

Estimulación Transcraneal de Corriente Directa de alta definición (HD- tDCS) en Fibromialgia

High Definition Direct Current Transcranial
Stimulation (HD-tDCS) in Fibromyalgia

Detección Temprana de Tecnologías
Nuevas y Emergentes en la RedETS

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Estimulación Transcraneal de Corriente Directa de alta definición (HD- tDCS) en Fibromialgia

High Definition Direct Current Transcranial
Stimulation (HD-tDCS) in Fibromyalgia

Detección Temprana de Tecnologías
Nuevas y Emergentes en la RedETS

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Estimulación Transcraneal de Corriente Directa de alta definición (HD-tDCS) en Fibromialgia. Lilisbeth Perestelo Pérez, Amado Rivero-Santana, Yolanda Álvarez-Pérez, Ana Toledo-Chávarri, Alezandra Torres-Castaño, Estefanía Herrera-Ramos, Nerea González-Hernández, Pedro Serrano-Aguilar – Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la Salud. – 51 p.; 24 cm.

NIPO: 731-18-009-5

1. Fibromialgia 2. Estimulación Transcraneal de Corriente Directa de alta definición
3. HD-tDCS. I. Canarias. Servicio Canario de la Salud II. España. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Dirección: Lilisbeth Perestelo Pérez

Autoría: Lilisbeth Perestelo-Perez, Amado Rivero-Santana, Yolanda Álvarez-Pérez, Ana Toledo-Chávarri, Alezandra Torres-Castaño, Estefanía Herrera-Ramos, Nerea González-Hernández, Pedro Serrano-Aguilar

Documentalista: Estefanía Herrera Ramos

Este documento ha sido realizado por el Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS

Para citar este informe: Perestelo-Pérez L, Rivero-Santana A, Álvarez-Pérez Y, Toledo-Chávarri A, Torres-Castaño A, Herrera-Ramos E, González-Hernández N, Serrano-Aguilar P. Estimulación Transcraneal de Corriente Directa de alta definición (HD-tDCS) en Fibromialgia. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud, SESCO 2017. 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 este informe 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 este informe. Las manifestaciones y conclusiones de este informe son las del Servicio de Evaluación y no las de sus revisores externos.

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

Fecha de edición: diciembre 2017

Edita: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio Canario de la Salud

NIPO: Anticipo de edición

Contacto: lilisbeth.peresteloperez@sescs.es

Estimulación Transcraneal de Corriente Directa de alta definición (HD- tDCS) en Fibromialgia

High Definition Direct Current Transcranial
Stimulation (HD-tDCS) in Fibromyalgia

Detección Temprana de Tecnologías
Nuevas y Emergentes en la RedETS

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Índice

Siglas y acrónimos	9
I. Introducción	11
I.1. Datos generales	11
I.1.1. Nombre de la tecnología	11
I.1.2. Descripción y características técnicas de la tecnología	11
I.1.3. Estado de desarrollo de la tecnología	12
I.1.4. Tipo de tecnología, relación con tecnologías previas, tecnología alternativa y/o en uso actual	12
I.1.5. Población diana	13
I.1.6. Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones	13
I.2. Características clínicas	13
I.2.1. Ámbito de aplicación de la tecnología	14
I.2.2. Requerimiento para usar la tecnología	14
II. Objetivos	15
III. Metodología	17
III.1. Seguridad y efectividad	17
III.1.1. Criterios de selección de los estudios	17
III.1.2. Fuentes de información, estrategia de búsqueda y proceso de selección	17
III.1.3. Evaluación crítica del riesgo de sesgo	18
III.1.4. Extracción y síntesis de datos	18
III.2. Coste y precio unitario	19
III.3. Análisis de los aspectos éticos, sociales, legales, organizacionales y relacionados con los pacientes	19

IV. Resultados	21
IV.1. Seguridad y efectividad	21
IV.1.1 Características de los estudios incluidos	23
IV.1.2 Calidad metodológica de los estudios incluidos	27
IV.1.3 Descripción y análisis de los resultados	30
IV.2. Coste y precio unitario	31
IV.3. Análisis de los aspectos éticos, sociales, legales, organizacionales y relacionados con los pacientes	32
IV.3.1 Aspectos legales	32
IV.3.2 Aspectos éticos	32
IV.3.3 Aspectos organizativos	33
V. Estudios en marcha	35
VI. Discusión	37
Puntos clave	39
Key points	40
Referencias	41
Anexos	45
Anexo 1. Estrategias de búsqueda	45
Anexo 2. Escalas para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos	47
Anexo 3. Lista de verificación de posibles aspectos éticos, de pacientes, organizativos, sociales y legales	51

Índice de tablas

Tabla 1. Criterios de selección de los estudios	17
Tabla 2. Bases de datos electrónicas consultadas	18
Tabla 3. Resultados en las bases de datos consultadas.....	21
Tabla 4. Características de los estudios incluidos.....	26
Tabla 5. Riesgo de sesgo de los ECAs incluidos. Criterios Cochrane ...	27
Tabla 6. Riesgo de sesgo de los estudios no controlados (resumen). Escala de Osteba para series de casos.....	28

Índice de figuras

Figura 1. Proceso de selección de los estudios	22
--	----

Siglas y acrónimos

BNA	Análisis de redes cerebrales (del inglés, <i>Brain Network Analysis</i>)
ECA	Ensayo Controlado Aleatorizado
EEG	Electroencefalografía
EVA	Escala Visual Analógica
EVN	Escala Visual Numérica
FIQ	Cuestionario de impacto de fibromialgia (del inglés, <i>Fibromyalgia Impact Questionnaire</i>)
HD-tDCS	Estimulación Transcraneal de Corriente Directa de alta definición (del inglés, <i>High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation</i>)
mA	Miliamperio
M1	Corteza motora primaria
SWM	Test de monofilamentos de Semmes-Weinstein (del inglés, <i>Semmes-Weinstein Monofilament testing</i>)
tDCS	Estimulación Transcraneal de Corriente Directa (del inglés, <i>transcranial Direct Current Stimulation</i>)
UDP	Umbral de dolor por presión
VAS	Escala analógica visual (del inglés, <i>Visual Analog Scale</i>)

I. Introducción

I.1. Datos generales

I.1.1. Nombre de la tecnología

Estimulación Transcraneal de Corriente Directa de alta definición (HD-tDCS).

I.1.2. Descripción y características técnicas de la tecnología

La Estimulación Transcraneal de Corriente Directa de alta definición (HD-tDCS) es una tecnología de neuromodulación desarrollada por Soterix Medical, Inc. que ofrece la posibilidad de un tratamiento seguro y efectivo de trastornos neuropsiquiátricos [1].

La estimulación HD-tDCS consiste en la aplicación no invasiva de corriente débil (corriente directa de 1-2 mA) en la corteza motora primaria (área M1). Los equipamientos de aplicación se componen de un dispositivo alimentado por una batería que se conecta a un casco con electrodos para estimular regiones específicas del cerebro [2]. La estimulación HD-tDCS se aplica a través de estos electrodos de alta definición (HD), más pequeños que los electrodos de esponja usados en la estimulación transcraneal de corriente directa (tDCS) convencional [1]. El régimen de tratamiento habitual consiste en sesiones diarias de 20 minutos de duración durante 3 semanas, dando lugar, habitualmente, a 15 sesiones en total.

El dispositivo de estimulación HD-tDCS se compone también de un adaptador 4x1, que convierte cualquier estimulador tDCS de 2 canales en un dispositivo HD-tDCS. Este adaptador no es un estimulador independiente, ya que durante la estimulación no genera ninguna corriente; más bien divide y dirige la corriente generada por un dispositivo tDCS convirtiéndolo en HD-tDCS, por lo que se puede utilizar en cualquier dispositivo existente de 2 canales que ya esté en uso. Normalmente, los estimuladores tDCS poseen 5 cables de estimulación (4 conectados a uno de los canales de salida del estimulador tDCS y el quinto conectado al otro canal de salida). Estos cables son conectados a electrodos HD [1].

El dispositivo HD-tDCS desarrollado por Soterix Medical, Inc. también cuenta con unas perillas de control para establecer la duración e

intensidad de la estimulación y con unas pantallas de estado retroiluminadas, así como con un software de navegación que proporciona visualización de flujo de alta resolución y cuenta con diferentes funciones [1]:

- SMARTscan: Proporciona una indicación visual continua de la calidad del electrodo antes y durante la estimulación.
- TRUE CURRENT: Indica claramente la corriente real suministrada en este momento.
- AUTO SHAM: Se trata de una función de simulación de estimulación automática.
- HD MONITOR: Proporciona un monitoreo continuo de las condiciones durante HD-tDCS.
- SMI 4x1: Montaje para la neuromodulación cerebral unidireccional dirigida.
- TICKLE: Se puede usar para suministrar una corriente muy débil antes de tDCS para ayudar a acondicionar la piel.
- RELAX: Permite al médico disminuir transitoriamente la corriente del valor preestablecido para acomodar a los sujetos que pueden estar ansiosos cuando se inicia la estimulación o durante el curso de la estimulación. El deslizador Relax se puede ajustar de intensidad completa a intensidad reducida en función de la percepción del sujeto sin interrumpir o abortar la estimulación.

I.1.3. Estado de desarrollo de la tecnología

Esta tecnología fue desarrollada en 2009 por un equipo de ingenieros biomédicos de la Universidad de Nueva York con la introducción del montaje 4x1 HD-tDCS [3].

I.1.4. Tipo de tecnología, relación con tecnologías previas, tecnología alternativa y/o en uso actual

La tDCS ha demostrado ser un método eficaz para la modulación no invasiva de la actividad cerebral. Los efectos neuromoduladores de tDCS, combinados con su bajo coste, aplicación simple y tolerabilidad, han llevado a su uso extensivo en la última década en una amplia variedad de entornos. Por su parte, la estimulación 4x1 HD-tDCS permite la estimulación cerebral unifocal, lo que significa que la polaridad del electrodo central 1x determinará la dirección de la neuromodulación debajo del anillo [4].

Esto contrasta con la estimulación tDCS convencional, que necesita un ánodo y un cátodo y siempre produce modulación bidireccional. De

esta manera, la estimulación HD-tDCS proporciona la capacidad de seleccionar una región cerebral cortical para el objetivo y además modular la excitabilidad de esa región cerebral con una polaridad diseñada sin tener que considerar el flujo de contra-electrodo de retorno [4].

La tecnología 4x1 HD-tDCS ha producido consistentemente efectos de tamaño comparable o superior a los protocolos de neuromodulación alternativos [4,5]. En comparación con estimulaciones tDCS convencionales, se ha demostrado que 4x1 HD-tDCS produce cambios en la excitabilidad cerebral que excede significativamente tanto la magnitud como la duración de la tDCS convencional [6].

Por otra parte, en ensayos clínicos multicéntricos la HD-tDCS ha demostrado ser segura y bien tolerada por los pacientes [5–7].

I.1.5. Población diana

Esta tecnología está orientada a la modulación de excitabilidad y actividad cortical. En el caso de fibromialgia, la tecnología ha demostrado ser efectiva en pacientes adultos que han tenido dolor resistente al tratamiento durante más de tres meses [2], mostrando una reducción significativa en el dolor percibido [7].

I.1.6. Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones

La estimulación HD-tDCS es una tecnología exclusiva de neuromodulación que cuenta con el marcado CE en la Unión Europea en conformidad con la EU MDD 93/42/EEC [1]. Soterix Medical Inc. cuenta con los derechos de propiedad intelectual y licencias de uso para este sistema. Actualmente no se cuenta con distribuidores en España pero sí sede en otros países europeos (Bélgica, Francia, Italia,...).

I.2. Características clínicas

La fibromialgia se encuentra dentro de la categoría de *Otros trastornos de los tejidos blandos* (código M79.7 de la CIE-10) [8]. Se trata de una enfermedad que aparece mayoritariamente entre los 20 y los 50 años, afectando al 2 - 4% de la población. En torno al 80% de las personas con fibromialgia que la padecen son mujeres [9].

La fibromialgia ha sido reconocida como un trastorno de dolor central con evidencia de alteraciones neuroanatómicas y neurofisiológicas [10]. Se trata de un síndrome de dolor crónico

caracterizado por sensibilidad neuropática en los cuatro cuadrantes del cuerpo en asociación con alteraciones del sueño, dolores de cabeza, disfunción del estado de ánimo, depresión, ansiedad, rigidez musculoesquelética, fatiga crónica y una alta probabilidad de tener sensibilidad en las articulaciones, los músculos, los tendones y otros tejidos blandos [8,9]. Además, las personas con fibromialgia perciben el dolor de forma diferente a las personas sanas [11].

Los enfoques terapéuticos de esta enfermedad están dirigidos al sistema nervioso central [10]. Estudios previos con técnicas de estimulación cerebral no invasiva, como la tDCS y la estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS), han demostrado que estos métodos están asociados con un alivio significativo del dolor asociado a la fibromialgia y la disfunción del sueño [12].

1.2.1. Ámbito de aplicación de la tecnología

El ámbito de aplicación de esta técnica en personas con fibromialgia es ambulatoria. Normalmente para su aplicación el paciente suele estar sentado en una silla cercana a una mesa donde se coloca el dispositivo.

1.2.2. Requerimiento para usar la tecnología

Cualquier profesional médico y de enfermería con formación y entrenamiento en la aplicación y manejo de técnica puede proporcionar el tratamiento. El personal sanitario debe reunir el adecuado conocimiento sobre el software y hardware de la tecnología que permitan la colocación adecuada de los electrodos HD en el cuero cabelludo del paciente. La precisión del montaje resulta crítica para proporcionar al paciente flexibilidad y precisión [1]. Soterix Medical Inc. ofrece un Programa de Tratamiento para personal sanitario interesado en formarse en el manejo de la técnica que incluye educación especializada, la formación presencial del personal, pautas de tratamiento y apoyo continuo.

II. Objetivos

Evaluar la efectividad, seguridad y costes de la estimulación HD-tDCS, como tecnología emergente, en el tratamiento de la fibromialgia en pacientes adultos.

III. Metodología

III.1. Seguridad y efectividad

III.1.1. Criterios de selección de los estudios

Los estudios fueron seleccionados siguiendo los criterios de selección que se describen en la Tabla 1:

Tabla 1. Criterios de selección de los estudios		
Criterio	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Diseño de estudio	Ensayos controlados (aleatorizados o no) y no controlados (antes-después)	Cartas al editor Estudios en animales Estudios in vitro
Características de la población	Pacientes adultos con fibromialgia	Otra población
Intervención	HD-tDCS	No aplicación de HD-tDCS
Comparador	Otras técnicas de neuroestimulación diferentes a la HD-tDCS	
Medidas de resultado	Disminución del dolor percibido	Estudios en los que no se describan los resultados de efectividad de la intervención
Idioma	Español e Inglés	Otros

III.1.2. Fuentes de información, estrategia de búsqueda y proceso de selección

En la Tabla 2 se describen las bases de datos electrónicas que fueron consultadas hasta julio de 2017 y en el Anexo 1 se hacen explícitas las estrategias de búsqueda llevadas a cabo.

Tabla 2. Bases de datos electrónicas consultadas	
Bases de datos	Periodo de búsqueda
Pubmed (NLM)	1946 - julio 2017
PMC (NLM)	1946 - julio 2017
Medline (Ovid)	1946 - julio 2017
EMBASE (Elsevier)	1974 - julio 2017
CINAHL (EBSCOhost)	1982 - julio 2017
COCHRANE (Wiley Online Library)	1995 - julio 2017
SCOPUS (Elsevier)	2004 - julio 2017
ICTRP (WHO)	- julio 2017

El proceso de selección de los estudios se realizó por dos revisores de forma independiente y en caso de duda y/o desacuerdos 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.

Una vez seleccionados los artículos, se extrajeron posibles referencias de interés. El análisis bibliográfico se complementó con la consulta manual de referencias extraídas de los estudios incluidos, siempre que éstas cumplieren los criterios de selección establecidos.

Finalmente, se consultó con expertos para identificar otras posibles publicaciones de interés. Las referencias bibliográficas fueron gestionadas a través del programa Reference Manager 10.

III.1.3. Evaluación crítica del riesgo de sesgo

El riesgo de sesgo de los estudios obtenidos en la búsqueda de la literatura científica fueron valorados críticamente por dos revisores de forma independiente, y las discrepancias fueron resueltas por consenso.

Los instrumentos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo fueron los criterios de la Colaboración Cochrane para los ensayos controlados [13] y la escala de calidad metodológica de Osteba para los estudios no controlados [14] (Anexo 2).

III.1.4. Extracción y síntesis de datos

Una vez identificados los estudios a incluir en la revisión, se realizó la extracción de los datos en una hoja en formato Excel. Los datos que se extrajeron estaban relacionados con la identificación del artículo, su diseño, metodología, población de estudio y resultados.

III.2. Coste y precio unitario

Con el fin de obtener información sobre los costes de la tecnología, la infraestructura y entrenamiento requerido para su uso, así como el plan de diseminación e introducción esperada en el mercado, se contactó con la empresa Soterix Medical Inc., que es la empresa que cuenta con los derechos de propiedad intelectual y licencias de uso para este sistema.

III.3. Análisis de los aspectos éticos, sociales, legales, organizacionales y relacionados con los pacientes

Para la evaluación de los aspectos éticos, sociales, legales, organizacionales y relacionados con los pacientes relativos a la tecnología, se ha adaptado el marco evaluativo de EUnetHTA así como los criterios establecidos por la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud [Hausman y Blasco 2010; EUnetHTA 2016]. La identificación de los aspectos éticos, sociales, legales, organizacionales y relacionados con los pacientes procede de los artículos de la búsqueda sistemática general que trataban estas cuestiones. Dos revisores identificaron 8 artículos que incluían uno o varios de estos aspectos y quedaron incluidos para ser extraídos en esta sección. Posteriormente, un revisor realizó una revisión narrativa del contenido de dichos artículos. En el Anexo 3 se muestran las respuestas a las preguntas del listado de verificación para los posibles aspectos éticos, organizativos, sociales y legales que deban tenerse en cuenta para el caso que nos ocupa.

IV. Resultados

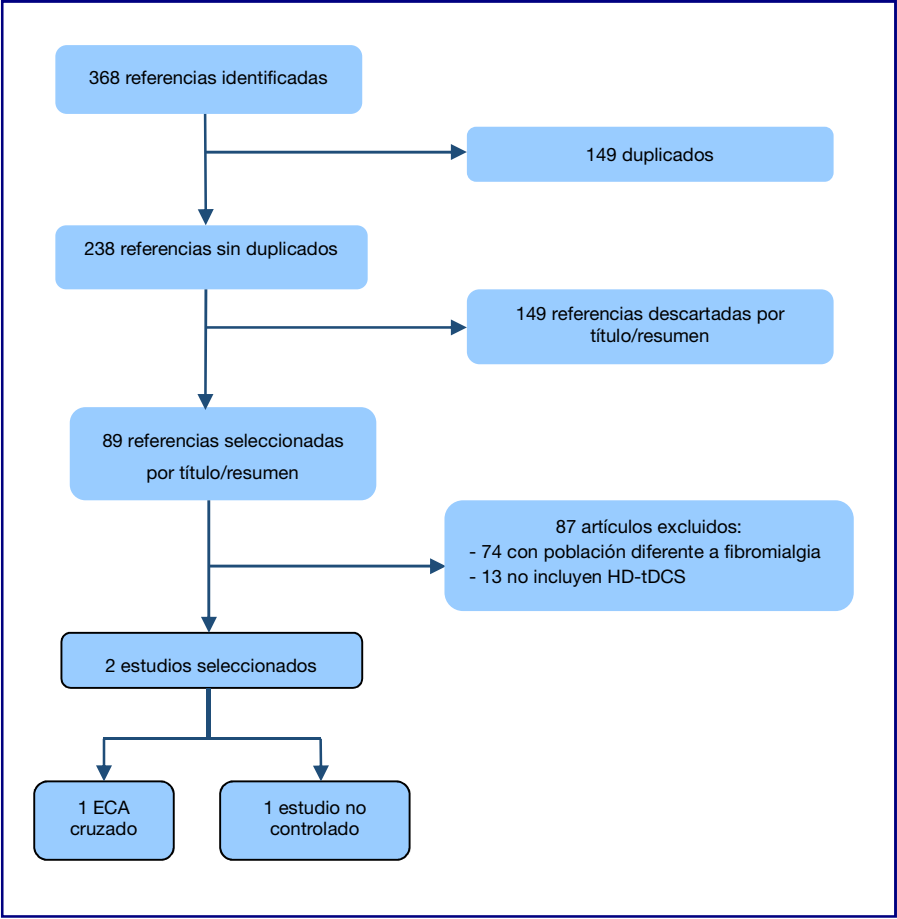
IV.1. Seguridad y efectividad

La búsqueda electrónica produjo 387 referencias, de las que quedaron 238 una vez eliminados los duplicados (Figura 1). En la Tabla 3 se describen los resultados obtenidos en cada una de las bases de datos electrónicas consultadas.

Tabla 3. Resultados en las bases de datos consultadas	
Base de datos	Nº de resultados obtenidos
Pubmed	60
PMC	133
Medline	59
EMBASE	90
CINAHL	7
COCHRANE	17
SCOPUS	2
ICTRP	19
Total de referencias con duplicados	387
Total de referencias sin duplicados	238

Tras la lectura de título y resumen se seleccionaron 89 referencias para su lectura a texto completo, tras la cual fueron finalmente incluidos 2 estudios, un ensayo controlado aleatorizado (ECA) cruzado [7] y un estudio no controlado [2].

Figura 1. Proceso de selección de los estudios



IV.1.1 Características de los estudios incluidos

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

Diseño

Villamar et al., (2013) [7] realizaron un ECA cruzado, con estimulación simulada en la condición de control, y pacientes y evaluadores cegados. Castillo-Saavedra et al., (2016) [2] realizaron un estudio antes-después sin grupo control.

Pacientes

Ambos estudios incluyeron pacientes adultos diagnosticados de fibromialgia, con dolor resistente al tratamiento farmacológico. Villamar et al., (2013) [7] requirieron que el diagnóstico se produjese como mínimo 6 meses antes de comenzar el estudio, y que el dolor fuese de al menos 3 puntos en una escala visual numérica (EVN) de 0-10. Fueron aleatorizados 18 pacientes, analizados por intención de tratar.

Castillo-Saavedra et al., (2016) [2] especificaron un dolor de al menos 4 puntos en una escala visual (EVA) de color (0-10) durante 3 meses. Se reclutaron 20 participantes, de los cuales 14 recibieron al menos una sesión de HD-tDCS y fueron incluidos en los análisis.

Procedimiento

Ambos estudios aplicaron un montaje 4x1 en anillo, con el electrodo central situado en la zona C3 (sistema internacional 10/20 en electroencefalografía (EEG), aproximadamente M1 izquierda) y 4 situados radialmente aproximadamente a 7.5 cm [7] y 5 cm [2] del electrodo central. La corriente aplicada fue de 2 mA, administrada durante 20 minutos. Villamar et al., (2013) [7] aplicaron a cada individuo una sesión de estimulación anódica, otra catódica y otra de simulación, de forma contrabalanceada, separadas por un mínimo de una semana. En la condición de control se aplicó la corriente durante 30 segundos, tiempo insuficiente para producir excitabilidad cortical.

Castillo-Saavedra et al., (2016) [2] sólo aplicaron estimulación anódica. Se planearon 10 sesiones durante 2 semanas, y aquellos participantes que no respondieron continuaron con este esquema de tratamiento durante un máximo de 4 semanas más (las dos últimas con 3 sesiones en lugar de 5).

Medidas de resultado

La medida de resultado principal en los dos estudios fue el dolor, evaluada con una escala visual de 0-10 puntos en las sesiones de evaluación, además de ser registrado diariamente. Villamar et al., (2013) [7] reporta los resultados a nivel continuo mientras que Castillo-Saavedra et al., [7] ofrecen el número de pacientes que respondieron (50% de reducción de los valores en línea base; esta se calculó como el promedio del EVA diario de dolor durante la semana anterior a comenzar el tratamiento).

Ambos estudios evaluaron también la calidad de vida relacionada con la salud (escala de Burckhardt [15] en Villamar et al., (2013) [7] y el cuestionario *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (FIQ) [16], en Castillo-Saavedra et al., (2016) [2]), y el nivel de depresión (*Beck Depression Inventory*, (BDI-II) [17], en el caso de Castillo-Saavedra et al., (2016) [2] sólo en línea base). Villamar et al., (2013) [7] también incluyó una escala visual de ansiedad (0-10).

En cuanto a medidas sensoriales, ambos estudios evaluaron la sensibilidad mecánica y el umbral de dolor mediante el test de monofilamentos de Semmes-Weinstein (SWM), así como el umbral de dolor por presión (UDP). Villamar et al., [7] aplicaron una prueba de control inhibitorio nocivo difuso, consistente en evaluar el UDP tras sumergir la mano en agua fría hasta alcanzar un grado de dolor de al menos 4 sobre 10. Castillo-Saavedra et al., [2] evaluaron mediante electroencefalograma los potenciales evocados mientras se realizaba una prueba de aplicación de calor. El patrón de activación de cada paciente se comparó mediante *Brain Network Analysis* (BNA) con un patrón de referencia obtenido de una muestra de 70 individuos sanos sometidos a la misma prueba, generando para cada paciente una puntuación de similitud (BNA score).

Villamar et al., (2013) [7] evaluaron las variables de resultados antes y después de cada una de las tres sesiones de HD-tDCS, excepto calidad de vida y BDI-II, que solo fueron evaluadas antes. Tras la aplicación de la estimulación, el dolor a través de la escala visual numérica (EVN) se evaluó inmediatamente y a la media hora.

En el caso de Castillo-Saavedra et al., (2016) [2], el dolor, a través de la escala visual analógica (EVA) fue evaluado antes y después de cada sesión de estimulación, pero la medida promedio que se comparó con línea base fue la obtenida en las sesiones de evaluación, en última sesión semanal, donde también se evaluaron la calidad de vida y la evaluación sensorial. Dos y 8 semanas después de haber respondido al tratamiento (o tras finalizar este en el caso de los que no respondieron) se recogieron de nuevo los resultados de dolor, calidad de vida y evaluación sensorial. Los potenciales evocados por contacto con calor se midieron en la

primera y última sesión de las dos primeras semanas de tratamiento, y en el seguimiento a las 8 semanas.

Tabla 4. Características de los estudios incluidos

Primer autor, año (país)	Diseño	Muestra	Área de estimulación	Parámetros de estimulación y sesiones	Momentos de medida	Outcomes
Castillo-Saavedra (2016) [2]	Estudio no controlado	N = 14 (12 mujeres), edad media: 48 años	Ánodo sobre M1 izquierda. Cátodos a 5 cm radialmente	2 mA durante 20 minutos. 5 sesiones semanales durante un máximo de 6 semanas	Última sesión semanal. Seguimiento a las 2 y 8 semanas tras el fin del tratamiento	Dolor (EVA) Calidad de vida (FIQ) Evaluación sensorial
Villamar (2013) [7]	ECA cruzado	N = 18 (15 mujeres), edad media: 50 años	1) Ánodo sobre M1 izquierda. Cátodos a 7.5 cm radialmente 2) Montaje inverso al anterior 3) estimulación simulada	2 mA durante 20 minutos. 1 sesión para cada condición experimental, separadas por un mínimo de una semana	Antes y después (inmediatamente y a la media hora) de la estimulación	Dolor (EVN) Calidad de vida (escala de Burckhardt) Evaluación sensorial

ECA: ensayo controlado aleatorizado; EVA/EVN: escala visual analógica/numérica; FIQ: Fibromyalgia Impact Questionnaire; M1: corteza motora primaria; mA: miliamperio;

IV.1.2 Calidad metodológica de los estudios incluidos

La valoración del riesgo de sesgo del ensayo de Villamar et al., (2013) [7] se muestra en la Tabla 5. Se trata de un ensayo de buena calidad en lo que se refiere a aleatorización, ocultamiento de la asignación y cegamiento, si bien se ha valorado un riesgo incierto de sesgo en el hecho de que los pacientes tomaban distintos tipos y dosis de medicación psicoactiva, y el pequeño tamaño muestral no permite hacer análisis de subgrupos. El carácter cruzado del ensayo supone una cierta protección contra este sesgo, pero añade la posibilidad de otro sesgo inherente a este tipo de estudios, la contaminación entre brazos (si bien se aplicó un intervalo de “lavado” mínimo de una semana entre sesiones). Por otra parte, se ha valorado que existe conflicto de interés, ya que dos autores son co-inventores del dispositivo y otros dos tienen acciones en la empresa que lo comercializa. Por último, no se informa de la financiación del estudio y la posible influencia de los financiadores.

Tabla 5. Riesgo de sesgo de los ECAs incluidos. Criterios Cochrane										
Primer autor, año	Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	Cegamiento (sesgo de realización y detección) (resultados notificados por el paciente)	Cegamiento (sesgo de realización y detección) (resultados objetivos)	Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste) (resultados a corto plazo) [≤ 3 meses]	Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste) (resultados a largo plazo) [> 3 meses]	Notificación selectiva (sesgo de notificación)	Otros sesgos	Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores	Libre de conflictos de interés
Villamar (2013) [7]	+	+	+	+	+	n.a.	+	?	?	-
+ = bajo riesgo; ? = riesgo incierto; - = alto riesgo; n.a.: no aplicable (seguimiento menor a 3 meses)										

Por su parte, el estudio de Castillo-Saavedra et al., (2016) [2] ha sido valorado con la escala de calidad metodológica de Osteba para series de casos [14] (Tabla 6). Se ha considerado un estudio de calidad media, debido principalmente a la alta tasa de pérdidas: 6 de 20 no empezaron el tratamiento tras ser evaluados en línea base, y otros 6 abandonaron después de comenzar (estos 6 últimos pacientes fueron incluidos en los resultados considerando conservadoramente que no habían mostrado

respuesta clínica). Además, dado que el equipo de investigación es el mismo que en el estudio de Villamar et al., (2013) [7], se repite el conflicto de interés mencionado en el párrafo anterior.

Tabla 6. Riesgo de sesgo de los estudios no controlados (resumen). Escala de Osteba para series de casos	
PREGUNTA INVESTIGACIÓN	
¿Se define adecuadamente la población objeto de estudio?	S
¿Se indica la enfermedad / intervención objeto de estudio?	S
¿Se indican los efectos que se quieren estudiar?	S
RESUMEN: EL ESTUDIO SE BASA EN UNA PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN CLARAMENTE DEFINIDA	MB
MÉTODO	
Participantes	
¿Se describe el método de selección de los participantes?	S
¿Se especifican los criterios de inclusión?	S
¿Se especifican los criterios de exclusión?	S
¿El procedimiento de selección fue idéntico en todos los grupos?	N.A.
¿Se incluyeron en el estudio todos los casos seleccionados? Anotar el número de pacientes no incluidos: 6 (30%)	N
¿Se indican las causas por las que se no se incluyeron a estos pacientes?	S
¿Se indican las características de los pacientes no incluidos?	N
¿Se indica el número de participantes/grupo?	N.A.
¿Se hizo una estimación previa del tamaño de la muestra?	N
¿Están bien descritas las características de los participantes?	S
¿Se demuestra que los casos seleccionados son representativos de la población de interés?	S
RESUMEN: LOS PARTICIPANTES SELECCIONADOS SON ADECUADOS	B
Intervención	
¿Está bien descrita la intervención a estudio?	S
¿A todos los participantes se les midieron las mismas variables?	S
¿Con todos los participantes se utilizaron las mismas escalas de medida?	S
RESUMEN: ¿LA INTERVENCIÓN SE APLICA DE FORMA RIGUROSA?	MB

Seguimiento	
¿Se indica el periodo de seguimiento?	S
¿Se produjeron pérdidas? (anotar el número) 6 (43%)	S
¿Se indican las características de las pérdidas?	N
¿Las pérdidas fueron similares en todos los grupos?	N.A.
¿Se describe el sistema utilizado para recoger la información?	S
¿Hubo enmascaramiento en la recogida de datos?	N.A.
RESUMEN: ¿EL SEGUIMIENTO ES ADECUADO?	R
RESUMEN: LA METODOLOGÍA EMPLEADA GARANTIZA LA VALIDEZ INTERNA DEL ESTUDIO.	B
RESULTADOS	
¿Hay una descripción detallada de los resultados?	S
¿Se pueden verificar los resultados a partir de los datos individuales?	N
¿Se realiza un análisis estadístico adecuado?	S
RESUMEN: LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO ESTÁN CLARAMENTE DESCRITOS	B
CONCLUSIONES	
¿Las conclusiones dan respuesta a los objetivos del estudio?	S
RESUMEN: LAS CONCLUSIONES PRESENTADAS SE BASAN EN LOS RESULTADOS OBTENIDOS Y TIENEN EN CUENTA LAS POSIBLES LIMITACIONES DEL ESTUDIO.	MB
CONFLICTOS DE INTERÉS	
¿Se menciona la fuente de financiación?	S
¿Los autores declaran la existencia o ausencia de algún conflicto de interés?	S
RESUMEN: LOS CONFLICTOS DE INTERÉS NO CONDICIONAN LOS RESULTADOS NI LAS CONCLUSIONES DEL ESTUDIO. ¿SE CUMPLE ESTE CRITERIO?	R
VALIDEZ EXTERNA	
LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO SON GENERALIZABLES A LA POBLACIÓN Y AL CONTEXTO QUE INTERESA	B
CALIDAD GLOBAL	MEDIA
S: Si; N: No; N.A.: No aplicable MB: Muy bien; B: Bien; R: Regular	

IV.1.3 Descripción y análisis de los resultados

IV.1.3.1 Seguridad

No se observaron efectos adversos graves en ninguno de los dos estudios. En Villamar et al., (2013) [7] una gran mayoría de pacientes, incluidos los del grupo control, reportaron hormigueo o picor de leve a moderado durante la estimulación, que desapareció en pocos minutos. En Castillo-Saavedra et al., (2016) [7] se observó, de forma transitoria, sensación de hormigueo en un 73% de los participantes, dolor de cabeza leve (40%), así como dolor leve (40%) y enrojecimiento (27%) en la zona de estimulación. La tasa de estos efectos no aumentó con el número de sesiones.

IV.1.3.2 Efectividad

Dolor

Villamar et al., (2013) [7] encontraron que inmediatamente tras la aplicación de HD-tDCS, solo la estimulación catódica redujo significativamente el dolor en comparación con el grupo control ($p = 0.012$). Media hora después tanto la estimulación catódica ($p = 0.001$) como la anódica ($p = 0.031$) resultaron significativamente superiores, con tamaños del efecto de 0.30 y 0.36, respectivamente. No se observaron diferencias en las puntuaciones del diario de dolor.

En Castillo-Saavedra et al., (2016) [2], siete pacientes (50%) respondieron al tratamiento (50% de reducción de la puntuación en línea base), con una mediana en el tiempo de respuesta de 15 sesiones. La distribución acumulada de pacientes que respondieron en cada una de las 5 semanas fue significativamente mayor a la esperada por azar, estimada mediante el método Montecarlo ($p < 0.003$ en todos los casos). Mediante regresión multinivel de efectos mixtos, se obtuvo evidencia de un efecto terapéutico acumulativo en el tiempo ($p = 0.035$), mayor en los que respondieron ($p = 0.030$) pero no significativamente diferente en su evolución en el tiempo al observado en los que no respondieron ($p = 0.97$ para la interacción respuesta x tiempo).

Dos semanas después de mostrar la respuesta clínica, estos 7 pacientes aun mantenían una puntuación media en dolor significativamente mayor que en línea base ($p = 0.006$), no así a las 8 semanas de seguimiento ($p = 0.26$, $n = 6$).

La respuesta aguda al tratamiento (promedio de las diferencias antes-después en cada sesión) fue significativamente mayor en los que respondieron ($p = 0.02$), y la obtenida el primer día de tratamiento se relacionó significativamente con la ocurrencia de respuesta clínica ($p =$

0.04). Otro predictor significativo fue la puntuación BNA; los sujetos que respondieron mostraron un patrón de activación en línea base más parecido al de los individuos sanos ($p = 0.04$). Ninguna del resto de variables evaluadas en línea base se relacionó significativamente con la respuesta.

Calidad de vida, depresión y ansiedad

Villamar et al., (2013) [7] no encontró diferencias significativas en ninguna de estas variables. Castillo-Saavedra et al., (2016) [7] observaron una mejoría significativa antes-después ($p = 0.001$) en calidad de vida, pero que no se relacionó con la respuesta clínica en dolor ($p = 0.18$).

Medidas sensoriales

Villamar et al., (2013) [7] obtuvieron un incremento significativo en el umbral de detección mecánica en el test SWM para la mano izquierda ($p = 0.003$) y derecha ($p < 0.001$), pero solo con estimulación anódica. No hubo diferencias significativas en el resto de variables evaluadas. Castillo-Saavedra et al., (2016) [2] no observó cambios significativos antes-después ni diferencias entre pacientes que respondieron o no en SWM (umbral de detección mecánica y de dolor) ni en el umbral de dolor por presión.

IV.2. Coste y precio unitario

De acuerdo a Soterix Medical Inc., el dispositivo de estimulación HD-tDCS tiene un coste de 7.900 euros (9.500 dólares). Esta cantidad incluye el coste de las baterías de 9V, el gel de estimulación y los electrodos de estimulación.

No obstante, los componentes de este dispositivo tienen una vida media variable: las baterías pueden utilizarse para llevar a cabo 9 sesiones de estimulación y 5 electrodos pueden ser utilizados durante 15 sesiones, por lo que el coste de todos los suministros oscila en torno a los 5,10 euros (6 dólares) por sesión.

IV.3. Análisis de los aspectos éticos, sociales, legales, organizacionales y relacionados con los pacientes

IV.3.1 Aspectos legales

La interfaz de 4x1 HD-tDCS de la empresa Soterix Medical Inc. cuenta con marcado CE en declaración de conformidad con la EU MDD 93/42/EEC. Mientras que en Estados Unidos sólo se permite su uso en contextos de investigación [1].

No se han encontrado estudios que traten sobre la regulación de la HD-tDCS, pero sí sobre la regulación de la tecnología de base, la tDCS. Un estudio sobre la regulación de la tDCS en 11 países (Alemania, Australia, Brasil, Corea del Sur, EE.UU., Francia, India, Irán, Italia, Portugal y Taiwan) muestra que en casi todos ellos se limita la utilización de esta tecnología a tres usos: investigación, como tratamiento fuera de indicación y uso compasivo. En los países de nuestro entorno, la situación es la siguiente:

En Francia, no se ha aprobado para tratar ninguna condición clínica pero puede ser usado como tratamiento fuera de indicación no financiado. Sólo puede utilizarse en contextos en los que se controlen los efectos adversos y debe ser operado por profesionales sanitarios o asistentes entrenados bajo supervisión médica. Los protocolos de aplicación deben ser aprobados por comités de ética. En Alemania, la tDCS puede usarse en contextos de investigación y uso compasivo siempre que hayan pasado un comité de ética a nivel local y federal. Asimismo, se permite el uso compasivo no financiado cumpliendo con garantías éticas y documentales. En Portugal se permiten ensayos clínicos con tDCS siempre que los apruebe la autoridad sanitaria nacional competente. En Italia se usa de forma extendida para rehabilitación de accidentes cardiovasculares en combinación con otros tratamientos. Puede hacerse uso clínico del tDCS en hospitales privados previa aprobación por un comité de ética [18].

IV.3.2 Aspectos éticos

En cuanto a las consideraciones éticas, es necesario tener en cuenta el grado de incertidumbre con respecto al balance riesgos y beneficios de

la tecnología. No se han encontrado estudios que traten el tema en HD-tDCS, por lo que se recogen los debates en torno a su tecnología predecesora, la tDCS en los aspectos en los que la tecnología es similar:

En general, no se han producido efectos adversos serios en más de 10.000 personas que han participado en las investigaciones sobre tDCS recogidas por la literatura entre 1998 y 2014 [19]. Sin embargo, no se conocen los cambios que puede producir en el cerebro y sobre si surgirán efectos no deseados a largo plazo [18–21].

IV.3.3 Aspectos organizativos

El bajo coste de los dispositivos necesarios para la tDCS puede permitir su uso autónomo fuera de los ámbitos sanitarios en versiones “Hazlo tú mismo” [18,21]. No obstante, un mal uso que no respete parámetros estandarizados puede producir los efectos contrarios a los deseados [21] y lesiones permanentes [18]. Para la tDCS, el posicionamiento y la polaridad de los electrodos es crucial y existe evidencia de que un desplazamiento incorrecto y no intencionado de la polaridad puede causar, al menos de forma transitoria, discapacidad de ciertas funciones cognitivas o cambios comportamientos no adaptativos [20].

En general, el uso de la HD-tDCS es sencillo y su implantación no necesita de cambios organizativos pero debe ser operado por técnicos expertos en los parámetros de uso de este aparato. Como ya se ha mencionado, los profesionales sanitarios implicados en su uso deben contar con formación sobre el software y el hardware a utilizar [1].

Los resultados en salud son muy sensibles a los parámetros de estimulación, lo que supone dificultades para maximizar la efectividad de la técnica [24]. Los parámetros pueden ser muy variados y muchos factores deben ser definidos teniendo en cuenta sobre qué se quiere incidir, así como las características fisiológicas individuales y anatómicas de los pacientes [22]. Para estudios futuros, Villamar et al., (2013) [4] y To et al., (2016) [19] describen sistemáticamente los parámetros usados en distintos estudios con HD-tDCS y orientan sobre las consideraciones de seguridad y efectividad que deben ser tenidas en cuenta para la estimulación [4]. Además, To et al. (2016) [19] recomienda no restringirse a la dicotomía anódica-catódica.

V. Estudios en marcha

En el momento de realizar este informe no se han identificado estudios en marcha sobre la aplicación de la HD-tDCS en pacientes con fibromialgia.

VI. Discusión

Las técnicas de estimulación cerebral no invasiva presentan un potencial interesante para el tratamiento de muchas enfermedades físicas y mentales, debido principalmente a su carácter poco invasivo y su buen nivel de seguridad. En el caso de la tDCS y su versión de alta definición se añaden su bajo coste y facilidad de aplicación, con la potencialidad de ser usado en casa por el propio paciente (lo que incrementaría su aceptabilidad al evitar los desplazamientos diarios al centro médico).

En el caso de la HD-tDCS en el tratamiento de la fibromialgia, la evidencia disponible actualmente es muy limitada para extraer conclusiones sobre sus efectos, debido a su carácter de estudios piloto y su pequeño tamaño muestral. En cuanto a la seguridad de la técnica, estudios previos con tDCS en pacientes con fibromialgia [25,26] u otras condiciones médicas [27,28] tampoco han mostrado efectos adversos de relevancia, y lo mismo se ha encontrado con los estudios que han usado la HD-tDCS. La evidencia disponible indica que a corto plazo se trata de una técnica segura si se aplica dentro de los parámetros recomendados.

En cuanto a la efectividad, el único ECA realizado aplica sólo dos sesiones activas (estimulación anódica y catódica) de forma cruzada con periodos de “lavado” de aproximadamente una semana, por lo que sus resultados se restringen a los momentos inmediatamente posteriores a la estimulación (se comenta que no hay diferencias en el auto-registro diario de dolor). Estos resultados son además, en términos de tamaño del efecto, de dudosa significación clínica. El otro estudio aplica un programa de hasta 26 sesiones; sus resultados son interesantes al apoyar el efecto acumulativo de las sucesivas sesiones y señalar posibles predictores del efecto terapéutico, pero no dispone de grupo control y 6 de 14 participantes abandonaron sin haber mostrado respuesta clínica, por lo que representa una evidencia de muy baja calidad sobre la efectividad de la técnica.

Actualmente no existen datos sobre los efectos a largo plazo de la HD-tDCS. Incluso en el caso de la técnica convencional (tDCS), los datos de seguimientos mayores a 4-6 meses son muy escasos. La acumulación de sesiones no parece incrementar el riesgo de efectos adversos [29]. En fibromialgia, se ha observado un mantenimiento de las mejorías obtenidas con la tDCS uno [30] y dos meses [10] tras el final del tratamiento, sin observarse efectos adversos graves.

No se prevén cambios organizacionales de relevancia en el caso de implantarse el uso de la HD-tDCS. Es necesario el entrenamiento en su aplicación por parte de los profesionales sanitarios, pero como se ha

dicho se trata de una técnica de fácil manejo, que incluso podría ser usada por los pacientes de forma independiente.

Puntos clave

- La evidencia científica disponible actualmente sobre la estimulación HD-tDCS en el tratamiento de la fibromialgia, es muy limitada para extraer conclusiones sobre sus efectos, debido a los pocos estudios realizados y su carácter de estudios pilotos.
- En cuanto a la efectividad, el único ensayo controlado aleatorizado realizado aplica sólo dos sesiones de estimulación activa y con periodos de “lavado” de aproximadamente una semana, por lo que sus resultados se restringen a los momentos inmediatamente posteriores a la estimulación; además, el efecto observado es de dudosa significación clínica. Otro estudio con una muestra pequeña sí encuentra un efecto terapéutico significativo y acumulativo tras las sucesivas sesiones, pero no incluye grupo control y muestra una alta tasa de pérdidas.
- Estudios previos que han aplicado HD-tDCS en pacientes con fibromialgia u otras condiciones médicas indican que a corto plazo se trata de una técnica segura si se aplica dentro de los parámetros recomendados.
- Actualmente no existe evidencia científica sobre los efectos a largo plazo de la HD-tDCS.
- No se prevén cambios organizacionales de relevancia en el caso de implantarse el uso de la HD-tDCS.

Key points

- The scientific evidence currently available on HD-tDCS stimulation in the treatment of fibromyalgia is very limited to draw conclusions about its effects, due to the few studies carried out and its character as pilot studies.
- In terms of effectiveness, the only randomized controlled trial conducted applies only two sessions of active stimulation and washout periods of approximately one week, so its results are restricted to the moments immediately after stimulation; in addition, the observed effect is of doubtful clinical significance. Another study with a small sample does find a significant and cumulative therapeutic effect after successive sessions, but does not include control group and shows a high rate of loss.
- Previous studies that have administered HD-tDCS in patients with fibromyalgia or other medical conditions indicate that in the short term it is a safe technique if applied within the recommended parameters.
- There is currently no scientific evidence available about the long-term effects of HD-tDCS.
- No significant organizational changes are expected in the event of implementation of the use of HD-tDCS.

Referencias

1. Soterix Medical - Neuromodulation and Brain Stimulation Technology – Soterix Medical [Internet]. [Accedido 22-11-2017]. Disponible en: <https://soterixmedical.com/>
2. Castillo-Saavedra L, Gebodh N, Bikson M, Diaz-Cruz C, Brandao R, Coutinho L, et al. Clinically Effective Treatment of Fibromyalgia Pain With High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation: Phase II Open-Label Dose Optimization. *J. Pain.* 2016 Jan;17(1):14–26.
3. Datta A, Bansal V, Diaz J, Patel J, Reato D, Bikson M. Gyri-precise head model of transcranial direct current stimulation: Improved spatial focality using a ring electrode versus conventional rectangular pad. *Brain Stimul.* 2009 Oct;2(4):201–7.e1.
4. Villamar MF, Volz MS, Bikson M, Datta A, DaSilva AF, Fregni F. Technique and Considerations in the Use of 4x1 Ring High-definition Transcranial Direct Current Stimulation (HD-tDCS). *J. Vis. Exp.* 2013 Jul 14;(77).
5. Borckardt JJ, Bikson M, Frohman H, Reeves ST, Datta A, Bansal V, et al. A Pilot Study of the Tolerability and Effects of High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation (HD-tDCS) on Pain Perception. *J. Pain.* 2012 Feb;13(2):112–20.
6. Kuo H-I, Bikson M, Datta A, Minhas P, Paulus W, Kuo M-F, et al. Comparing Cortical Plasticity Induced by Conventional and High-Definition 4 × 1 Ring tDCS: A Neurophysiological Study. *Brain Stimul.* 2013 Jul;6(4):644–8.
7. Villamar MF, Wivatvongvana P, Patumanond J, Bikson M, Truong DQ, Datta A, et al. Focal Modulation of the Primary Motor Cortex in Fibromyalgia Using 4x1-Ring High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation (HD-tDCS): Immediate and Delayed Analgesic Effects of Cathodal and Anodal Stimulation. *J. Pain.* 2013 Apr;14(4):371–83.

8. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Edición electrónica de la CIE-10-ES Diagnósticos (eCIE10ES) [Internet]. 2016. Disponible en: http://eciemaps.msssi.gob.es/ecieMaps/browser/index_10_mc.html
9. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The american college of rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1990;33(2):160–72.
10. Valle A, Roizenblatt S, Botte S, Zaghi S, Riberto M, Tufik S, et al. Efficacy of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of fibromyalgia: results of a randomized, sham-controlled longitudinal clinical trial. *J Pain Manag.* 2009;2(3):353–61.
11. Schweinhardt P, Sauro KM, Bushnell MC. Fibromyalgia: A Disorder of the Brain? *Neurosci.* 2008;14(5):415–21.
12. Fregni F, Gimenes R, Valle AC, Ferreira MJL, Rocha RR, Natalle L, et al. A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2006;54(12):3988–98.
13. Higgins J, Altman D, Sterne J. Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins J, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration; 2011.
14. López de Argumedo M, Rico R, Andrio E, Reviriego E, Hurtado de Saracho I, Asua J. Fichas de lectura crítica de la literatura científica. Vitoria-Gasteiz: Osteba-Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco; 2006.
15. Burckhardt CS, Woods SL, Schultz AA, Ziebarth DM. Quality of life of adults with chronic illness: A psychometric study. *Res. Nurs. Health.* 1989;12(6):347–54.
16. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J. Rheumatol.* 1991;18(5):728–33.

17. Beck AT, Steer RA, Brown GK. Manual for the Beck Depression Inventory-II. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1996.
18. Fregni F, Nitsche MA, Loo CK, Brunoni AR, Marangolo P, Leite J, et al. Regulatory considerations for the clinical and research use of transcranial direct current stimulation (tDCS): Review and recommendations from an expert panel. *Clin. Res. Regul. Aff.* 2015 Jan 2;32(1):22–35.
19. To WT, Hart J, De Ridder D, Vanneste S. Considering the influence of stimulation parameters on the effect of conventional and high-definition transcranial direct current stimulation. *Expert Rev. Med. Devices.* 2016 Apr 2;13(4):391–404.
20. Cabrera LY, Evans EL, Hamilton RH. Ethics of the Electrified Mind: Defining Issues and Perspectives on the Principled Use of Brain Stimulation in Medical Research and Clinical Care. *Brain Topogr.* 2014 Jan 4;27(1):33–45.
21. Fitz NS, Reiner PB. The challenge of crafting policy for do-it-yourself brain stimulation. *J. Med. Ethics.* 2015 May;41(5):410–2.
22. Brunoni AR, Nitsche MA, Bolognini N, Bikson M, Wagner T, Merabet L, et al. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): Challenges and future directions. *Brain Stimul.* 2012 Jul;5(3):175–95.
23. Berker AO de, Bikson M, Bestmann S. Predicting the behavioral impact of transcranial direct current stimulation: issues and limitations. *Front. Hum. Neurosci.* 2013;7.
24. Das S, Holland P, Frens MA, Donchin O. Impact of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on Neuronal Functions. *Front. Neurosci.* 2016 Nov 30;10.
25. Deus-Yela J, Soler M, Pelayo-Vergara R, Vidal-Samso J. [Transcranial direct current stimulation for the treatment of fibromyalgia: a systematic review]. *REv Neurol.* 2017;65(8):353–60.
26. Zhu C, Yu B, Zhang W, Chen W, Qi Q, Miao Y. Effectiveness and safety of transcranial direct current stimulation in fibromyalgia: A

systematic review and meta-analysis. *J. Rehabil. Med.* 2017;49(1):2–9.

27. Brunoni AR, Amadera J, Berbel B, Volz MS, Rizzerio BG, Fregni F. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2011 Sep;14(8):1133–45.
28. Aparício LVM, Guarienti F, Razza LB, Carvalho AF, Fregni F, Brunoni AR. A Systematic Review on the Acceptability and Tolerability of Transcranial Direct Current Stimulation Treatment in Neuropsychiatry Trials. *Brain Stimul.* 2016 Sep;9(5):671–81.
29. Bikson M, Grossman P, Thomas C, Zannou AL, Jiang J, Adnan T, et al. Safety of Transcranial Direct Current Stimulation: Evidence Based Update 2016. *Brain Stimul.* 2016 Sep;9(5):641–61.
30. Fagerlund AJ, Hansen OA, Aslaksen PM. Transcranial direct current stimulation as a treatment for patients with fibromyalgia. *Pain.* 2015 Jan;156(1):62–71.

Anexos

Anexo 1. Estrategias de búsqueda

1.1.- Intervención

Pubmed	
#1	'High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation' OR 'high definition transcranial direct current stimulation' OR 'hd tdcS' OR HD-tDCS OR HDtDCS OR (('high definition' OR high-definition) AND soterix)[all]
PMC	
1	'High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation' OR 'high definition transcranial direct current stimulation' OR 'hd tdcS' OR HD-tDCS OR HDtDCS OR (('high definition' OR high-definition) AND soterix)[all]
Medline	
1	exp Fibromyalgia/ OR (fibromyalgia OR Fibromyalgias OR Fibromyalgia* OR Fibromyalgia-Fibromyositis OR Fibromyositis OR myofascial pain OR Rheumatism, Muscular OR Muscular Rheumatism OR Fibrositis OR Fibrositides OR Myofascial Pain Syndrome OR Diffuse Myofascial Pain Syndrome).mp
2	(High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation OR high definition transcranial direct current stimulation OR hd tdcS OR HD-tDCS OR HDtDCS OR ((high definition OR high-definition) AND soterix)).mp
EMBASE	
#1	('High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation' OR 'high definition transcranial direct current stimulation' OR 'hd tdcS' OR HD-tDCS OR HDtDCS OR ((high definition OR high-definition) AND soterix)):ti,ab,de
CINAHL	
S1	TI ('High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation' OR 'high definition transcranial direct current stimulation' OR 'hd tdcS' OR HD-tDCS OR HDtDCS OR ((high definition OR high-definition) AND soterix)) OR AB ('High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation' OR 'high definition transcranial direct current stimulation' OR 'hd tdcS' OR HD-tDCS OR HDtDCS OR ((high definition OR high-definition) AND soterix))
COCHRANE	
#1	(High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation or high definition transcranial direct current stimulation or hd tdcS or HD-tDCS or HDtDCS or ((high definition or high-definition) and soterix)):ti,ab,kw
SCOPUS	
1	TITLE-ABS-KEY(hd tdcS or HD-tDCS or HDtDCS) AND TITLE-ABS-KEY(fibromyalgia)
ICTRP	
1	hd tdcS or HD-tDCS or HDtDCS

1.2.- Intervención + población

Pubmed	
#1	'Fibromyalgia' [MESH] OR fibromyalgia* OR 'Fibromyalgia-Fibromyositis' OR Fibromyositis OR 'myofascial pain' OR 'Rheumatism, Muscular' OR 'Muscular Rheumatism' OR Fibrositis OR Fibrositides OR 'Myofascial Pain Syndrome' OR 'Diffuse Myofascial Pain Syndrome'
#2	'High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation' OR 'high definition transcranial direct current stimulation' OR 'hd tdcs' OR HD-tDCS OR HDtDCS OR ((high definition OR high-definition) AND soterix)
Medline	
1	exp Fibromyalgia/ OR (fibromyalgia OR Fibromyalgias OR Fibromyalgia* OR Fibromyalgia-Fibromyositis OR Fibromyositis OR myofascial pain OR Rheumatism, Muscular OR Muscular Rheumatism OR Fibrositis OR Fibrositides OR Myofascial Pain Syndrome OR Diffuse Myofascial Pain Syndrome).mp
2	(High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation OR high definition transcranial direct current stimulation OR hd tdcs OR HD-tDCS OR HDtDCS OR ((high definition OR high-definition) AND soterix)).mp
Embase	
#1	'Fibromyalgia'/exp OR (fibromyalgia* OR 'Fibromyalgia-Fibromyositis' OR Fibromyositis OR 'myofascial pain' OR 'Rheumatism, Muscular' OR 'Muscular Rheumatism' OR 'Fibrositis' OR 'Fibrositides' OR 'Myofascial Pain Syndrome' OR 'Diffuse Myofascial Pain Syndrome'):ti,ab,de
#2	('High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation' OR 'high definition transcranial direct current stimulation' OR 'hd tdcs' OR HD-tDCS OR HDtDCS OR ((high definition OR high-definition) AND soterix)):ti,ab,de
CINAHL	
S1	(MH "Fibromyalgia+") OR TI (fibromyalgia* OR 'Fibromyalgia-Fibromyositis' OR Fibromyositis OR 'myofascial pain' OR 'Rheumatism, Muscular' OR 'Muscular Rheumatism' OR 'Fibrositis' OR 'Fibrositides' OR 'Myofascial Pain Syndrome' OR 'Diffuse Myofascial Pain Syndrome') or AB (fibromyalgia* OR 'Fibromyalgia-Fibromyositis' OR Fibromyositis OR 'myofascial pain' OR 'Rheumatism, Muscular' OR 'Muscular Rheumatism' OR 'Fibrositis' OR 'Fibrositides' OR 'Myofascial Pain Syndrome' OR 'Diffuse Myofascial Pain Syndrome')
S2	TI ('High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation' OR 'high definition transcranial direct current stimulation' OR 'hd tdcs' OR HD-tDCS OR HDtDCS OR ((high definition OR high-definition) AND soterix)) OR AB ('High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation' OR 'high definition transcranial direct current stimulation' OR 'hd tdcs' OR HD-tDCS OR HDtDCS OR ((high definition OR high-definition) AND soterix))

Anexo 2. Escalas para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos

2.1.- Herramienta de la Colaboración Cochrane

Dominio	Evaluación de los revisores	Observaciones
Generación de la secuencia aleatorizada (sesgo de selección)	– Bajo riesgo: + – Riesgo incierto: ? – Alto riesgo: - – No aplicable: N.A.	
Ocultación de la asignación (sesgo de selección)	– Bajo riesgo: + – Riesgo incierto: ? – Alto riesgo: - – No aplicable: N.A.	
Cegamiento (sesgo de realización y detección) (resultados notificados por el paciente)	– Bajo riesgo: + – Riesgo incierto: ? – Alto riesgo: - – No aplicable: N.A.	
Cegamiento (sesgo de realización y detección) (resultados objetivos)	– Bajo riesgo: + – Riesgo incierto: ? – Alto riesgo: - – No aplicable: N.A.	
Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste) (resultados a corto plazo) [≤ 3 meses]	– Bajo riesgo: + – Riesgo incierto: ? – Alto riesgo: - – No aplicable: N.A.	
Manejo de los datos de resultados incompletos (sesgo de desgaste) (resultados a más largo plazo) [> 3 meses]	– Bajo riesgo: + – Riesgo incierto: ? – Alto riesgo: - – No aplicable: N.A.	
Notificación selectiva (sesgo de notificación)	– Bajo riesgo: + – Riesgo incierto: ? – Alto riesgo: - – No aplicable: N.A.	
Otros sesgos	– Bajo riesgo: + – Riesgo incierto: ? – Alto riesgo: - – No aplicable: N.A.	
Prevención de la influencia inapropiada de los financiadores del estudio	– Bajo riesgo: + – Riesgo incierto: ? – Alto riesgo: - – No aplicable: N.A.	
Libre de conflictos de interés	– Bajo riesgo: + – Riesgo incierto: ? – Alto riesgo: - – No aplicable: N.A.	

2.2.- Escala de Osteba para series de casos

1. REFERENCIA	
Título del artículo; Cita bibliográfica	
2. ESTUDIO	
Diseño; Objetivos; Periodo de realización; Procedencia de la población; Entidades participantes	
3. REVISORES	
Nombre/s; Fecha	
4. PREGUNTA INVESTIGACIÓN	
¿Se define adecuadamente la población objeto de estudio?	– Sí (S) – No (N) – No aplicable (N.A.)
¿Se indica la enfermedad / intervención objeto de estudio?	– Sí (S) – No (N) – No aplicable (N.A.)
¿Se indican los efectos que se quieren estudiar?	– Sí (S) – No (N) – No aplicable (N.A.)
RESUMEN: EL ESTUDIO SE BASA EN UNA PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN CLARAMENTE DEFINIDA	– Muy Bien (MB) – Bien (B) – Regular (R) – Mal (M)
5. MÉTODO	
5.1. Participantes	
¿Se describe el método de selección de los participantes?	– Sí (S) – No (N) – No aplicable (N.A.)
¿Se especifican los criterios de inclusión?	– Sí (S) – No (N) – No aplicable (N.A.)
¿Se especifican los criterios de exclusión?	– Sí (S) – No (N) – No aplicable (N.A.)
¿El procedimiento de selección fue idéntico en todos los grupos?	– Sí (S) – No (N) – No aplicable (N.A.)
¿Se incluyeron en el estudio todos los casos seleccionados? Anotar el número de pacientes no incluidos: 6 (30%)	– Sí (S) – No (N) – No aplicable (N.A.)
¿Se indican las causas por las que se no se incluyeron a estos pacientes?	– Sí (S) – No (N) – No aplicable (N.A.)
¿Se indican las características de los pacientes no incluidos?	– Sí (S) – No (N) – No aplicable (N.A.)
¿Se indica el número de participantes/grupo?	– Sí (S) – No (N) – No aplicable (N.A.)

¿Se hizo una estimación previa del tamaño de la muestra?	– Sí (S) – No (N) – No aplicable (N.A.)
¿Están bien descritas las características de los participantes?	– Sí (S) – No (N) – No aplicable (N.A.)
¿Se demuestra que los casos seleccionados son representativos de la población de interés?	– Sí (S) – No (N) – No aplicable (N.A.)
RESUMEN: LOS PARTICIPANTES SELECCIONADOS SON ADECUADOS	– Muy Bien (MB) – Bien (B) – Regular (R) – Mal (M)
5.2. Intervención	
¿Está bien descrita la intervención a estudio?	– Sí (S) – No (N) – No aplicable (N.A.)
¿A todos los participantes se les midieron las mismas variables?	– Sí (S) – No (N) – No aplicable (N.A.)
¿Con todos los participantes se utilizaron las mismas escalas de medida?	– Sí (S) – No (N) – No aplicable (N.A.)
RESUMEN: ¿LA INTERVENCIÓN SE APLICA DE FORMA RIGUROSA?	– Muy Bien (MB) – Bien (B) – Regular (R) – Mal (M)
5.3. Seguimiento	
¿Se indica el periodo de seguimiento?	– Sí (S) – No (N) – No aplicable (N.A.)
¿Se produjeron pérdidas? (anotar el número) 6 (43%)	– Sí (S) – No (N) – No aplicable (N.A.)
¿Se indican las características de las pérdidas?	– Sí (S) – No (N) – No aplicable (N.A.)
¿Las pérdidas fueron similares en todos los grupos?	– Sí (S) – No (N) – No aplicable (N.A.)
¿Se describe el sistema utilizado para recoger la información?	– Sí (S) – No (N) – No aplicable (N.A.)
¿Hubo enmascaramiento en la recogida de datos?	– Sí (S) – No (N) – No aplicable (N.A.)
RESUMEN: ¿EL SEGUIMIENTO ES ADECUADO?	– Muy Bien (MB) – Bien (B) – Regular (R) – Mal (M)
RESUMEN: LA METODOLOGÍA EMPLEADA GARANTIZA LA VALIDEZ INTERNA DEL ESTUDIO.	– Muy Bien (MB) – Bien (B) – Regular (R) – Mal (M)
6. RESULTADOS	

¿Hay una descripción detallada de los resultados?	– Sí (S) – No (N) – No aplicable (N.A.)
¿Se pueden verificar los resultados a partir de los datos individuales?	– Sí (S) – No (N) – No aplicable (N.A.)
¿Se realiza un análisis estadístico adecuado?	– Sí (S) – No (N) – No aplicable (N.A.)
RESUMEN: LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO ESTÁN CLARAMENTE DESCRITOS	– Muy Bien (MB) – Bien (B) – Regular (R) – Mal (M)
7. CONCLUSIONES	
¿Las conclusiones dan respuesta a los objetivos del estudio?	– Sí (S) – No (N) – No aplicable (N.A.)
RESUMEN: LAS CONCLUSIONES PRESENTADAS SE BASAN EN LOS RESULTADOS OBTENIDOS Y TIENEN EN CUENTA LAS POSIBLES LIMITACIONES DEL ESTUDIO.	– Muy Bien (MB) – Bien (B) – Regular (R) – Mal (M)
8. CONFLICTOS DE INTERÉS	
¿Se menciona la fuente de financiación?	– Sí (S) – No (N) – No aplicable (N.A.)
¿Los autores declaran la existencia o ausencia de algún conflicto de interés?	– Sí (S) – No (N) – No aplicable (N.A.)
RESUMEN: LOS CONFLICTOS DE INTERÉS NO CONDICIONAN LOS RESULTADOS NI LAS CONCLUSIONES DEL ESTUDIO. ¿SE CUMPLE ESTE CRITERIO?	– Muy Bien (MB) – Bien (B) – Regular (R) – Mal (M)
9. VALIDEZ EXTERNA	
LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO SON GENERALIZABLES A LA POBLACIÓN Y AL CONTEXTO QUE INTERESA	– Muy Bien (MB) – Bien (B) – Regular (R) – Mal (M)
10. CALIDAD GLOBAL	– Alta – Media – Baja – No clasificable

Anexo 3. Lista de verificación de posibles aspectos éticos, de pacientes, organizativos, sociales y legales

		Sí/no
Ético		
1.1.	La introducción de la tecnología descrita y su posible uso/no uso frente al comparador existente, ¿da lugar a nuevas cuestiones éticas?	Sí
1.2.	¿La nueva tecnología descrita presenta diferencias con el comparador existente que puedan ser éticamente relevantes?	Sí
Organizativo		
2.1.	La introducción de la tecnología descrita y su posible uso/no uso frente al comparador existente, ¿requiere de cambios organizativos?	No
2.2.	¿La nueva tecnología descrita presenta diferencias con el comparador existente que puedan ser desde el punto de vista organizativo relevantes?	No
De pacientes y Social		
3.1.	La introducción de la tecnología descrita y su posible uso/no uso frente al comparador existente, ¿da lugar a nuevas cuestiones sociales?	No
3.2.	¿La nueva tecnología descrita presenta diferencias con el comparador existente que puedan ser socialmente relevantes?	No
Legal		
4.1.	La introducción de la tecnología descrita y su posible uso/no uso frente al comparador existente, ¿da lugar a nuevas cuestiones legales?	No

