en comparación con el tratamiento habitual farmacológico, ni para otras técnicas de neuroestimulación diferentes a la TENS.
- Los tres ECA incluyeron pacientes con diferentes tipos de dolor neuropático periférico crónico: ciática (60), dolor neuropático diabético (61) e hiperalgia superficial asociada con varios tipos de condiciones de dolor neuropático (62) y se analizaron un total de 64, 25 y 15 pacientes, respectivamente.
- Estos tres ECA solamente proporcionaron datos relativos a la seguridad y eficacia a corto plazo (tratamiento y seguimiento realizado en un máximo de tres semanas), por lo que se carece de resultados a medio y largo plazo (duración del efecto). Partiendo de la base de que la PENS actúa mediante los mismos mecanismos fisiológicos que la TENS, sus efectos pueden ser igualmente limitados en el tiempo, lo que implica que los pacientes deben recibir la terapia de forma recurrente para que se logre un control de los síntomas asociados al dolor crónico de origen neuropático.
- Aunque según los resultados de seguridad no sería esperable ningún efecto adverso grave, el bajo tamaño muestral de los estudios, las limitaciones con respecto a su notificación y registro y el breve periodo de observación, limitan las conclusiones con respecto a los efectos adversos de carácter más leve.

- Los tres ECA informaron para PENS un alivio significativamente mayor del dolor y una mejoría en calidad de vida, en la actividad física y en el uso de analgésicos en comparación con la PENS simulada. El estudio de Ghoname et al., 1999 (60), también mostró que PENS era más eficaz que TENS en pacientes con ciática para todos los desenlaces de interés anteriormente mencionados.
- Los resultados referidos a la seguridad y la eficacia de la PENS en relación con los desenlaces de interés analizados tienen un riesgo de sesgo entre alto y poco claro. Los principales problemas detectados son el efecto de arrastre debido al corto período de lavado, la pérdida de enmascaramiento de los pacientes en el periodo post-cruce, así como otras cuestiones relacionadas con la falta de información sobre el proceso de aleatorización, enmascaramiento de la secuencia y la falta y omisión de datos y resultados para alguno de los periodos de estudio (pre o post-cruce). Por este motivo, los resultados obtenidos a partir de los tres ECA incluidos en este informe limita en gran medida su nivel de confianza.
- La RS realizada para este informe de ETS no localizó estudios económicos completos que evaluaran el coste-efectividad de la terapia PENS frente al tratamiento habitual farmacológico u otras técnicas de neuroestimulación en pacientes adultos con dolor crónico y refractario de origen neuropático periférico.
- La búsqueda bibliográfica de estudios en marcha no localizó ningún estudio que permitiera añadir más información a los resultados obtenidos en este informe de ETS.
- Según la evidencia científica disponible no es posible definir los criterios de selección de pacientes ni indicaciones de tratamiento que podrían beneficiarse de la PENS.

X. Líneas de investigación futura

Futuras investigaciones deben implementar mejoras en los dominios de aleatorización, procesos de enmascaramiento, periodos de lavado y efecto de arrastre. También deberían comunicar posibles desviaciones de las intervenciones previstas y la selección del resultado informado. Por otro lado, debido a que ninguno de los estudios evaluó los efectos de la terapia PENS a medio y/o largo plazo, una futura línea de investigación debería tratar de estudiar si los efectos de la terapia son consistentes con el paso del tiempo o, en su caso, definir la frecuencia necesaria de aplicación de la terapia para que los efectos beneficiosos se mantengan. Asimismo, y en relación con el punto anterior, futuras investigaciones deben examinar cuál es el número mínimo de sesiones requeridas para que se produzca un efecto beneficioso en los síntomas asociados al dolor crónico de origen neuropático, atendiendo además a variables biopsicosociales que puedan afectar a la eficacia de la técnica, como pueden ser la etiología del dolor y sus diferentes presentaciones clínicas (síntomas positivos o negativos). También se deben considerar las diferencias fisiológicas y sociales entre razas o etnias y el nivel socio-económico de los pacientes. Aunque los resultados muestran significancia estadística, futuras investigaciones deben elucidar la relevancia clínica de los resultados obtenidos. Considerando las diferencias etiológicas del dolor neuropático en los participantes de los estudios incluidos, el tamaño muestral de cada una de las poblaciones queda limitado. Este hecho remarca la necesidad de desarrollar investigaciones con tamaños muestrales mayores que reduzcan la magnitud de un posible error aleatorio y, por ende, la variabilidad de los datos que no se puede explicar.

Por tanto, dadas las limitaciones comentadas en los anteriores apartados, y para reducir la incertidumbre en las preguntas de investigación planteadas para este informe, sería necesario realizar estudios ECA, preferiblemente con diseño paralelo para evitar la pérdida de enmascaramiento de los pacientes después del cruce de terapias debido a las parestesias generadas con el tratamiento activo. Los ECA deberían comunicar información más allá de los primeros tres meses de la PENS (ideal a los tres, seis y doce meses) y deberían estar realizados con un tamaño muestral adecuado. Para la realización de estudios ECA, en el caso de los diseños cruzados, se debería tener en cuenta un período de lavado adecuado, informar del número de participantes en cada fase, así como aportar los datos previos y posteriores al cruce. En todos ellos se debe informar de los métodos empleados para la aleatorización de la muestra y las desviaciones de las intervenciones previstas.

Por otro lado, tampoco se ha hallado evidencia referida a la efectividad de la PENS en condiciones de vida real en comparación con el manejo clínico habitual (como, por ejemplo, el uso de analgésicos), por lo que la realización de estudios observacionales controlados, bien sea con diseño prospectivo o con diseño retrospectivo con las mismas características a las ya descritas para los ECA, ayudarían a resolver la incertidumbre sobre la seguridad y la efectividad de esta intervención en la práctica clínica habitual. En este sentido, el uso de las bases de datos administrativas podría ayudar a realizar estudios de elevado tamaño muestral y potencia estadística apropiada. Además, los registros clínicos nacionales e internacionales podrían mejorar la vigilancia más completa de los resultados de seguridad para estas intervenciones.

Asimismo, futuros estudios deberían considerar ampliar las variables sociodemográficas de las personas participantes para poder ofrecer conclusiones más generalizables en el contexto de poblaciones con características concretas. Incluir las variables mencionadas favorecería el desarrollo de una investigación enmarcada en el modelo biopsicosocial del dolor.

Finalmente, y dada la ausencia de evaluaciones económicas sobre el coste-efectividad de la intervención, los estudios controlados futuros deberían incluir un análisis de los costes sanitarios y no sanitarios en horizontes a largo plazo de tiempo y llevar a cabo un análisis formal de coste-efectividad.

XI. Referencias

1. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020;161(9):1976-82.
2. de Sire A, Ammendolia A, Lippi L, Fari G, Cisari C, Invernizzi M. Percutaneous Electrical Nerve Stimulation (PENS) as a Rehabilitation Approach for Reducing Mixed Chronic Pain in Patients with Musculoskeletal Disorders. *Appl Sci*. mayo de 2021;11(9):4257.
3. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain. *Pain*. mayo de 2020;00(00):1-7.
4. Orr PM, Shank BC, Black AC. The Role of Pain Classification Systems in Pain Management. *Crit Care Nurs Clin North Am*. diciembre de 2017;29(4):407-18.
5. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: The IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. 2019;160(1):19-27.
6. Jensen TS, Baron R, Haanpää M, Kalso E, Loeser JD, Rice ASC, et al. A new definition of neuropathic pain. *Pain*. octubre de 2011;152(10):2204-5.
7. Treede R-D, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 29 de abril de 2008;70(18):1630-5.
8. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, Baron R, Bennett DLH, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain*. 2016;157(8):1599-606.
9. Scholz J, Finnerup NB, Attal N, Aziz Q, Baron R, Bennett MI, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic neuropathic pain. *Pain*. enero de 2019;160(1):53-9.
10. Buonanotte CF, Barral E. Dolor neuropático de origen central: revisión. *Neurol Argentina*. 2017;10:88-97.
11. Finnerup NB, Kuner R, Jensen TS. Neuropathic Pain: From Mechanisms to Treatment. *Physiol Rev*. enero de 2021;101(1):259-301.
12. Cruciani, R.A. & Nieto, M.J. (2006). Fisiopatología y tratamiento del dolor neuropático: avances más recientes. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 5, 312-327.
13. Smith BH, Torrance N, Ferguson JA, Bennett MI, Serpell MG, Dunn KM. Towards a definition of refractory neuropathic pain for epidemiological research. An international Delphi survey of experts. *BMC Neurol*. 28 de mayo de 2012;12:29.
14. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain*. mayo de 2006;10(4):287-333.
15. Goldberg DS, McGee SJ. Pain as a global public health priority. *BMC Public Health*. 6 de octubre de 2011;11:770.
16. Gureje O, Von Korff M, Kola L, Demyttenaere K, He Y, Posada-Villa J, et al. The relation between multiple pains and mental disorders: results from the World Mental Health Surveys. *Pain*. marzo de 2008;135(1-2):82-91.
17. Institute of Medicine (IOM). *Relieving pain in America: a blueprint for transforming prevention, care, education, and research*. Washington, DC: The National Academies

- Press, 2011. Available at: http://books.nap.edu/openbook.php?record_id=13172.
18. Koleva D, Krulichova I, Bertolini G, Caimi V, Garattini L. Pain in primary care: an Italian survey. *Eur J Public Health*. octubre de 2005;15(5):475-9.
 19. Mäntyselkä P, Kumpusalo E, Ahonen R, Kumpusalo A, Kauhanen J, Viinamäki H, et al. Pain as a reason to visit the doctor: a study in Finnish primary health care. *Pain*. enero de 2001;89(2-3):175-80.
 20. Smith BH, Torrance N. Epidemiology of neuropathic pain and its impact on quality of life. *Curr Pain Headache Rep*. junio de 2012;16(3):191-8.
 21. Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ. The Epidemiology of Chronic Pain of Predominantly Neuropathic Origin. Results From a General Population Survey. *J Pain*. abril de 2006;7(4):281-9.
 22. Dieleman JP, Kerklaan J, Huygen FJPM, Bouma PAD, Sturkenboom MCJM. Incidence rates and treatment of neuropathic pain conditions in the general population. *Pain*. 31 de julio de 2008;137(3):681-8.
 23. Smith BH, Torrance N. *Neuropathic pain. Chronic pain epidemiology: from aetiology to public health*. Oxford: Oxford University Press; 2010. p. 209-33.
 24. Menéndez AP. En España existen más de 3 millones de afectados por dolor neuropático y el 77% lo padece de forma crónica [Internet]. Sociedad Española de Neurología. 2021. Disponible en: <https://www.sen.es/saladeprensa/pdf/Link252.pdf>
 25. Dureja GP, Jain PN, Shetty N, Mandal SP, Prabhoo R, Joshi M, et al. Prevalence of chronic pain, impact on daily life, and treatment practices in India. *Pain Pract*. febrero de 2014;14(2):E51-62.
 26. McDermott AM, Toelle TR, Rowbotham DJ, Schaefer CP, Dukes EM. The burden of neuropathic pain: results from a cross-sectional survey. *Eur J Pain*. febrero de 2006;10(2):127-127.
 27. McCarberg B, Billington R. Consequences of neuropathic pain: Quality-of-life issues and associated costs. *Am J Manag Care*. 2006;12(SUPPL. 9):263-8.
 28. Berger A, Dukes EM, Oster G. Clinical characteristics and economic costs of patients with painful neuropathic disorders. *J Pain*. abril de 2004;5(3):143-9.
 29. Liedgens H, Obradovic M, De Courcy J, Holbrook T, Jakubanis R. A burden of illness study for neuropathic pain in Europe. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2016;8:113-26.
 30. Gálvez, Mateo R, Canudas, Ribera M, Pérez, Hernández C, Micó, Segura J, Belenguier, Prieto R, González, Touya M, et al. *Guía de Práctica Clínica sobre el Tratamiento Farmacológico del Dolor Neuropático Periférico en Atención Primaria*. Madrid: Master Line y Prodigio S.L.;
 31. Noguchi T, Duncan SFM. Electrical Nerve Stimulation for Chronic Median Nerve Pain. En: Duncan SFM, Kakinoki R, editores. *Carpal Tunnel Syndrome and Related Median Neuropathies*. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 289-95.
 32. Heidland A, Fazeli G, Klassen A, Sebekova K, Hennemann H, Bahner U, et al. Neuromuscular electrostimulation techniques: Historical aspects and current possibilities in treatment of pain and muscle wasting. *Clin Nephrol*. 2013;79(SUPPL. 13).
 33. Papuč E, Rejdak K. The role of neurostimulation in the treatment of neuropathic pain. *Ann Agric Env Med*. 2013;14-7.
 34. Cruccu G, Garcia-Larrea L, Hansson P, Keindl M, Lefaucheur J -P, Paulus W, et al. EAN guidelines on central neurostimulation therapy in chronic pain conditions. *Eur J Neurol*. 11 de octubre de 2016;23(10):1489-99.
 35. National Institute for Health and Care Excellence. Percutaneous electrical nerve stimulation for refractory neuropathic pain. *NICE Interv Proced Guid*. 2013;(March):1-6.

36. Inc. VN. Percutaneous Neuromodulation Therapy (PNT) TM Control Unit and Accessories. United States of America: Food and Drug Administration (FDA); K011702, 2015.
37. Cummings M. Percutaneous electrical nerve stimulation electroacupuncture by another name? A comparative review. *Acupunct Med.* diciembre de 2001;19(1):32-5.
38. Pinsker MC. Percutaneous Electrical Nerve Stimulation or Acupuncture. *Anesth Analg.* octubre de 1999;89(4):1065.
39. White PF, Craig WF. Percutaneous Electrical Nerve Stimulation or Acupuncture. *Anesth Analg.* octubre de 1999;89(4):1065.
40. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science.* noviembre de 1965;150(3699):971-9.
41. Reynolds D V. Surgery in the rat during electrical analgesia induced by focal brain stimulation. *Science.* 1969;164(3878):444-5.
42. Han JS, Chen XH, Sun SL, Xu XJ, Yuan Y, Yan SC, et al. Effect of low- and high-frequency TENS on Met-enkephalin-Arg-Phe and dynorphin A immunoreactivity in human lumbar CSF. *Pain.* 1991;47(3):295-8.
43. Sluka KA, Walsh D. Transcutaneous electrical nerve stimulation: Basic science mechanisms and clinical effectiveness. *J Pain.* 2003;4(3):109-21.
44. Villanueva Pérez VL, De La Calle JL, Perucho A, Asensio J, De Andrés JA, González-Escalada JR. New therapies: Neuromodulation in the treatment of low back and cervical pain. *Rev la Soc Esp del Dolor.* 2007;14(3):211-9.
45. William C, Mark S, Patrick S, William H. Cutaneous field stimulation with disposable and rechargeable components. 10661083, 2018.
46. William C, Mark S, Patrick S, William H. System for Stimulating Sensory Nerves.
47. Beltran-Alacreu H, Serrano-Muñoz D, Martín-Caro Álvarez D, Fernández-Pérez JJ, Gómez-Soriano J, Avendaño-Coy J. Percutaneous versus transcutaneous electrical nerve stimulation for the treatment of musculoskeletal pain. A systematic review and meta-analysis. *Pain Med.* febrero de 2022;
48. Rincón Carvajal AM, Osorio CAO, Rojas SM, Bernal I, Rincón AM. Recomendaciones basadas en la evidencia para el manejo del dolor neuropático (revisión de la literatura). 2018;
49. EUnetHTA Joint Action 2 Work Package 8. HTA Core Model ® version 3.0. 2016;357.
50. Puñal-Riobóo J, Baños Álvarez E, Varela Lema L, Castillo Muñoz M, Atienza Merino G, Ubago Pérez R, et al. Guía para la elaboración y adaptación de informes rápidos de evaluación de tecnologías sanitarias. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, editor. 2016.
51. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ WV (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2 (updated February 2021). Cochrane, 2021. [Internet]. Disponible en: www.training.cochrane.org/handbook.
52. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 29 de marzo de 2021;372.
53. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 28 de agosto de 2019;366.
54. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* junio de 2004;328(7454):1490.
55. Godo Pla A, Moltó Puigmartí C, Ramos Masdeu L, Estrada Sabadell MD, Vivanco Hidalgo RM. Procedimiento de incorporación de la industria a los informes de evaluación RedETS. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya; 2022 18-01-2.

56. Martín López J, Solivera Vela J, Benot López S, MP. RL. Neuroestimulación eléctrica periférica para el dolor crónico refractario: efectividad y seguridad. Revisión sistemática de la literatura. Sevilla; 2018.
57. Chen Y-F, Bramley G, Unwin G, Dretzke J, Moore D, Hanu-Cernat D, et al. Stimulation of peripheral nerves for the treatment of refractory pain (including peripheral nerve field stimulation). 2013.
58. Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, Alchaar H, Conradi S, Delmotte MH, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. *Rev Neurol (Paris)*. mayo de 2020;176(5):325-52.
59. Plaza-Manzano G, Gómez-Chiguano GF, Cleland JA, Arias-Burja JL, Fernández-de-Las-Peñas C, Navarro-Santana MJ. Effectiveness of percutaneous electrical nerve stimulation for musculoskeletal pain: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain*. 2020;24(6):1023-44.
60. 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*. noviembre de 1999;83(2):193-9.
61. 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*. marzo de 2000;23(3):365-70.
62. 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*. octubre de 2011;12(10):1515-22.
63. Ware JE. SF-36 Health Survey update. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2000;25(24):3130-9.
64. Losin EAR, Woo CW, Medina NA, Andrews-Hanna JR, Eisenbarth H, Wager TD. Neural and sociocultural mediators of ethnic differences in pain. *Nat Hum Behav*. mayo de 2020;4(5):517-30.
65. Campbell CM, Edwards RR. Ethnic differences in pain and pain management. *Pain Manag*. mayo de 2012;2(3):219.
66. Ng TS. Racial differences in experimental pain sensitivity and conditioned pain modulation: a study of Chinese and Indians. *J Pain Res*. 2019;12:2193-200.
67. Mechlin B. Lower socioeconomic status is associated with rating experimental pain as more intense. *J Pain*. abril de 2012;13(4):S52.
68. Dorner TE, Muckenhuber J, Stronegger WJ, Rsky É, Gustorff B, Freidl W. The impact of socio-economic status on pain and the perception of disability due to pain. *Eur J Pain*. enero de 2011;15(1):103-9.
69. Gewandter JS, Smith SM, Dworkin RH, Turk DC, Gan TJ, Gilron I, et al. Research approaches for evaluating opioid sparing in clinical trials of acute and chronic pain treatments: Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials recommendations. *Pain*. 2021;162(11):2669-81.
70. Smith SM, Dworkin RH, Turk DC, McDermott MP, Eccleston C, Farrar JT, et al. Interpretation of chronic pain clinical trial outcomes: IMMPACT recommended considerations. *Pain*. 2020;161(11):2446-61.
71. Gewandter JS, Dworkin RH, Turk DC, Devine EG, Hewitt D, Jensen MP, et al. Improving Study Conduct and Data Quality in Clinical Trials of Chronic Pain Treatments: IMMPACT Recommendations. *J pain*. 21(9-10):931-42.
72. Dworkin RH, Turk DC, Farrar JT, Haythornthwaite JA, Jensen MP, Katz NP, et al. Core outcome measures for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*. enero de 2005;113(1):9-19.

XII. Anexos

XII.1 Anexo 1 – Referencias excluidas tras lectura a texto completo

En las tablas que se muestran a continuación aparecen listadas las referencias excluidas por no cumplir uno o más de los criterios de selección. En el listado se muestra la razón principal para su exclusión, principalmente en términos de tipo de estudio, participantes, intervención y comparador.

Tabla 7. Lista de publicaciones excluidas

Autor	Año	Título	Revista	Motivo	Comentarios
Al Khalili, Y.	2021	Nerve Stimulation	Journal	Diseño	Revisión narrativa
Berger, P.	2014	Report on a Case Series Investigating a Neurostimulation Device for the Treatment of Pain and Improvement of Mobility and Function Following Elbow Surgery	Acupuncture and Related Therapies	Intervención	No percutáneo
Doshi, P. P		Practice Trends of Neuromodulation Therapies for Pain and Spasticity in India	Neuromodulation	Intervención	No percutáneo
Elsamadicy, A. A.	2019	Prevalence and Cost Analysis of Chronic Pain after Hernia Repair: A Potential Alternative Approach with Neurostimulation	Neuromodulation	Intervención	No percutáneo
Ferraresi, S.	2014	Chronic Post-Traumatic Neuropathic Pain of Brachial Plexus and Upper Limb: A New Technique of Peripheral Nerve Stimulation - Commentary	Neurosurgical Review	Intervención	Por implante

Tabla 7. Lista de publicaciones excluidas (continuación)

Autor	Año	Título	Revista	Motivo	Comentarios
Gilmore, C. A.	2020	Percutaneous Peripheral Nerve Stimulation for Chronic Low Back Pain: Prospective Case Series with 1 Year of Sustained Relief Following Short-Term Implant	Pain Pract	Población	Se excluyeron pacientes con dolor radicular
Gutierrez, J.	2014	Introduction to Neuropathic Pain Syndromes	Neurosurgery Clinics of North America	Diseño	Revision narrativa
Hussain, A..	2014	Interventional Pain Management for Failed Back Surgery Syndrome	Pain Practice	Diseño	Revision narrativa
Lin, C.-S.	2019	Interventional Treatments for Postherpetic Neuralgia: A Systematic Review	Pain Physician	Intervención	No percutáneo
North, R. B.	2014	A Review of Economic Factors Related to the Delivery of Health Care for Chronic Low Back Pain	Neuromodulation	Intervención	No percutáneo
Rigoard, P.	2015	Neurostimulation Options for Failed Back Surgery Syndrome: The Need for Rational and Objective Measurements. Proposal of an International Clinical Network Using an Integrated Database and Health Economic Analysis: The Proback Network	Neurochirurgie	Intervención	No percutáneo
Shulga, A.	2021	A Novel Paired Associative Stimulation Protocol with a High-Frequency Peripheral Component: A Review on Results in Spinal Cord Injury Rehabilitation	European Journal of Neuroscience	Intervención	No percutáneo
Xu, J.	2021	Peripheral Nerve Stimulation in Pain Management: A Systematic Review.	Pain physician	Intervención	Para nuestra población no incluye ninguna percutánea

Tabla 7. Lista de publicaciones excluidas (continuación)

Autor	Año	Título	Revista	Motivo	Comentarios
Liampas, A.	2020	Non-Pharmacological Management of Painful Peripheral Neuropathies: A Systematic Review.	Advances in therapy	Intervención	No incluye ninguna PNS percutánea
Hofmeister, M.	2020	Effectiveness of Neurostimulation Technologies for the Management of Chronic Pain: A Systematic Review.	Neuromodulation : journal of the International Neuromodulation Society	Intervención	No incluye ninguna PNS percutánea
Moisset, X.	2020	Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations	Revue Neurologique	Información ya contemplada en informe de AETSA	Los estudios que incluye ya están en el informe de AETSA
Deer, Timothy R.	2020	A Systematic Literature Review of Peripheral Nerve Stimulation Therapies for the Treatment of Pain	Pain Medicine	Intervención	Percutaneous tibial nerve stimulation
Texakalidis, Pavlos.	2019	Neurosurgeons' Armamentarium for the Management of Refractory Postherpetic Neuralgia: A Systematic Literature Review	Stereotactic and functional neurosurgery	Intervención	No incluye PENS percutáneo
Lee, S.	2016	Some Non-FDA Approved Uses for Neuromodulation: A Review of the Evidence	Pain Practice	Diseño	Revisión narrativa; además, no incluye nuestra intervención
Deer, TR.	2014	The appropriate use of neurostimulation of the spinal cord and peripheral nervous system for the treatment of chronic pain and ischemic diseases: the Neuromodulation Appropriateness Consensus Committee.	Neuromodulation : journal of the International Neuromodulation Society	Diseño	Consenso, no explica cómo hace la revisión

Tabla 7. Lista de publicaciones excluidas (continuación)

Autor	Año	Título	Revista	Motivo	Comentarios
Deer, Timothy R.	2014	The Appropriate Use of Neurostimulation: Avoidance and Treatment of Complications of Neurostimulation Therapies for the Treatment of Chronic Pain	Neuromodulation	Diseño	Consenso, no explica cómo hace la revisión
North, Richard B.	2014	A Review of Economic Factors Related to the Delivery of Health Care for Chronic Low Back Pain	Neuromodulation	Diseño	No es RS
Ehrenbruchhoff, K.	2013	Physical therapy management of older adults with chronic low back pain		Diseño	Chapter in Book/Report/Conference proceeding
Dworkin, RH.	2013	Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations.	Pain	Intervención	No incluye ninguna PNS percutanea
Plaza-Manzano, G.	2020	Effectiveness of Percutaneous Electrical Nerve Stimulation for Musculoskeletal Pain: A Systematic Review and Meta-Analysis	European Journal of Pain (United Kingdom)	Información ya contemplada en informe de AETSA	No aporta más estudios que los del informe AETSA

XII.2 Anexo 2 – Estrategia completa de la búsqueda

- **Período de la búsqueda:** 2010-2021
- **Fecha de ejecución de las búsquedas:** junio 2021, noviembre 2021 y julio 2022.

Pubmed/Medline

junio 2021#1 (PENS[tiab] OR PNS[tiab]) AND (nerve*[tiab] OR nervous[tiab]) AND peripher*[tiab] AND (stimulat*[tiab] OR neuromodulat*[tiab] OR neurostimulat*[tiab])

#2 “Percutaneous Peripheral Nerve Stimulation”[tiab] OR “peripheral nerve

stimulation"[tiab]

#3 Percutaneous[tiab] AND (neuromodulati*[tiab] OR neurostimulat*[tiab] OR stimulat*[tiab] OR "Electric Stimulation Therapy"[Mesh])

#4 (Nerve*[tiab] OR Nervous[tiab]) AND (peripher*[tiab] OR percutaneous[tiab] OR subcutaneous[tiab] OR epicranial[tiab] OR epifacial[tiab] OR infraorbital[tiab] OR occipital[tiab] OR sacral[tiab] OR suboccipital[tiab] OR supraorbital[tiab] OR trigeminal[tiab] OR medial[tiab] OR plantar[tiab]) Filters: from 2010 - 2021

#5 Peripheral Nervous System[Mesh] OR Peripheral Nerves[Mesh] OR "peripheral nerve"[tiab] OR "peripheral nerves"[tiab] OR "peripheral nervous"[tiab] Filters: from 2010 - 2021

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

#8 #1 OR #2 OR #7

#9 (Pain intractable[Mesh] OR Chronic pain[Mesh]) OR ((Pain[tiab] OR Pain[Mesh] OR Pain measurement[Mesh]) AND (intractable[tiab] OR refrato*[tiab] OR severe[tiab] OR chronic*[tiab] OR Persistent[tiab]) OR neuropath*[tiab] OR neuralgi*[tiab] OR neuralgia[Mesh])

#10 #8 AND #9

#11 "systematic review"[title] OR (systematic[title] AND review[title]) OR systematic[sb] OR Cochrane Database Syst Rev[ta] OR "systematic review"[pt] OR Metaanal*[title] OR meta-analysis[title] OR Meta-Analysis[pt] OR (systematic[title] AND review[title]) OR Cochrane Database Syst Rev[ta] OR ("CADTH Technol Overv"[Journal] OR "Ont Health Technol Assess Ser"[Journal] OR "Health Technol Assess"[Journal] OR "Issues Emerg Health Technol"[Journal]) OR (review[pt] AND (pubmed[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab])) 29 referencias

#12 randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR clinical trial[pt] OR random*[tiab] OR trial*[title] OR multicenter study[pt] OR (random*[Title/Abstract] AND control*[Title/Abstract] AND trial*[Title/Abstract]) OR Random Allocation[Mesh] OR Double Blind Method[Mesh] OR Single Blind Method[Mesh] OR (double[title] AND blind[title]) 54 referencias

11-11-2021 #13 "Economics"[Mesh:NoExp] OR "Costs and Cost Analysis"[mh] OR "Economics, Nursing"[mh] OR "Economics, Medical"[mh] OR "Economics, Pharmaceutical"[mh] OR "Economics, Hospital"[mh] OR "Economics, Dental"[mh] OR "Fees and Charges"[mh] OR "Budgets"[mh] OR budget*[tiab] OR economic*[tiab] OR cost[tiab] OR costs[tiab] OR costly[tiab] OR costing[tiab] OR price[tiab] OR prices[tiab] OR pricing[tiab] OR pharmacoeconomic*[tiab] OR "pharmaco-economic"[tiab] OR expenditure[tiab] OR expenditures[tiab] OR expense[tiab] OR expenses[tiab] OR financial[tiab] OR finance[tiab] OR finances[tiab] OR financed[tiab] OR "value for money"[tiab] OR "monetary value"[tiab] OR "models, economic"[mh] OR "economic model"[tiab] OR "markov chains"[mh] OR markov[tiab] OR "monte carlo method"[mh] OR "monte carlo"[tiab] OR "Decision Theory"[mh] OR "decision tree"[tiab] OR "decision analy"[tiab] OR "decision model"[tiab] - 24 referencias

11-11-2021 #14 "Clinical protocols"[MESH] OR "Consensus"[MESH] OR "Consensus development conferences as topic"[MESH] OR "Critical pathways"[MESH] OR "Guidelines as topic" OR "Practice guidelines as topic"[MESH] OR "Health planning guidelines"[MESH] OR "Clinical Decision Rules"[MESH] OR "guideline"[pt] OR "practice guideline"[pt] OR "consensus development conference"[pt] OR "consensus development conference, NIH"[pt] OR position statement*[tiab] OR policy statement*[tiab] OR practice parameter*[tiab] OR best practice*[tiab] OR standards[TI] OR guideline[TI] OR guidelines[TI] OR standards[ot] OR guideline[ot] OR guidelines[ot] OR guideline*[cn] OR standards[cn] OR consensus*[cn] OR recommendat*[cn] OR guideline*[tiab] OR treatment guideline*[tiab] OR CPG[tiab] OR CPGs[tiab] OR clinical guideline*[tiab] OR guideline recommendation*[tiab] OR consensus*[tiab] OR ((critical[tiab] OR clinical[tiab] OR practice[tiab]) AND (path[tiab] OR paths[tiab] OR pathway[tiab] OR pathways[tiab])

OR protocol*[tiab] OR bulletin[tiab] OR bulletins[tiab])) OR recommendat*[ti] OR recommendat*[ot] OR (care[tiab] AND (standard[tiab] OR path[tiab] OR paths[tiab] OR pathway[tiab] OR pathways[tiab] OR map[tiab] OR maps[tiab] OR plan[tiab] OR plans[tiab])) OR (algorithm*[tiab] AND (screening[tiab] OR examination[tiab] OR test[tiab] OR tested[tiab] OR testing[tiab] OR assessment*[tiab] OR diagnosis[tiab] OR diagnoses[tiab] OR diagnosed[tiab] OR diagnosing[tiab])) OR (algorithm*[tiab] AND (pharmacotherap*[tiab] OR chemotherap*[tiab] OR chemotreatment*[tiab] OR therap*[tiab] OR treatment*[tiab] OR intervention*[tiab])) 33 referencias

21-07-2022. Filtro 2010 - 2022. 259 referencias

Observational Studies - MEDLINE, Embase, PsycInfo. In: CADTH Search Filters Database. Ottawa: CADTH; 2022: <https://searchfilters.cadth.ca/link/36>. Accessed 2022-07-21.

((("PENS"[Title/Abstract] OR "PNS"[Title/Abstract]) AND ("nerve*" [Title/Abstract] OR "Nervous"[Title/Abstract]) AND "peripher*" [Title/Abstract] AND ("stimulat*" [Title/Abstract] OR "neuromodulat*" [Title/Abstract] OR "neurostimulat*" [Title/Abstract])) OR ("Percutaneous Peripheral Nerve Stimulation"[Title/Abstract] OR "peripheral nerve stimulation"[Title/Abstract]) OR "intraorbital" [Title/Abstract] OR "occipital" [Title/Abstract] AND ("neuromodulati*" [Title/Abstract] OR "neurostimulat*" [Title/Abstract] OR "stimulat*" [Title/Abstract] OR "Electric Stimulation Therapy"[MeSH Terms]) AND ((("nerve*" [Title/Abstract] OR "Nervous"[Title/Abstract]) AND ("peripher*" [Title/Abstract] OR "Percutaneous"[Title/Abstract] OR "subcutaneous"[Title/Abstract] OR "epicranial"[Title/Abstract] OR "epifacial" [Title/Abstract] OR "infraorbital" [Title/Abstract] OR "occipital" [Title/Abstract] OR "sacral" [Title/Abstract] OR "suboccipital" [Title/Abstract] OR "supraorbital" [Title/Abstract] OR "trigeminal" [Title/Abstract] OR "medial" [Title/Abstract] OR "plantar" [Title/Abstract])) OR ("peripheral nervous system"[MeSH Terms] OR "peripheral nerves"[MeSH Terms] OR "peripheral nerve" [Title/Abstract] OR "peripheral nerves" [Title/Abstract] OR "peripheral nervous" [Title/Abstract])))) AND ("pain, intractable"[MeSH Terms] OR "chronic pain"[MeSH Terms] OR ("Pain"[Title/Abstract] OR "Pain"[MeSH Terms] OR "pain measurement"[MeSH Terms]) AND ("intractable" [Title/Abstract] OR "refrato*" [Title/Abstract] OR "severe" [Title] OR "chronic*" [Title] OR "Persistent" [Title/Abstract])) OR "neuropath*" [Title/Abstract] OR "neuralgi*" [Title/Abstract] OR "neuralgia"[MeSH Terms]) AND ("Epidemiologic Methods"[MeSH Terms:noexp] OR "Epidemiologic Studies"[MeSH Terms] OR "Observational Studies as Topic"[MeSH Terms:noexp] OR "Clinical Studies as Topic"[MeSH Terms] OR "single-case studies as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "Observational Study"[Publication Type] OR "Clinical Study"[Publication Type] OR ("observational" [Title/Abstract] AND ("study" [Title/Abstract] OR "studies" [Title/Abstract] OR "design" [Title/Abstract] OR "analysis" [Title/Abstract] OR "analyses" [Title/Abstract])) OR "cohort*" [Title/Abstract] OR ("prospective" [Title/Abstract] AND ("study" [Title/Abstract] OR "studies" [Title/Abstract] OR "design" [Title/Abstract] OR "analysis" [Title/Abstract] OR "analyses" [Title/Abstract])) OR ("follow up" [Title/Abstract] OR "followup" [Title/Abstract] AND ("study" [Title/Abstract] OR "studies" [Title/Abstract] OR "design" [Title/Abstract] OR "analysis" [Title/Abstract] OR "analyses" [Title/Abstract])) OR ("longitudinal" [Title/Abstract] OR "longterm" [Title/Abstract] OR ("long" [Title/Abstract] AND "term" [Title/Abstract])) AND ("study" [Title/Abstract] OR "studies" [Title/Abstract] OR "design" [Title/Abstract] OR "analysis" [Title/Abstract] OR "analyses" [Title/Abstract] OR "data" [Title/Abstract])) OR ("retrospective" [Title/Abstract] AND ("study" [Title/Abstract] OR "studies" [Title/Abstract] OR "design" [Title/Abstract] OR "analysis" [Title/Abstract] OR "analyses" [Title/Abstract] OR "data" [Title/Abstract] OR "review" [Title/Abstract])) OR ("case" [Title/Abstract] AND "control" [Title/Abstract] OR ("case" [Title/Abstract] AND "comparison" [Title/Abstract]) OR ("case" [Title/Abstract] AND "controlled" [Title/Abstract]) OR ("case-referent" [Title/Abstract] AND "study" [Title/Abstract] OR "studies" [Title/Abstract] OR "design" [Title/Abstract] OR "analysis" [Title/Abstract] OR "analyses" [Title/Abstract])) OR ("population" [Title/Abstract] AND ("study" [Title/Abstract] OR "studies" [Title/Abstract] OR "analysis" [Title/Abstract] OR "analyses" [Title/Abstract])) OR ("descriptive" [Title/Abstract] AND ("study" [Title/Abstract] OR "studies" [Title/Abstract] OR "design" [Title/Abstract] OR "analysis" [Title/Abstract] OR "analyses" [Title/Abstract])) OR ("multidimensional" [Title/Abstract] OR "multi" [Title/Abstract] AND "dimensional" [Title/Abstract])) AND

("study"[Title/Abstract] OR "studies"[Title/Abstract] OR "design"[Title/Abstract] OR "analysis"[Title/Abstract] OR "analyses"[Title/Abstract]) OR ("cross"[Title/Abstract] AND "sectional"[Title/Abstract] AND ("study"[Title/Abstract] OR "studies"[Title/Abstract] OR "design"[Title/Abstract] OR "research"[Title/Abstract] OR "analysis"[Title/Abstract] OR "analyses"[Title/Abstract] OR "survey"[Title/Abstract] OR "findings"[Title/Abstract])) OR ("natural"[Title/Abstract] AND "experiment"[Title/Abstract]) OR ("natural"[Title/Abstract] AND "experiments"[Title/Abstract]) OR ("quasi"[Title/Abstract] AND ("experiment"[Title/Abstract] OR "experiments"[Title/Abstract] OR "experimental"[Title/Abstract])) OR (("nonexperiment"[Title/Abstract] OR "non experimental"[Title/Abstract] OR "nonexperimental"[Title/Abstract] AND ("study"[Title/Abstract] OR "studies"[Title/Abstract] OR "design"[Title/Abstract] OR "analysis"[Title/Abstract] OR "analyses"[Title/Abstract])) OR ("prevalence"[Title/Abstract] AND ("study"[Title/Abstract] OR "studies"[Title/Abstract] OR "analysis"[Title/Abstract] OR "analyses"[Title/Abstract])) OR "case series"[Title/Abstract] OR "case reports"[Publication Type])) AND (2010:2022[pdat])

EMBASE

junio 2021#1 (Percutaneous NEXT/2 Peripheral NEXT/2 Nerve NEXT/2 Stimul*) OR (peripher* NEXT/2 nerve NEXT/2 stimul*)

#2 (PENS OR PNS) AND ((nerve* OR nervous) NEXT/3 peripher* NEXT/3 (stimulat* OR neuromodulat* OR neurostimulat*))

#3 Percutaneous NEXT/3 (neuromodulati* OR neurostimulat* OR stimulat* OR "Electric Stimulation Therapy")

#4 (Peripher* NEXT/2 Nerv* NEXT/2 System) OR (Periph* NEXT/2 Nerv*)

#5 (Nerve* OR Nervous) AND (peripher* OR percutaneous OR subcutaneous OR epicranial OR epifacial OR infraorbital OR occipital OR sacral OR suboccipital OR supraorbital OR trigeminal OR medial OR plantar)

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

#8 #1 OR #2 OR #7

#9 ((Chronic OR persistent OR intractable OR refracto* OR severe) NEXT/2 pain*) OR neuropath* OR neurgalg*

#10 #8 AND #9

#11 (systematic NEXT/2 review) OR metaanaly* OR (meta NEXT/1 analy*) 56 referencias

#12 (random* NEXT/2 control NEXT/2 trial*) OR (Control* NEXT/2 clin* NEXT/2 stud*) OR trial* random* OR placebo OR (single NEXT/2 blind) OR (double NEXT/2 blind) OR (clinical NEXT/2 trial*) 125 referencias

11-11-2021 #13 (economic* OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic* OR pharmaco-economic* OR expenditure OR expenditures OR expense OR expenses OR financial OR finance OR finances OR financed OR "value for money" OR "monetary value*" OR markov OR "monte carlo" OR "decision tree*" OR "decision analy*" OR "decision model*") 21 referencias

#11 guideline:it OR 'practice guideline':it OR 'consensus development conference':it

#12 guideline*:ti OR standards:ti OR consensus*:ti OR recommendat*:ti

#13 'practice parameter':ti OR 'position statement':ti OR 'policy statement':ti OR cpg:ti OR cpgs:ti OR 'best practice':ti

#14 (care NEAR/2 (path OR paths OR pathway OR pathways OR map OR maps OR plan OR plans OR standard)):ti

#15 ((critical OR clinical OR practice) NEAR/2 (path OR paths OR pathway OR pathways OR protocol)):ti

#16 algorithm*:ti AND (pharmacotherap*:ti OR chemotherap*:ti OR chemotreatment*:ti

OR therap*:ti OR treatment*:ti OR intervention*:ti)

#17 algorithm*:ti AND (screening:ti OR examination:ti OR test:ti OR tested:ti OR testing:ti OR assessment*:ti OR diagnosis:ti OR diagnoses:ti OR diagnosed:ti OR diagnosing:ti)

#18 #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17

11-11-2021 #19 #10 AND #18 6 referencias

21-07-2022. Filtro 2010 - 2022. 267 resultados

N°	Search	Query
#1	(percutaneous NEXT/2 peripheral NEXT/2 nerve NEXT/2 stimul*) OR (peripher* NEXT/2 nerve NEXT/2 stimul*)	3589
#2	(pens OR pns) AND ((nerve* OR nervous) NEXT/3 peripher* NEXT/3 (stimulat* OR neuromodulat* OR neurostimulat*))	34
#3	percutaneous NEXT/3 (neuromodulati* OR neurostimulat* OR stimulat* OR 'electric stimulation therapy')	1752
#4	(peripher* NEXT/2 nerv* NEXT/2 system) OR (periph* NEXT/2 nerv*)	158962
#5	(nerve* OR nervous) AND (peripher* OR percutaneous OR subcutaneous OR epicranial OR epifacial OR infraorbital OR occipital OR sacral OR suboccipital OR supraorbital OR trigeminal OR medial OR plantar)	430604
#6	#4 OR #5	430631
#7	#3 AND #6	1408
#8	#1 OR #2 OR #7	4845
#9	((chronic OR persistent OR intractable OR refracto* OR severe) NEXT/2 pain*) OR neuropath* OR neurgalg*	572832
#10	#8 AND #9	1187
#11	'observational study'/de OR 'cohort analysis'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'follow up'/de OR 'retrospective study'/de OR 'case control study'/exp OR 'cross-sectional study'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'prospective study'/de OR 'case study'/de OR 'case report'/de	7083425
#12	(observational NEAR/3 (study OR studies OR design OR analysis OR analyses)):ab,ti	302311
#13	cohort:ab,ti	1178286
#14	(prospective NEAR/7 (study OR studies OR design OR analysis OR analyses)):ab,ti	744407
#15	('follow up' OR followup) NEAR/7 (study OR studies OR design OR analysis OR analyses)):ab,ti	248108
#16	((longitudinal OR longterm OR 'long term') NEAR/7 (study OR studies OR design OR analysis OR analyses OR data)):ab,ti	448263

Nº	Search	Query
#17	(retrospective NEAR/7 (study OR studies OR design OR analysis OR analyses OR data OR review)):ab,ti	1019276
#18	((case NEAR/1 control):ab,ti) OR ((case NEAR/1 comparison):ab,ti) OR ((case NEAR/1 controlled):ab,ti)	197299
#19	('case referent' NEAR/3 (study OR studies OR design OR analysis OR analyses)):ab,ti	684
#20	(population NEAR/3 (study OR studies OR analysis OR analyses)):ab,ti	324807
#21	(descriptive NEAR/3 (study OR studies OR design OR analysis OR analyses)):ab,ti	148663
#22	((multidimensional OR 'multi dimensional') NEAR/3 (study OR studies OR design OR analysis OR analyses)):ab,ti	5234
#23	(cross NEAR/1 sectional NEAR/7 (study OR studies OR design OR research OR analysis OR analyses OR survey OR findings)):ab,ti	503580
#24	((natural NEAR/1 experiment):ab,ti) OR ((natural NEAR/1 experiments):ab,ti)	3048
#25	(quasi NEAR/1 (experiment OR experiments OR experimental)):ab,ti	22178
#26	(('non experiment' OR nonexperiment OR 'non experimental' OR nonexperimental) NEAR/3 (study OR studies OR design OR analysis OR analyses)):ab,ti	2204
#27	(prevalence NEAR/3 (study OR studies OR analysis OR analyses)):ab,ti	67151
#28	(case NEAR/3 (report OR reports OR study OR studies OR histories)):ab,ti	1175474
#29	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28	8531870
#30	#10 AND #29	704
#31	#30 NOT ('conference abstract'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it)	335
#32	#30 NOT ('conference abstract'/it OR 'letter'/it OR 'note'/it) AND [2010-2022]/py	267

BIBLIOTECA COCHRANE

junio 2021#1 (Percutaneous NEXT/2 Peripheral NEXT/2 Nerve NEXT/2 Stimul*) OR (peripher* NEXT/2 nerve NEXT/2 stimul*)

#2 (PENS OR PNS) AND ((nerve* OR nervous) NEXT/3 peripher* NEXT/3 (stimulat* OR neuromodulat* OR neurostimulat*))

#3 Percutaneous NEXT/3 (neuromodulati* OR neurostimulat* OR stimulat* OR "Electric Stimulation Therapy")

#4 (Peripher* NEXT/2 Nerv* NEXT/2 System) OR (Periph* NEXT/2 Nerv*)

#5 (Nerve* OR Nervous) AND (peripher* OR percutaneous OR subcutaneous OR epicranial OR epifacial OR infraorbital OR occipital OR sacral OR suboccipital OR supraorbital OR trigeminal OR medial OR plantar)

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

#8 #1 OR #2 OR #7

#9 ((Chronic OR persistent OR intractable OR refracto* OR severe) NEXT/2 pain*) OR neuropath* OR neuralg*

#10 #8 AND #9 14 revisiones sistemáticas , 75 estudios y 6 protocolos de RSEC

11-11-2021 #11 (position statement* OR policy statement* OR practice parameter* OR best practice* OR standards OR guideline OR guidelines OR practice guideline* OR treatment guideline* OR CPG OR CPGs OR clinical guideline* OR guideline recommendation* OR consensus* OR ((critical OR clinical OR practice) NEAR/2 (path OR paths OR pathway OR pathways OR protocol* OR bulletin OR bulletins)) OR recommendat* OR (care NEAR/2 (standard OR path OR paths OR pathway OR pathways OR map OR maps OR plan OR plans)) OR (algorithm* NEAR/2 (screening OR examination OR test OR tested OR testing OR assessment* OR diagnosis OR diagnoses OR diagnosed OR diagnosing)) OR (algorithm* NEAR/2 (pharmacotherap* OR chemotherap* OR chemotreatment* OR therap* OR treatment* OR intervention*)));ti,ab,kw

#12 #10 AND #11 13 trials

21-07-2022. Filtro 2010 - 2022. 91 referencias

Observational Studies - Scopus. In: CADTH Search Filters Database. Ottawa: CADTH; 2022: <https://searchfilters.cadth.ca/link/107>. Accessed 2022-07-21.

N°	Search	Query
#1	(Percutaneous NEXT/2 Peripheral NEXT/2 Nerve NEXT/2 Stimul*) OR (peripher* NEXT/2 nerve NEXT/2 stimul*)	514
#2	(PENS OR PNS) AND ((nerve* OR nervous) NEXT/3 peripher* NEXT/3 (stimulat* OR neuromodulat* OR neurostimulat*))	4
#3	Percutaneous NEXT/3 (neuromodulati* OR neurostimulat* OR stimulat* OR "Electric Stimulation Therapy")	358
#4	(Peripher* NEXT/2 Nerv* NEXT/2 System) OR (Periph* NEXT/2 Nerv*)	5258
#5	(Nerve* OR Nervous) AND (peripher* OR percutaneous OR subcutaneous OR epicranial OR epifacial OR infraorbital OR occipital OR sacral OR suboccipital OR supraorbital OR trigeminal OR medial OR plantar)	14121
#6	#4 or #5	14123
#7	#3 and #6	302
#8	#1 or #2 or #7	789
#9	((Chronic OR persistent OR intractable OR refracto* OR severe) NEXT/2 pain*) OR neuropath* OR neuralg*	39462
#10	#8 and #9 with Cochrane Library publication date Between Jan 2010 and Dec 2022, in Trials	91

SCOPUS

junio 2021#1 TITLE-ABS-KEY (Percutaneous W/2 Peripheral W/2 Nerve W/2 Stimul*) OR (peripher* W/2 nerve W/2 stimul*)

#2 TITLE-ABS-KEY (PENS OR PNS) W/5 ((nerve* OR nervous) W/3 peripher* W/3 (stimulat* OR neuromodulat* OR neurostimulat*))

#3 TITLE-ABS-KEY Percutaneous W/3 (neuromodulati* OR neurostimulat* OR stimulat* OR "Electric Stimulation Therapy")

#4 TITLE-ABS-KEY (Peripher* W/2 Nerv* W/2 System) OR (Periph* W/2 Nerv*)

#5 TITLE-ABS-KEY (Nerve* OR Nervous) AND (peripher* OR percutaneous OR subcutaneous OR epicranial OR epifacial OR infraorbital OR occipital OR sacral OR suboccipital OR supraorbital OR trigeminal OR medial OR plantar)

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

#8 #1 OR #2 OR #7

#9 TITLE-ABS-KEY (Pain W/2 (intractable OR chronic OR intractable OR refrato* OR severe OR Persistent)) OR neuropath* OR neuralg*

#10 #8 AND #9

#11 TITLE-ABS-KEY (systematic W/2 review) OR metaanaly* OR (meta W/1 analy*)

#12 TITLE-ABS-KEY (random* W/2 control W/2 trial*) OR (Control* W/2 clin* W/2 stud*) OR trial* random* OR placebo OR (single W/2 blind) OR (double W/2 blind) OR (clinical W/2 trial*)

#13 TITLE-ABS-KEY (economic* OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic* OR pharmaco-economic* OR expenditure OR expenditures OR expense OR expenses OR financial OR finance OR finances OR financed OR "value for money" OR "monetary value*" OR markov OR "monte carlo" OR "decision tree*" OR "decision analy*" OR "decision model*")

11-11-2021 #14 ("position statement*" OR "policy statement*" OR "practice parameter*" OR "best practice*" OR standards OR guideline OR guidelines OR "practice guideline*" OR "treatment guideline*" OR CPG OR CPGs OR "clinical guideline*" OR "guideline recommendation*" OR consensus* OR ((critical OR clinical OR practice) NEAR/2 (path OR paths OR pathway OR pathways OR protocol* OR bulletin OR bulletins)) OR recommendat* OR (care W/2 (standard OR path OR paths OR pathway OR pathways OR map OR maps OR plan OR plans)) OR (algorithm* W/2 (screening OR examination OR test OR tested OR testing OR assessment* OR diagnosis OR diagnoses OR diagnosed OR diagnosing)) OR (algorithm* W/2 (pharmacotherap* OR chemotherap* OR chemotreatment* OR therap* OR treatment* OR intervention*))

#14 #10 AND #11 40 referencias

#15 #10 AND #12 111 referencias

#16 #10 AND #13 45 referencias

#17 #10 AND #14 63 referencias

21-07-2022. Filtro 2010 - 2022. 992 referencias ((TITLE-ABS-KEY((Pain W/2 (intractable OR chronic OR intractable OR refrato* OR severe OR Persistent)) OR neuropath* OR neuralg*)) AND ((TITLE-ABS-KEY((Percutaneous W/2 Peripheral W/2 Nerve W/2 Stimul*) OR (peripher* W/2 nerve W/2 stimul*))) OR (TITLE-ABS-KEY((PENS OR PNS) W/5 ((nerve* OR nervous) W/3 peripher* W/3 (stimulat* OR neuromodulat* OR neurostimulat*))) OR ((TITLE-ABS-KEY(Percutaneous W/3 (neuromodulati* OR neurostimulat* OR stimulat* OR "Electric Stimulation Therapy*")) AND ((TITLE-ABS-KEY((Peripher* W/2 Nerv* W/2 System) OR (Periph* W/2 Nerv*))) OR (TITLE-ABS-KEY((Nerve* OR Nervous) AND (peripher* OR percutaneous OR subcutaneous OR epicranial OR epifacial OR infraorbital OR occipital OR sacral OR suboccipital OR supraorbital OR trigeminal OR medial OR plantar)))))) AND TITLE-ABS-KEY((observational W/3 (study OR studies OR design OR analysis OR

analyses)) OR TITLE-ABS-KEY(cohort*) OR TITLE-ABS-KEY(prospective W/7 (study OR studies OR design OR analysis OR analyses)) OR TITLE-ABS-KEY(("follow up" OR followup) W/7 (study OR studies OR design OR analysis OR analyses)) OR TITLE-ABS-KEY((longitudinal OR longterm OR (long W/1 term)) W/7 (study OR studies OR design OR analysis OR analyses OR data)) OR TITLE-ABS-KEY(retrospective W/7 (study OR studies OR design OR analysis OR analyses OR data OR review)) OR TITLE-ABS-KEY((case W/1 control) OR (case W/1 comparison) OR (case W/1 controlled)) OR TITLE-ABS-KEY(case-referent W/3 (study OR studies OR design OR analysis OR analyses)) OR TITLE-ABS-KEY(population W/3 (study OR studies OR analysis OR analyses)) OR TITLE-ABS-KEY(descriptive W/3 (study OR studies OR design OR analysis OR analyses)) OR TITLE-ABS-KEY((multidimensional OR (multi W/1 dimensional)) W/3 (study OR studies OR design OR analysis OR analyses)) OR TITLE-ABS-KEY(cross W/1 sectional W/7 (study OR studies OR design OR research OR analysis OR analyses OR survey OR findings)) OR TITLE-ABS-KEY((natural W/1 experiment) OR (natural W/1 experiments)) OR TITLE-ABS-KEY(quasi W/1 (experiment OR experiments OR experimental)) OR TITLE-ABS-KEY(("non experiment" OR nonexperiment OR "non experimental" OR nonexperimental) W/3 (study OR studies OR design OR analysis OR analyses)) OR TITLE-ABS-KEY(prevalence W/3 (study OR studies OR analysis OR analyses)) OR TITLE-ABS-KEY("case series") OR TITLE-ABS-KEY(case W/3 (report OR reports OR study OR studies OR histories)) AND PUBYEAR > 2009

WEB OF SCIENCE (WOS)

junio 2021#1 TOPIC (Percutaneous NEAR/2 Peripheral NEAR/2 Nerve NEAR/2 Stimul*) OR (peripher* NEAR/2 nerve NEAR/2 stimul*)

#2 TOPIC (PENS OR PNS) AND ((nerve* OR nervous) NEAR/3 peripher* NEAR/3 (stimulat* OR neuromodulat* OR neurostimulat*))

#3 TOPIC Percutaneous NEAR/3 (neuromodulati* OR neurostimulat* OR stimulat* OR "Electric Stimulation Therapy")

#4 TOPIC (Peripher* NEAR/2 Nerv* NEAR/2 System) OR (Periph* NEAR/2 Nerv*)

#5 TOPIC (Nerve* OR Nervous) AND (peripher* OR percutaneous OR subcutaneous OR epicranial OR epifacial OR infraorbital OR occipital OR sacral OR suboccipital OR supraorbital OR trigeminal OR medial OR plantar)

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

#8 #1 OR #2 OR #7

#9 TOPIC ((Chronic OR persistent OR intractable OR refracto* OR severe) NEAR/2 pain*) OR neuropath* OR neuralg*

#10 #8 AND #9

#11 TOPIC (systematic NEAR/2 review) OR metaanaly* OR (meta NEAR/1 analy*)

#12 TOPIC (random* NEAR/2 control NEAR/2 trial*) OR (Control* NEAR/2 clin* NEAR/2 stud*) OR trial* OR random* OR placebo OR (single NEAR/2 blind) OR (double NEAR/2 blind) OR (clinical NEAR/2 trial*)

11-11-2021 #13 TOPIC (economic* OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmacoeconomic* OR pharmaco-economic* OR expenditure OR expenditures OR expense OR expenses OR financial OR finance OR finances OR financed OR "value for money" OR "monetary value*" OR markov OR "monte carlo" OR "decision tree*" OR "decision analy*" OR "decision model*")

11-11-2021 #14 TOPIC ((position statement* OR policy statement* OR practice parameter* OR best practice* OR standards OR guideline OR guidelines OR practice guideline* OR treatment guideline* OR CPG OR CPGs OR clinical guideline* OR guideline recommendation* OR consensus* OR ((critical OR clinical OR practice) NEAR/2 (path OR paths OR pathway OR pathways OR protocol* OR bulletin OR bulletins)) OR

recommendat* OR (care NEAR/2 (standard OR path OR paths OR pathway OR pathways OR map OR maps OR plan OR plans)) OR (algorithm* NEAR/2 (screening OR examination OR test OR tested OR testing OR assessment* OR diagnosis OR diagnoses OR diagnosed OR diagnosing)) OR (algorithm* NEAR/2 (pharmacotherap* OR chemotherap* OR chemotreatment* OR therap* OR treatment* OR intervention*))

#15 #10 AND #11 21 referencias

#16 #10 AND #12 111 referencias

#17 #10 AND #13 73 referencias

#18 #10 AND #14 63 referencias

22-07-2022. Filtro 2010 - 2022. 227 referencias

Nº	Search	Query
#1	TS=((Percutaneous NEAR/2 Peripheral NEAR/2 Nerve NEAR/2 Stimul*) OR (peripher* NEAR/2 nerve NEAR/2 stimul*)	3070
#2	TS=((PENS OR PNS) AND ((nerve* OR nervous) NEAR/3 peripher* NEAR/3 (stimulat* OR neuromodulat* OR neurostimulat*)))	334
#3	TS=(Percutaneous NEAR/3 (neuromodulati* OR neurostimulat* OR stimulat* OR "Electric Stimulation Therapy"))	1339
#4	TS=((Peripher* NEAR/2 Nerv* NEAR/2 System) OR (Periph* NEAR/2 Nerv*)	73590
#5	TS=((Nerve* OR Nervous) AND (peripher* OR percutaneous OR subcutaneous OR epicranial OR epifacial OR infraorbital OR occipital OR sacral OR suboccipital OR supraorbital OR trigeminal OR medial OR plantar))	167660
#6	#4 OR #5	167699
#7	#3 AND #6	953
#8	#7 OR #2 OR #1	3927
#9	TS=((((Chronic OR persistent OR intractable OR refracto* OR severe) NEAR/2 pain*) OR neuropath* OR neuralg*)	306158
#10	#8 AND #9	788

Nº	Search	Query
#11	TS=((observational NEAR/3 (study OR studies OR design OR analysis OR analyses)) OR (cohort*) OR (prospective NEAR/7 (study OR studies OR design OR analysis OR analyses)) OR ("follow up" OR followup) NEAR/7 (study OR studies OR design OR analysis OR analyses)) OR ((longitudinal OR longterm OR (long NEAR/1 term)) NEAR/7 (study OR studies OR design OR analysis OR analyses OR data)) OR (retrospective NEAR/7 (study OR studies OR design OR analysis OR analyses OR data OR review)) OR ((case NEAR/1 control) OR (case NEAR/1 comparison) OR (case NEAR/1 controlled)) OR (case-referent NEAR/3 (study OR studies OR design OR analysis OR analyses)) OR (population NEAR/3 (study OR studies OR analysis OR analyses)) OR (descriptive NEAR/3 (study OR studies OR design OR analysis OR analyses)) OR ((multidimensional OR (multi NEAR/1 dimensional)) NEAR/3 (study OR studies OR design OR analysis OR analyses)) OR (cross NEAR/1 sectional NEAR/7 (study OR studies OR design OR research OR analysis OR analyses OR survey OR findings)) OR ((natural NEAR/1 experiment) OR (natural NEAR/1 experiments)) OR (quasi NEAR/1 (experiment OR experiments OR experimental)) OR ("non experiment" OR nonexperiment OR "non experimental" OR nonexperimental) NEAR/3 (study OR studies OR design OR analysis OR analyses)) OR (prevalence NEAR/3 (study OR studies OR analysis OR analyses)) OR ("case series") OR (case NEAR/3 (report OR reports OR study OR studies OR histories)))	4618784
#12	#10 AND #11	278
#13	PY=(2010-2022)	36468526
#14	#12 AND #13	227

CINAHL

junio 2021#1 (Percutaneous W2 Peripheral W2 Nerve W2 Stimul*) OR (peripher* W2 nerve W2 stimul*)

#2 (PENS OR PNS) AND ((nerve* OR nervous) W3 peripher* W3 (stimulat* OR neuromodulat* OR neurostimulat*))

#3 Percutaneous W3 (neuromodulati* OR neurostimulat* OR stimulat* OR "Electric Stimulation Therapy")

#4 (Peripher* W2 Nerv* W2 System) OR (Periph* W2 Nerv*)

#5 (Nerve* OR Nervous) AND (peripher* OR percutaneous OR subcutaneous OR epicranial OR epifacial OR infraorbital OR occipital OR sacral OR suboccipital OR supraorbital OR trigeminal OR medial OR plantar)

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

#8 #1 OR #2 OR #7

#9 ((Chronic OR persistent OR intractable OR refracto* OR severe) W2 pain*) OR neuropath* OR neuralg*

#10 #8 AND #9

#11 (systematic W2 review) OR metaanaly* OR (meta W1 analy*)

#12 (random* W2 control W2 trial*) OR (Control* W2 clin* W2 stud*) OR trial* random* OR placebo OR (single W2 blind) OR (double W2 blind) OR (clinical W2 trial*)

11-11-2021 #13 (economic* OR cost OR costs OR costly OR costing OR price OR prices OR pricing OR pharmaco-economic* OR pharmaco-economic* OR expenditure

OR expenditures OR expense OR expenses OR financial OR finance OR finances OR financed OR "value for money" OR "monetary value*" OR markov OR "monte carlo" OR "decision tree*" OR "decision analy*" OR "decision model*")

11-11-2021 #14 ((position statement* OR policy statement* OR practice parameter* OR best practice* OR standards OR guideline OR guidelines OR practice guideline* OR treatment guideline* OR CPG OR CPGs OR clinical guideline* OR guideline recommendation* OR consensus* OR ((critical OR clinical OR practice) W2 (path OR paths OR pathway OR pathways OR protocol* OR bulletin OR bulletins)) OR recommendat* OR (care W2 (standard OR path OR paths OR pathway OR pathways OR map OR maps OR plan OR plans)) OR (algorithm* W2 (screening OR examination OR test OR tested OR testing OR assessment* OR diagnosis OR diagnoses OR diagnosed OR diagnosing)) OR (algorithm* W2 (pharmacotherap* OR chemotherap* OR chemotreatment* OR therap* OR treatment* OR intervention*))))

#15 #10 AND #11 12 referencias

#16 #10 AND #12 80 referencias

#17 #10 AND #13 21 referencias

#18 #10 AND #14 17 referencias

21-07-2022. Filtro 2010 - 2022. 72 referencias

Observational Studies - CINAHL. In: CADTH Search Filters Database. Ottawa: CADTH; 2022: <https://searchfilters.cadth.ca/link/88>. Accessed 2022-07-21.

Nº	Search	Limitadores y ampliadores	Query
S1	(Percutaneous W2 Peripheral W2 Nerve W2 Stimul*) OR (peripher* W2 nerve W2 stimul*)		462
S2	(PENS OR PNS) AND ((nerve* OR nervous) W3 peripher* W3 (stimulat* OR neuromodulat* OR neurostimulat*))		197
S3	Percutaneous W3 (neuromodulati* OR neurostimulat* OR stimulat* OR "Electric Stimulation Therapy")		323
S4	(Peripher* W2 Nerv* W2 System) OR (Periph* W2 Nerv*)		17,595
S5	(Nerve* OR Nervous) AND (peripher* OR percutaneous OR subcutaneous OR epicranial OR epifacial OR infraorbital OR occipital OR sacral OR suboccipital OR supraorbital OR trigeminal OR medial OR plantar)		32,189
S6	S4 OR S5		32,197
S7	S3 AND S6		241
S8	S1 OR S2 OR S7		758
S9	((Chronic OR persistent OR intractable OR refracto* OR severe) W2 pain*) OR neuropath* OR neuralg*		127,346
S10	S8 AND S9		229

N°	Search	Limitadores y ampliadores	Query
S11	<p>(MH "Nonexperimental Studies+") OR (MH "Correlational Studies") OR (MH "Control Group") OR (MH "Matched-Pair Analysis") OR ((TI observational OR AB observational) N3 ((TI study OR AB study) OR (TI studies OR AB studies) OR (TI design OR AB design) OR (TI analysis OR AB analysis) OR (TI analyses OR AB analyses))) OR (TI cohort* OR AB cohort*) OR ((TI prospective OR AB prospective) N7 ((TI study OR AB study) OR (TI studies OR AB studies) OR (TI design OR AB design) OR (TI analysis OR AB analysis) OR (TI analyses OR AB analyses))) OR ((TI "follow up" OR AB "follow up") OR (TI followup OR AB followup)) N7 ((TI study OR AB study) OR (TI studies OR AB studies) OR (TI design OR AB design) OR (TI analysis OR AB analysis) OR (TI analyses OR AB analyses))) OR ((TI longitudinal OR AB longitudinal) OR (TI longterm OR AB longterm) OR ((TI long OR AB long) W1 (TI term OR AB term))) N7 ((TI study OR AB study) OR (TI studies OR AB studies) OR (TI design OR AB design) OR (TI analysis OR AB analysis) OR (TI analyses OR AB analyses) OR (TI data OR AB data)) OR ((TI retrospective OR AB retrospective) N7 ((TI study OR AB study) OR (TI studies OR AB studies) OR (TI design OR AB design) OR (TI analysis OR AB analysis) OR (TI analyses OR AB analyses) OR (TI data OR AB data) OR (TI review OR AB review))) OR ((TI case OR AB case) W1 (TI control OR AB control)) OR ((TI case OR AB case) W1 (TI comparison OR AB comparison)) OR ((TI case OR AB case) W1 (TI controlled OR AB controlled)) OR ((TI case-referent OR AB case-referent) N3 ((TI study OR AB study) OR (TI studies OR AB studies) OR (TI design OR AB design) OR (TI analysis OR AB analysis) OR (TI analyses OR AB analyses))) OR ((TI population OR AB population) N3 ((TI study OR AB study) OR (TI studies OR AB studies) OR (TI analysis OR AB analysis) OR (TI analyses OR AB analyses))) OR ((TI descriptive OR AB descriptive) N3 ((TI study OR AB study) OR (TI studies OR AB studies) OR (TI design OR AB design) OR (TI analysis OR AB analysis) OR (TI analyses OR AB analyses))) OR ((TI multidimensional OR AB multidimensional) OR (TI multi OR AB multi) W1 (TI dimensional OR AB dimensional)) N3 ((TI study OR AB study) OR (TI studies OR AB studies) OR (TI design OR AB design) OR (TI analysis OR AB analysis) OR (TI analyses OR AB analyses))) OR ((TI cross OR AB cross) W1 (TI sectional OR AB sectional) N7 ((TI study OR AB study) OR (TI studies OR AB studies) OR (TI design OR AB design) OR (TI research OR AB research) OR (TI analysis OR AB analysis) OR (TI analyses OR AB analyses) OR (TI survey OR AB survey) OR (TI findings OR AB findings))) OR ((TI natural OR AB natural) W1 (TI experiment OR AB experiment)) OR ((TI natural OR AB natural) W1 (TI experiments OR AB experiments))) OR ((TI quasi OR AB quasi) W1 ((TI experiment OR AB experiment) OR (TI experiments OR AB experiments) OR (TI experimental OR AB experimental))) OR ((TI "non experiment" OR AB "non experiment") OR (TI nonexperiment OR AB nonexperiment) OR (TI "non experimental" OR AB "non experimental") OR (TI nonexperimental OR AB nonexperimental)) N3 ((TI study OR AB study) OR (TI studies OR AB studies) OR (TI design OR AB design) OR (TI analysis OR AB analysis) OR (TI analyses OR AB analyses))) OR ((TI prevalence OR AB prevalence) N3 ((TI study OR AB study) OR (TI studies OR AB studies) OR (TI analysis OR AB analysis) OR (TI analyses OR AB analyses))) OR (TI "case series" OR AB "case series") OR ((TI case OR AB case) N3 ((TI report OR AB report) OR (TI reports OR AB reports) OR (TI study OR AB study) OR (TI studies OR AB studies) OR (TI histories OR AB histories))) OR MH ("case studies")</p>		1.543,296

Nº	Search	Limitadores y amplidores	Query
S10 AND S11	Limitadores - Año de publicación: 2010-2022	72	302311

Epistemonikos

junio 2021#1 title:(peripher* AND (stimulation OR neuromodulat* OR neurostimulat*) AND pain AND (chronic OR refractory OR intractable OR severe OR persistent)) OR abstract:(peripher* AND (stimulation OR neuromodulat* OR neurostimulat*) AND pain AND (chronic OR refractory OR intractable OR severe OR persistent)))

#2 (title:(percutaneous AND peripher* AND (stimulation OR neuromodulat* OR neurostimulat*) AND pain AND (chronic OR refractory OR intractable OR severe OR persistent)) OR abstract:(percutaneous AND peripher* AND (stimulation OR neuromodulat* OR neurostimulat*) AND pain AND (chronic OR refractory OR intractable OR severe OR persistent)))

#3 #1 OR #2 21 referencias

Tripdatabase

junio 2021#1 title:percutaneous AND title:peripheral AND nerve AND stimulation AND pain AND (chronic OR refractory OR intractable OR severe OR persistent)

#2 title:peripher* AND (title:stimulation OR title:neuromodulat* OR title:neurostimulat*) AND pain AND (chronic OR refractory OR intractable OR severe OR persistent)

#3 #1 OR #2 4 referencias

International HTA Database

junio 2021peripher* AND (stimulation OR neuromodulat* OR neurostimulat*) AND pain AND (chronic OR refractory OR intractable OR severe OR persistent) 4 referencias

XII.3 Anexo 3 – Resultados riesgo de sesgo según herramienta RoB 2

Tabla 8. Valoración del riesgo de sesgo del estudio Ghoname et al., 1999

Outcome: Intensidad del dolor

Unique ID	1	Study ID	1	Assessor	CCS
Ref or Label	Ghoname et al., 1999	Aim	assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)		
Experimental	PENS	Comparator	TENS + PENS simulada	Source	Journal article(s)
Outcome	Intensidad del dolor	Results	Tabla 1	Weight	1
Domain	Signalling question		Response	Comments	
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?		NI	En la sección de métodos se afirma que se trata de un ensayo clínico cruzado aleatorizado pero no se proporciona información relativa al proceso mismo de aleatorización.	
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		NI		
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?		NI	Los autores proporcionan una descripción general de la muestra total pero no detallan las características de la muestra por grupos de intervención, por lo que resulta imposible conocer si existen diferencias significativas entre los grupos.	
	Risk of bias judgement		Some concerns		

Domain	Signalling question	Response	Comments
Domain S: Risk of bias arising from period and carryover effects	S.1 Was the number of participants allocated to each of the two sequences equal or nearly equal?	PY	Aunque se intuye que las muestras se distribuyen igualmente entre grupos, los autores no lo especifican
	S.2 If N/PN/NI to S.1: Were period effects accounted for in the analysis?	NA	
	S.3 Was there sufficient time for any carryover effects to have disappeared before outcome assessment in the second period?	NI	Una semana de lavado, en el estudio de Hamza se observa efecto de arrastre en los resultados, en este estudio no se proporcionan los datos previos al cruce, pero los autores observaron un efecto de tratamiento acumulativo en el grupo PENS durante el período de tratamiento de tres semanas que podrían indicar la existencia de este efecto de arrastre.
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	PN	Solamente datos del primer periodo. Los autores no facilitan información al respecto, pero aseguran que tomaron medidas para evitar que se conociese la asignación. Por lo tanto, posiblemente los/las participantes no conocían su grupo de intervención.
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y	En cuanto al enmascaramiento de los investigadores, la investigación se describe como de ciego simple. Quien desconoce la asignación es el investigador que realizó las valoraciones. Se entiende que los que aplicaban la intervención sí conocían la asignación.
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	NI	No se comunica
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias due to deviations from intended interventions	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	NI	No se comunica
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	PN	No se comunica información pero no hay datos que indiquen lo contrario
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	NI	No se comunica información al respecto
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	PN	No se comunican pérdidas de pacientes ni de datos durante el estudio
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	PN	No hay evidencias que lo indiquen
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	La variable se valoró con una herramienta validada (EVA), específica y sensible.
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	Una misma persona valoró a los participantes independientemente de la asignación de tratamiento, se utilizó la misma herramientas y se realizaron en los mismos puntos temporales.
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	No, el evaluador no conocía la asignación de los participantes
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	PY	No hay datos que sugieran lo contrario.
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	Se especifica claramente qué herramienta se utiliza para la medición y cuándo se mide.
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	Solo hay una posible manera de analizar el resultado.
	5.4 Is a result based on data from both periods sought, but unavailable on the basis of carryover having been identified?	NI	No se comunican los resultados tras el cambio, los autores no lo establecen en su objetivo, aunque tampoco clarifican que solamente es su intención analizar los datos previos al cruce. Por lo tanto, no se puede saber.
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Overall bias	Risk of bias judgement	Some concerns	

Tabla 9. Valoración del riesgo de sesgo del estudio Ghoname et al., 1999

Outcome: Calidad del sueño

Unique ID	2	Study ID	1	Assessor	CCS
Ref or Label	Ghoname et al., 1999	Aim	assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)		
Experimental	PENS	Comparator	TENS + PENS simulada	Source	Journal article(s)
Outcome	Calidad del sueño	Results	Tabla 1	Weight	1
Domain	Signalling question	Response	Comments		
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	NI	En la sección de métodos se afirma que se trata de un ensayo clínico cruzado aleatorizado pero no se proporciona información relativa al proceso mismo de aleatorización.		
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	NI			

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias arising from the randomization process	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	NI	Los autores proporcionan una descripción general de la muestra total pero no detallan las características de la muestra por grupos de intervención, por lo que resulta imposible conocer si existen diferencias significativas entre los grupos.
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Domain S: Risk of bias arising from period and carryover effects	S.1 Was the number of participants allocated to each of the two sequences equal or nearly equal?	PY	Aunque se intuye que las muestras se distribuyen igualmente entre grupos, los autores no lo especifican
	S.2 If N/PN/NI to S.1: Were period effects accounted for in the analysis?	NA	
	S.3 Was there sufficient time for any carryover effects to have disappeared before outcome assessment in the second period?	NI	Una semana de lavado, en el estudio de Hamza se observa efecto de arrastre en los resultados, en este estudio no se proporcionan los datos previos al cruce, pero los autores observaron un efecto de tratamiento acumulativo en el grupo PENS durante el período de tratamiento de tres semanas que podrían indicar la existencia de este efecto de arrastre.
	Risk of bias judgement	Some concerns	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	PN	Solamente datos del primer periodo. Los autores no facilitan información al respecto, pero aseguran que tomaron medidas para evitar que se conociese la asignación. Por lo tanto, posiblemente los/las participantes no conocían su grupo de intervención.
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y	En cuanto al enmascaramiento de los investigadores, la investigación se describe como de ciego simple. Quien desconoce la asignación es el investigador que realizó las valoraciones. Se entiende que los que aplicaban la intervención sí conocían la asignación.
	2.3. If Y/PY/Ni to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	NI	No se comunica
	2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
	2.5. If Y/PY/Ni to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
Bias due to deviations from intended interventions	2.6. Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	NI	No se comunica
	2.7. If N/PN/Ni to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	PN	No se comunica información pero no hay datos que indiquen lo contrario
	Risk of bias judgement	Some concerns	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	NI	No se comunica
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	PN	No se comunican pérdidas de pacientes ni datos durante el estudio. Es posible que al tratarse de un estudio antiguo (1999) estos datos no se comunicaran de forma habitual. Se entiende que en el caso de pérdidas, los autores lo hubiesen informado pero no se puede saber seguro.
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	PN	No se comunican datos al respecto pero no hay evidencias de que se dé.
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	La variable se valoró con una herramienta validada (EVA), específica y sensible.
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	Una misma persona valoró a los participantes independientemente de la asignación de tratamiento, se utilizó la misma herramientas y se realizaron en los mismos puntos temporales.
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	No, el evaluador no conocía la asignación de los participantes
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	PY	No hay datos que sugieran lo contrario.
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	Se especifica claramente qué herramienta se utiliza para la medición y cuándo se mide.
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	Solo hay una posible manera de analizar el resultado.
	5.4 Is a result based on data from both periods sought, but unavailable on the basis of carryover having been identified?	NI	No se comunican los resultados tras el cambio, los autores no lo establecen en su objetivo, aunque tampoco clarifican que solamente es su intención analizar los datos previos al cruce. Por lo tanto, no se puede saber.
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Overall bias	Risk of bias judgement	Some concerns	

Tabla 10. Valoración del riesgo de sesgo del estudio Ghoname et al., 1999
Outcome: Actividad física

Unique ID	3	Study ID	1	Assessor	CCS
Ref or Label	Ghoname et al., 1999	Aim	assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)		
Experimental	PENS	Comparator	TENS + PENS simulada	Source	Journal article(s)
Outcome	Actividad física	Results	Tabla 1	Weight	1
Domain	Signalling question	Response	Comments		
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	NI	En la sección de métodos se afirma que se trata de un ensayo clínico cruzado aleatorizado pero no se proporciona información relativa al proceso mismo de aleatorización.		
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	NI			

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias arising from the randomization process	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	NI	Los autores proporcionan una descripción general de la muestra total pero no detallan las características de la muestra por grupos de intervención, por lo que resulta imposible conocer si existen diferencias significativas entre los grupos.
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Domain S: Risk of bias arising from period and carryover effects	S.1 Was the number of participants allocated to each of the two sequences equal or nearly equal?	PY	Aunque se intuye que las muestras se distribuyen igualmente entre grupos, los autores no lo especifican
	S.2 If N/PN/NI to S.1: Were period effects accounted for in the analysis?	NA	
	S.3 Was there sufficient time for any carryover effects to have disappeared before outcome assessment in the second period?	NI	Una semana de lavado, en el estudio de Hamza se observa efecto de arrastre en los resultados, en este estudio no se proporcionan los datos previos al cruce, pero los autores observaron un efecto de tratamiento acumulativo en el grupo PENS durante el período de tratamiento de tres semanas que podrían indicar la existencia de este efecto de arrastre.
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	PN	En cuanto al enmascaramiento de los investigadores, la investigación se describe como simple ciego. Quien desconoce la asignación es el investigador que realizó las valoraciones. Se entiende que los que aplicaban la intervención sí conocían la asignación.
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y	
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	NI	No se comunica
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias due to deviations from intended interventions	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	NI	No se comunica
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	PN	No se comunica información pero no hay datos que indiquen lo contrario
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	NI	No se comunica
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	PN	No se comunican pérdidas de pacientes ni datos durante el estudio. Es posible que, al tratarse de un estudio antiguo (1999) estos datos no se comunicaran de forma habitual. Se entiende que en el caso de pérdidas, los autores lo hubiesen informado pero no se puede saber seguro.
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	PN	No se comunican datos al respecto pero no hay evidencias de que se dé.
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	La variable se valoró con una herramienta validada (EVA), específica y sensible.
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	Una misma persona valoró a los participantes independientemente de la asignación de tratamiento, se utilizó la misma herramientas y se realizaron en los mismos puntos temporales.
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	No, el evaluador no conocía la asignación de los participantes
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias in measurement of the outcome	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	PY	No hay datos que sugieran lo contrario.
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	Se especifica claramente qué herramienta se utiliza para la medición y cuándo se mide.
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	Solo hay una posible manera de analizar el resultado.
	5.4 Is a result based on data from both periods sought, but unavailable on the basis of carryover having been identified?	NI	No se comunican los resultados tras el cambio, los autores no lo establecen en su objetivo, aunque tampoco clarifican que solamente es su intención analizar los datos previos al cruce. Por lo tanto, no se puede saber.
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Overall bias	Risk of bias judgement	Some concerns	

Tabla 11. Valoración del riesgo de sesgo del estudio Ghoname et al., 1999

Outcome: Calidad de vida

Unique ID	4	Study ID	1	Assessor	CCS
Ref or Label	Ghoname et al., 1999	Aim	assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)		
Experimental	PENS	Comparator	TENS + PENS simulada	Source	Journal article(s)
Outcome	Calidad de vida	Results	pág. 195-196	Weight	1

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	NI	En la sección de métodos se afirma que se trata de un ensayo clínico cruzado aleatorizado pero no se proporciona información relativa al proceso mismo de aleatorización.
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	NI	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	NI	Los autores proporcionan una descripción general de la muestra total pero no detallan las características de la muestra por grupos de intervención, por lo que resulta imposible conocer si existen diferencias significativas entre los grupos.
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Domain S: Risk of bias arising from period and carryover effects	S.1 Was the number of participants allocated to each of the two sequences equal or nearly equal?	PY	Aunque se intuye que las muestras se distribuyen igualmente entre grupos, los autores no lo especifican
	S.2 If N/PN/NI to S.1: Were period effects accounted for in the analysis?	NA	
	S.3 Was there sufficient time for any carryover effects to have disappeared before outcome assessment in the second period?	NI	Una semana de lavado, en el estudio de Hamza se observa efecto de arrastre en los resultados, en este estudio no se proporcionan los datos previos al cruce, pero los autores observaron un efecto de tratamiento acumulativo en el grupo PENS durante el período de tratamiento de tres semanas que podrían indicar la existencia de este efecto de arrastre.
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	PN	En cuanto al enmascaramiento de los investigadores, la investigación se describe como simple ciego. Quien desconoce la asignación es el investigador que realizó las valoraciones. Se entiende que los que aplicaban la intervención sí conocían la asignación.
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias due to deviations from intended interventions	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	NI	No se comunica
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	NI	No se comunica
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	PN	No se comunica información pero no hay datos que indiquen lo contrario
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	NI	No se comunica información al respecto
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	PN	No se comunican pérdidas de pacientes ni datos durante el estudio. Es posible que, al tratarse de un estudio antiguo (1999) estos datos no se comunicaran de forma habitual. Se entiende que en el caso de pérdidas, los autores lo hubiesen informado pero no se puede saber seguro.
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	PN	No se comunican datos al respecto pero no hay evidencias de que se dé.
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	El SF-36 es un cuestionario validado y ampliamente usado a nivel científico para valorar la calidad de vida.

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias in measurement of the outcome	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	N	Una misma persona valoró a los participantes independientemente de la asignación de tratamiento, se utilizó la misma herramientas y se realizaron en los mismos puntos temporales.
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	No, el evaluador no conocía la asignación de los participantes
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	PY	No hay datos que sugieran lo contrario.
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	Se especifica claramente qué herramienta se utiliza para la medición y cuándo se mide.
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	Aunque se podría haber comunicado la puntuación global de la escala, los autores ya especificaban que su interés era conocer las variables física y mental de los participantes. No hay indicios de que los resultados de hayan seleccionado en función de los resultados.
	5.4 Is a result based on data from both periods sought, but unavailable on the basis of carryover having been identified?	NI	No se comunican los resultados tras el cambio, los autores no lo establecen en su objetivo, aunque tampoco clarifican que solamente es su intención analizar los datos previos al cruce. Por lo tanto, no se puede saber.
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Overall bias	Risk of bias judgement	Some concerns	

Tabla 12. Valoración del riesgo de sesgo del estudio Ghoname et al., 1999

Outcome: Uso de analgésicos

Unique ID	5	Study ID	1	Assessor	CCS
Ref or Label	Ghoname et al., 1999	Aim	assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)		
Experimental	PENS	Comparator	TENS + PENS simulada	Source	Journal article(s)
Outcome	Uso de analgésicos	Results	Figura 4		1
Domain	Signalling question		Response	Comments	
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?		NI	En la sección de métodos se afirma que se trata de un ensayo clínico cruzado aleatorizado pero no se proporciona información relativa al proceso mismo de aleatorización.	
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		NI		
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?		NI	Los autores proporcionan una descripción general de la muestra total pero no detallan las características de la muestra por grupos de intervención, por lo que resulta imposible conocer si existen diferencias significativas entre los grupos.	
	Risk of bias judgement		Some concerns		
Domain S: Risk of bias arising from period and carryover effects	S.1 Was the number of participants allocated to each of the two sequences equal or nearly equal?		PY	Aunque se intuye que las muestras se distribuyen igualmente entre grupos, los autores no lo especifican	
	S.2 If N/PN/NI to S.1: Were period effects accounted for in the analysis?		NA		

Domain	Signalling question	Response	Comments
Domain S: Risk of bias arising from period and carryover effects	S.3 Was there sufficient time for any carryover effects to have disappeared before outcome assessment in the second period?	NI	Una semana de lavado, en el estudio de Hamza se observa efecto de arrastre en los resultados, en este estudio no se proporcionan los datos previos al cruce, pero los autores observaron un efecto de tratamiento acumulativo en el grupo PENS durante el período de tratamiento de tres semanas que podrían indicar la existencia de este efecto de arrastre.
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	PN	En cuanto al enmascaramiento de los investigadores, la investigación se describe como simple ciego. Quien desconoce la asignación es el investigador que realizó las valoraciones. Se entiende que los que aplicaban la intervención sí conocían la asignación.
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Y	
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	NI	No se comunica
	2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
Bias due to deviations from intended interventions	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	NI	No se comunica
	2.7. If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	PN	No se comunica información pero no hay datos que indiquen lo contrario
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	NI	No se comunica

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias due to missing outcome data	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	PN	No se comunican pérdidas de pacientes ni datos durante el estudio. Es posible que al tratarse de un estudio antiguo (1999) estos datos no se comunicaran de forma habitual. Se entiende que en el caso de pérdidas, los autores lo hubiesen informado pero no se puede saber seguro.
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	PN	No se comunican datos al respecto pero no hay evidencias de que se dé.
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	Se valoró mediante un diario en el que los participantes anotaban la toma diaria de analgésicos.
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN	Al tratarse de un diario autocompletado por los participantes, podría haberse dado algún fallo en la comprobación del resultado por ser un dato comunicado por los propios participantes. Los autores no clarifican si se realizaron comprobaciones al respecto, pero tampoco informan de problemas durante la recogida de este dato, por lo que se valora que no hubo diferencias entre las intervenciones.
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	PN	Es una variable autocomunicada por los participantes. A pesar de que no se detalla información sobre el proceso de aleatorización y enmascaramiento de los participantes, los autores afirman haber tomado medida para asegurar que estos no conociesen la asignación de tratamiento, por lo que probablemente no eran conscientes de su grupo de intervención.

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias in measurement of the outcome	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	PY	No hay datos que sugieran lo contrario.
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	Se especifica claramente qué herramienta se utiliza para la medición y cuándo se mide.
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	Se analiza correctamente.
	5.4 Is a result based on data from both periods sought, but unavailable on the basis of carryover having been identified?	NI	No se comunican los resultados tras el cambio, los autores no lo establecen en su objetivo, aunque tampoco clarifican que solamente es su intención analizar los datos previos al cruce. Por lo tanto, no se puede saber.
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Overall bias	Risk of bias judgement	Some concerns	

Tabla 13. Valoración del riesgo de sesgo del estudio Hamza et al., 2000

Outcome: Intensidad del dolor

Unique ID	6	Study ID	2	Assessor	CCS
Ref or Label	Hamza et al., 2000	Aim	assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)		
Experimental	PENS	Comparator	PENS simulada	Source	Journal article(s)
Outcome	Intensidad del dolor	Results	Tabla 1 previa al cruce		1

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	Y	The patients were randomly assigned to receive active PENS (needles with electrical stimulation) or sham PENS treatment (needles only). No se comunica información sobre el enmascaramiento de la secuencia. No hubo diferencias significativas entre los grupos de intervención en las mediciones basales, disponible en tabla 1.
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	NI	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Domain S: Risk of bias arising from period and carryover effects	S.1 Was the number of participants allocated to each of the two sequences equal or nearly equal?	Y	25 participantes en cada grupo (Tabla 1). Solamente los resultados previos al cruce contribuyen a este resultado
	S.2 If N/PN/NI to S.1: Were period effects accounted for in the analysis?	NA	
	S.3 Was there sufficient time for any carryover effects to have disappeared before outcome assessment in the second period?	Y	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias due to deviations from intended interventions	2.1.Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	PN	Aunque no se describe el mecanismo de enmascaramiento, los autores aseguran que: "the patients, none of whom had ever undergone acupuncture, were told that the needle-only (sham) treatments represented an acupuncture - like therapy." Sin embargo, los autores también afirman: "the possibility of patient bias as a result of our inability to perform the study in a double-blind fashion because we could not "blind" the patients regarding the electrical sensation" Los investigadores encargados de aplicar el tratamiento posiblemente conocían la asignación de los participantes. No se describe lo contrario.
	2.2.Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	PY	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias due to deviations from intended interventions	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	PN	Por las características propias de la intervención, es poco probable que se diesen desviaciones en la aplicación de la intervención.
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	NI	No hay evidencias que sugieran un análisis inapropiado de los datos, aunque los autores no comunican datos al respecto.
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	PN	No hay evidencias que sugieran un análisis inapropiado de los datos.
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	PY	Aunque no se menciona específicamente en el artículo, los datos proporcionados en la tabla 1 sobre el número de participantes y los resultados de las mediciones previas al cruce, parecen indicar que estuvieron disponibles los resultados relacionados con la intensidad del dolor de todos los participantes.
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	NA	
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	EVA para dolor.

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias in measurement of the outcome	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN	No hay datos que sugieran diferencias en las mediciones: "VAS assessments of pain, activity, and sleep were performed before each treatment session, after each week of treatment, and again at the end of the 3-week treatment period with each modality"
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	"To minimize investigator and patient bias, all assessments were performed by a blinded observer"
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	PY	Sí. No hay datos que sugieran una modificación de los análisis de la variable.
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	Se especifica claramente qué herramienta se utiliza para la medición y cuándo se mide.
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	No hay datos que sugieran una selección del resultado en función de múltiples análisis
	5.4 Is a result based on data from both periods sought, but unavailable on the basis of carryover having been identified?	N	Los datos de ambos periodos están disponibles, aunque los autores manifiestan claramente que ha existido arrastre: "a carry-over effect was evident from the prior PENS therapy, despite the 1-week recovery (washout) period, as evidenced by the lower overall baseline pain scores in the sham group"
	Risk of bias judgement	Low	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Overall bias	Risk of bias judgement	Some concerns	

Tabla 14. Valoración del riesgo de sesgo del estudio Hamza et al., 2000

Outcome: Calidad del sueño

Unique ID	7	Study ID	2	Assessor	CCS
Ref or Label	Hamza et al., 2000	Aim	assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)		
Experimental	PENS	Comparator	PENS simulada	Source	Journal article(s)
Outcome	Calidad del sueño	Results	Tabla 1 previa al cruce		1

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	Y	"The patients were randomly assigned to receive active PENS (needles with electrical stimulation) or sham PENS treatment (needles only)." No se comunica información sobre el enmascaramiento de la secuencia. No hubo diferencias significativas entre los grupos de intervención en las mediciones basales, disponible en tabla 1.
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	NI	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Domain S: Risk of bias arising from period and carryover effects	S.1 Was the number of participants allocated to each of the two sequences equal or nearly equal?	PY	25 participantes en cada grupo (Tabla 1).
	S.2 If N/PN/NI to S.1: Were period effects accounted for in the analysis?	NA	
	S.3 Was there sufficient time for any carryover effects to have disappeared before outcome assessment in the second period?	Y	Solamente los resultados previos al cruce contribuyen a este resultado.
	Risk of bias judgement	Low	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	PN	Aunque no se describe el mecanismo de enmascaramiento los autores aseguran que:
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	PY	<p>"the patients, none of whom had ever undergone acupuncture, were told that the needle-only (sham) treatments represented an acupuncture - like therapy."</p> <p>Sin embargo, los autores también afirman:</p> <p>"the possibility of patient bias as a result of our inability to perform the study in a double-blind fashion because we could not "blind" the patients regarding the electrical sensation"</p> <p>Los investigadores encargados de aplicar el tratamiento posiblemente conocían la asignación de los participantes. No se describe lo contrario.</p>
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	PN	Por las características propias de la intervención, es poco probable que se diesen desviaciones en la aplicación de la intervención.
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
Bias due to deviations from intended interventions	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	NI	No hay evidencias que sugieran un análisis inapropiado de los datos, aunque los autores no comunican datos al respecto.
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	PN	No hay evidencias que sugieran un análisis inapropiado de los datos.
	Risk of bias judgement	Some concerns	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	PY	Aunque no se menciona específicamente en el artículo, los datos proporcionados en la tabla 1 sobre el número de participantes y los resultados de las mediciones previas al cruce, parecen indicar que estuvieron disponibles los resultados relacionados con la calidad del sueño de todos los participantes.
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	NA	
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	EVA para la calidad del sueño.
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN	No hay datos que sugieran diferencias en las mediciones: "VAS assessments of pain, activity, and sleep were performed before each treatment session, after each week of treatment, and again at the end of the 3-week treatment period with each modality"
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	PN	"To minimize investigator and patient bias, all assessments were performed by a blinded observer"
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	PY	Sí. No hay datos que sugieran una modificación de los análisis de la variable.
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	Se especifica claramente qué herramienta se utiliza para la medición y cuándo se mide.
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	No hay datos que sugieran una selección del resultado en función de múltiples análisis
	5.4 Is a result based on data from both periods sought, but unavailable on the basis of carryover having been identified?	N	Los datos de ambos periodos están disponibles, aunque los autores manifiestan claramente que ha existido arrastre: "a carry-over effect was evident from the prior PENS therapy, despite the 1-week recovery (washout) period, as evidenced by the lower overall baseline pain scores in the sham group"
	Risk of bias judgement	Low	
Overall bias	Risk of bias judgement	Some concerns	

Tabla 15. Valoración del riesgo de sesgo del estudio Hamza et al., 2000
Outcome: Actividad física

Unique ID	8	Study ID	2	Assessor	CCS
Ref or Label	Hamza et al., 2000	Aim	assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)		
Experimental	PENS	Comparator	TENS + PENS simulada	Source	Journal article(s)
Outcome	Actividad física	Results	Tabla 1 previa al cruce		1

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	Y	<p>“The patients were randomly assigned to receive active PENS (needles with electrical stimulation) or sham PENS treatment (needles only).”</p> <p>No se comunica información sobre el enmascaramiento de la secuencia.</p> <p>No hubo diferencias significativas entre los grupos de intervención en las mediciones basales, disponible en tabla 1.</p>
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	NI	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Domain S: Risk of bias arising from period and carryover effects	S.1 Was the number of participants allocated to each of the two sequences equal or nearly equal?	Y	<p>25 participantes en cada grupo (Tabla 1).</p> <p>Solamente los resultados previos al cruce contribuyen a este resultado.</p>
	S.2 If N/PN/NI to S.1: Were period effects accounted for in the analysis?	NA	
	S.3 Was there sufficient time for any carryover effects to have disappeared before outcome assessment in the second period?	Y	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	PN	<p>Aunque no se describe el mecanismo de enmascaramiento los autores aseguran que: “the patients, none of whom had ever undergone acupuncture, were told that the needle-only (sham) treatments represented an acupuncture - like therapy.”</p> <p>Sin embargo, los autores también afirman: “the possibility of patient bias as a result of our inability to perform the study in a double-blind fashion because we could not “blind” the patients regarding the electrical sensation”</p> <p>Los investigadores encargados de aplicar el tratamiento posiblemente conocían la asignación de los participantes. No se describe lo contrario.</p>
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	PY	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias due to deviations from intended interventions	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	PN	Por las características propias de la intervención, es poco probable que se diesen desviaciones en la aplicación de la intervención.
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	NI	No hay evidencias que sugieran un análisis inapropiado de los datos, aunque los autores no comunican datos al respecto.
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	PN	No hay evidencias que sugieran un análisis inapropiado de los datos.
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	PY	Aunque no se menciona específicamente en el artículo, los datos proporcionados en la tabla 1 sobre el número de participantes y los resultados de las mediciones previas al cruce parecen indicar que estuvieron disponibles los resultados relacionados con la actividad física de todos los participantes.
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	NA	
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	EVA para la calidad del sueño.

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias in measurement of the outcome	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN	No hay datos que sugieran diferencias en las mediciones: "VAS assessments of pain, activity, and sleep were performed before each treatment session, after each week of treatment, and again at the end of the 3-week treatment period with each modality"
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	PN	"To minimize investigator and patient bias, all assessments were performed by a blinded observer"
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	PY	Sí. No hay datos que sugieran una modificación de los análisis de la variable.
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	Se especifica claramente qué herramienta se utiliza para la medición y cuándo se mide.
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	No hay datos que sugieran una selección del resultado en función de múltiples análisis.
	5.4 Is a result based on data from both periods sought, but unavailable on the basis of carryover having been identified?	N	Los datos de ambos periodos están disponibles, aunque los autores manifiestan claramente que ha existido arrastre: "a carry-over effect was evident from the prior PENS therapy, despite the 1-week recovery (washout) period, as evidenced by the lower overall baseline pain scores in the sham group"
	Risk of bias judgement	Low	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Overall bias	Risk of bias judgement	Some concerns	

Tabla 16. Valoración del riesgo de sesgo del estudio Hamza et al., 2000

Outcome: Calidad de vida

Unique ID	9	Study ID	2	Assessor	CCS
Ref or Label	Hamza et al., 2000	Aim	assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)		
Experimental	PENS	Comparator	PENS simulada	Source	Journal article(s)
Outcome	Calidad de vida	Results	($p < 0,05$) a favor de PENS		1
Domain	Signalling question		Response	Comments	
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?		Y	<p>“The patients were randomly assigned to receive active PENS (needles with electrical stimulation) or sham PENS treatment (needles only).”</p> <p>No se comunica información sobre el enmascaramiento de la secuencia.</p> <p>No hubo diferencias significativas entre los grupos de intervención en las mediciones basales, disponible en tabla 1.</p>	
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		NI		
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?		N		
	Risk of bias judgement		Some concerns		
Domain S: Risk of bias arising from period and carryover effects	S.1 Was the number of participants allocated to each of the two sequences equal or nearly equal?		Y	25 participantes en cada grupo (Tabla 1).	
	S.2 If N/PN/NI to S.1: Were period effects accounted for in the analysis?		NA		

Domain	Signalling question	Response	Comments
Domain S: Risk of bias arising from period and carryover effects	S.3 Was there sufficient time for any carryover effects to have disappeared before outcome assessment in the second period?	NI	Aunque este dato se comunica para las variables de dolor, sueño y actividad física (tabla 2), los autores no detallan claramente si los resultados del SF-36 provienen de los análisis previos o posteriores al cruce.
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	PN	Aunque no se describe el mecanismo de enmascaramiento, los autores aseguran que: "the patients, none of whom had ever undergone acupuncture, were told that the needle-only (sham) treatments represented an acupuncture - like therapy."
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	PY	Sin embargo, los autores también afirman: "the possibility of patient bias as a result of our inability to perform the study in a double-blind fashion because we could not "blind" the patients regarding the electrical sensation" Los investigadores encargados de aplicar el tratamiento posiblemente conocían la asignación de los participantes. No se describe lo contrario.
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	PN	Por las características propias de la intervención, es poco probable que se diesen desviaciones en la aplicación de la intervención.
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	NI	Bias due to deviations from intended interventions

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias due to deviations from intended interventions	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	PN	No hay evidencias que sugieran un análisis inapropiado de los datos.
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	PY	Aunque no se menciona específicamente en el artículo, los datos proporcionados en la tabla 1 sobre el número de participantes y los resultados de las mediciones previas al cruce, parecen indicar que estuvieron disponibles los resultados relacionados con la calidad de vida de todos los participantes.
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	NA	
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	Se utilizó el cuestionario SF-36, que está validado para valorar la calidad de vida.
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN	No hay datos que sugieran diferencias en las mediciones entre las secuencias. "Both the Physical Component Summary (PCS) and the Mental Component Summary (MCS) scores of the MOS 36-Item Short - Form Health Survey (SF-36) (14) were determined 24 h before the first treatment and were repeated 48 h after completing the 3-week treatment session with each modality."
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	PN	"To minimize investigator and patient bias, all assessments were performed by a blinded observer"

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias in measurement of the outcome	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	PY	Sí. No hay datos que sugieran una modificación de los análisis de la variable.
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	Se especifica claramente qué herramienta se utiliza para la medición y cuándo se mide.
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	No hay datos que sugieran una selección del resultado en función de múltiples análisis.
	5.4 Is a result based on data from both periods sought, but unavailable on the basis of carryover having been identified?	NI	Los autores no facilitan estos datos en relación con esta variable.
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Overall bias	Risk of bias judgement	Some concerns	

Tabla 17. Valoración del riesgo de sesgo del estudio Hamza et al., 2000

Outcome: Uso de analgésicos

Unique ID	10	Study ID	2	Assessor	CCS
Ref or Label	Hamza et al., 2000	Aim	assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)		
Experimental	PENS	Comparator	PENS simulada	Source	Journal article(s)
Outcome	Uso de analgésicos	Results	Figura 2. Resultados previos al cruce		1
Domain	Signalling question		Response	Comments	
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?		Y	"The patients were randomly assigned to receive active PENS (needles with electrical stimulation) or sham PENS treatment (needles only)." No se comunica información sobre el enmascaramiento de la secuencia.	
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		NI		
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?		NI	No hubo diferencias significativas entre los grupos de intervención en las mediciones basales, disponible en tabla 1.	
	Risk of bias judgement		Some concerns		
Domain S: Risk of bias arising from period and carryover effects	S.1 Was the number of participants allocated to each of the two sequences equal or nearly equal?		Y	25 participantes en cada grupo (Tabla 1).	
	S.2 If N/PN/NI to S.1: Were period effects accounted for in the analysis?		NA		
	S.3 Was there sufficient time for any carryover effects to have disappeared before outcome assessment in the second period?		Y	Solo se comunican datos previos al cruce y, por lo tanto, la respuesta es sí.	
	Risk of bias judgement		Some concerns		

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	PN	Aunque no se describe el mecanismo de enmascaramiento, los autores aseguran que: “the patients, none of whom had ever undergone acupuncture, were told that the needle-only (sham) treatments represented an acupuncture - like therapy.” Sin embargo, los autores también afirman:
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	PY	“the possibility of patient bias as a result of our inability to perform the study in a double-blind fashion because we could not “blind” the patients regarding the electrical sensation” Los investigadores encargados de aplicar el tratamiento posiblemente conocían la asignación de los participantes. No se describe lo contrario.
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	PN	Por las características propias de la intervención, es poco probable que se diesen desviaciones en la aplicación de la intervención.
	2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
Bias due to deviations from intended interventions	2.6. Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	NI	No hay evidencias que sugieran un análisis inapropiado de los datos, aunque los autores no comunican datos al respecto
	2.7. If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	PN	No hay evidencias que sugieran un análisis inapropiado de los datos.
	Risk of bias judgement	Some concerns	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	PY	Aunque no se menciona específicamente en el artículo, los datos proporcionados en la tabla 1 sobre el número de participantes y los resultados de las mediciones previas al cruce, parecen indicar que estuvieron disponibles los resultados relacionados con la intensidad del dolor de todos los participantes.
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	NA	
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	Se registró mediante un diario que cumplimentaban los participantes.
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN	En ambos casos se comunicó diariamente por cada participante.
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	El asesor era el propio participante, que anotaba el consumo de analgésicos en un diario.
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	PN	
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	PY	Sí. No hay datos que sugieran una modificación de los análisis de la variable.
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	Se especifica claramente qué herramienta se utiliza para la medición y cuándo se mide.
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	No hay datos que sugieran una selección del resultado en función de múltiples análisis

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias in selection of the reported result	5.4 Is a result based on data from both periods sought, but unavailable on the basis of carryover having been identified?	NI	Los autores no comunican los datos de esta variable tras el cambio.
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Overall bias	Risk of bias judgement	Some concerns	

Tabla 18. Valoración del riesgo de sesgo del estudio Hamza et al., 2000

Outcome: Intensidad del dolor (posterior al cruce)

Unique ID	12	Study ID	2	Assessor	CCS
Ref or Label	Hamza et al., 2000	Aim	assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)		
Experimental	PENS	Comparator	PENS simulada	Source	
Outcome	Intensidad del dolor	Results	Tabla 2 posterior al cruce		1
Domain	Signalling question	Response	Comments		
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	Y	The patients were randomly assigned to receive active PENS (needles with electrical stimulation) or sham PENS treatment (needles only).		
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	NI	No se comunica información sobre el enmascaramiento de la secuencia.		
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	No hubo diferencias significativas entre los grupos de intervención en las mediciones basales, disponible en tabla 1.		
	Risk of bias judgement	Some concerns			
Domain S: Risk of bias arising from period and carryover effects	S.1 Was the number of participants allocated to each of the two sequences equal or nearly equal?	Y	Aunque se intuye que las muestras se distribuyen igualmente entre grupos, los autores no lo especifican		

Domain	Signalling question	Response	Comments
Domain S: Risk of bias arising from period and carryover effects	S.2 If N/PN/NI to S.1: Were period effects accounted for in the analysis?	NA	
	S.3 Was there sufficient time for any carryover effects to have disappeared before outcome assessment in the second period?	N	“a carry-over effect was evident from the prior PENS therapy, despite the 1-week recovery (washout) period, as evidenced by the lower overall baseline pain scores in the sham group”
	Risk of bias judgement	High	
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	PN	Aunque no se describe el mecanismo de enmascaramiento, los autores aseguran que:
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	PY	“the patients, none of whom had ever undergone acupuncture, were told that the needle-only (sham) treatments represented an acupuncture - like therapy.” Sin embargo, los autores también afirman: “the possibility of patient bias as a result of our inability to perform the study in a double-blind fashion because we could not “blind” the patients regarding the electrical sensation” Los investigadores encargados de aplicar el tratamiento posiblemente conocían la asignación de los participantes. No se describe lo contrario.
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	PN	Por las características propias de la intervención, es poco probable que se diesen desviaciones en la aplicación de la intervención.
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias due to deviations from intended interventions	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	NI	No hay evidencias que sugieran un análisis inapropiado de los datos, aunque los autores no comunican datos al respecto.
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	PN	No hay evidencias que sugieran un análisis inapropiado de los datos.
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	NI	No se proporciona información al respecto de los datos disponibles posteriores al cruce.
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	N	No se proporciona información al respecto.
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NI	Por las características propias de la intervención y de la población diana, se considera poco probable que la pérdida de datos dependiese de su valor.
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	PN	
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	EVA para el dolor,
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN	No hay datos que sugieran diferencias en las mediciones: "VAS assessments of pain, activity, and sleep were performed before each treatment session, after each week of treatment, and again at the end of the 3-week treatment period with each modality"
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	"To minimize investigator and patient bias, all assessments were performed by a blinded observer"
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	

Domain	Signalling question	Response	Comments
	Risk of bias judgement	Low	
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	PY	Sí. No hay datos que sugieran una modificación de los análisis de la variable.
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	Se especifica claramente qué herramienta se utiliza para la medición y cuándo se mide.
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	No hay datos que sugieran una selección del resultado en función de múltiples análisis.
	5.4 Is a result based on data from both periods sought, but unavailable on the basis of carryover having been identified?	N	Los datos de ambos periodos están disponibles, aunque los autores manifiestan claramente que ha existido arrastre: “a carry-over effect was evident from the prior PENS therapy, despite the 1-week recovery (washout) period, as evidenced by the lower overall baseline pain scores in the sham group”
	Risk of bias judgement	Low	
Overall bias	Risk of bias judgement	High	

Tabla 19. Valoración del riesgo de sesgo del estudio Hamza et al., 2000
Outcome: Calidad del sueño (posterior al cruce)

Unique ID	13	Study ID	2	Assessor	CCS
Ref or Label	Hamza et al., 2000	Aim	assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)		
Experimental	PENS	Comparator	PENS simulada	Source	
Outcome	Calidad del sueño	Results	Tabla 2 posterior al cruce		1

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	Y	The patients were randomly assigned to receive active PENS (needles with electrical stimulation) or sham PENS treatment (needles only). No se comunica información sobre el enmascaramiento de la secuencia. No hubo diferencias significativas entre los grupos de intervención en las mediciones basales, disponible en tabla 1.
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	NI	
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Domain S: Risk of bias arising from period and carryover effects	S.1 Was the number of participants allocated to each of the two sequences equal or nearly equal?	Y	25 participantes en cada grupo (Tabla 1).
	S.2 If N/PN/NI to S.1: Were period effects accounted for in the analysis?	NA	
	S.3 Was there sufficient time for any carryover effects to have disappeared before outcome assessment in the second period?	N	“a carry-over effect was evident from the prior PENS therapy, despite the 1-week recovery (washout) period, as evidenced by the lower overall baseline pain scores in the sham group”
	Risk of bias judgement	High	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	PN	Aunque no se describe el mecanismo de enmascaramiento, los autores aseguran que: "the patients, none of whom had ever undergone acupuncture, were told that the needle-only (sham) treatments represented an acupuncture - like therapy."
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	PY	Sin embargo, los autores también afirman: "the possibility of patient bias as a result of our inability to perform the study in a double-blind fashion because we could not "blind" the patients regarding the electrical sensation" Los investigadores encargados de aplicar el tratamiento posiblemente conocían la asignación de los participantes. No se describe lo contrario.
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	PN	Por las características propias de la intervención, es poco probable que se diesen desviaciones en la aplicación de la intervención.
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	NI	No hay evidencias que sugieran un análisis inapropiado de los datos, aunque los autores no comunican datos al respecto.
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	PN	No hay evidencias que sugieran un análisis inapropiado de los datos.
	Risk of bias judgement		Some concerns

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	NI	No se proporciona información al respecto de los datos disponibles posteriores al cruce.
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	N	No se proporciona información al respecto
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NI	Por las características propias de la intervención y de la población diana, se considera poco probable que la pérdida de datos dependiese de su valor.
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	PN	
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	EVA para la calidad del sueño.
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN	No hay datos que sugieran diferencias en las mediciones: "VAS assessments of pain, activity, and sleep were performed before each treatment session, after each week of treatment, and again at the end of the 3-week treatment period with each modality"
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	"To minimize investigator and patient bias, all assessments were performed by a blinded observer"
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	PY	Sí. No hay datos que sugieran una modificación de los análisis de la variable.
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	Se especifica claramente qué herramienta se utiliza para la medición y cuándo se mide.

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias in selection of the reported result	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	No hay datos que sugieran una selección del resultado en función de múltiples análisis.
	5.4 Is a result based on data from both periods sought, but unavailable on the basis of carryover having been identified?	N	Los datos de ambos periodos están disponibles, aunque los autores manifiestan claramente que ha existido arrastre: “a carry-over effect was evident from the prior PENS therapy, despite the 1-week recovery (washout) period, as evidenced by the lower overall baseline pain scores in the sham group”
	Risk of bias judgement	Low	
Overall bias	Risk of bias judgement	High	

Tabla 20. Valoración del riesgo de sesgo del estudio Hamza et al., 2000
Outcome: Actividad física (posterior al cruce)

Unique ID	14	Study ID	2	Assessor	CCS
Ref or Label	Hamza et al., 2000	Aim	assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)		
Experimental	PENS	Comparator	PENS simulada	Source	
Outcome	Actividad física	Results	Tabla 2 posterior al cruce		1
Domain	Signalling question	Response	Comments		
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?	Y	The patients were randomly assigned to receive active PENS (needles with electrical stimulation) or sham PENS treatment (needles only).		
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	NI	No se comunica información sobre el enmascaramiento de la secuencia.		

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias arising from the randomization process	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	N	No hubo diferencias significativas entre los grupos de intervención en las mediciones basales, disponible en tabla 1.
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Domain S: Risk of bias arising from period and carryover effects	S.1 Was the number of participants allocated to each of the two sequences equal or nearly equal?	Y	25 participantes en cada grupo (Tabla 1).
	S.2 If N/PN/NI to S.1: Were period effects accounted for in the analysis?	NA	
	S.3 Was there sufficient time for any carryover effects to have disappeared before outcome assessment in the second period?	N	“a carry-over effect was evident from the prior PENS therapy, despite the 1-week recovery (washout) period, as evidenced by the lower overall baseline pain scores in the sham group”
	Risk of bias judgement	High	
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	PN	Aunque no se describe el mecanismo de enmascaramiento, los autores aseguran que: “the patients, none of whom had ever undergone acupuncture, were told that the needle-only (sham) treatments represented an acupuncture - like therapy.” Sin embargo, los autores también afirman:
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	PY	“the possibility of patient bias as a result of our inability to perform the study in a double-blind fashion because we could not “blind” the patients regarding the electrical sensation” Los investigadores encargados de aplicar el tratamiento posiblemente conocían la asignación de los participantes. No se describe lo contrario.
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	PN	Por las características propias de la intervención, es poco probable que se diesen desviaciones en la aplicación de la intervención.

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias due to deviations from intended interventions	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	NI	No hay evidencias que sugieran un análisis inapropiado de los datos, aunque los autores no comunican datos al respecto.
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	PN	No hay evidencias que sugieran un análisis inapropiado de los datos
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	NI	No se proporciona información al respecto de los datos disponibles posteriores al cruce.
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	N	No se proporciona información al respecto.
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NI	Por las características propias de la intervención y de la población diana se considera poco probable que la pérdida de datos dependiese de su valor.
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	PN	
	Risk of bias judgement	Some concerns	
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	EVA para el dolor.
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN	No hay datos que sugieran diferencias en las mediciones: "VAS assessments of pain, activity, and sleep were performed before each treatment session, after each week of treatment, and again at the end of the 3-week treatment period with each modality"
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	"To minimize investigator and patient bias, all assessments were performed by a blinded observer"

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias in measurement of the outcome	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	PY	Sí. No hay datos que sugieran una modificación de los análisis de la variable.
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	Se especifica claramente qué herramienta se utiliza para la medición y cuándo se mide.
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	No hay datos que sugieran una selección del resultado en función de múltiples análisis.
	5.4 Is a result based on data from both periods sought, but unavailable on the basis of carryover having been identified?	N	Los datos de ambos periodos están disponibles, aunque los autores manifiestan claramente que ha existido arrastre: “a carry-over effect was evident from the prior PENS therapy, despite the 1-week recovery (washout) period, as evidenced by the lower overall baseline pain scores in the sham group”
	Risk of bias judgement	Low	
Overall bias	Risk of bias judgement	High	

Tabla 21. Valoración del riesgo de sesgo del estudio Raphael et al. 2011

Outcome: Intensidad del dolor

Unique ID	11	Study ID	3	Assessor	CCS
Ref or Label	Raphael et al. 2011	Aim	assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)		
Experimental	PENS	Comparator	PENS simulada	Source	Journal article(s)
Outcome	Intensidad del dolor	Results	Figura 2 Resultado previo al cruce		1
Domain	Signalling question		Response	Comments	
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?		Y	"The randomization was achieved by means of numbered sealed envelopes containing computer generated random assignments provided by a statistician at the University of Birmingham (PN). The envelopes were held by an administrator uninvolved in the study (JE) and located in a separate building. A copy of the randomization sequence was kept in a locked cabinet away from the study personnel. The administrator was contacted by telephone to obtain the randomization envelope and the information was passed to the treating physician who was not involved in recruitment or outcome assessment of the patients".	
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		Y		
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?		NI	Los autores detallan las características de la muestra total y no por grupos de asignación.	
	Risk of bias judgement		Low		

Domain	Signalling question	Response	Comments
Domain S: Risk of bias arising from period and carryover effects	S.1 Was the number of participants allocated to each of the two sequences equal or nearly equal?	PY	Los autores no lo detallan claramente, pero no hay datos que sugieran un número de participantes diferente en cada grupo de intervención.
	S.2 If N/PN/NI to S.1: Were period effects accounted for in the analysis?	NA	
	S.3 Was there sufficient time for any carryover effects to have disappeared before outcome assessment in the second period?	Y	Solamente se comunican los datos previos al cruce.
	Risk of bias judgement	Low	
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	N	"The blinding procedure in this study was evaluated by asking patients which therapy (i.e., active or sham) they thought they had after each arm of the study. After the first therapy, none of the patients could tell whether they had the active or the sham. However, after the second therapy, all the patients knew due to the characteristic tingling vibratory effect of the electrical stimulation, which is only present in the active therapies. We therefore analyzed the first treatment arm". "To establish double-blinding in this trial, the PENS device was operated from outside of the patients' screens by a nurse independent of the study (GB) and the treating physician worked from behind an opaque curtain. The physician, patient, and research team were not aware whether the device was electrically powered or not".
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	N	
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	NA	
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias due to deviations from intended interventions	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	PY	No hay datos que sugieran lo contrario.
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	No se comunica información pero no hay datos que indiquen lo contrario
	Risk of bias judgement	Low	
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	PY	Aunque no se comunica este dato en detalle, los autores informan de las pérdidas de participantes.
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	NA	
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	Numerical Rating Scale para el dolor, es una herramienta válida para valorar la intensidad del dolor.
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN	No hay datos que sugieran lo contrario.

Domain	Signalling question	Response	Comments
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	<p>“The blinding procedure in this study was evaluated by asking patients which therapy (i.e., active or sham) they thought they had after each arm of the study. After the first therapy, none of the patients could tell whether they had the active or the sham. However, after the second therapy, all the patients knew due to the characteristic tingling vibratory effect of the electrical stimulation, which is only present in the active therapies. We therefore analyzed the first treatment arm”.</p> <p>“To establish double-blinding in this trial, the PENS device was operated from outside of the patients’ screens by a nurse independent of the study (GB) and the treating physician worked from behind an opaque curtain. The physician, patient, and research team were not aware whether the device was electrically powered or not”.</p>
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	PY	Sí. No hay datos que sugieran una modificación de los análisis de la variable.
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	Solamente existe una medida de resultado.
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	No hay datos que sugieran una selección del resultado en función de múltiples análisis.
	5.4 Is a result based on data from both periods sought, but unavailable on the basis of carryover having been identified?	NI	Los autores solamente analizaron los resultados previos cruce: "The blinding procedure in this study was evaluated by asking patients which therapy (i.e., active or sham) they thought they had after each arm of the study. After the first therapy, none of the patients could tell whether they had the active or the sham. However, after the second therapy, all the patients knew due to the characteristic tingling vibratory effect of the electrical stimulation, which is only present in the active therapies. We therefore analyzed the first treatment arm".
	Risk of bias judgement	Low	Los autores solamente comunican datos en relación con el primer periodo de tratamiento (previo al cruce), pero el motivo no se relaciona con un efecto de arrastre sino que tomaron la decisión debido a la imposibilidad de enmascarar los participantes a la intervención tras el cruce.
Overall bias	Risk of bias judgement	Low	

Tabla 22. Valoración del riesgo de sesgo del estudio Raphael et al., 2011
Outcome: Intensidad del dolor (posterior al cruce)

Unique ID	15	Study ID	3	Assessor	CCS
Ref or Label	Raphael et al., 2011	Aim	assignment to intervention (the 'intention-to-treat' effect)		
Experimental	PENS	Comparator	PENS simulada	Source	Journal article(s)
Outcome	Intensidad del dolor	Results	Resultado posterior al cruce		1
Domain	Signalling question		Response	Comments	
Bias arising from the randomization process	1.1 Was the allocation sequence random?		Y	"The randomization was achieved by means of numbered sealed envelopes containing computer generated random assignments provided by a statistician at the University of Birmingham (PN). The envelopes were held by an administrator uninvolved in the study (JE) and located in a separate building. A copy of the randomization sequence was kept in a locked cabinet away from the study personnel. The administrator was contacted by telephone to obtain the randomization envelope and the information was passed to the treating physician who was not involved in recruitment or outcome assessment of the patients".	
	1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		Y		
	1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?		NI		
	Risk of bias judgement		Low		
Domain S: Risk of bias arising from period and carryover effects	S.1 Was the number of participants allocated to each of the two sequences equal or nearly equal?		PY	Los autores no lo detallan claramente pero no hay datos que sugieran un número de participantes diferente en cada grupo de intervención.	
	S.2 If N/PN/NI to S.1: Were period effects accounted for in the analysis?		NA		

Domain	Signalling question	Response	Comments
Domain S: Risk of bias arising from period and carryover effects	S.3 Was there sufficient time for any carryover effects to have disappeared before outcome assessment in the second period?	PY	Cuatro semanas.
	Risk of bias judgement	Low	
Bias due to deviations from intended interventions	2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Y	Los autores comunicaron que los pacientes se dieron cuenta de la intervención tras el cruce por el hormigueo que provoca el tratamiento activo.
	2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	PN	
	2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	PY	La pérdida del enmascaramiento y la valoración "subjetiva" del dolor desviaron las percepciones de los pacientes en función de la intervención (PENS activo) o el comparador (PENS SIMULADA)
	2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	Y	
	2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	N	
Bias due to deviations from intended interventions	2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	PY	No hay datos que sugieran lo contrario.
	2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	NA	
	Risk of bias judgement	High	
Bias due to missing outcome data	3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	PY	Aunque no se comunica este dato en detalle, los autores informan de las pérdidas de participantes.
	3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	NA	
	3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	
	3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
	Risk of bias judgement	Low	

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias in measurement of the outcome	4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	N	Numerical Rating Scale para el dolor, es una herramienta válida para valorar la intensidad del dolor.
	4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	PN	No hay datos que sugieran lo contrario
	4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	N	<p>“The blinding procedure in this study was evaluated by asking patients which therapy (i.e., active or sham) they thought they had after each arm of the study. After the first therapy, none of the patients could tell whether they had the active or the sham. However, after the second therapy, all the patients knew due to the characteristic tingling vibratory effect of the electrical stimulation, which is only present in the active therapies. We therefore analyzed the first treatment arm.”</p> <p>“To establish double-blinding in this trial, the PENS device was operated from outside of the patients’ screens by a nurse independent of the study (GB) and the treating physician worked from behind an opaque curtain. The physician, patient, and research team were not aware whether the device was electrically powered or not.”</p>
	4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
	Risk of bias judgement		Low

Domain	Signalling question	Response	Comments
Bias in selection of the reported result	5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	PY	Sí. No hay datos que sugieran una modificación de los análisis de la variable.
	5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	N	Solamente existe una medida de resultado.
	5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	N	No hay datos que sugieran una selección del resultado en función de múltiples análisis.
	5.4 Is a result based on data from both periods sought, but unavailable on the basis of carryover having been identified?	N	Los autores solamente analizaron los resultados previos al cruce: "The blinding procedure in this study was evaluated by asking patients which therapy (i.e., active or sham) they thought they had after each arm of the study. After the first therapy, none of the patients could tell whether they had the active or the sham. However, after the second therapy, all the patients knew due to the characteristic tingling vibratory effect of the electrical stimulation, which is only present in the active therapies. We therefore analyzed the first treatment arm."
	Risk of bias judgement	Low	
Overall bias	Risk of bias judgement	High	

