

Dispositivo de neuromodulación portátil para la ayuda a la marcha en Esclerosis Múltiple

Portable neuromodulation stimulator device to improve gait in Multiple Sclerosis

Detección Temprana de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes en la RedETS

Ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes

SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRÁCTICAS DE LA SALUD NACIONAL Y REGIONAL



Gobierno
de Canarias

Dispositivo de neuromodulación portátil para la ayuda a la marcha en Esclerosis Múltiple

Portable neuromodulation stimulation device to improve gait in Multiple Sclerosis

Detección Temprana de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes en la RedETS

Ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes

SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



Gobierno
de Canarias

Dispositivo de neuromodulación portátil para la ayuda a la marcha en Esclerosis Múltiple. Autores: Andrea Duarte-Díaz, Lilisbeth Perestelo-Pérez, Amado Rivero-Santana, Diego Infante-Ventura, Ana Toledo-Chávarri, Violeta Cazaña-Pérez, Leticia Rodríguez-Rodríguez, Francisco Rivas Ruiz y Pedro Serrano-Aguilar – Madrid: Ministerio de Sanidad. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la Salud. – 83 p.; 24 cm.

NIPO: 133-23-018-4

Palabras clave: 1. Esclerosis Múltiple 2. Dispositivo PoNST™
3. Estimulación translingual 4. Neuromodulación no invasiva de los nervios craneales 5. Neuromodulación portátil

I. Canarias. Servicio Canario de la Salud. II. España. Ministerio de Sanidad

Dirección: Pedro Serrano Aguilar

Autores: Andrea Duarte-Díaz, Lilisbeth Perestelo-Pérez, Amado Rivero-Santana, Diego Infante-Ventura, Ana Toledo-Chávarri, Violeta Cazaña-Pérez, Leticia Rodríguez-Rodríguez, Francisco Rivas Ruiz y Pedro Serrano-Aguilar.

Este documento es una ficha de Evaluación de Tecnologías Nuevas y Emergentes. Su objetivo es proporcionar la información disponible que permita que la evaluación pueda llevarse a cabo en una fase temprana de la aparición de una técnica, tecnología o procedimiento, que se prevé va a tener impacto en la calidad de vida de las personas y en el sistema sanitario. De esta forma, se contribuye a facilitar la toma de decisiones sobre la incorporación de las tecnologías nuevas y emergentes en el sistema sanitario, cuando corresponda llevarla a cabo.

Para citar este informe:

Andrea Duarte-Díaz, Lilisbeth Perestelo-Pérez, Amado Rivero-Santana, Diego Infante-Ventura, Ana Toledo-Chávarri, Violeta Cazaña-Pérez, Leticia Rodríguez-Rodríguez, Francisco Rivas Ruiz y Pedro Serrano-Aguilar. Dispositivo de neuromodulación portátil para la ayuda a la marcha en Esclerosis Múltiple. Ministerio de Sanidad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2022. Informes de tecnologías emergentes; Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Información dirigida a gestores y profesionales sanitarios.

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

El Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud asume la responsabilidad exclusiva de la forma y el contenido final de esta ficha de evaluación. Las manifestaciones y conclusiones de esta ficha de evaluación son las del Servicio de Evaluación.

Los autores del presente estudio quieren expresar sus agradecimientos a Carlos González Rodríguez por el apoyo técnico en la obtención de los artículos de la revisión.

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

Edición: Diciembre 2022

Edita: Ministerio de Sanidad. Servicio Canario de la Salud.

Contacto: andrea.duartediaz@sescs.es

Dispositivo de neuromodulación portátil para la ayuda a la marcha en Esclerosis Múltiple

Portable neuromodulation stimulation device
to improve gait in Multiple Sclerosis

Detección Temprana de Tecnologías Sanitarias
Nuevas y Emergentes en la RedETS

Ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
Nuevas y Emergentes

SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS Y PRESTACIONES DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD



Gobierno
de Canarias

Contribución de los autores

- *Andrea Duarte-Díaz*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS). Coordinación del informe, diseño, revisión de la literatura (selección de estudios, extracción y síntesis de datos), evaluación del riesgo de sesgo y redacción de este informe.
- *Lilisbeth Perestelo-Pérez*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Supervisión del estudio, selección de estudios y revisión interna del informe.
- *Amado Rivero-Santana*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Supervisión del estudio y revisión interna del informe.
- *Diego Infante-Ventura*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC) – Selección de estudios, evaluación del riesgo de sesgo y revisión interna del informe.
- *Ana Toledo-Chávarri*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Selección de estudios y revisión interna del informe.
- *Violeta Cazaña-Pérez*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Selección de estudios y revisión interna del informe.
- *Leticia Rodríguez-Rodríguez*. Fundación Canaria Instituto de Investigación Sanitaria de Canarias (FIISC). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS) – Desarrollo de la estrategia de búsqueda, consulta en bases de datos y revisión interna del informe.
- *Francisco Rivas Ruiz*. Unidad de Investigación e Innovación, Hospital Costa del Sol. Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS). Red de

Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Revisión interna del informe.

- *Pedro Serrano-Aguilar*. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS). Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS). Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC) – Supervisión del estudio y revisión interna del informe.

Revisores externos

- *Dr. Antonio Oliviero*. Médico especialista en Neurología. Hospital Nacional de Parapléjicos. Servicio de Salud de Castilla-La Mancha. Investigador Principal del Grupo de Exploración Funcional y Neuromodulación del Sistema Nervioso (FENNSI).
- *Dra. Ángela Brocalero*. Médico especialista en Neurología. Hospital Nacional de Parapléjicos. Servicio de Salud de Castilla-La Mancha.
- *Dr. Edwin Roger Meza Murillo*. Médico especialista en Medicina Física y Rehabilitación. Centre d'Esclerosi Múltiple de Catalunya. Coordinador asistencial de la unidad de neurorehabilitación.

Índice

Siglas y acrónimos	13
Puntos clave	15
Key points	16
Datos generales	17
Nombre de la tecnología	17
Compañía elaboradora o que comercializa la tecnología	17
Breve descripción de la tecnología	17
Población diana	20
Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología	20
Área de especialización/abordaje	22
Dirección web de los documentos publicados	22
Desarrollo y uso de la tecnología	23
Grado de desarrollo de la tecnología	23
Tipo y uso de la tecnología	23
Lugar o ámbito de aplicación de la tecnología	23
Relación con tecnologías previas	23
Tecnología alternativa en uso actual	23
Aportación de la nueva tecnología en relación con la tecnología en uso actual	24
Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones	24
Importancia sanitaria de la condición clínica o la población a la que se aplica	27
Incidencia/Prevalencia	27
Carga de la enfermedad	28
Requerimientos para usar la tecnología	31
Requerimiento de infraestructura y formación	31
Coste y precio unitario	31

Evidencia identificada	33
Resultados de la búsqueda	33
Características de los estudios incluidos	33
Diseño	34
Participantes	34
Intervención	34
Comparador	35
Medidas de resultado	36
Conflicto de interés	36
Riesgo de sesgo de los estudios incluidos	38
Riesgos y seguridad	39
Eficacia/efectividad	41
Marcha	41
Control postural	41
Impacto de la enfermedad y fatiga	42
Ansiedad y depresión	42
Memoria de trabajo	42
Evaluación económica	43
Impactos	45
Impacto en salud	45
Impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología	45
Impacto económico de la tecnología	47
Difusión e introducción esperada de la tecnología	49
Recomendaciones e investigación en curso	51
Investigación en curso	51
Guías y directrices	52
Referencias y fuentes consultadas	53
Anexos	59

Anexo 1. Metodología empleada	59
Anexo 2. Estrategia de búsqueda	63
Anexo 3. Diagrama de flujo	66
Anexo 4. Estudios excluidos a texto completo	67
Anexo 5. Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos	68
Anexo 6. Listado de comprobación de aspectos éticos	82

Índice de tablas, ilustraciones y figuras

Tabla 1. Ejemplo de una jornada de entrenamiento con el dispositivo PoNS™	19
Tabla 2. Autorización de comercialización del dispositivo PoNS™	25
Tabla 3. Resultados de la búsqueda bibliográfica	33
Tabla 4. Características de los estudios primarios incluidos	37
Tabla 5. Efectos adversos reportados en Tyler et al. (2014) [45]	39
Tabla 6. Resultados de eficacia/efectividad	42
Tabla 7. Estudios en marcha	51
Ilustración 1. Dispositivo de neuromodulación portátil (PoNS™)	18
Figura 1. Evaluación del riesgo de sesgo	38

Siglas y acrónimos

BAI	Inventario de Ansiedad de Beck (del inglés <i>Beck Anxiety Inventory</i>)
BDI	Inventario de Depresión de Beck (del inglés <i>Beck Depression Inventory</i>)
CADTH	Agencia Canadiense de Medicamentos y Tecnologías en Salud (del inglés <i>Canada's Drug and Health Technology Agency</i>)
CN-NINM	Neuromodulación no invasiva de los nervios craneales (del inglés <i>Cranial Nerve Non-Invasive Neuromodulation</i>)
DGI	Índice Dinámico de Marcha (del inglés <i>Dynamic Gait Index</i>)
DM	Diferencia de medias
ECA	Ensayo Controlado Aleatorizado
EDSS	Escala Expandida del Estado de Discapacidad (del inglés <i>Expanded Disability Status Scale</i>)
EM	Esclerosis Múltiple
EMPP	Esclerosis Múltiple Primaria-Progresiva
EMRR	Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente
EMSP	Esclerosis Múltiple Secundaria-Progresiva
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (del inglés <i>Food and Drug Administration</i>)
MFIS	Escala Modificada del Impacto de la Fatiga (del inglés <i>Modified Fatigue Impact Scale</i>)
MSIS	Escala de Impacto de la Esclerosis Múltiple (del inglés <i>Multiple Sclerosis Impact Scale</i>)
PoNS™	Dispositivo de Neuromodulación Portátil (del inglés <i>Portable Neuromodulation Stimulator</i>)
RedETS	Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud

RME	Razón de Mortalidad Esperada
SNC	Sistema Nervioso Central
SOT	Test de Organización Sensorial (del inglés <i>Sensory Organization Test</i>)
TENS	Estimulación Eléctrica Transcutánea (del inglés <i>Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation</i>)
TGA	Administración de Artículos Terapéuticos de Australia (del inglés <i>Therapeutic Goods Administration</i>)

Puntos clave

- La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad neurodegenerativa y autoinmune, que se caracteriza por la presencia de desmielinización inflamatoria con afectación en la conducción axonal a diferentes niveles del sistema nervioso central.
- La sintomatología de la EM es muy variada, y puede provocar prácticamente cualquier síntoma neurológico atribuible a una lesión del SNC. Los problemas motores son percibidos como especialmente incapacitantes por pacientes y cuidadores.
- El dispositivo de neuromodulación portátil PoNS™ es un dispositivo de estimulación translingual, compacto y no implantable, que administra una leve estimulación eléctrica a las fibras nerviosas aferentes situadas en la superficie dorsal de la lengua, a través de pequeños electrodos. El dispositivo PoNS™ se ha utilizado en combinación con sesiones de entrenamiento de la marcha realizadas por fisioterapeutas.
- La evidencia científica disponible actualmente sobre el dispositivo de neuromodulación portátil PoNS™ para la ayuda a la marcha en EM es muy limitada para extraer conclusiones robustas sobre sus efectos, principalmente debido a los pocos estudios realizados y a sus pequeños tamaños muestrales (34 participantes en total).
- En los dos ensayos controlados aleatorizados identificados en este informe, las personas que utilizan el dispositivo PoNS™, en combinación con un programa individualizado de fisioterapia, mejoran de forma significativa su patrón de marcha tras 14 semanas de intervención. Sin embargo, sólo en uno de ellos, esa mejoría fue significativamente superior a la obtenida con estimulación simulada y fisioterapia.
- En general, la evidencia disponible destaca la viabilidad y seguridad del uso del dispositivo PoNS™, sin embargo, se requieren ensayos clínicos de calidad, independientes de la industria y con muestras de tamaño apropiado, para determinar su eficacia como complemento de los programas de rehabilitación de la marcha en personas con EM.

Key points

- Multiple sclerosis (MS) is an autoimmune-mediated neurodegenerative disease characterized by inflammatory demyelination with axonal transection at different levels of the central nervous system.
- There is a wide range of symptoms associated with MS, and it can cause pretty much any neurological symptom caused by a central nervous system lesion. Patients and caregivers perceive motor problems as particularly disabling.
- The PoNS™ device is a non-implantable, translingual stimulation device that uses small electrodes to provide mild electrical stimulation to afferent nerve fibers located on the dorsal surface of the tongue. The PoNS™ device has been used in conjunction with gait training sessions conducted by physiotherapists.
- The current scientific evidence on the PoNS™ device for gait assistance in MS is too limited to draw robust conclusions about its effects, mainly due to the few studies conducted and the small sample sizes (34 participants in total).
- Two randomized controlled trials identified in this report found that people using the PoNS™ device with an individualized physical therapy program significantly improved their gait pattern after 14 weeks. In only one of them, however, this improvement was significantly greater than the obtained with simulated stimulation and physiotherapy.
- The available evidence indicates that the PoNS™ device is both feasible and safe. However, high-quality, industry-independent clinical trials with appropriate sample size are required to determine whether it is an effective adjunct to gait rehabilitation programs in people with MS.

Datos generales

Nombre de la tecnología

Dispositivo de neuromodulación portátil PoNS™, del inglés Portable Neuromodulation Stimulator.

Compañía elaboradora o que comercializa la tecnología

El dispositivo de neuromodulación portátil PoNS™ ha sido desarrollado por investigadores de la Universidad de Wisconsin (Madison, Estados Unidos), en asociación con *Helius Medical Technologies, Inc.*, una compañía estadounidense especializada en neurotecnología [1].

Breve descripción de la tecnología

El dispositivo de neuromodulación portátil PoNS™ es un dispositivo de estimulación translingual, compacto y no implantable, que administra una leve estimulación eléctrica a las fibras nerviosas aferentes situadas en la superficie dorsal de la lengua, a través de pequeños electrodos [2]. El dispositivo se utiliza en el contexto de la neuromodulación no invasiva de los nervios craneales (CN-NINM, del inglés *Cranial Nerve Non-Invasive Neuromodulation*), una terapia emergente de neurorehabilitación que busca fomentar la neuroplasticidad del cerebro para alcanzar la recuperación de las funciones cerebrales dañadas o suprimidas como consecuencia de una afectación neurológica [2,3].

El dispositivo consta de un controlador y una pieza para la boca que se conectan entre sí mediante un cable (Ilustración 1). La pieza para la boca se sujeta con facilidad por los labios y los dientes, y la unidad de control se lleva alrededor del cuello. El controlador envía señales a la pieza colocada en la lengua y el conjunto de electrodos del dispositivo, a su vez, induce un campo eléctrico en el epitelio de la lengua, que activa las fibras sensoriales (predominantemente terminaciones nerviosas mecánicas, térmicas y libres) a una profundidad de aproximadamente 300–400 micras [2].

Ilustración 1. Dispositivo de neuromodulación portátil (PoNS™)



La CN-NINM por medio del dispositivo PoNS™ no ha sido diseñada para su uso en solitario, sino que busca potenciar los efectos de la fisioterapia mediante la combinación de estimulación cerebral y reeducación neuromuscular. Generalmente, la intervención consiste en un programa de entrenamiento guiado de 14 semanas que se distribuye en dos fases: una primera fase de entrenamiento supervisado en un entorno clínico, y una segunda fase de mantenimiento mediante trabajo autónomo en el domicilio de la persona. Las sesiones de entrenamiento con el dispositivo PoNS™ tienen cinco componentes principales de entrenamiento: i) entrenamiento del movimiento; ii) entrenamiento del equilibrio; iii) entrenamiento de la marcha; iv) entrenamiento cognitivo, y v) entrenamiento de respiración (Tabla 1). Inicialmente, el entrenamiento de la marcha se realiza en una cinta de caminar, aumentando de forma progresiva la velocidad y la inclinación y disminuyendo el uso de ayudas; posteriormente, se realiza el entrenamiento en el suelo [2].

Tabla 1. Ejemplo de una jornada de entrenamiento con el dispositivo PoNS™

Mañana	Entrenamiento de movimiento – calentamiento	
	Entrenamiento de equilibrio (con PoNS™)	20 minutos
	Entrenamiento de la marcha (con PoNS™)	20 minutos
	Entrenamiento cognitivo (con PoNS™)	20 minutos
Descanso	-	3-4 horas
Tarde	Entrenamiento de movimiento (con PoNS™)	20 minutos
	Entrenamiento de equilibrio (con PoNS™)	20 minutos
	Entrenamiento de la marcha (con PoNS™)	20 minutos
	Entrenamiento cognitivo (con PoNS™)	20 minutos
	Entrenamiento de respiración (con PoNS™)	20 minutos

Fuente: Danilov et al. (2015) [2].

En cuanto a su mecanismo de acción, se considera que la estimulación translingual por medio del dispositivo PoNS™ puede favorecer la neuroplasticidad del cerebro, promoviendo la restauración de las habilidades motoras dañadas tras una enfermedad neurológica o traumatismo [4]. Se ha postulado que la estimulación translingual podría inducir la neuroplasticidad principalmente a través de la estimulación de dos pares craneales mixtos, el nervio trigémino (par craneal V) y el nervio facial (par craneal VII), que inervan los dos tercios anteriores de la lengua [2,3,5,6]. Esta estimulación provoca un flujo natural de impulsos nerviosos que se dirigen hacia la rama lingual (nervio lingual) del nervio trigémino y hacia la cuerda del tímpano del nervio facial, para finalmente llegar al tronco del encéfalo (puente de Varolio y bulbo raquídeo) y el cerebelo, efectuando así cambios en la función de estas estructuras neurales, implicadas en el control postural, la integración sensorial y la locomoción [2,3,7]. Asimismo, una revisión de alcance publicada en 2022 [8], concluye que la CN-NINM mediante estimulación translingual es una modalidad de intervención factible que, si se combina con un programa de rehabilitación individualizado, tiene el potencial de producir una neuroplasticidad duradera y mejorar el equilibrio y la marcha.

Población diana

El dispositivo de neuromodulación portátil PoNS™ está indicado para la ayuda a la marcha en pacientes con Esclerosis Múltiple (EM) con síntomas leves o moderados [9,10].

Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología

La EM es una enfermedad neurodegenerativa y autoinmune, que afecta al sistema nervioso central (SNC) y que se caracteriza por la presencia de desmielinización inflamatoria con afectación en la conducción axonal a diferentes niveles del SNC [11,12]. Aunque existe controversia sobre los mecanismos fisiopatológicos de la EM, la infiltración continua de células T y B y la activación de la microglía son características fisiopatológicas de la enfermedad. Este entorno inflamatorio que potencia el daño mitocondrial en las neuronas y desfavorece el proceso de remielinización, reduce potencialmente la salud axonal y acelera la neurodegeneración [13].

Se desconoce su etiología, pero el consenso actual apunta a que su patogenia requiere de una exposición suficiente a agentes ambientales, que actúan sobre personas genéticamente predispuestas [14,15]. La susceptibilidad genética es poco frecuente y parece requerir combinaciones específicas de factores de riesgo genético no aditivo [15]. Por el contrario, la exposición ambiental suficiente es común y ocurre en, al menos, el 76% de las personas susceptibles [15]. Entre los factores ambientales sobre los que existe evidencia sólida de su relación con la aparición de EM se encuentran la infección por el virus Epstein-Barr, los niveles séricos reducidos de vitamina D, el tabaquismo y el aumento en el índice de masa corporal [16]. El diagnóstico clínico de la EM se realiza en función de la existencia de criterios de diseminación espacial (demonstración de la afectación de dos o más áreas del SNC) y de diseminación en el tiempo (en diferentes momentos evolutivos de la enfermedad) [17]. Se han descrito diferentes manifestaciones clínicas de la EM. En 1996, un comité de expertos definió en cuatro fenotipos el curso de la EM [18] y ese trabajo fue posteriormente revisado en 2013, dando lugar a la siguiente clasificación [19]:

- **Síndrome Clínico Aislado.** Se ha definido como el estado clínico que procede con inflamación y desmielinización del SNC, sugerente de EM, en ausencia de otros diagnósticos alternativos. Se trata de un evento de disfunción neurológica transitorio, que, por definición, es aislado en el tiempo, y no se detectan síntomas neurológicos previos sugestivos de una enfermedad inflamatorio-desmielinizante del SNC. La EM debuta como un Síndrome Clínico Aislado en aproximadamente el 85% de los casos, y se convierte en EM clínicamente definida cuando aparece un segundo brote [20].
- **Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente (EMRR).** Cursa con brotes, intercalados con periodos de remisión. Los brotes pueden durar días, semanas o incluso meses, y varían de un episodio a otro en función de la zona del SNC afectada. Una vez transcurrido el periodo de inflamación aguda, los síntomas suelen mejorar, aunque pueden quedar algunas secuelas.
- **Esclerosis Múltiple Primaria-Progresiva (EMPP).** Se caracteriza por una aparición progresiva de los síntomas, que empeoran de forma gradual desde su aparición, sin presencia de brotes, remisiones o recaídas.
- **Esclerosis Múltiple Secundaria-Progresiva (EMSP).** Generalmente se diagnostica de forma retrospectiva, ante un empeoramiento gradual de los síntomas, después de un curso inicial de la enfermedad con recaídas (EMRR).

La mayoría de las personas con EM tienen un curso remitente-recurrente, con periodos de brotes y remisiones. Aproximadamente el 50% de los casos de EMRR evolucionan a EMSP después de 10 años desde el inicio de la enfermedad [21]. Por su parte, la EMPP es la manifestación clínica menos frecuente, y representa entorno al 10% de los diagnósticos.

La sintomatología de la EM es muy variada, y puede provocar prácticamente cualquier síntoma neurológico atribuible a una lesión del SNC [11]. Asimismo, los síntomas varían mucho entre pacientes e incluso en una misma persona a lo largo del tiempo. Los síntomas primarios más comunes de la EM incluyen alteraciones sensoriales (afectación de la sensibilidad profunda, parestesias, disestesias, dolor neuropático), dificultades para la marcha (derivadas de la debilidad, espasticidad, pérdida del equilibrio y temblores), problemas de visión (diplopía, pérdida de visión monocular dolorosa), mareos y vértigo, intestino y vejiga neurógena, dispareunia y problemas sexuales, deterioro cognitivo y emocional [22].

Existe también una gran variabilidad en relación al pronóstico individual a corto y largo plazo de la EM. No obstante, se conocen algunas variables, tanto personales como clínicas, que se asocian con un peor pronóstico [23]. Entre las primeras se encuentran una mayor edad, sexo masculino, niveles bajos de vitamina D, tabaquismo y presencia de comorbilidades. Las variables clínicas de mal pronóstico, por su parte, incluyen el debut de la enfermedad con una forma primaria progresiva, una tasa elevada de recaídas, intervalos cortos entre recaídas, afectación inicial en el tronco del encéfalo o la médula espinal, comienzo polisintomático y déficits cognitivos tempranos, entre otros. Por el momento, no existe tratamiento curativo para la EM, sino tratamientos dirigidos a modificar la evolución de la enfermedad y a paliar sus síntomas, tratando de preservar y conservar la funcionalidad en la vida diaria.

Área de especialización/abordaje

Neurología. Medicina física y rehabilitación. Fisioterapia.

Dirección web de los documentos publicados

No se han localizado informes completos sobre esta tecnología en ninguna de las agencias de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (RedETS). En el ámbito internacional tampoco se han publicado informes exhaustivos, aunque la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias canadiense, (CADTH, del inglés *Canada's Drug and Health Technology Agency*) publicó, en agosto de 2021, un informe breve sobre la efectividad del dispositivo PoNS™ para dificultades del equilibrio y la marcha en personas con EM o lesión cerebral traumática [4]. El informe se enmarca en la línea *Horizon Scanning*, que identifica y resume de forma breve información relevante sobre tecnologías emergentes. Se encuentra disponible en el siguiente enlace: <https://www.cadth.ca/portable-neuromodulation-stimulator-chronic-balance-or-gait-impairment>.

Desarrollo y uso de la tecnología

Grado de desarrollo de la tecnología

El dispositivo PoNS™ es una tecnología emergente, pero establecida y disponible para su venta y utilización fuera del contexto de ensayos clínicos en Australia, Canadá y Estados Unidos. En Europa, todavía se encuentra en estado de preautorización.

Tipo y uso de la tecnología

La tecnología combina un uso terapéutico y rehabilitador.

Lugar o ámbito de aplicación de la tecnología

El dispositivo PoNS™ ha sido diseñado para ser utilizado de manera ambulatoria (durante la fase de entrenamiento clínico) y en el entorno comunitario (durante la fase de entrenamiento en el domicilio).

Relación con tecnologías previas

El dispositivo de neuromodulación portátil PoNS™ es una tecnología complementaria. En los estudios realizados hasta el momento, la tecnología se ha utilizado en paralelo a sesiones de entrenamiento de la marcha realizadas por fisioterapeutas, combinando ambas intervenciones, pero no reemplazando la intervención física. Según sus desarrolladores, podría combinarse fácilmente con las terapias de rehabilitación de la marcha existentes, potenciar su efecto y reducir, o incluso eliminar, la necesidad de iniciar procedimientos invasivos más agresivos [3].

Tecnología alternativa en uso actual

Los trastornos de la marcha son muy frecuentes en la EM y constituyen una de las principales causas de discapacidad [11]. El tratamiento de los

trastornos de la marcha en personas con EM consiste principalmente en programas de rehabilitación basados en la fisioterapia (ambulatoria o domiciliaria), junto al uso de ayudas para la movilidad, como órtesis, bastones, muletas o andadores, según lo requiera el paciente en un momento determinado [11,24,25]. La rehabilitación se ha definido como un proceso activo de entrenamiento, centrado en la evaluación y tratamiento de la discapacidad, y la adaptación a la nueva capacidad funcional, con el objetivo de lograr el retorno del paciente a la funcionalidad total o adaptada, manteniendo el mayor nivel de independencia posible [26]. La prescripción de un determinado ejercicio terapéutico depende del objetivo buscado o del proceso a rehabilitar: inducción de actividad motora voluntaria, mejora de la coordinación, inhibición de patrones motores no deseados, etc. [11]. La atención habitual de los problemas de la marcha en personas con EM, además del tratamiento rehabilitador con fisioterapia, puede incluir tratamiento farmacológico con dalfampridina en dosis de 10 mg, administrada dos veces al día por vía oral [11,27].

Aportación de la nueva tecnología en relación con la tecnología en uso actual

Añadir neuromodulación portátil mediante el dispositivo PoNS™ al tratamiento habitual con fisioterapia, podría amplificar y acelerar su efecto y extender simultáneamente la recuperación a múltiples funciones motoras [3]. La evidencia científica disponible sugiere que combinar los programas individualizados de rehabilitación con CN-NINM mediante el dispositivo PoNS™, podría potenciar los efectos de la fisioterapia, por medio de la facilitación de los procesos de neuroplasticidad cerebral, facilitando así la recuperación funcional de actividades como el equilibrio y la marcha [8]. Asimismo, se ha sugerido que la inclusión de estimulación translingual mediante el dispositivo PoNS™ en los programas de rehabilitación en el domicilio podrían reducir los costes económicos y la carga de tiempo que suponen la rehabilitación en persona [8].

Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones

En la actualidad, la comercialización del dispositivo PoNS™ está autorizada en Canadá, Estados Unidos y Australia (Tabla 2). Según datos

de la compañía comercializadora, *Helius Medical Technologies, Inc.*, en 2020, el departamento de salud canadiense, *Health Canada*, autorizó la comercialización del dispositivo para el tratamiento a corto plazo (14 semanas) del déficit en la marcha debido a síntomas leves a moderados de EM, en combinación con fisioterapia [9]. Por otro lado, en 2021, la *Food and Drug Administration (FDA)* autorizó su comercialización en Estados Unidos, tras incluirlo en su Programa de Dispositivos Innovadores, diseñado para acelerar el desarrollo y la revisión de dispositivos que pueden proporcionar un tratamiento o diagnóstico más efectivo de enfermedades o afecciones potencialmente mortales o irreversiblemente debilitantes [10]. En Estados Unidos, su uso está indicado como tratamiento a corto plazo del déficit de la marcha en personas mayores de 22 años con síntomas leves o moderados de EM, como complemento a un programa supervisado de fisioterapia y solo bajo prescripción médica [10]. Por último, el noviembre de 2021 la compañía recibió la autorización de comercialización de la *Therapeutic Goods Administration (TGA)*, lo que permite la venta del dispositivo PoNS™ en Australia, para la mejora del equilibrio y la marcha, como tratamiento a corto plazo, supervisado por profesionales, y complementario a la fisioterapia. Por el momento, no dispone de autorización para su comercialización en Europa.

Tabla 2. Autorización de comercialización del dispositivo PoNS™

Casa comercial	Organismo	Fecha de aprobación
Helius Medical Technologies, Inc.	<i>Health Canada</i> (Canadá)	18 de marzo de 2020
Helius Medical Technologies, Inc.	<i>Food and Drug Administration</i> (Estados Unidos)	26 de marzo de 2021
Helius Medical Technologies, Inc.	<i>Therapeutic Good Administration</i> (Australia)	Noviembre de 2021
Helius Medical Technologies, Inc.	Comisión Europea (Europa)	No disponible

Importancia sanitaria de la condición clínica o la población a la que se aplica

Incidencia/Prevalencia

La EM es un problema de salud global y se han descrito casos en todos los continentes. Los primeros síntomas de la EM suelen ocurrir entre los 20 y los 40 años de edad, con un riesgo entre dos y tres veces mayor de desarrollar la enfermedad en mujeres [28]. Al menos el 85% de los casos debutan con una forma evolutiva que cursa con brotes intercalados con periodos de remisión; con el paso del tiempo la recuperación de los brotes es menos completa y muchas personas con EM entran en una fase progresiva de la enfermedad, en la que no se presentan brotes, pero sí un deterioro funcional progresivo [29].

En la tercera edición del 'Atlas de la Esclerosis Múltiple', elaborado por la Federación Internacional de EM en 2020, la prevalencia mundial de la EM se ha estimado en 35.9 casos por 100 000 habitantes, lo que implica que afecta a 2.8 millones de personas en todo el mundo [30]. Por su parte, la incidencia anual se estimó en 2.1 casos por 100 000 habitantes [30]. La prevalencia mundial ha aumentado desde la cifra de 2.3 millones reportada en 2013. Esta tendencia creciente se observa en todas las regiones analizadas (Europa, Continente Americano, Mediterráneo Oriental, Sudeste Asiático, África y Pacífico Oriental) y parece ser mayor en mujeres que en hombres y en el perfil clínico que cursa con brotes y remisiones (EMRR) frente a la forma primaria progresiva (EMPP) [30,31]. En paralelo al aumento de la prevalencia, el curso de la enfermedad también podría estar cambiando en los últimos años. Una revisión reciente, publicada en *Nature Reviews Neuroscience*, concluye que en las personas con EMRR, el fenotipo clínico más frecuente de la EM, tanto el tiempo hasta la discapacidad como la supervivencia, parece haber aumentado [31]. De acuerdo con los autores, esto podría deberse a mejoras en el diagnóstico, la aplicación de tratamientos efectivos y a cambios en la historia natural de la enfermedad impulsados por el estilo de vida [31].

Respecto a la situación en España, un número importante de estudios epidemiológicos confirman que se trata de una región de prevalencia media-alta [32]. Según los datos de la Federación Internacional de EM, en 2020 en España había 55 000 personas con EM, lo que supone una prevalencia de 120 casos por cada 100 000 habitantes [33]. Estas cifras son superiores a la estimación mundial para 2020, aunque ligeramente inferiores a la media europea (133 casos por 100 000 habitantes) [30]. La incidencia anual, por su parte, se sitúa en 4.20 casos por cada 100 000 habitantes [33]. La tendencia creciente en las cifras de incidencia y prevalencia observadas a nivel mundial ha sido corroborada también en España. En el trabajo de García-López et al. [34], se observa que las tasas de prevalencia se asocian con el año de publicación del estudio. Mediante análisis de metarregresión, los autores comprobaron que, por cada 10 años, la prevalencia por 100 000 habitantes aumentó en 26.6 casos (IC95% 21.5, 31.8). Esta relación se observó también para las tasas de incidencia, con un aumento de 1.34 casos (IC95% 0.98, 1.69) por 100 000 habitantes cada 10 años [34].

Carga de la enfermedad

La EM es la primera causa de discapacidad neurológica de origen no traumático en adultos jóvenes. Debido a su inicio predominante al comienzo de la vida adulta, produce un gran impacto en el ámbito personal, familiar y social de las personas afectadas, y supone una carga económica importante para los sistemas de salud y la sociedad en su conjunto.

Muchos de los síntomas de la EM, incluyendo el nivel de discapacidad, el dolor, la espasticidad o la fatiga, se han asociado con un empeoramiento de la calidad de vida [35,36]. Asimismo, los problemas motores son percibidos como especialmente incapacitantes por pacientes y cuidadores. En términos de funcionalidad, la inestabilidad postural durante la marcha que padecen con frecuencia las personas con EM, supone una importante amenaza para el correcto desarrollo de las actividades de la vida diaria. De esta manera, se ha observado que los problemas para caminar son un predictor importante de la reducción en la calidad de vida, especialmente en relación con la dimensión física [37,38]. Un estudio estadounidense que explora las perspectivas de pacientes y cuidadores, concluyó que, el 70% de las personas con EM que manifiesta problemas para caminar, lo percibe como el aspecto que

más desafía su calidad de vida y que solo el 34% se encuentra en situación activa de empleo [35]. Asimismo, un 48% de los cuidadores de personas con EM con dificultades para la marcha reportaron que este era uno de los aspectos más desafiantes del manejo de la enfermedad [35].

Más allá de su impacto personal, la EM tiene importantes repercusiones interpersonales, y afecta a las relaciones familiares y sociales. La EM es una enfermedad muy variable y esta variabilidad se manifiesta también entre las experiencias de sus cuidadores informales. Sin embargo, las tareas de cuidado requieren de un compromiso y tiempo considerable, y en general se han asociado con empeoramiento en la calidad de vida y presencia de síntomas afectivos [39,40]. Asimismo, los síntomas físicos y cognitivos propios de la EM tienen un impacto importante en el funcionamiento social de las personas que la sufren, principalmente debido a las dificultades para establecer y mantener relaciones interpersonales y a las limitaciones para participar en actividades sociales, lo que afecta a su bienestar [41].

Por último, en España, se ha reportado una alta tasa de utilización de recursos sanitarios en personas con EM, así como importantes pérdidas de productividad, lo que supone una carga económica sustancial para el sistema sanitario y la sociedad en su conjunto [42]. Los costes anuales de la EM en España se han estimado en 1400 millones de euros (26 123€ por persona/año) [43]. Los costes directos, incluyendo los gastos incurridos en el Sistema Nacional de Salud y los gastos de los pacientes no cubiertos por el sistema (como ayuda a domicilio y vehículos adaptados entre otros), suponen 897.9 millones de euros y representan un 64.1% del total [43]. Los indirectos, asociados a la pérdida de productividad de pacientes y cuidadores y a los costes asociados a incapacidad laboral y otras ayudas, ascienden a 538.9 millones de euros [43]. El coste total anual aumenta con la edad, el tiempo desde el diagnóstico, el número de recaídas y la discapacidad producida por la EM [42,43]. Por otro lado, el exceso de mortalidad en la EM en relación con la población general no ha cambiado en los últimos 50 años [38]. Un meta-análisis publicado en 2019 señala que la tasa anual de mortalidad cruda es de 13.45 por 100 000 habitantes y la razón de mortalidad esperada (RME) de 2.61. En población española, la RME se ha estimado en 2.78, con un decremento de la esperanza de vida de 6.53 años [40].

En definitiva, la EM está asociada a una carga importante, no solo por su elevado coste anual, sino también por su impacto en la calidad de vida de las personas que la padecen y las de su entorno. Aunque en

general, el estado de salud de las personas con EM en España parece haber mejorado durante la última década, parece existir una percepción generalizada de poco progreso en términos de apoyo social y una necesidad de recibir más protección por parte de las instituciones sanitarias, legales y políticas [44].

Requerimientos para usar la tecnología

Requerimiento de infraestructura y formación

El dispositivo de neuromodulación portátil PoNS™ es un dispositivo de estimulación translingual, compacto y no implantable. Su uso puede realizarse en las infraestructuras habituales de un servicio de rehabilitación, que debe contar con espacio físico suficiente para llevar a cabo el entrenamiento, así como con un equipo multidisciplinar de profesionales especializados, que incluya fisioterapeutas, rehabilitadores y neurólogos. Además de la necesaria adquisición del dispositivo, el programa de entrenamiento descrito en la literatura puede incluir el uso de cintas de caminar, tanto en la fase de entrenamiento en el entorno clínico, como en la fase de mantenimiento con trabajo autónomo en el domicilio de la persona.

Los profesionales encargados del uso del dispositivo PoNS™ deben recibir formación específica sobre el software y hardware a utilizar. La compañía *Helius Medical Technologies, Inc.*, ofrece un programa gratuito de capacitación online, de unas tres horas de duración, dirigido a profesionales que quieran utilizar el dispositivo PoNS™ para tratar los problemas asociados a la marcha en personas con EM. Por el momento el programa de capacitación está disponible para profesionales de Estados Unidos y Canadá. Para obtener más información sobre el programa de capacitación, puede consultarse la siguiente página web: <https://www.ponstherapy.com/training/>.

Coste y precio unitario

Según un informe sobre el desempeño económico de la compañía *Helius Medical Technologies, Inc.*, publicado en marzo de 2022, se ha establecido el precio total del dispositivo PoNS™ para el mercado estadounidense en \$25 700, de los que \$17 800 provienen del controlador y \$7900 del estimulador translingual [9]. El dispositivo no dispone por el

momento de mercado CE y su comercialización no está autorizada en Europa, por lo que no se dispone de precios para España.

Evidencia identificada

Resultados de la búsqueda

En la búsqueda electrónica se identificaron 572 referencias de las que, tras eliminar duplicados, 399 se revisaron por título y resumen. Del total de referencias revisadas, 4 fueron seleccionadas para su lectura a texto completo y 2 fueron finalmente incluidas en el informe [45,46]. Los dos estudios presentaron medidas de eficacia/efectividad, aunque solo uno de ellos [45] incluyó resultados sobre seguridad y riesgos asociados al uso del dispositivo. No se localizó ningún estudio que analizara costes, coste-efectividad o impacto presupuestario.

En la Tabla 3 se describen los resultados obtenidos en cada una de las bases de datos electrónicas consultadas para las secciones de “Riesgos y seguridad” y “Eficacia/efectividad” y “Evaluación económica” del presente informe. En el apartado de Anexos se encuentra más información sobre la metodología empleada (Anexo 1), así como las estrategias de búsqueda (Anexo 2), el diagrama de flujo de las referencias identificadas e incluidas (Anexo 3) y las referencias excluidas (con sus motivos) (Anexo 4).

Tabla 3. Resultados de la búsqueda bibliográfica

Base de datos	Plataforma de acceso	Fecha inicial	Fecha de acceso	Nº de resultados
Medline	Ovid SP	1946	06/09/2022	125
EMBASE	Elsevier	1974	07/09/2022	287
WOS	Clarivate Analytics	1900	07/09/2022	140
CINAHL	Ebsco	1965	07/09/2022	20
PEDro	-	-	07/09/2022	0
TOTAL				572
Duplicados (tras fusionar las búsquedas)				173
TOTAL, sin duplicados				399

Características de los estudios incluidos

Las características de los estudios incluidos se muestran en la Tabla 4.

Diseño

Se identificaron dos ensayos clínicos sobre el dispositivo en revisión. Tanto el estudio de Tyler et al. (2014) [45] como el de Leonard et al. (2017) [46] son ensayos controlados aleatorizados (ECA), con estimulación simulada en la condición de control, y pacientes y evaluadores cegados. Los tamaños muestrales fueron de 14 [46] y 20 [45] participantes, respectivamente.

Participantes

Los participantes de los dos estudios fueron pacientes adultos con EM. En Tyler et al. (2014) [45] la edad media fue de 53.65 años y el 70% de la muestra fueron mujeres. En Leonard et al. (2017) [46] los participantes eran ligeramente más jóvenes (48.7 años de media) y con un menor predominio de mujeres (57%). Dado que los problemas de la marcha pueden manifestarse en cualquier tipo de EM, Tyler et al. (2014) [45] incluyeron personas con EMRR, EMPP y EMSP, sin recaídas en los últimos seis meses y con medicación estable en los últimos tres. Asimismo, excluyeron pacientes con comorbilidades mayores, especialmente otras enfermedades neurológicas, dolor no controlado, hipertensión, diabetes o problemas de salud oral. Leonard et al. (2017) [46], por su parte, no describen en detalle los criterios de inclusión y exclusión. En ambos casos se incluyeron pacientes con niveles moderados de discapacidad (puntuaciones en la escala *Expanded Disability Status Scale* (EDSS) entre 3.5 y 6).

Intervención

En los dos estudios, la intervención consiste en un programa ambulatorio de CN-NINM, guiado por fisioterapeutas, que combina estimulación translingual mediante el dispositivo PoNS™ y fisioterapia durante un periodo de 14 semanas.

En ambos estudios, la intervención se divide en dos fases: una primera fase de entrenamiento en un entorno clínico (2 semanas) y una segunda fase de mantenimiento mediante trabajo autónomo en el domicilio de la persona (12 semanas). La primera fase consiste en dos sesiones de entrenamiento al día. En general, el entrenamiento es individualizado y se dirige a la capacidad específica de cada persona, proporcionándoles los periodos de descanso que sean necesarios. En

cada sesión, las personas realizan ejercicios de calentamiento sin el dispositivo, seguidos de 60 minutos de entrenamiento con el dispositivo: 20 minutos de entrenamiento de marcha, 20 minutos de entrenamiento de equilibrio y 20 minutos de relajación. En Leonard et al. (2017) [46], además, se instruye a los participantes en entrenamiento de la memoria de trabajo mediante el programa digital COGMED, un programa de entrenamiento computarizado para la mejora de la memoria de trabajo.

- Entrenamiento de marcha. Los participantes reciben la instrucción de caminar, primero en cinta y posteriormente en suelo, con el objetivo de restablecer el equilibrio dinámico y unos patrones de marcha adecuados. De forma progresiva se les instruye para aumentar la velocidad y la inclinación y para disminuir el uso de ayudas (i.e., disminuir el tiempo de apoyo de las manos en los reposabrazos).
- Entrenamiento de equilibrio. Los participantes reciben la instrucción de mantenerse de pie, en el suelo o sobre espuma, con los ojos cerrados. La dificultad del ejercicio se incrementa de forma progresiva, cambiando el ancho de la postura o la posición de los pies.
- Entrenamiento de respiración. El entrenamiento de respiración se realiza en una posición sentada sin apoyo. Los participantes escuchan ondas theta por medio de auriculares y son instruidos en respiración diafragmática y atención focalizada.

Durante la segunda fase de entrenamiento en el domicilio, se instruyó a los participantes para que continuaran con el mismo entrenamiento, de forma autónoma, durante 12 semanas. En ambos estudios se concertaron citas de seguimiento para revisar el entrenamiento y la progresión de cada persona, cada 2 semanas en el caso de Tyler et al. (2014) [45], y cada 4 semanas en el de Leonard et al. (2017) [46].

Comparador

Tanto de Tyler et al. (2014) [45] como Leonard et al. (2017) [46] utilizan el dispositivo PoNS™ con estimulación simulada (*sham*) como comparador. Los participantes asignados al grupo control utilizan el mismo dispositivo de estimulación translingual que los asignados al grupo intervención, pero

reciben una estimulación imperceptible. El resto del protocolo de intervención (i.e., número de sesiones, ejercicios de rehabilitación) es igual en ambos grupos.

Medidas de resultado

Ambos estudios utilizan el *Dynamic Gait Index* (DGI) para evaluar la marcha, el equilibrio y el riesgo de caídas. Leonard et al. (2017) [46], además, aplicaron pruebas de control postural (*Sensory Organization Test*, SOT), memoria de trabajo (batería de pruebas incluidas en el entrenamiento COGMED) y otras medidas de impacto de la enfermedad (*Multiple Sclerosis Impact Scale*, MSIS), fatiga (*Modified Fatigue Impact Scale*, MFIS), depresión (*Beck Depression Inventory*, BDI-II) y ansiedad (*Beck Anxiety Inventory*, BAI). Solo Tyler et al. (2014) [45] evalúan efectos adversos.

Conflicto de interés

Varios autores del estudio de Tyler et al. (2014) [45] declaran tener interés financiero en *Advanced NeuroRehabilitation* y *NeuroHabilitation Corp*, actual *Helius Medical Technologies, Inc*. Dos de sus principales autores son co-inventores del dispositivo PoNS™ y principales promotores del desarrollo de la CN-NIINM. Los autores del estudio de Leonard et al. (2017) [46] declaran no tener ningún conflicto de interés. Sin embargo, su trabajo fue patrocinado por *Helius Medical Technologies, Inc*, por medio de un contrato con la Universidad McGill y la Unidad de Investigación Clínica del Instituto Neurológico de Montreal.

Tabla 4. Características de los estudios primarios incluidos

Autor (año)	Diseño	Población	Intervención	Comparador	Medidas de resultado
Tyler et al. (2014) [45]	ECA	Esclerosis Múltiple N = 20	Dispositivo de neuromodulación portátil (PoNS™) + Fisioterapia 14 semanas: 2 en laboratorio y 12 en casa N = 10 Edad media = 55.40 (8.73) % de mujeres = 60% DGI = 8.90 (2.85) EDSS = 5.25 (0.98)	Dispositivo <i>sham</i> + Fisioterapia 14 semanas: 2 en laboratorio y 12 en casa N = 10 Edad media = 51.90 (9.31) % de mujeres = 80% DGI = 11.95 (4.04) EDSS = 4.60 (1.05)	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Marcha (DGI)</u> • Efectos adversos
Leonard et al. (2017) [46]	ECA	Esclerosis Múltiple N = 14	Dispositivo de neuromodulación portátil (PoNS™) + Fisioterapia + Entrenamiento cognitivo 14 semanas: 2 en laboratorio y 12 en casa N = 7 Edad media = 44.7 (28-61) % de mujeres: 42.86% EDSS = 4.2 (3-6)	Dispositivo <i>sham</i> + Fisioterapia + Entrenamiento cognitivo 14 semanas: 2 en laboratorio y 12 en casa N = 7 Edad media = 49.7 (38-62) % de mujeres: 42.86% EDSS = 4.8 (3-6)	<ul style="list-style-type: none"> • Ansiedad (BAI) • Depresión (BDI-II) • <u>Marcha (DGI)</u> • <u>Control postural (SOT)</u> • Fatiga (MFIS) • Impacto de la enfermedad (MSIS-29) • Memoria de trabajo (COGMED)

BAI = Beck Anxiety Inventory; BDI-II = Beck Depression Inventory; DGI = Dynamic Gait Index; ECA = Ensayo Controlado Aleatorizado; EDSS = Expanded Disability Status Scale; MFIS = Modified Fatigue Scale; MSIS-29 = Multiple Sclerosis Impact Scale; N = Tamaño muestral; NA = No aplica; PoNS™ = Portable Neuromodulation Stimulator; SOT = Sensory Organization Test

Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

En el Anexo 5 se muestra la evaluación del riesgo de sesgo de los 2 ECAs incluidos, y en la Figura 1, un resumen de la misma. La calificación de alto riesgo de sesgo en alguno de los dominios evaluados, o la calificación de riesgo de sesgo incierto en tres o más dominios, lleva a calificar el estudio con un alto riesgo de sesgo general.

Los dos estudios se han calificado con alto riesgo de sesgo, principalmente debido al proceso de aleatorización y a la ausencia de información sobre la notificación selectiva de los resultados. A pesar de que ambos se describen como aleatorizados, en ningún caso se informa sobre el método para generar y ocultar la secuencia. Asimismo, en los dos estudios aparecen diferencias en línea base entre los grupos en relación con la duración de la enfermedad (alto riesgo de sesgo de selección). El protocolo del estudio, o su registro, no estuvo disponible en ningún caso, por lo que no se ha podido confirmar que las mediciones y los análisis se llevaran a cabo de acuerdo a un plan establecido a priori (riesgo de sesgo de notificación incierto).

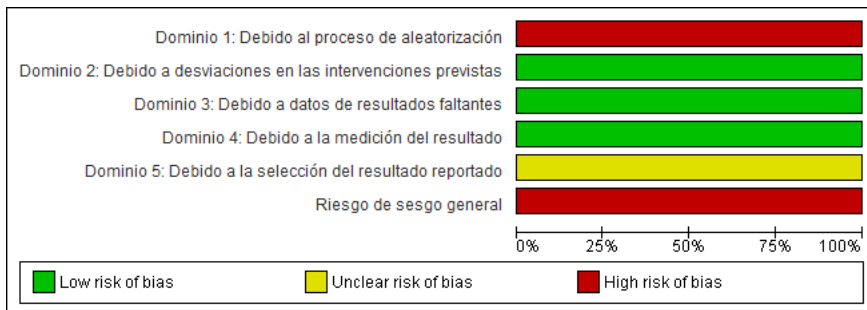


Figura 1. Evaluación del riesgo de sesgo

Riesgos y seguridad

Tyler et al. (2014) [45] evaluaron los efectos adversos asociados al uso del dispositivo PoNS™ en personas con EM crónica y problemas de la marcha asociados (Tabla 5). Todos los pacientes informaron un aumento de la salivación al inicio del estudio, debido principalmente a la presencia del dispositivo en la boca. Con instrucciones, todos pudieron desarrollar estrategias de deglución para controlar el volumen de saliva. Cinco pacientes (no se describe la distribución entre grupos), informaron dolores de cabeza leves y dolor temporomandibular durante los primeros días de entrenamiento, aunque los síntomas remitieron al enseñarles ejercicios de respiración y relajación de la mandíbula. Dos pacientes del grupo de intervención experimentaron recaídas y otros tres (dos del grupo control y uno del grupo intervención) sufrieron otro problema de salud menor. En todos los casos se requirió la suspensión temporal de su participación, pero cuando se resolvieron las complicaciones, pudieron reincorporarse al estudio sin experimentar otros efectos adversos. Por último, varios pacientes experimentaron fatiga tras completar la sesión de entrenamiento.

Tabla 5. Efectos adversos reportados en Tyler et al. (2014) [45]

Efecto adverso	n/N (%)
Aumento de salivación	20/20 (100%)
Cefalea y dolor temporomandibular	5/20 (25%)
Recaídas que requieren suspensión del tratamiento	2/20 (10%)
Enfermedad menor que requiere suspensión del tratamiento	3/20 (15%)
Fatiga tras la sesión de entrenamiento	Varios (indefinido)

Por otro lado, los desarrolladores del dispositivo PoNS™ han manifestado no haber observado nunca un efecto de sobreestimulación asociado a su uso, así como cualquier otro efecto negativo [3]. Sin embargo, advierten que se debe tener en cuenta la posible aparición de molestias episódicas menores [3].

De acuerdo con la información que se ofrece en página web del dispositivo (www.ponstherapy.com), las precauciones a considerar para el uso del dispositivo PoNS™ son similares a las de otras tecnologías como la Electroestimulación Transcutánea de los Nervios (TENS, del

inglés *Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation*). El dispositivo PoNS™ debe usarse con especial precaución en los siguientes casos:

- Personas con dispositivos electrónicos implantados como marcapasos cardíacos, desfibriladores cardioversores implantables, dispositivos de estimulación cerebral profunda, estimuladores del nervio vago y el nervio sacro o implantes cocleares.
- Personas con metales en la boca, como piercings, aparatos ortopédicos y ortodoncias.
- Personas con trastornos convulsivos o epilepsia.

Asimismo, su uso estaría contraindicado en los siguientes casos:

- En presencia o sospecha de tumor maligno activo.
- En áreas de sangrado reciente o heridas abiertas.
- En áreas que carecen de sensibilidad normal.
- En personas embarazadas.
- En personas sensibles al níquel, el oro o el cobre.

Eficacia/efectividad

Marcha

En el estudio de Tyler et al. (2014) [45] ($n = 20$), los participantes del grupo intervención lograron mejoras estadística ($p < 0.05$) y clínicamente significativas (≥ 4 en el DGI) a partir de la sexta semana de intervención, con respecto al nivel basal ($DM_{\text{Basal} - 6 \text{ semanas}} = 6.15$, $p = 0.003$). Esta mejora se mantuvo en las semanas 10 ($DM_{\text{Basal} - 10 \text{ semanas}} = 7.70$, $p < 0.001$) y 14 ($DM_{\text{Basal} - 14 \text{ semanas}} = 7.95$, $p < 0.001$). Por el contrario, los participantes del grupo control sólo mostraron una mejora clínicamente significativa con respecto a línea base en la semana 10 ($DM_{\text{Basal} - 10 \text{ semanas}} = 4.80$, $p = 0.166$), que no se mantuvo en la semana 14 ($DM_{\text{Basal} - 14 \text{ semanas}} = 3.45$, $p = 0.745$). En la comparación inter-grupo, el grupo de intervención muestra una mejora estadísticamente mayor que el grupo control en el DGI, tras 10 ($p = 0.027$) y 14 semanas de entrenamiento ($p < 0.001$). En promedio, tras las 14 semanas de entrenamiento, el grupo activo mejoró en 7.95 puntos en el DGI, mientras que el grupo control exhibió un cambio promedio de 3.45 puntos.

Leonard et al. (2017) [46] ($n = 14$), por su parte, observan una tendencia no significativa, pero favorable al grupo intervención, que muestra una mayor mejoría de la marcha a lo largo del tiempo en las personas que utilizan el dispositivo PoNS™, frente a las que reciben estimulación simulada.

Control postural

En relación con el control postural, Leonard et al. (2017) [46] ($n = 14$) observaron una mejoría en el SOT en ambos grupos, que solo alcanzó la significación estadística en el grupo de intervención ($p < 0.001$), quedándose en el límite de la significación en el grupo control ($p = 0.06$). El ANOVA de medidas repetidas mostró un efecto significativo del dispositivo PoNS™ sobre el SOT ($F(1,4) = 16.529$, $p = 0.015$).

Impacto de la enfermedad y fatiga

Tras 14 semanas de intervención, Leonard et al. (2017) [46] (n = 14), no observaron diferencias significativas en impacto de la enfermedad (MSIS) o fatiga (FSIS) en ninguno de los grupos.

Ansiedad y depresión

Leonard et al. (2017) [46] (n = 14) analizaron también el efecto del dispositivo PoNS™ sobre los síntomas de ansiedad (BAI) y depresión (BDI-II) tras 14 semanas de intervención, aunque no se observaron diferencias significativas en ninguno de los grupos.

Memoria de trabajo

Leonard et al. (2017) [46] (n = 14) evaluaron el efecto del dispositivo PoNS™ sobre la memoria de trabajo, por medio de las pruebas incluidas en el programa COGMED. Ambos grupos mostraron una mejora significativa en el post-tratamiento ($p < 0.001$). Aunque la interacción Grupo x Tiempo no fue significativa ($p = 0.15$), se observó una tendencia favorable al grupo intervención, con una mayor mejoría de la memoria de trabajo tras 14 semanas de intervención.

Tabla 6. Resultados de eficacia/efectividad

Autor (año)	Medida de resultado ^a	Intra-grupo		Inter-grupo
		GI	GC	
Tyler et al. (2014) [45]	Marcha (DGI)	⊕	⊘	⊕ ^b
Leonard et al. (2017) [46]	Marcha (DGI)	⊕	⊕	⊘
Leonard et al. (2017) [46]	Control postural (SOT)	⊕	⊘	⊕ ^b
Leonard et al. (2017) [46]	Impacto (MSIS)	⊘	⊘	No reportado
Leonard et al. (2017) [46]	Fatiga (FSIS)	⊘	⊘	No reportado
Leonard et al. (2017) [46]	Ansiedad (BAI)	⊘	⊘	No reportado
Leonard et al. (2017) [46]	Depresión (BDI-II)	⊘	⊘	No reportado
Leonard et al. (2017) [46]	Memoria de trabajo (COGMED)	⊕	⊕	⊘

⊕ Efecto estadísticamente significativo
 ⊘ Sin diferencias estadísticamente significativas

^a Post-intervención: tras 14 semanas
^b Favorable al grupo intervención

BAI = Beck Anxiety Inventory; BDI-II = Beck Depression Inventory-II; DGI = Dynamic Gait Index; GC = Grupo Control; GI = Grupo Intervención; MFIS = Multiple Sclerosis Fatigue Impact Scale; MSIS = Multiple Sclerosis Impact Scale; NR = No reportado; SOT = Sensory Organization Test.

Evaluación económica

En la búsqueda realizada en septiembre de 2022 (Anexo 2), no se localizó ningún estudio que analizara costes, coste-efectividad o impacto presupuestario.

Impactos

Impacto en salud

En los dos ECAs identificados en este informe, con un tamaño muestral conjunto de 34 participantes, las personas que utilizan el dispositivo PoNSTM, en combinación con un programa individualizado de fisioterapia en el entorno clínico y en el domicilio, mejoran de forma significativa su patrón de marcha tras 14 semanas de intervención [45,46]. Sin embargo, sólo en uno de ellos [45] esa mejoría fue significativamente superior a la obtenida con estimulación simulada y fisioterapia.

Dos revisiones narrativas recientes concluyen que, en general, la viabilidad y seguridad de la neuromodulación portátil con estimulación translingual mediante dispositivos como el PoNSTM, han sido demostradas de manera convincente para diferentes condiciones neurológicas [7,8]. Sin embargo, se requieren ensayos clínicos de calidad, independientes de la industria, y con muestras de tamaño apropiado, para determinar su eficacia como complemento de los programas de rehabilitación de la marcha en personas con EM. Asimismo, es importante que esos estudios hagan hincapié en la identificación de los aspectos que pueden determinar los parámetros óptimos de uso, como la dosis, la frecuencia, la intensidad y la duración de las intervenciones [8]. Por otro lado, en la actualidad no existen datos sobre los efectos de la estimulación translingual a largo plazo en personas con EM, por lo que futuros ensayos clínicos deberían incorporar mayores periodos de seguimientos.

Impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología

No se han identificado estudios que discutan directamente los aspectos relacionados con el impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de esta tecnología emergente. Son necesarios estudios que exploren las necesidades y perspectivas de los potenciales usuarios finales del dispositivo, mediante estudios cualitativos y métodos mixtos. En el Anexo 6 se muestran las respuestas a las preguntas del listado de

comprobación de los dominios de análisis ético que deben tenerse en cuenta para el caso que nos ocupa [47].

En relación con las consideraciones éticas, cabe señalar que existe cierta incertidumbre con respecto al balance riesgos-beneficios del uso de la tecnología en personas con EM. Aunque se trata de un dispositivo seguro y no se han reportado efectos adversos graves asociados a su uso, el grado en que el dispositivo proporciona un beneficio a los pacientes sigue siendo incierto. No obstante, dado su carácter no invasivo y su perfil de seguridad, presenta un potencial interesante como complemento de los programas de rehabilitación convencionales. De acuerdo con un estudio reciente [44] que analiza la evolución de la EM en España desde la perspectiva del paciente, en la última década se ha producido una importante reducción de la proporción de pacientes que reciben algún tratamiento rehabilitador. En este sentido, y teniendo en cuenta el carácter complementario del dispositivo PoNS™, es necesario, en primer lugar, garantizar el acceso al tratamiento rehabilitador a todas las personas que lo necesiten. Por otro lado, al ser un dispositivo portátil, tiene la potencialidad de ser utilizado en el domicilio de la persona, previo entrenamiento por parte de profesionales formados, lo que podría aumentar su aceptabilidad al evitar desplazamientos. Boughen et al. [8] sugieren que la inclusión de estimulación translingual mediante el dispositivo PoNS™ en los programas de rehabilitación en el domicilio podrían reducir los costes económicos y la carga de tiempo que suponen la rehabilitación en persona. Sin embargo, en la actualidad, el elevado coste del dispositivo y la falta de cobertura desde los sistemas de salud de los países en los que se comercializa, suponen importantes barreras para el acceso al tratamiento de personas que podrían beneficiarse.

En cuanto a los aspectos legales y organizacionales asociados a la implantación de la tecnología en nuestro contexto, el dispositivo PoNS™ no dispone, en el momento de realizar este informe, de marcado CE, por lo que su comercialización no está disponible en España o en el resto de Europa. Si en el futuro lo obtuviera, dada su relativa facilidad de uso, la implantación de la tecnología no requeriría de grandes cambios organizativos, aunque debería ser operado por profesionales con formación específica sobre el software y hardware a utilizar.

Impacto económico de la tecnología

En la actualidad no existen datos sobre el coste-efectividad del dispositivo PoNS™ como complemento a los programas de rehabilitación para la mejora de la marcha en personas con EM. Son necesarios estudios que valoren el impacto económico de esta tecnología.

Difusión e introducción esperada de la tecnología

Actualmente, el dispositivo de neuromodulación portátil PoNS™ no está autorizado para su comercialización en Europa. En España, no se ha identificado ningún centro sanitario, público o privado, que utilice la tecnología. Hasta el momento de la publicación de este informe, el dispositivo únicamente está siendo utilizado, fuera del contexto de un ensayo clínico, en Estados Unidos, Canadá y Australia.

Recomendaciones e investigación en curso

Investigación en curso

La búsqueda realizada en octubre de 2022 en el registro de estudios clínicos *Clinical Trials* (<https://clinicaltrials.gov/>) identificó dos estudios en marcha sobre el uso del dispositivo PoNS™ en personas con EM: un ECA (triple ciego) [48] y un estudio observacional prospectivo [49] (Tabla 7). El primero, desarrollado por investigadores de la Universidad de Saskatchewan (Canadá), tiene como objetivo examinar si existe un efecto adicional al agregar estimulación eléctrica translingual al tratamiento habitual con fisioterapia para mejorar la marcha y el equilibrio. El estudio observacional, desarrollado por la compañía comercializadora (*Helius Medical Technologies, Inc.*), con datos del mundo real, pretende investigar la relación entre la adherencia al dispositivo PoNS™ y los resultados terapéuticos.

Tabla 7. Estudios en marcha

Título	Código	Diseño	Tamaño muestral	Estado	Fecha prevista de finalización
<i>Translingual Stimulation Combined with Physiotherapy to Improve Walking and Balance in Multiple Sclerosis: an RCT</i>	NCT05275049 [48]	ECA (triple ciego)	N = 52	Inscripción	Diciembre de 2022
<i>A Therapeutic Experience Program (TEP) Study Assessing Adherence to On-Label PoNS® Therapy for Improvement of Gait in People with Multiple Sclerosis (MS) in a Real-World Clinical Setting</i>	NCT05437276 [49]	Observacional (prospectivo)	N = 50	No ha empezado el reclutamiento	Julio de 2023

ECA = Ensayo Controlado Aleatorizado; EM = Esclerosis Múltiple; PoNS™ = *Portable Neuromodulation Stimulator*.

Guías y directrices

No se han encontrado directrices, recomendaciones o guías relativas al uso del dispositivo de neuromodulación portátil, PoNS™ para la ayuda a la marcha en personas con EM.

Referencias y fuentes consultadas

1. Helius Medical Technologies I. Helius Medical Technologies - Overview [Internet]. [Accedido 26-08-2022]. Disponible en: <https://heliusmedical.com/index.php/about/overview>
2. Danilov Y, Kaczmarek K, Skinner K, Tyler M. Cranial Nerve Noninvasive Neuromodulation: New Approach to Neurorehabilitation. *Brain Neurotrauma Mol. Neuropsychol. Rehabil. Asp.* 2015 Jan 1;605–28.
3. Danilov Y, Paltin D. Translingual Neurostimulation (TLNS): A Novel Approach to Neurorehabilitation. *Phys. Med. Rehabil. Int.* 2017;4(2):1117.
4. Khangura SD. The Portable Neuromodulation Stimulator: Targeting Neuroplasticity for Balance or Gait Deficit. *Can. J. Heal. Technol.* 2021;
5. Wildenberg JC, Tyler ME, Danilov YP, Kaczmarek KA, Meyerand ME. Sustained cortical and subcortical neuromodulation induced by electrical tongue stimulation. *Brain Imaging Behav.* 2010 Dec;4(3–4):199.
6. Papa L, LaMee A, Tan CN, Hill-Pryor C. Systematic Review and Meta-Analysis of Noninvasive Cranial Nerve Neuromodulation for Nervous System Disorders. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2014 Dec;95(12):2435–43.
7. Diep D, Lam ACL, Ko G. A Review of the Evidence and Current Applications of Portable Translingual Neurostimulation Technology. *Neuromodulation Technol. Neural Interface.* 2021 Dec;24(8):1377–87.
8. Boughen K, Lutowicz K, Neil T, Bilgasem A, Dullemond S, Hastings T, et al. Translingual neural stimulation in adults with neurological conditions: a scoping review. *J. Rehabil. Res. Pract.* 2022;3(1):20–40.
9. Helius Medical Technologies I. Form 10-K - Annual report [Section 13 and 15(d), not S-K Item 405] [Internet]. Washington: 2022 [Accedido 27-08-2022]. Disponible en: <https://heliusmedical.com/index.php/investor-relations/financial-information-n>
10. U.S. Food & Drug Administration. Device Classification Under Section 513(f)(2)(De Novo) [Internet]. 2021 [Accedido 26-08-2022]. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/deno>

vo.cfm?id=DEN200050

11. Moral Torres E, Bilbao MM, Guevara CO, Fernández Fernández Ó, Gairin XM, Rodríguez De Antigüedad A. Guía oficial de práctica clínica en esclerosis múltiple [Internet]. Madrid: 2014 [Accedido 30-08-2022]. Disponible en: https://www.sen.es/pdf/guias/Guia_oficial_de_practica_clinica_en_esclerosis_multiple_2014.pdf
12. McGinley MP, Goldschmidt CH, Rae-Grant AD. Diagnosis and Treatment of Multiple Sclerosis. *JAMA*. 2021 Feb 23;325(8):765.
13. Faissner S, Plemel JR, Gold R, Yong VW. Progressive multiple sclerosis: from pathophysiology to therapeutic strategies. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2019 Dec 9;18(12):905–22.
14. Rejdak K, Jackson S, Giovannoni G. Multiple sclerosis: a practical overview for clinicians. *Br. Med. Bull*. 2010 Sep 1;95(1):79–104.
15. Goodin DS, Khankhanian P, Gourraud PA, Vince N. The nature of genetic and environmental susceptibility to multiple sclerosis. *PLoS One*. 2021 Mar 1;16(3):e0246157.
16. Amato MP, Derfuss T, Hemmer B, Liblau R, Montalban X, Soelberg Sørensen P, et al. Environmental modifiable risk factors for multiple sclerosis: Report from the 2016ECTRIMS focused workshop. *Mult. Scler. J*. 2018 Apr 6;24(5):590–603.
17. Pericot I, Montalban X. Esclerosis múltiple. *Med. Integr*. 2001;38(1):18–24.
18. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. *Neurology*. 1996 Apr 1;46(4):907–11.
19. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sorensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology*. 2014 Jul 15;83(3):278–86.
20. López-Gómez J, Sacristán-Enciso B, Caro-Miró MA. Síndrome clínico aislado: diagnóstico y riesgo de desarrollar esclerosis múltiple clínicamente definida. *Neurología*. 2021;
21. Milo R, Miller A. Revised diagnostic criteria of multiple sclerosis. *Autoimmun. Rev*. 2014 Apr 1;13(4–5):518–24.
22. Ghasemi N, Razavi S, Nikzad E. Multiple Sclerosis: Pathogenesis, Symptoms, Diagnoses and Cell-Based Therapy. *Cell J*. 2017;19(1):1.
23. Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neurol*. 2019 May 2;15(5):287–300.
24. Haselkorn JK, Hughes C, Rae-Grant A, Henson LJ, Bever CT, Lo AC, et al. Summary of comprehensive systematic review: Rehabilitation in multiple sclerosis: Report of the Guideline

- Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2015 Nov 24;85(21):1896–903.
25. Olek MJ, Narayan RN, Frohman EM, Frohman TC. Symptom management of multiple sclerosis in adults - UpToDate [Internet]. 2022 [Accedido 30-08-2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/symptom-management-of-multiple-sclerosis-in-adults>
 26. Kesselring J, Beer S. Symptomatic therapy and neurorehabilitation in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2005 Oct 1;4(10):643–52.
 27. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Atención a las Personas con Esclerosis Múltiple. AIAQS y Cemcat coordinadores. Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple [versión rápida]. 2012;
 28. Oh J, Vidal-Jordana A, Montalban X. Multiple sclerosis: clinical aspects. *Curr. Opin. Neurol*. 2018 Dec;31(6):752–9.
 29. Wallin MT, Culpepper WJ, Nichols E, Bhutta ZA, Gebrehiwot TT, Hay SI, et al. Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019 Mar 1;18(3):269–85.
 30. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult. Scler. J*. 2020 Dec 1;26(14):1816–21.
 31. Koch-Henriksen N, Magyari M. Apparent changes in the epidemiology and severity of multiple sclerosis. *Nat. Rev. Neurol*. 2021 Nov 1;17(11):676–88.
 32. Pérez Carmona N, Fernández Jover E, Pérez Sempere Á. Epidemiología de la esclerosis múltiple en España. *Rev. Neurol*. 2019;69(01):32.
 33. Number of people with MS | Atlas of MS [Internet]. [Accedido 1-09-2022]. Disponible en: <https://www.atlasofms.org/map/spain/epidemiology/number-of-people-with-ms>
 34. García López FJ, García-Merino A, Alcalde-Cabero E, de Pedro-Cuesta J. Incidencia y prevalencia de la esclerosis múltiple en España. Una revisión sistemática. *Neurología*. 2022 Jun;
 35. LaRocca NG. Impact of walking impairment in multiple sclerosis: Perspectives of patients and care partners. *Patient*. 2011 Aug 24;4(3):189–201.
 36. Schmidt S, Jöstingmeyer P. Depression, fatigue and disability are independently associated with quality of life in patients with multiple Sclerosis: Results of a cross-sectional study. *Mult. Scler. Relat. Disord*. 2019 Oct 1;35:262–9.

37. Gustavsen S, Olsson A, Søndergaard HB, Andresen SR, Sørensen PS, Sellebjerg F, et al. The association of selected multiple sclerosis symptoms with disability and quality of life: a large Danish self-report survey. *BMC Neurol.* 2021 Dec 1;21(1):1–12.
38. Zhang Y, Taylor B V., Simpson S, Blizzard L, Campbell JA, Palmer AJ, et al. Feelings of depression, pain and walking difficulties have the largest impact on the quality of life of people with multiple sclerosis, irrespective of clinical phenotype. *Mult. Scler. J.* 2021 Jul 1;27(8):1262–75.
39. Giordano A, Cimino V, Campanella A, Morone G, Fusco A, Farinotti M, et al. Low quality of life and psychological wellbeing contrast with moderate perceived burden in carers of people with severe multiple sclerosis. *J. Neurol. Sci.* 2016 Jul;366:139–45.
40. Pooyania S, Lobchuk M, Chernomas W, Marrie RA. Examining the Relationship Between Family Caregivers' Emotional States and Ability to Empathize with Patients with Multiple Sclerosis. *Int. J. MS Care.* 2016 May 1;18(3):122–8.
41. Koutsogeorgou E, Chiesi AM, Leonardi M. Social capital components and social support of persons with multiple sclerosis: a systematic review of the literature from 2000 to 2018. <https://doi.org/10.1080/09638288.2019.1597182>. 2019 Nov 19;42(24):3437–49.
42. Sicras-Mainar A, Ruíz-Beato E, Navarro-Artieda R, Maurino J. Impact on healthcare resource utilization of multiple sclerosis in Spain.
43. Bouleau A, Schwerer C-A, Duato M, Aguirre M, Karpf E, Petropoulos A. The societal cost and burden of multiple sclerosis in Spain - Poster [Internet]. 2020;
44. Campos-Lucas FJ, Fernández-Fernández Ó, Monge-Martín D, Moral-Torres E, Carrascal-Rueda P, Caballero-Martínez F. The evolution of multiple sclerosis in Spain over the last decade from the patient's perspective. *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2022 Jan 1;57:103355.
45. Tyler ME, Kaczmarek KA, Rust KL, Subbotin AM, Skinner KL, Danilov YP. Non-invasive neuromodulation to improve gait in chronic multiple sclerosis: a randomized double blind controlled pilot trial. *J. Neuroeng. Rehabil.* 2014 Dec 1;11(1):79.
46. Leonard G, Lapierre Y, Chen J-K, Wardini R, Crane J, Ptito A. Noninvasive tongue stimulation combined with intensive cognitive and physical rehabilitation induces neuroplastic changes in patients with multiple sclerosis: A multimodal neuroimaging study. *Mult. Scler. J. - Exp. Transl. Clin.* 2017 Mar 1;3(1):205521731769056.
47. Gutiérrez-Ibarluzea I, Ibarгойen-Roteta N, Galnares-Cordero L,

Benguria Arrate G, Calvo M, Arana-Arri E, et al. Listado de comprobación en los dominios de análisis ético y legal. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA. 2018.

48. Neuromodulation in MS Using Translingual Stimulation - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [Accedido 27-08-2022]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05275049>
49. A Therapeutic Experience Program (TEP) Study for Improvement of Gait in People With Multiple Sclerosis (MS) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [Accedido 27-08-2022]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05437276>

Anexos

Anexo 1. Metodología empleada

Para abordar los objetivos del presente informe se realizó una revisión sistemática (RS) de la literatura disponible sobre la efectividad, seguridad y coste-efectividad del dispositivo de neuromodulación portátil PoNS™ para la ayuda a la marcha en pacientes con Esclerosis Múltiple (EM).

Se elaboró una ficha especificándose el objetivo de esta revisión, la estrategia de búsqueda utilizada, las bases de datos electrónicas para efectuar la búsqueda, los criterios de selección de estudios y los procedimientos de síntesis de resultados a utilizar. Estos acuerdos, adoptados a priori, se exponen con detalle a continuación:

I. Criterios de selección de los estudios

Se seleccionaron aquellos trabajos originales, publicados en revistas revisadas por pares, que cumplieron los siguientes criterios de selección:

I.1. Diseño de estudio

- RS con y sin meta-análisis (MA).
- Ensayos controlados aleatorizados (ECA).
- Ensayos controlados no aleatorizados (ECNA).
- Estudios observacionales.
- Estudios de caso.
- Evaluaciones económicas completas.

Se excluyeron revisiones no sistemáticas, estudios cualitativos y estudios preclínicos realizados sobre animales, ex vivo o in vitro.

I.2. Tipo de participantes

Personas adultas con diagnóstico de EM.

I.3. Intervención

Dispositivo de neuromodulación portátil PoNS™.

Se excluyeron estudios que utilicen otras técnicas de neuromodulación (i.e., estimulación transcraneal de corriente directa (tDCS), estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr)).

I.4. Comparadores

- Neuromodulación simulada (sham).
- Otra técnica dirigida a la neuromodulación (i.e., tDCS, EMTr).
- Tratamiento farmacológico.
- No intervención/atención habitual.
- Tratamiento diferido.

I.5. Medidas de resultado

- Efectividad: marcha; equilibrio; coordinación; función cognitiva; otra sintomatología motora; otra sintomatología física asociada (p.e., fatiga), otra sintomatología mental asociada (p.e., ansiedad, depresión); calidad de vida relacionada con la salud.
- Seguridad: eventos adversos asociados al uso del dispositivo (tal y como se definan en los estudios incluidos).

I.6. Tipo de publicación

Se incluyeron artículos originales publicados en revistas con revisión por pares. Se excluyeron editoriales, cartas al editor, opiniones y resúmenes de congresos.

I.7. Idioma de la publicación

Se incluyeron estudios publicados en inglés y español.

I.8. Fecha de publicación

Sin límite.

II. Fuentes de información, estrategia de búsqueda y proceso de selección

En la siguiente tabla se describen las bases de datos electrónicas consultadas hasta septiembre de 2022 y en el Anexo 2 se describen las estrategias de búsqueda realizadas sin restricciones por idioma.

Bases de datos consultadas (efectividad y seguridad)		
Base de datos	Plataforma de acceso	Periodo buscado
Medline	Ovid SP	1946-2022
EMBASE	Elsevier	1974-2022
WOS	Clarivate Analytics	1900-2022
CINAHL	Ebsco	1965-2022
PEDro	-	2022

III. Proceso de selección de estudios

Inicialmente, se realizó una búsqueda manual preliminar para localizar posibles informes de ETS emitidos por otras agencias y/o revisiones sistemáticas previas sobre el tema que pudieran proveer información de fondo de interés para nuestra revisión.

El proceso de selección de los estudios se realizó por dos revisores de forma paralela e independiente, utilizando la herramienta Rayyan (www.rayyan.ai). En caso de duda y/o desacuerdo entre ellos, se acudió a un tercer revisor que comprobó los criterios del protocolo e intentó llegar a un consenso con los otros dos revisores. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados. La selección de los estudios se realizó a partir de los resúmenes recuperados en las bases de datos según los criterios de selección establecidos. A continuación, se recuperaron las publicaciones completas (incluyendo todas aquellas en las que su elegibilidad no se podía determinar por el resumen) y se volvió a comprobar la concordancia con los criterios de la revisión.

Además, la búsqueda en las diferentes bases de datos electrónicas se complementó con la búsqueda manual de referencias a partir de los estudios incluidos en el informe, así como mediante la consulta a personas expertas en el área para identificar otras posibles publicaciones de interés, no incluyéndose ningún estudio adicional.

IV. Evaluación crítica del riesgo de sesgo

La evaluación del riesgo de sesgo fue realizada de forma independiente por dos revisores; las discrepancias fueron resueltas por consenso o con la ayuda de un tercer revisor. Los ECA fueron evaluados mediante la herramienta RoB-II de la Colaboración Cochrane.

V. Extracción de datos

La extracción de datos de los estudios incluidos fue llevada a cabo por un revisor y comprobada por un segundo revisor. Cuando hubo desacuerdo entre ambos, se resolvió tras discusión y cuando no hubo consenso se consultó con un tercer revisor. Las discusiones y los acuerdos quedaron documentados. Se diseñó una hoja de extracción de datos (en formato Excel) que recogía datos relacionados con la identificación del artículo (autores, fecha de publicación, país donde se realizó el estudio, etc.), el diseño y metodología (tipo de estudio, duración del estudio, características de las intervenciones en comparación, características de la población), y con los resultados del estudio (medidas de efectividad y medidas de seguridad).

Anexo 2. Estrategia de búsqueda

MEDLINE		
1	exp Multiple Sclerosis/	67407
2	multiple sclerosis.ti,ab.	85136
3	1 or 2	93846
4	exp Cranial Nerves/	115430
5	((cranial or trigeminal or vagus or "lingual branch" or facial) adj3 nerv*).ti,ab.	52686
6	4 or 5	147565
7	((tongue or translingual) adj3 stimulat*).ti,ab.	363
8	exp Electric Stimulation Therapy/	90335
9	("Portable translingual neurostimulation" or "Portable Neuromodulation Stimulator" or "TLNS" or "HELIUS" or "Pons" or "CN-NINM" or "Neuromodulation" or "Non-invasive neuromodulation" or "Electrodes" or "Stimulat*" or "Neurostimulat*" or "electrical stimulation").ti,ab.	1312892
10	8 or 9	1360994
11	6 or 7	147816
12	3 and 10 and 11	125

EMBASE (Ovid)		
1	'multiple sclerosis'/exp	152,078
2	'multiple sclerosis':ti,ab	134,472
3	#1 OR #2	165,258
4	'cranial nerve'/exp	121,552
5	((cranial OR trigeminal OR vagus OR 'lingual branch' OR facial) NEAR/3 nerv*):ti,ab	69,444
6	#4 OR #5	157,449
7	((tongue OR translingual) NEAR/3 stimulat*):ti,ab	491
8	'electrotherapy'/exp	292,965
9	'portable translingual neurostimulation':ti,ab OR 'portable neuromodulation stimulator':ti,ab OR 'tlns':ti,ab OR 'helius':ti,ab OR 'pons':ti,ab OR 'cn-ninm':ti,ab OR 'neuromodulation':ti,ab	1,627,967

EMBASE (Ovid)		
	OR 'non-invasive neuromodulation':ti,ab OR 'electrodes':ti,ab OR 'stimulat*':ti,ab OR 'neurostimulat*':ti,ab OR 'electrical stimulation':ti,ab OR electrotherapy:ti,ab	
10	#8 OR #9	1,784,599
11	#6 OR #7	157,832
12	#3 AND #10 AND #11	287

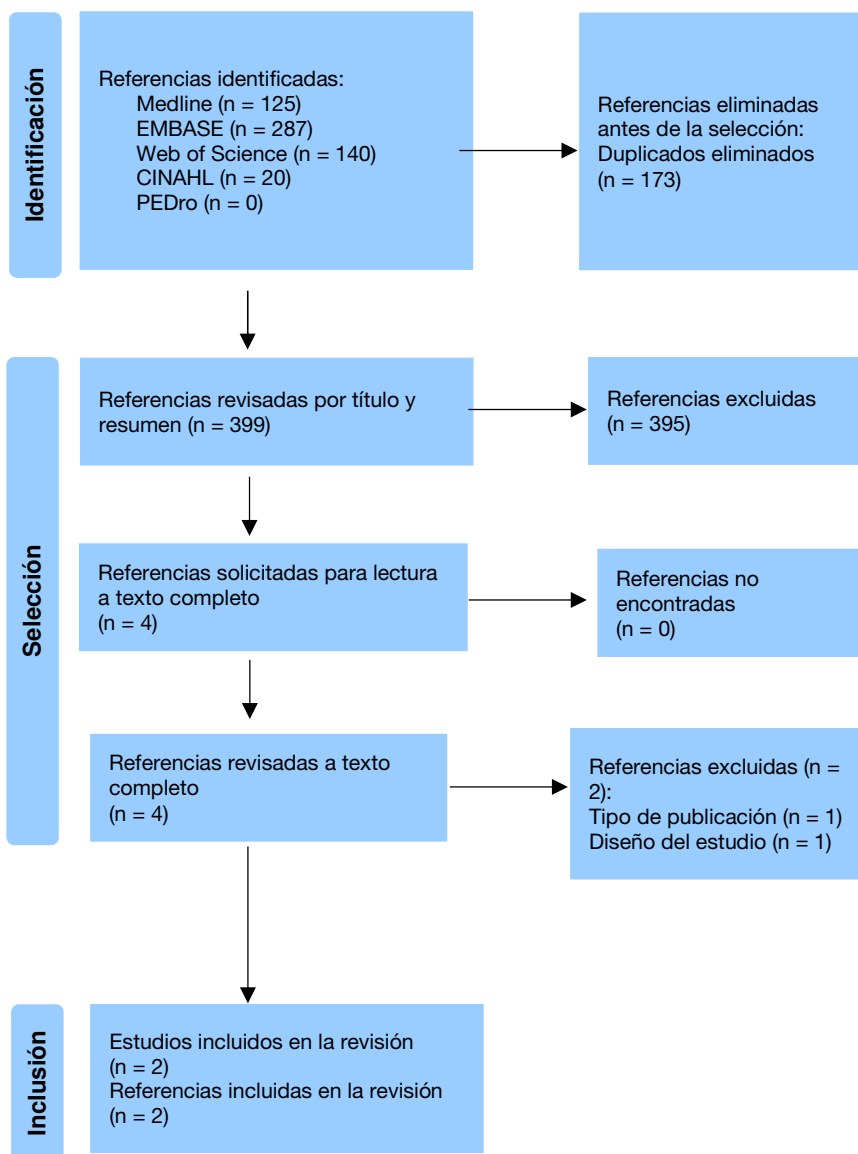
Web of Science		
1	multiple sclerosis (Topic)	146,654
2	TS=(((cranial or trigeminal or vagus or "lingual branch" or facial near/3 nerv*)))	51,068
3	TS=(((tongue or translingual) near/3 stimulat*)))	429
4	TS=("Portable translingual neurostimulation" or "Portable Neuromodulation Stimulator" or "TLNS" or "HELIUS" or "Pons" or "CN-NINM" or "Neuromodulation" or "Non-invasive neuromodulation" or "Electrodes" or "Stimulat*" or "Neurostimulat*" or "electrical stimulation")	1,791,515
5	#2 OR #3	51,458
6	#1 AND #4 AND #5	140

CINAHL		
1	(MH "Multiple Sclerosis+")	22,282
2	TI "multiple sclerosis" OR AB "multiple sclerosis"	19,573
3	S1 OR S2	26,536
4	(MH "Cranial Nerves+")	11,556
5	TI (((cranial or trigeminal or vagus or "lingual branch" or facial N3 nerv*) OR AB (((cranial or trigeminal or vagus or "lingual branch" or facial) N3 nerv*))	7,355
6	S4 OR S5	16,374
7	TI (((tongue or translingual) N3 stimulat*) OR AB (((tongue or translingual) N3 stimulat*))	54
8	(MH "Electric Stimulation+")	20,615
9	TI (("Portable translingual neurostimulation" or "Portable Neuromodulation Stimulator" or "TLNS" or "HELIUS" or "Pons" or "CN-NINM" or "Neuromodulation" or "Non-invasive neuromodulation" or "Electrodes" or "Stimulat*" or	106,983

CINAHL		
	"Neurostimulat*" or "electrical stimulation") OR AB (("Portable translingual neurostimulation" or "Portable Neuromodulation Stimulator" or "TLNS" or "HELIUS" or "Pons" or "CN-NINM" or "Neuromodulation" or "Non-invasive neuromodulation" or "Electrodes" or "Stimulat*" or "Neurostimulat*" or "electrical stimulation"))	
10	S8 OR S9	113,414
11	S6 OR S7	16,418
12	S3 AND S10 AND S11	20

PEDro		
1	Portable translingual neurostimulation.ti,ab	0

Anexo 3. Diagrama de flujo



Anexo 4. Estudios excluidos a texto completo

Estudios excluidos por tipo de publicación (presentación de congreso) (n = 1)

Danilov, Y. P., Kublanov, V. S., Retjanskij, K. J., Petrenko, T. S., & Babich, M. V. (2015, January). Non-invasive Multi-channel Neuro-stimulators in Treatment of the Nervous System Disorders. In *Biodevices* (pp. 88-94).

Estudios excluidos por diseño (protocolo) (n = 1)

Donkers, S. J., Levin, M., Stefanelli, M., & Ploughman, M. (2021, November). NeuroMSTraLS: Neuromodulation in Multiple Sclerosis using Trans-Lingual Stimulation. In *Multiple Sclerosis Journal* (Vol. 27, No. 3 Suppl, pp. 32-33).

Anexo 5. Evaluación del riesgo de sesgo en los estudios incluidos

Study details

Reference Tyler, M. E., Kaczmarek, K. A., Rust, K. L., Subbotin, A. M., Skinner, K. L., & Danilov, Y. P. (2014). Non-invasive neuromodulation to improve gait in chronic multiple sclerosis: a randomized double blind controlled pilot trial. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 11, 79. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-11-79>.

Study design

- Individually-randomized parallel-group trial
- Cluster-randomized parallel-group trial
- Individually randomized cross-over (or other matched) trial

For the purposes of this assessment, the interventions being compared are defined as

Experimental: Noninvasive tongue stimulation using the Portable Neuromodulation Stimulator (PoNS™) Comparator: Sham noninvasive tongue stimulation using the Portable Neuromodulation Stimulator (PoNS™)

Specify which outcome is being assessed for risk of bias Dynamic Gait Index (DGI).

Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed. Tables 3 and 4. Figure 3.

Is the review team's aim for this result...?

- to assess the effect of *assignment to intervention* (the 'intention-to-treat' effect)
- to assess the effect of *adhering to intervention* (the 'per-protocol' effect)

If the aim is to assess the effect of *adhering to intervention*, select the deviations from intended intervention that should be addressed (at least one must be checked):

- occurrence of non-protocol interventions
- failures in implementing the intervention that could have affected the outcome

- non-adherence to their assigned intervention by trial participants

Which of the following sources were obtained to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)

- Journal article(s) with results of the trial
- Trial protocol
- Statistical analysis plan (SAP)
- Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)
- Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)
- "Grey literature" (e.g. unpublished thesis)
- Conference abstract(s) about the trial
- Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)
- Research ethics application
- Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)
- Personal communication with trialist
- Personal communication with the sponsor

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	Se describe el estudio como aleatorizado, pero no se informa sobre el método utilizado para generar la secuencia.	NI
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	No se informa si la secuencia de aleatorización se mantuvo oculta.	NI
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	En línea base, hay diferencias significativas entre los grupos en la variable "duración de la enfermedad" ($p = 0.01$).	PY
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo	High

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)

Signalling questions	Comments	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Los participantes no conocían a qué grupo se les había asignado. <i>“The subjects and the therapists providing the intervention and testing were not informed which group a subject was assigned.”</i>	<u>N</u>
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Los terapeutas no conocían a qué grupo había sido asignado cada participante. <i>“The subjects and the therapists providing the intervention and testing were not informed which group a subject was assigned.”</i>	<u>PN</u>
2.3. If <u>Y/PY/NI</u> to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	No aplica	NA
2.4 If <u>Y/PY</u> to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	No aplica	NA
2.5. If <u>Y/PY/NI</u> to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	No aplica	NA
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	No aplica.	NA
2.7 If <u>N/PN/NI</u> 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?	No se reportan pérdidas. Los análisis se llevan a cabo con todos los participantes.	<u>Y</u>
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo.	Low

Domain 3: Missing outcome data

Signalling questions	Comments	Response options
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Los datos estuvieron disponibles para todos los participantes.	<u>Y</u>
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	No aplica.	NA
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	No aplica.	NA
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	No aplica.	NA
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo.	Low

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

Signalling questions	Comments	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	El método para medir los resultados es apropiado.	<u>N</u>
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	El método para medir los resultados parece haber sido comparable en los dos grupos.	<u>PN</u>
4.3 If <u>N/PN/NI</u> to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	La medida es reportada por el clínico. Los terapeutas no conocían a qué grupo había sido asignado cada participante. <i>“Therapists and other research personnel were not informed as to which group an individual belonged, and participants and therapists were instructed not to discuss any details of the stimulus sensation with each other.”</i>	<u>N</u>
4.4 If <u>Y/PY/NI</u> to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	No aplica.	NA
4.5 If <u>Y/PY/NI</u> to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	No aplica.	NA
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Comments	Response options
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?	El protocolo del estudio no está disponible, por lo que no puede comprobarse que el resultado analizado sea acorde a un plan de análisis pre-establecido.	NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	Es posible evaluar el efecto de la intervención sobre la medida de resultado por medio de más de un instrumento, y el protocolo del estudio no está disponible.	NI
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	El posible evaluar el efecto de la intervención sobre la medida de resultado por medio de más de un análisis estadístico, y el protocolo del estudio no está disponible.	NI
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto.	Some concerns

Overall risk of bias

Risk-of-bias judgement		High
-------------------------------	--	-------------

Study details

Reference

Tyler, M. E., Kaczmarek, K. A., Rust, K. L., Subbotin, A. M., Skinner, K. L., & Danilov, Y. P. (2014). Non-invasive neuromodulation to improve gait in chronic multiple sclerosis: a randomized double blind controlled pilot trial. *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 11, 79. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-11-79>.

Study design

- Individually-randomized parallel-group trial
- Cluster-randomized parallel-group trial
- Individually randomized cross-over (or other matched) trial

For the purposes of this assessment, the interventions being compared are defined as

Experimental:

Noninvasive tongue stimulation using the Portable Neuromodulation Stimulator (PoNS™)

Comparator:

Sham noninvasive tongue stimulation using the Portable Neuromodulation Stimulator (PoNS™)

Specify which outcome is being assessed for risk of bias

Dynamic Gait Index (DGI).

Specify the numerical result being assessed. In case of multiple alternative analyses being presented, specify the numeric result (e.g. RR = 1.52 (95% CI 0.83 to 2.77) and/or a reference (e.g. to a table, figure or paragraph) that uniquely defines the result being assessed.

“Analysis of the difference scores revealed a non-significant trend in the direction of the active group showing greater improvement over time”. No hay datos numéricos disponibles.

Is the review team’s aim for this result...?

- to assess the effect of *assignment to intervention* (the ‘intention-to-treat’ effect)
- to assess the effect of *adhering to intervention* (the ‘per-protocol’ effect)

If the aim is to assess the effect of *adhering to intervention*, select the deviations from intended intervention that should be addressed (at least one must be checked):

- occurrence of non-protocol interventions

- failures in implementing the intervention that could have affected the outcome
- non-adherence to their assigned intervention by trial participants

Which of the following sources were obtained to help inform the risk-of-bias assessment? (tick as many as apply)

- Journal article(s) with results of the trial
- Trial protocol
- Statistical analysis plan (SAP)
- Non-commercial trial registry record (e.g. ClinicalTrials.gov record)
- Company-owned trial registry record (e.g. GSK Clinical Study Register record)
- “Grey literature” (e.g. unpublished thesis)
- Conference abstract(s) about the trial
- Regulatory document (e.g. Clinical Study Report, Drug Approval Package)
- Research ethics application
- Grant database summary (e.g. NIH RePORTER or Research Councils UK Gateway to Research)
- Personal communication with trialist
- Personal communication with the sponsor

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	Se describe el estudio como aleatorizado, pero no se informa sobre el método utilizado para generar la secuencia.	NI
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	No se informa si la secuencia de aleatorización se mantuvo oculta.	NI
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	En línea base, hay diferencias significativas entre los grupos en la variable "duración de la enfermedad" ($p < 0.045$).	PY
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo	High

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)

Signalling questions	Comments	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	No se especifica si los participantes estuvieron cegados; no obstante, dada la condición de control (estimulación simulada), podemos asumir que no conocían a qué grupo se les había asignado.	PN
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Los terapeutas no conocían a qué grupo había sido asignado cada participante. <i>“Therapists and other research personnel were not informed as to which group an individual belonged, and participants and therapists were instructed not to discuss any details of the stimulus sensation with each other.”</i>	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 trial context?	No aplica.	NA
2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	No aplica.	NA
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	No aplica.	NA
2.6. Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	No se reportan pérdidas. Los análisis se llevan a cabo con todos los participantes.	Y
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?	No aplica.	NA
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo.	Low

Domain 3: Missing outcome data

Signalling questions	Comments	Response options
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	No se reportan pérdidas, los datos estuvieron disponibles para todos los participantes.	<u>Y</u>
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	No aplica.	NA
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	No aplica.	NA
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	No aplica.	NA
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo.	Low

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

Signalling questions	Comments	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	El método para medir los resultados es apropiado.	<u>N</u>
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	El método para medir los resultados parece haber sido comparable en los dos grupos.	<u>PN</u>
4.3 If <u>N/PN/NI</u> to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	La medida es reportada por el clínico. Los terapeutas no conocían a qué grupo había sido asignado cada participante. <i>"Therapists and other research personnel were not informed as to which group an individual belonged, and participants and therapists were instructed not to discuss any details of the stimulus sensation with each other."</i>	<u>N</u>
4.4 If <u>Y/PY/NI</u> to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	No aplica.	NA
4.5 If <u>Y/PY/NI</u> to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	No aplica.	NA
Risk-of-bias judgement	Bajo riesgo de sesgo	Low

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Comments	Response options
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?	El protocolo del estudio no está disponible, por lo que no puede comprobarse que el resultado analizado sea acorde a un plan de análisis pre-establecido.	NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	Es posible evaluar el efecto de la intervención sobre la medida de resultado por medio de más de un instrumento, y el protocolo del estudio no está disponible.	NI
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	El posible evaluar el efecto de la intervención sobre la medida de resultado por medio de más de un análisis estadístico, y el protocolo del estudio no está disponible.	NI
Risk-of-bias judgement	Riesgo de sesgo incierto.	Some concerns
Overall risk of bias		
Risk-of-bias judgement	Alto riesgo de sesgo	High

Anexo 6. Listado de comprobación de aspectos éticos

Listado de comprobación de aspectos éticos		
Dimensión	Pregunta	Sí/No/NA
Dimensiones del análisis ético y preguntas específicas		
Aspectos éticos generales	1. ¿Puede la tecnología o su implementación/exclusión afectar a convicciones morales, culturales o religiosas o creencias de grupos de personas o modificar acuerdos sociales existentes?	No
	2. ¿Puede la tecnología o su implementación/exclusión afectar a valores, estructuras, tener implicaciones sociales o cambiar nuestra percepción sobre determinadas personas (ej. determinadas patologías)?	No
	3. ¿Puede la tecnología o su implementación generar cambios conceptuales sobre la enfermedad?	No
	4. ¿Pueden existir consecuencias ocultas o no intencionadas del uso de la tecnología y sus aplicaciones por los diferentes grupos de interés?	No
	5. ¿Hay grupos de interés afectados por la tecnología o su implementación/exclusión (pacientes, cuidadores, profesionales, empresas, diseñadores, gestores...)?	Sí
Autonomía	6. ¿La implementación, uso o exclusión de la tecnología pone en entredicho la autonomía del paciente?	No
	7. ¿Va a ser utilizada la tecnología por gente o pacientes especialmente vulnerables?	No
	8. ¿Puede la implementación o exclusión de la tecnología conllevar un especial reto o riesgo del cual la persona o paciente deba estar suficientemente informado?	No
	9. ¿Se han diseñado mecanismos adecuados para discutir/informar al paciente/persona cuando hay retos especiales en la implementación/exclusión de la tecnología?	NA
	10. ¿Se ha analizado si la tecnología o su implementación/exclusión puede modificar la relación entre profesional sanitario y paciente?	No
	11. ¿Puede la implementación o exclusión de la tecnología modificar o suponer un reto a los valores profesionales la ética o los roles tradicionales?	No
Dignidad humana	12. ¿Afecta a la dignidad humana la implementación, uso o exclusión de la tecnología?	No

Listado de comprobación de aspectos éticos		
Dimensión	Pregunta	Sí/No/NA
Integridad humana	13. ¿Afecta a la integridad humana la implementación, uso o exclusión de la tecnología?	No
Beneficencia / No maleficencia	14. ¿Deben discutirse los beneficios y los riesgos para los pacientes y cuál es el balance entre los mismos cuando se implementa, se utiliza o se excluye la tecnología?	Sí
	15. ¿Puede la tecnología afectar a otros grupos de interés cuando se implementa, usa o excluye?	Sí
	16. ¿Deben discutirse los beneficios y los riesgos para otros grupos de interés cuando se implementa, utiliza o excluye la tecnología?	Sí
Justicia y equidad	17. ¿Existen consecuencias de la implementación o no de la tecnología en la justicia del sistema de salud?	Sí
	18. ¿Existen otras tecnologías con similar relevancia ética?	Sí
Derechos	19. ¿Afecta a los derechos humanos básicos de manera directa la implementación uso o exclusión de la tecnología?	No
Legislación	20. ¿La legislación y/o la regulación de la tecnología son justas y adecuadas?	Sí
	21. ¿Están suficientemente cubiertos los aspectos legales de la implementación, uso o exclusión de la tecnología suficientemente cubiertos?	No

