

**UNIVERSIDAD REY JUAN CARLOS**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**Departamento de Medicina y Cirugía, Psicología, Medicina Preventiva y  
Salud Pública e Inmunología y Microbiología Médicas**



**APLICACIÓN E INTERPRETACIÓN DEL META-  
ANÁLISIS EN LA EVALUACIÓN DE INTERVENCIONES  
SANITARIAS: TRES EJEMPLOS PRÁCTICOS EN  
DOLOR.**

**Tesis doctoral**

---

**Eva Martín Sánchez**

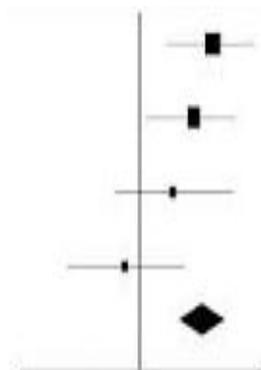
**Mayo 2015**

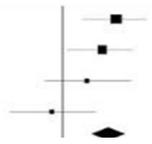
---

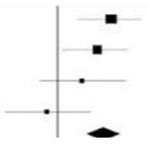
**Directoras de la Tesis:**

**Profa. Dra. Ana López de Andrés**

**Profa. Dra. Pilar Carrasco Garrido**







Universidad  
Rey Juan Carlos

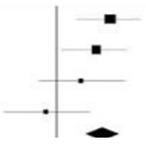
Doña. Ana López de Andrés, Profesora del Departamento de Medicina y Cirugía, Psicología, Medicina Preventiva y Salud Pública e Inmunología y Microbiología Médicas de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Rey Juan Carlos

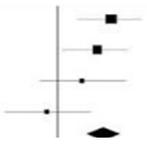
#### CERTIFICA

Que el proyecto de tesis doctoral titulado *“Aplicación e Interpretación del Meta-análisis en la Evaluación de Intervenciones Sanitarias: Tres Ejemplos Prácticos en Dolor”* ha sido realizado bajo mi dirección por D<sup>a</sup>. Eva Martín Sánchez y reúne todos los requisitos científicos y formales para ser presentado y defendido ante el tribunal correspondiente.

Y para que así conste a todos los efectos, firmo el presente certificado en Madrid a siete de abril de dos mil quince.

Dra. Ana López de Andrés





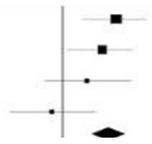
Doña. Pilar Carrasco Garrido, Profesora del Departamento de Medicina y Cirugía, Psicología, Medicina Preventiva y Salud Pública e Inmunología y Microbiología Médicas de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Rey Juan Carlos

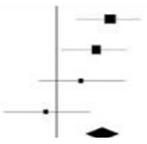
#### CERTIFICA

Que el proyecto de tesis doctoral titulado *“Aplicación e Interpretación del Meta-análisis en la Evaluación de Intervenciones Sanitarias: Tres Ejemplos Prácticos en Dolor”* ha sido realizado bajo mi dirección por D<sup>a</sup>. Eva Martín Sánchez y reúne todos los requisitos científicos y formales para ser presentado y defendido ante el tribunal correspondiente.

Y para que así conste a todos los efectos, firmo el presente certificado en Madrid a siete de abril de dos mil quince.

Dra. Pilar Carrasco Garrido





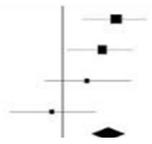
*A mis padres, que lejos de ser sólo el origen, son el camino, y me siguen dando cada día sus vidas.*

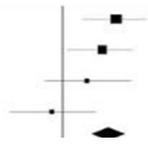
*A María y Elena, mis hermanas. Inteligentes, curiosas, valientes, justas, ejemplos.*

*A Tomás... el amor, la admiración, la comprensión, el respeto...mi mitad. Por entender mis ausencias a  
pesar de amar profundamente las presencias.*

*A mi Candela, mi luz, la mitad de lo mejor que he hecho en mi vida. Y a la otra mitad, que la llevo ahora  
en mis entrañas.*

*Espero que algún día os sintáis tan orgullosos de mí como yo me siento de vosotros...*





## **AGRADECIMIENTOS.-**

Al profesor Fernando Rodríguez Artalejo, Catedrático del Departamento de Medicina Preventiva, Salud Pública y Microbiología de la Universidad Autónoma de Madrid, por su asesoramiento y tutorización durante la primera parte de esta tesis. Gracias especialmente porque su conocimiento, disciplina y profesionalidad han constituido un referente para realizar este trabajo.

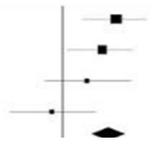
A las profesoras Ana López de Andrés y Pilar Carrasco Garrido, Profesoras Titulares del Departamento de Medicina y Cirugía, Psicología, Medicina Preventiva y Salud Pública e Inmunología y Microbiología Médicas, de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Rey Juan Carlos. Gracias por abrirme las puertas de la Universidad y poner a mi disposición todos vuestros recursos para poder continuar y finalizar este trabajo. Gracias por vuestros consejos, por vuestro apoyo, por vuestra comprensión y en particular, por la confianza que desde el principio depositasteis en mí.

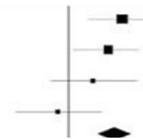
A los buenos compañeros de la etapa de FISCAM, que de forma consciente o inconsciente han sido ayuda y motivación durante una parte muy importante de mi carrera profesional en la investigación clínica. Gracias en particular a Elena, mi gran sorpresa, honesta, responsable, tenaz, desinteresada, buena amiga. Una magnífica profesional.

A los amigos incondicionales, por respetar mi amor por el estudio y la investigación aún sin compartirlo o sin entenderlo en muchos casos.

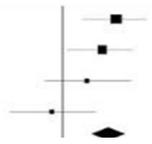
A todos los que he dedicado esta tesis y que aparecen en la primera página. Ellos son pilares y motor de mi vida, los que generalmente sin saberlo, me han motivado para amar cada día más esta profesión y me inculcan el tesón y las ganas de superación. Sin ellos nada habría sido posible.

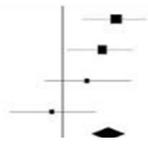
Por último, a todos los que me han puesto dificultades y piedras en la mochila, no les dedico nada, pero les agradezco que me hayan hecho más fuerte.





## ÍNDICE.-

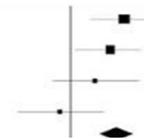




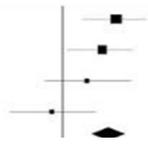
## ÍNDICE.-

---

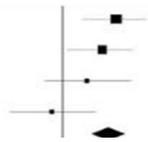
ÍNDICE.- .....	12
ÍNDICE DE TABLAS.- .....	16
ÍNDICE DE FIGURAS.- .....	18
1. RESUMEN.- .....	22
2. INTRODUCCIÓN.- .....	30
1. La Evaluación de Tecnologías Sanitarias.- .....	30
a. Tecnologías sanitarias: definición y tipologías.- .....	30
b. Definición y justificación de la evaluación de tecnologías sanitarias.- .....	31
c. Metodología empleada en la evaluación de tecnologías sanitarias.- .....	36
d. La evaluación de tecnologías sanitarias en España.- .....	43
2. El meta-análisis.- .....	47
a. Repaso histórico por el meta-análisis.- .....	47
b. Revisiones sistemáticas y meta-análisis. Definición y clasificación.- .....	49
c. Aplicaciones del meta-análisis en la evaluación de tecnologías sanitarias.- .....	56
d. Limitaciones del meta-análisis.- .....	63
3. El Dolor.- .....	68
a. Definición del dolor.- .....	68
b. Clasificación del dolor.- .....	69
c. Epidemiología del dolor.- .....	77



d.	Carga de la enfermedad. Calidad de vida y costes asociados al dolor.-.....	79
e.	Opciones de tratamiento.- .....	82
f.	Herramientas para medir el dolor.- .....	87
3.	INTRODUCCIÓN A LA EVALUACIÓN DE TRES INTERVENCIONES NO FARMACOLÓGICAS PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR.-.....	97
1.	ESTUDIO 1: Eficacia de la Acupuntura en el tratamiento de la fibromialgia: Revisión Sistemática y Meta-Análisis de Ensayos Clínicos Aleatorios. ....	97
2.	ESTUDIO 2: Revisión Sistemática y Meta-análisis de la eficacia y seguridad del cannabis en el tratamiento del dolor crónico. ....	99
3.	ESTUDIO 3: Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva (EMTr) para el tratamiento del dolor: análisis de la evidencia y empleo del meta-análisis para determinar qué variables condicionan su eficacia. ....	102
4.	HIPÓTESIS.-.....	108
1.	HIPÓTESIS ESTUDIO 1: “Eficacia de la Acupuntura en el tratamiento de la fibromialgia: Revisión Sistemática y Meta-Análisis de Ensayos Clínicos Aleatorios” .....	108
2.	HIPÓTESIS ESTUDIO 2: “Revisión Sistemática y Meta-análisis de la eficacia y seguridad del cannabis en el tratamiento del dolor crónico”. ....	109
3.	HIPÓTESIS ESTUDIO 3 “Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva (EMTr) para el tratamiento del dolor: análisis de la evidencia y empleo del meta-análisis para determinar qué variables condicionan su eficacia”. ....	110
5.	OBJETIVOS.-.....	114
1.	OBJETIVOS ESTUDIO 1: “Eficacia de la Acupuntura en el tratamiento de la fibromialgia: Revisión Sistemática y Meta-Análisis de Ensayos Clínicos Aleatorios” .....	114



2.	OBJETIVOS ESTUDIO 2: “Revisión Sistemática y Meta-análisis de la eficacia y seguridad del cannabis en el tratamiento del dolor crónico” . . . . .	116
3.	OBJETIVOS ESTUDIO 3: “Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva (EMTr) para el tratamiento del dolor: análisis de la evidencia y empleo del meta-análisis para determinar qué variables condicionan su eficacia.”. . . . .	118
6.	MATERIAL Y MÉTODOS.- . . . .	122
1.	MATERIAL Y MÉTODOS ESTUDIO 1: “Eficacia de la Acupuntura en el tratamiento de la fibromialgia: Revisión Sistemática y Meta-análisis de Ensayos Clínicos Aleatorios” . . . . .	122
2.	MATERIAL Y MÉTODOS ESTUDIO 2: “Revisión Sistemática y Meta-análisis de la eficacia y seguridad del cannabis en el tratamiento del dolor crónico” . . . . .	125
3.	MATERIAL Y MÉTODOS ESTUDIO 3: “Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva (EMTr) para el tratamiento del dolor: análisis de la evidencia y empleo del meta-análisis para determinar qué variables condicionan su eficacia.”. . . . .	129
7.	RESULTADOS.- . . . .	138
1.	RESULTADOS ESTUDIO 1: “Eficacia de la Acupuntura en el tratamiento de la fibromialgia: Revisión Sistemática y Meta-análisis de Ensayos Clínicos Aleatorios” . . . . .	138
2.	RESULTADOS ESTUDIO 2: “Revisión Sistemática y Meta-análisis de la eficacia y seguridad del cannabis en el tratamiento del dolor crónico” . . . . .	150
3.	RESULTADOS ESTUDIO 3: “Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva (EMTr) para el tratamiento del dolor: análisis de la evidencia y empleo del meta-análisis para determinar qué variables condicionan su eficacia.” . . . . .	177
8.	DISCUSIÓN.- . . . .	208



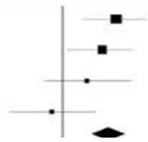
1.	DISCUSIÓN ESTUDIO 1: “Eficacia de la Acupuntura en el tratamiento de la fibromialgia: Revisión Sistemática y Meta-análisis de Ensayos Clínicos Aleatorios” . . . . .	208
2.	DISCUSIÓN ESTUDIO 2: “Revisión Sistemática y Meta-análisis de la eficacia y seguridad del cannabis en el tratamiento del dolor crónico” . . . . .	211
3.	DISCUSIÓN ESTUDIO 3: “Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva (EMTr) para el tratamiento del dolor: análisis de la evidencia y empleo del meta-análisis para determinar qué variables condicionan su eficacia.” . . . . .	219
9.	CONCLUSIONES.- . . . .	226
10.	REFERENCIAS.- . . . .	232



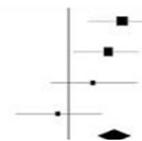
## ÍNDICE DE TABLAS.-

---

- **Tabla 01.** Políticas sanitarias basadas en la evidencia. Paralelismos entre la Evaluación de Tecnologías Sanitarias y la Medicina Basada en la Evidencia.....33
- **Tabla 02.** Agencias y Servicios de Evaluación de Tecnologías Sanitarias en España.....44
- **Tabla 03.** Diferencias entre las revisiones tradicionales y las revisiones sistemáticas de la literatura.....53
- **Tabla 04.** Comparativa entre el dolor agudo y el dolor crónico.....71
- **Tabla 05.** Causas más frecuentes de dolor crónico.....72
- **Tabla 06.** Impacto económico del dolor crónico para diferentes sistemas sanitarios..82
- **Tabla 1.1.** Características de los estudios incluidos. ESTUDIO 1.....141
- **Tabla 1.2.** Intensidad de dolor. ESTUDIO 1.....144
- **Tabla 1.3.** Abandonos por cualquier causa. ESTUDIO 1.....147
- **Tabla 2.1.** Características de los estudios incluidos. ESTUDIO 2.....154
- **Tabla 2.2.** Eventos adversos relacionados con alteraciones del estado de ánimo. ESTUDIO 2.....164
- **Tabla 2.3.** Eventos adversos relacionados con alteraciones en la percepción. ESTUDIO 2.....167
- **Tabla 2.4.** Eventos adversos relacionados con alteraciones de la función motora. ESTUDIO 2.....170
- **Tabla 2.5.** Eventos adversos relacionados con alteraciones de la función cognitiva. ESTUDIO 2.....173
- **Tabla 3.1.** Características de los estudios incluidos. ESTUDIO 3.....181
- **Tabla 3.2.** Resultados de eficacia a corto plazo (< 1 semana) para aplicación de la EMTr a baja frecuencia. ESTUDIO 3.....189



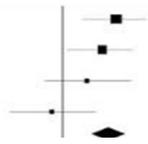
- **Tabla 3.3.** Resultados de eficacia a corto plazo (< 1 semana) para aplicación de la EMTr a alta frecuencia. ESTUDIO 3.....194
- **Tabla 3.4.** Resultados de eficacia de EMTr a medio plazo (1-6 semanas). ESTUDIO 3.200
- **Tabla 3.5.** Resultados de eficacia de EMTr a largo plazo (> 6 semanas). ESTUDIO 3..202



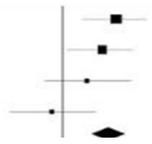
## ÍNDICE DE FIGURAS.-

---

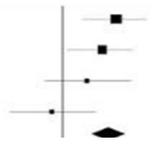
- **Figura 01.** Sistema para la identificación precoz y evaluación de tecnologías sanitarias emergentes.....36
- **Figura 02.** Escalera analgésica de la OMS.....85
- **Figura 1.1.** Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica. ESTUDIO 1.....139
- **Figura 1.2.** Meta análisis de eficacia: Intensidad de dolor medida a partir de EVA (escalas analógico-visuales) ESTUDIO 1.....145
- **Figura 1.3.** Meta-análisis de abandonos por cualquier causa. ESTUDIO 1.....148
- **Figura 2.1.** Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica. ESTUDIO 2.....152
- **Figura 2.2.** Meta-análisis de eficacia: intensidad de dolor a partir de escalas analógicas visuales (EVA). ESTUDIO 2.....161
- **Figura 2.3.** Meta-análisis de eventos relacionados con alteraciones del estado de ánimo. ESTUDIO 2.....165
- **Figura 2.4.** Meta-análisis de eventos relacionados con alteraciones de la percepción. ESTUDIO 2.....168
- **Figura 2.5.** Meta-análisis de eventos relacionados con alteraciones de la función motora. ESTUDIO 2.....171
- **Figura 2.6.** Meta-análisis de eventos relacionados con alteraciones de la función cognitiva. ESTUDIO 2.....174
- **Figura 3.1.** Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica. ESTUDIO 3.....178
- **Figura 3.2.** Meta-análisis de Eficacia a corto plazo (< 1 semana). Cambio desde el nivel basal de dolor. Sujetos con dolor crónico, EMTr a alta frecuencia. ESTUDIO 3.....191
- **Figura 3.3.** Meta-análisis de Eficacia a corto plazo (< 1 semana). Análisis de puntuaciones finales. Sujetos con dolor crónico, EMTr a alta frecuencia. ESTUDIO 3.192

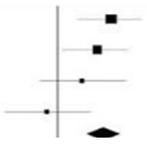


- **Figura 3.4.** Meta-regresión: efecto de la edad media de los pacientes con dolor crónico en la eficacia de la EMTr alta frecuencia. ESTUDIO 3.....196
- **Figura 3.5.** Análisis de respondedores. Dolor crónico. ESTUDIO 3.....198
- **Figura 3.6.** Riesgo de sesgo de publicación en el análisis de eficacia principal: Intensidad de dolor a corto plazo. ESTUDIO 3.....204



**RESUMEN.-**





## 1. RESUMEN.-

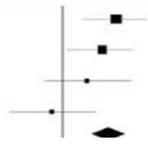
---

- **Antecedentes.-**

El dolor constituye uno de los condicionantes de salud con mayor relevancia para la población mundial, tanto por su alta prevalencia y la variedad de afecciones a las que acompaña, como por las enormes repercusiones que implica para el paciente y para los sistemas sanitarios. Su complejidad en cuanto a su origen y tipología, la heterogeneidad en las manifestaciones que tiene en el paciente y la variabilidad de opciones y resultados en su abordaje terapéutico, lo convierten en una de las condiciones clínicas más frecuentemente objeto de investigación y estudio. El abordaje farmacológico del dolor constituye la primera y principal línea de tratamiento del mismo. No obstante, el alto porcentaje de pacientes para los que estas terapias son insuficientes o se hacen ineficaces con el tiempo, constituyen el estímulo para la experimentación con otras terapias adyuvantes o sustitutivas.

La fibromialgia es una enfermedad que produce dolor crónico generalizado a quien la padece. No existe ningún fármaco aprobado específicamente para esta patología, y las mejores recomendaciones disponibles provienen de las opiniones de comités de expertos. Uno de los tratamientos alternativos que se utiliza para reducir sus síntomas es la acupuntura, aunque los diferentes estudios sobre acupuntura y fibromialgia realizados hasta el momento no han aportado sólidos resultados sobre eficacia.

Los preparados de cannabis han sido utilizados como remedio durante miles de años en medicina tradicional para diferentes dolencias, entre las que se encuentra el tratamiento del dolor crónico. El uso clínico de los compuestos cannabinoides se encuentra restringido, debido a razones legales y éticas, así como por la limitada evidencia hallada en relación a sus efectos beneficiosos.



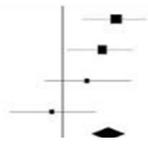
La técnica de estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr), constituye una intervención terapéutica no invasiva e indolora empleada con diferente grado de eficacia para una gran multitud de patologías originadas por alteraciones neurológicas, entre las que se encuentra el dolor. Existen numerosos estudios de calidad que han experimentado la técnica en este tipo de pacientes, teniendo todos ellos como denominador común la heterogeneidad tanto en las características de aplicación de la técnica como en los resultados encontrados.

El meta-análisis es uno de los tipos de estudio de mayor rigor científico hoy en día, situándose en las capas más altas de las pirámides de clasificación de los niveles de evidencia científica. Sus resultados están dotados de una mayor validez externa, permitiendo su generalización con mayor garantía que la que aportan los estudios clínicos individuales realizados en poblaciones diferentes. Las técnicas del meta-análisis se presentan como herramientas especialmente útiles no sólo para resolver incertidumbres de la práctica clínica diaria, sino también para la toma de decisiones en el acceso al mercado y adquisición de tecnologías sanitarias y en el campo de la investigación, para detectar lagunas de conocimiento y dirigir futuras investigaciones.

Estos antecedentes justifican la elaboración de exhaustivos trabajos de revisión sistemática con aplicación del meta-análisis, para aportar resultados consistentes sobre la eficacia y seguridad de las intervenciones descritas para el tratamiento del dolor.

- **Objetivos.-**

Empleo de las técnicas de revisión sistemática y meta-análisis para determinar:



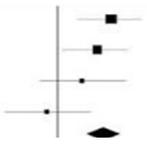
- Eficacia de la técnica de acupuntura y electroacupuntura en el tratamiento del dolor crónico asociado a la fibromialgia.
- Eficacia y seguridad de una intervención terapéutica basada en compuestos cannabinoides para el tratamiento del dolor crónico.
- Eficacia y seguridad de la EMTr como intervención analgésica en pacientes con diferentes tipologías de dolor.

- **Metodología.-**

Revisión sistemática de ensayos clínicos con distribución aleatoria a los grupos de intervención, realizados al menos con simple cegamiento. Evaluación cualitativa y cuantitativa de los estudios localizados e incluidos en la revisión. Aplicación del meta-análisis y técnicas meta-analíticas (análisis de sensibilidad, análisis de subgrupos, meta-regresión) sobre los estudios incluidos.

Todos los estudios incluidos debían haber sido realizados sobre pacientes con dolor de cualquier etiología, y tenían que tener al menos, un brazo control constituido por una intervención placebo, y un brazo activo constituido por una de las siguientes intervenciones: acupuntura y/o electroacupuntura, compuestos cannabinoides o EMTr.

Como medida principal de eficacia, se estudió la variable intensidad de dolor, medida a través de escalas analógicas visuales o escalas de puntuación numérica cuantificadas en la misma dirección. Los estimadores principales del tamaño del efecto global encontrados fueron las diferencias de medias estandarizadas entre los grupos activos y control, calculadas tanto para las puntuaciones finales de dolor como para los cambios desde el nivel basal de dolor. También se realizaron análisis del número de respondedores, y del



número de abandonos como medidas de eficacia. La evaluación de la seguridad se realizó mediante análisis del número de eventos adversos experimentados en cada grupo y el cálculo del correspondiente riesgo asociado.

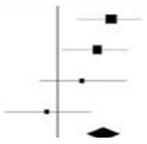
- **Conclusiones.-**

No se encuentra evidencia de eficacia de la acupuntura en el tratamiento de la fibromialgia. Los resultados de la revisión realizada ponen de manifiesto que los sujetos que padecen de fibromialgia y se someten a una intervención terapéutica con acupuntura, obtienen los mismos resultados que los sometidos a un placebo.

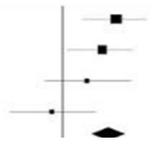
Si se encuentra evidencia de eficacia en el uso terapéutico de compuestos cannabinoides para el tratamiento del dolor crónico. Sin embargo, también se pone de manifiesto la aparición, a muy corto plazo de tiempo, de un elevado número de serios eventos adversos, principalmente a nivel del Sistema Nervioso Central.

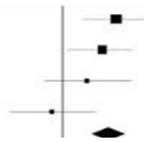
Se encuentra evidencia de moderada eficacia a corto plazo de la EMTr en el tratamiento de pacientes con cualquier tipo de dolor crónico, cuando la técnica se aplica a alta frecuencia ( $\geq 1$  Hz), mediante una única sesión, sobre la corteza motora, apreciándose una clara influencia de la edad del sujeto sobre la eficacia de la misma. No se encuentra evidencia de eficacia de la técnica como intervención analgésica a medio ni a largo plazo. La evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de la técnica en el tratamiento del dolor agudo es demasiado limitada como para poder extraer conclusiones consistentes al respecto.

Dado que el correcto y efectivo tratamiento del dolor constituye todavía una asignatura pendiente en el campo de la experimentación y de la práctica clínica, se recomienda un

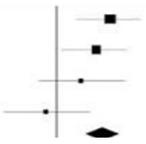


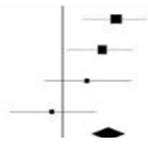
análisis exhaustivo de cualquier intervención que se postule como analgésica, con aportación de estudios de calidad que aporten resultados de efectividad no sólo a corto, sino también a medio y largo plazo, un adecuado empleo de las técnicas de síntesis cuantitativa que ofrece el meta-análisis, y una consideración de la significación para la práctica clínica de los tamaños de los efectos encontrados.





# INTRODUCCIÓN.-





## 2. INTRODUCCIÓN.-

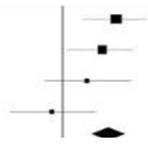
---

### 1. La Evaluación de Tecnologías Sanitarias.-

#### a. **Tecnologías sanitarias: definición y tipologías.-**

Una tecnología sanitaria es el *conjunto de medicamentos, dispositivos y procedimientos médicos o quirúrgicos utilizados en la atención sanitaria, incluyendo también los sistemas organizativos y de soporte dentro de los cuáles se propicia dicha atención.* (1). Por lo tanto, El término de tecnología sanitaria engloba todos los métodos utilizados por los profesionales sanitarios para promover o mejorar la salud de los pacientes, prevenir o tratar enfermedades, rehabilitar o proporcionar cuidados a largo plazo. Esto incluye las actividades realizadas por profesionales sanitarios de todas las categorías y el uso de todo tipo de equipos, fármacos y procedimientos para promover la mejora de la salud.

La aparición creciente y constante de tecnología innovadoras, como combinación de la aplicación conjunta de ciencia y tecnología, está mejorando la calidad de la atención sanitaria administrada y los resultados obtenidos en los pacientes, permitiendo progresos como métodos de diagnóstico precoces, opciones de tratamiento mínimamente invasivos, reducción de estancias hospitalarias o novedosos métodos de rehabilitación. Según Eucomed, principal representante de la industria de tecnología médica en Europa, *“la tecnología sanitaria extiende y mejora la vida. Alivia el dolor, las lesiones y la discapacidad. Su papel es esencial en la asistencia sanitaria. La incesante innovación en tecnología sanitaria mejora la calidad y la eficacia de la prestación sanitarias. Miles de millones de pacientes en todo el mundo dependen de la tecnología sanitaria en su hogar, en el consultorio del doctor, en el hospital y en las residencias*



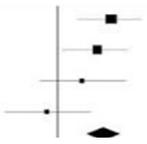
*geriátricas. Las sillas de ruedas, marcapasos, zapatos ortopédicos, gafas y lentes de contacto, las jeringas de insulina, las prótesis de cadera, las máscaras de oxígeno, la seda dental, los escáneres de RMI, las pruebas de embarazo, los instrumentos quirúrgicos, las gasas, las jeringas, los equipos de protección vital". (2)*

En la actualidad existen más de 500.000 productos englobados bajo el término de tecnología sanitaria, clasificados en más de 10.000 grupos genéricos. La tecnología médica representa el 6,3% del total del gasto sanitario en Europa. Ante estas cifras, se justifica el desarrollo de disciplinas metodológicamente validadas y aceptadas para tomar decisiones en relación a la priorización, la adquisición y utilización de las alternativas más beneficiosas tanto para el paciente como para los sistemas sanitarios.

**b. Definición y justificación de la evaluación de tecnologías sanitarias.-**

La evaluación de tecnologías sanitarias es definida en el proyecto EUnetHTA de la siguiente forma: *"La evaluación de tecnologías sanitarias (ETES) es un proceso multidisciplinar que resume la información sobre los aspectos médicos, sociales, económicos y éticos relacionados con el uso de una tecnología de salud de una manera sistemática, transparente, imparcial y robusta. Su objetivo es informar a los decisores políticos en la formulación de una política de salud eficaz y segura, enfocadas al paciente y que traten de conseguir el mejor valor. A pesar de sus objetivos políticos, la ETS siempre debe estar firmemente arraigada en la investigación y el método científico."* (3)

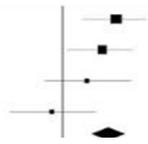
Por lo tanto, la disciplina de la Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ETES), permite recopilar, analizar críticamente, sintetizar y extraer conclusiones de forma objetiva y basada en la información científica disponible, sobre una determinada tecnología



sanitaria. La principal finalidad de la ETES es ayudar a la toma de decisiones informada, introduciendo la racionalidad en el acceso al mercado de las innovaciones tecnológicas en materia sanitaria.

La disciplina de la ETES, surge y se desarrolla de forma íntimamente ligada al concepto de la Medicina Basada en la Evidencia, motivadas ambas por la manifestación de una serie de cambios que responden a la evolución de la población y los sistemas sanitarios en general (Ver tabla 01. ):

- Desarrollo y empoderamiento de las tecnologías de la información y la comunicación
- Desarrollo y explosión de la biología molecular
- Cambio en la relación médico-paciente
- Pacientes cada vez más informados y queriendo ser parte activa del proceso de toma de decisiones
- Aumento en la complejidad, innovación y coste de la tecnología médica
- Toma de conciencia del carácter limitado de los recursos sanitarios

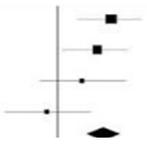


**Tabla 01.** Políticas sanitarias basadas en la evidencia. Paralelismos entre la Evaluación de Tecnologías Sanitarias y la Medicina Basada en la Evidencia. Adaptado de XI Jornadas de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Barcelona 2014. (4)

	<b>EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS</b>	<b>MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA</b>
<b>Origen</b>	80's (siglo XX)	90's (siglo XX)
<b>Foco</b>	Efectos sobre la población (perspectiva social)	Eficacia y seguridad (perspectiva clínica)
<b>Principales usuarios</b>	Políticos y gestores <i>(responsables en la toma de decisiones)</i>	Clínicos y académicos
<b>Evaluación</b>	Tecnología de alto coste	Epidemiología clínica
<b>Motivación</b>	Contención de costes	Prácticas clínicas inapropiadas
<b>Herramientas principales</b>	Evaluaciones económicas	Niveles de evidencia y recomendaciones

De forma habitual, las tecnologías sanitarias son evaluadas a diferentes niveles:

- Por profesionales sanitarios, en la búsqueda de ampliar o confirmar sus conocimientos sobre tratamientos e intervenciones sanitarias de su práctica clínica habitual
- En el campo de la investigación, para detectar lagunas de conocimiento, abrir líneas de investigación o producir nueva evidencia científica



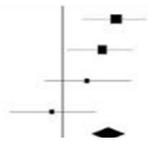
- Para la toma de decisiones en la incorporación de tecnologías sanitarias a los hospitales, o de forma global, a las carteras de servicio de los sistemas regionales y nacionales de salud.

A nivel de la toma de decisiones para la incorporación de tecnologías sanitarias, los organismos que se encargan de su evaluación suelen ser las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, que suelen obedecer mandatos de los gobiernos y las autoridades públicas.(5)

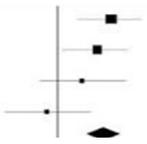
El fin último de la ETES es servir como instrumento fundamental en la toma de decisiones que afecten a las políticas sanitarias, actuando a diferentes niveles (6):

- Macro: dando soporte a las autoridades sanitarias, facilitando los procesos de regulación, autorización y registro, y orientando criterios de idoneidad de la cobertura por parte del sistema de salud
- Meso: ayudando a los aseguradores y directivos a definir las prestaciones y la cartera de servicios, y a la industria en la verificación de los resultados y consecuencias de sus productos, colaborando por tanto con todos los actores en la planificación de acciones
- Micro: ayudando a los profesionales con criterios y estableciendo condiciones orientativas de uso apropiado de las tecnologías. Proporcionando a los pacientes fundamentos para la elección de alternativas de acuerdo a sus preferencias.

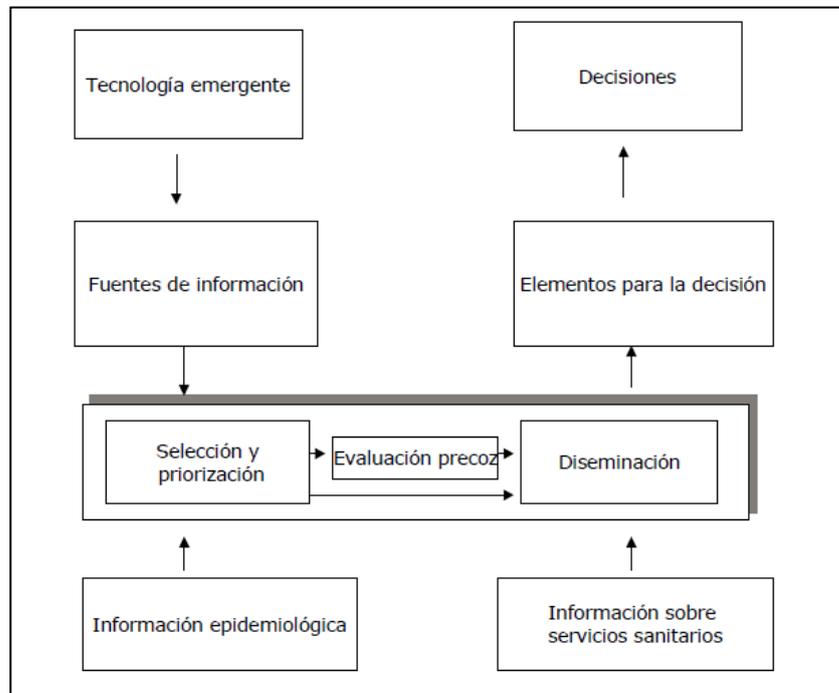
De forma particular dentro del campo de la ETES, cabe destacar la *evaluación precoz de tecnologías sanitarias emergentes* (7). Esta disciplina pretende identificar las características de nuevas tecnologías sanitarias en términos de mejora en la práctica



clínica, efectos adversos, aspectos éticos y económicos, permitiendo contrastar las ventajas e inconvenientes de estas tecnologías con respecto a otras ya establecidas. Por tanto, la evaluación precoz de tecnologías emergentes tiene como objetivo establecer un sistema de información que ayude en la toma de decisiones y en la prevención de las consecuencias indeseables de la introducción de nuevas tecnologías sanitarias sin el apoyo de una información lo más actualizada posible promoviendo así, la adopción de tecnologías beneficiosas y coste-efectivas. Para ello, existen sistemas de detección precoz de tecnologías nuevas y emergentes que tienen como objetivo proporcionar información preliminar sobre la efectividad, seguridad, utilidad clínica y costes de tecnologías susceptibles de un alto impacto. Esta información se percibe crucial para planificar y organizar los servicios de salud, así como para evitar el uso inadecuado de aquellas potencialmente ineficaces y/o inefectivas o poco seguras. No obstante, seleccionar las tecnologías susceptibles de evaluación, detectar tecnologías nuevas y emergentes y priorizarla de forma sistemática en base a la perspectiva y valores de los profesionales implicados directa o indirectamente en su aplicación, constituyen grandes retos para las agencias de evaluación y para los sistemas sanitarios en general (8).



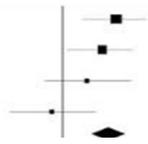
**Figura 01.** Sistema para la identificación precoz y evaluación de tecnologías sanitarias emergentes. Adaptado de Jorgensen, 1998 (9).



**c. Metodología empleada en la evaluación de tecnologías sanitarias.-**

No existe un procedimiento estandarizado y público que defina cómo se debe realizar la ETES. Normalmente se realiza una evaluación de la efectividad de la tecnología, y generalmente se suele incluir una evaluación económica. Las fases que sigue habitualmente la ETES, son las siguientes:

1. Identificación y priorización de las tecnologías en salud que necesitan ser evaluadas
2. Revisión y/o producción de evidencia científica



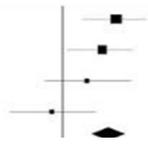
3. Evaluación crítica y síntesis de la evidencia disponible
4. Evaluación económica de la tecnología en el contexto local donde se pretende aplicar
5. Análisis del contexto (idoneidad, aspectos legales, éticos, de organización, sociológicos)
6. Elaboración de recomendaciones para la toma de decisiones
7. Diseminación, y cuando sea posible, implementación de los resultados de la evaluación realizada
8. Análisis del impacto de la evaluación realizada

Las fases 2 y 3 hacen referencia la recopilación, síntesis y en algunos casos producción de evidencia científica. En este sentido, no existe obligatoriedad de analizar ningún parámetro en concreto ni de incluir aspectos económicos, no obstante, la ETES busca generalmente información de la máxima calidad posible en relación a todos o algunos de los siguientes aspectos:

- Eficacia
- Efectividad
- Seguridad
- Eficiencia (costes, consumo de recursos)
- Calidad de vida

Eficacia:

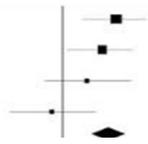
La medida de la eficacia de una intervención diagnóstica, preventiva o terapéutica implica el análisis del resultado obtenido, cuando se aplica en condiciones ideales (10).



Esto supone que la tecnología está siendo “probada” siguiendo dos condiciones fundamentales:

- Excelencia en su ejecución técnica. Implica la perfecta capacitación técnica del profesional que la utiliza, su aplicación bajo un protocolo estricto, así como la garantía de que el paciente la está recibiendo *realmente* (por ejemplo, toma de una medicación). De hecho algunos investigadores establecen aquí el punto crucial de diferencia entre eficacia y efectividad, al decir que en el primer caso la intervención se aplica y en el segundo se ofrece (11).
- Utilización en grupos de pacientes con criterios estrictos de inclusión y exclusión, habitualmente relativos a edad, sexo, etnia y ausencia de elementos interferentes o confundidores como comorbilidades o uso simultáneo de otras intervenciones.

Estas condiciones “ideales” son las que se dan habitualmente en el campo de la investigación experimental, y más concretamente, mediante la realización de ensayos clínicos aleatorizados, donde la comparación es habitualmente un placebo, o una técnica simulada *-sham -*. Este tipo de estudios, aportan resultados robustos y muy precisos, es decir, con estrechos intervalos de confianza. Están dotados de gran *validez interna*. Sin embargo, su punto crítico reside en la posibilidad de generalizar estos resultados al resto de la población afectada por la misma condición clínica, y en condiciones de práctica clínica habitual, alejadas del marco ideal de la experimentación, es decir, su *validez externa* (12). Para acercarnos más de los



resultados “ideales” a los “reales”, se hace preciso incorporar el término de “efectividad”.

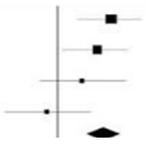
#### Efectividad:

La medida de efectividad de una intervención pretende conocer el resultado alcanzado por la misma en condiciones habituales de uso. Esta medida puede realizarse mediante un experimento, por ejemplo, ensayos clínicos aleatorizados donde el comparador es el *gold standard*, o la alternativa de referencia empleada en la práctica habitual. En estos estudios de efectividad con diseño experimental, las condiciones en que se llevan a cabo deben ser lo más parecidas posible a las que se dan en el ejercicio de la práctica médica habitual.

Algunos autores, de hecho, utilizan diferente terminología, refiriéndose como *explanatory trials* a los ensayos de eficacia, y *pragmatic trials* a los de efectividad.

De forma más frecuente, los estudios de efectividad por su propia naturaleza están relacionados con el método inductivo u observacional, evitando la selección estricta de pacientes, y la praxis bajo condiciones de excelencia técnica (capacitación, seguimiento de protocolo, toma disciplinada de medicación). La tecnología en estos estudios es probada en condiciones muy diferentes de aquellas bajo las cuales pudo demostrar su eficacia.

Estas características, constituyen la base de la fortaleza de estos estudios, que permiten obtener resultados mucho más próximos a la realidad clínica, y por lo tanto, más fácilmente generalizables y con mayor *validez externa* (12).



### Seguridad:

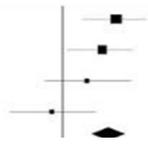
El término seguridad hace referencia a la aparición de efectos perjudiciales para los pacientes que reciben la intervención en estudio, en términos de complicaciones, efectos adversos, y problemas de aceptabilidad.

Para una correcta evaluación sobre la seguridad de una determinada tecnología, es necesario que los datos sean recogidos desde dos perspectivas fundamentales:

- Evaluación cualitativa, con una descripción completa de todos los efectos experimentados por el sujeto, estando o no a priori relacionados con la intervención
- Evaluación cuantitativa, utilizando medidas de riesgo – *riesgo relativo*, *odds ratio*, *reducción absoluta de riesgo*,- o medidas más próximas a la práctica clínica habitual, - *número necesario a dañar*- que cuantifiquen en qué medida la intervención aumenta o disminuye la probabilidad de manifestar los efectos descritos.

### Eficiencia (costes, consumo de recursos):

El término eficiencia, aplicado a las tecnologías sanitarias, hace referencia al análisis de la relación entre los recursos consumidos (costes) y los resultados obtenidos, sean éstos intermedios (recaídas evitadas, tiempos de espera) o finales (vidas salvadas o años de vida ganados). De este modo, una tecnología sanitaria es eficiente no sólo cuando a igualdad de beneficios aportados su coste es menor, también cuando el beneficio extra que produce, compensa su coste adicional (13).



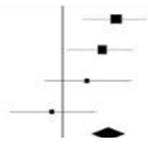
La ETES, además de localizar las evidencias disponibles relativas a la eficiencia, costes o impacto presupuestario de la tecnología evaluada, debe aportar análisis de evaluación económica propios adaptados a la realidad local del sistema sanitario donde se pretende incorporar la tecnología. Así, mientras los resultados de efectividad o seguridad deberían ser extrapolables a cualquier paciente con independencia del país o el sistema sanitario del que formen parte, en el caso de los resultados en costes, estos si se pueden ver afectados por las características particulares del sistema sanitario donde la tecnología es aplicada.

La evaluación económica es el nombre genérico que se da a un conjunto de procedimientos o técnicas de análisis dirigidos a evaluar el impacto de opciones o cursos de acción alternativos sobre el bienestar de la sociedad, evaluando por tanto la eficiencia de las diferentes tecnologías sanitarias. Su objetivo último es ayudar al decisor a hacer elecciones racionales, es decir, a decidir de forma coherente, con determinados objetivos y restricciones marcadas por la disponibilidad de recursos.

La evaluación económica de tecnologías sanitarias se ha convertido en los últimos años en Europa en una herramienta de primer orden para los gestores sanitarios en sus estrategias de asignación de recursos sanitarios y de adopción de nuevas tecnologías, siendo España uno de los países pioneros en realizar propuestas de estandarización metodológica aplicable a estudios de evaluación económica (14).

#### Calidad de vida:

La Organización Mundial de la Salud (OMS), define la calidad de vida como la percepción del individuo de su posición en la vida en el contexto de la cultura y



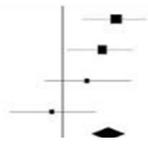
sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, expectativas, estándares y preocupaciones (15).

La evaluación de Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) en un paciente representa el impacto que una enfermedad y el tratamiento consiguiente tienen sobre la percepción del paciente de su satisfacción y bienestar físico, psíquico, social y espiritual. Por ello, para evaluar la CVRS se deberá utilizar un instrumento que evalúe los efectos del estado de salud, y solo de él, sobre la vida normal del individuo.

Los diferentes instrumentos de medida de la CVRS, han de reunir una serie de características (16):

1. Subjetividad: Recoger la percepción subjetiva del impacto de la enfermedad sobre el paciente, el cual se encuentra influenciado por sus experiencias, creencias y expectativas.
2. Multidimensionalidad: Revelar diversos aspectos de la vida del individuo, en los niveles físico, emocional, social, interpersonal, etc.
3. Inclusión de sentimientos positivos y negativos.
4. Registrar la variabilidad en el tiempo: La edad, la etapa vital que se atraviesa (niñez, adolescencia, adultez, adulto mayor) y el estadio de la enfermedad que se padece, marcan diferencias importantes en los aspectos que se valoran.

Adicionalmente, y dependiendo del contexto que motiva la evaluación de esa tecnología, así como de las características de la tecnología en sí misma, se pueden evaluar otros aspectos, como: nivel de satisfacción y/o aceptabilidad del paciente con la intervención, grado de adherencia a los tratamientos, aspectos éticos y/o legales, subgrupos poblacionales con mejores resultados de efectividad y/o seguridad, o estadios de la enfermedad para los que esa tecnología es más apropiada.



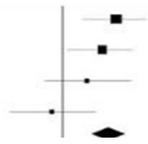
Con respecto a la *fase de implementación*, los criterios de decisión no aparecen expuestos de forma explícita en ningún documento público. En este sentido y dado que la categoría asignada a estos informes de evaluación es no vinculante, la comisión u organismo competente en la materia en cada caso, toma su decisión teniendo en cuenta los resultados y recomendaciones descritos en el informe, en base a sus propios criterios. En la actualidad, a pesar del carácter no vinculante de los informes de ETES y la no obligatoriedad de la puesta en práctica de sus recomendaciones, si constituyen un elemento obligatorio para la adopción de cualquier nueva tecnología en los diferentes niveles que conforman el sistema sanitario.

**d. La evaluación de tecnologías sanitarias en España.-**

La evaluación de tecnologías sanitarias aparece como concepto y disciplina a mediados de los ochenta, como probable respuesta a un triple problema que se presenta en la mayor parte de los países desarrollados (17):

- el fuerte incremento del gasto sanitario,
- la constatación de la variabilidad inexplicada de la práctica clínica
- la incertidumbre acerca de los resultados finales y globales de la utilización de muchas tecnologías médicas

En la actualidad existen en España ocho agencias/servicios/entidades dedicadas en mayor o menor medida a la evaluación de tecnologías sanitarias. Ver Tabla 02 (18).

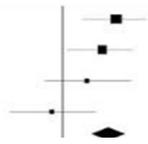


**Tabla 02.** Agencias y Servicios de Evaluación de Tecnologías Sanitarias en España. Adaptada del libro *“La Evaluación de las Tecnologías Sanitarias en cinco países europeos: aprendiendo unos de otros”* (18).

AQuAS (19)	Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya
OSTEBA (20)	Osasunareko Teknologien Ebaluaketa. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias
AETS (21)	Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III
SESCS (22)	Servicio de Evaluación del Servicio Canario de Salud
AETSA (23)	Agencia de Evaluación de Tecnologías de Andalucía
Avalia-t (24)	Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia
UETS (25)	Unidad de evaluación de Tecnologías Sanitarias
IACS (26)	Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud

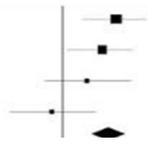
Adicionalmente a estas entidades, pueden participar cualquier unidad u organización del Sistema Nacional de Salud designada al efecto por las Comunidades Autónomas.

En el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del año 2006 (27) se contemplaba la elaboración de un Plan de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Procedimientos, considerados prioritarios para el Sistema Nacional de Salud (SNS), en base a las propuestas formuladas por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III y el resto de agencias y unidades de



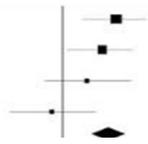
evaluación de tecnologías sanitarias de las comunidades autónomas. A raíz de este plan se crea la plataforma AUnETS (Agencias y Unidades de Evaluación de Tecnologías Sanitarias). En febrero de 2012, el pleno del Consejo Interterritorial del SNS acuerda la creación de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS (28). Esta figura se crea para evaluar el contenido de la cartera común de servicios del SNS, así como las nuevas técnicas, tecnologías y procedimientos. Su objetivo general es contribuir a mejorar la salud de los españoles perfeccionando la toma de decisiones a todos los niveles en el Sistema Nacional de Salud, mejorando la información, comunicación y colaboración en evaluación de tecnologías sanitarias en todo su ciclo (aparición, introducción, difusión y obsolescencia):

- La evaluación de tecnologías sanitarias, que permita fundamentar técnicamente la selección, incorporación y difusión de las mismas en el sistema sanitario español, en coordinación con la Dirección General de Cohesión del Sistema Nacional de Salud y Alta Inspección
- La identificación e informe de las tecnologías nuevas y de las ya establecidas que necesitan evaluación
- El establecimiento, sobre bases científicas, del impacto médico, económico, ético y social, determinado por el uso de diferentes tecnologías
- La producción, revisión, evaluación y síntesis de la información científica en cuanto a su impacto médico, económico, social y ético, tanto en tecnologías nuevas como ya existentes
- La contribución a la adecuada formación de los profesionales sanitarios para lograr la correcta utilización de la tecnología.



Por lo tanto, La Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud es el órgano colegiado encargado de la toma de decisiones referentes a la incorporación de nuevas prestaciones en base a criterios de coste-efectividad, exclusión de prestaciones y modificación de las condiciones de uso, contribuyendo además al uso apropiado de tecnologías sanitarias, al seguimiento post-introducción de las mismas, al incremento de la calidad y a la disminución de la variabilidad en la práctica clínica mediante la utilización de los informes de evaluación y guías de práctica clínica.

La base de datos de esta red de agencias contiene en la actualidad más de 300 informes finalizados y más de 100 pendientes de publicación, incluyendo tanto informes de ETES, guías de práctica clínica y fichas de tecnologías emergentes.



## 2. El meta-análisis.-

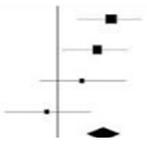
### a. Repaso histórico por el meta-análisis.-

El término “Meta-Análisis” fue acuñado en 1976 por Gene Glass, un psicólogo de la educación, para definir “el análisis de los análisis” (29). Sin embargo, las técnicas de combinación cuantitativa de la información tienen un origen muy anterior:

- En el siglo XIX, se utilizaron en Astronomía por Gauss, Laplace y Airy
- En 1904, el matemático británico Karl Pearson publicó uno de los primeros ejemplos médicos de síntesis cuantitativa. Ideó un procedimiento para combinar resultados de pequeños estudios que no tenían suficiente potencia con el objetivo de poder llegar a conclusiones estadísticamente significativas y así obtener un resultado más concluyente sobre los efectos de una vacuna contra la fiebre tifoidea (30).
- En agricultura se utilizaron entre 1920 y 1940 por Fisher y Cochran.
- En 1972, el epidemiólogo británico Archie Cochrane, en su monografía “Effectiveness and efficiency” fue el primero en mostrar que se estaba desaprovechando, por no aglutinar resultados, información publicada relevante para la clase médica

En el campo de la medicina, una de las primeras publicaciones que puede ser calificada como meta-análisis data de 1955, y estudiaba el efecto placebo (31), aunque empleaba técnicas matemáticas muy simplistas.

Sin embargo, el meta-análisis no fue “redescubierto” para la Medicina hasta la década de los ochenta, donde empezó a utilizarse fundamentalmente para combinar

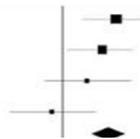


resultados de ensayos clínicos aleatorizados en campos como las enfermedades cardiovasculares, oncología, cuidados perinatales y en el campo de la psiquiatría (32).

En concreto, el obstetra británico Ian Chalmers, fue uno de los primeros y grandes impulsores del uso del meta-análisis para fundamentar las decisiones en salud, aplicándolo fundamentalmente a los tratamientos utilizados durante el embarazo y el parto. Sus trabajos se publicaron en ediciones impresas para profesionales sanitarios y para el público general, pero también por vía electrónica, en la *Oxford Database of Perinatal Trials*, de modo que pudieran ser actualizados y corregidos cuando fuera necesario y constituyendo así el origen precursor de las revisiones Cochrane.

Algunos de los primeros y extensamente conocidos meta-análisis constituyen ejemplos de cómo hasta que no se empezó a utilizar este tipo de estudios de síntesis cuantitativa para la toma de decisiones en la práctica clínica, se produjeron grandes desfases entre las prácticas adoptadas y la información científica que ya estaba disponible (33). Así, por ejemplo, la publicación en 1982 de un metaanálisis que combinando pequeños estudios sugería que el tratamiento trombolítico con estreptocinasa podía reducir la mortalidad por infarto agudo de miocardio en un 20% (34), supuso la introducción tardía de esta intervención preventiva, pudiendo haberse evitado muchas muertes si se hubiera efectuado este análisis a tiempo. En concreto, ya en 1973, combinando los resultados de los ensayos disponibles, se podría haber concluido la eficacia de esta intervención que no fue adoptada hasta la realización de un gran ensayo clínico en 1986.

Igualmente, el tratamiento con lidocaína tras el infarto agudo de miocardio fue una práctica recomendada hasta 1990, habiendo podido desaprobarse su uso antes de 1970, cuando ya había evidencia de que era perjudicial.



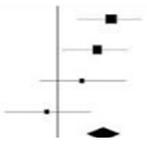
El propio logotipo de la Colaboración Cochrane (35) representa el gráfico de forest plot de un meta-análisis de 7 ensayos clínicos aleatorios sobre la capacidad de los corticoides para reducir la mortalidad perinatal en los recién nacidos de mujeres con riesgo de parto prematuro. La figura muestra un efecto beneficioso estadísticamente significativo, a pesar de que sólo dos de ellos mostraban un claro efecto a favor de los corticoides. El tratamiento se empezó a recomendar en 1989 cuando ya había evidencia de su beneficio en 1981.

En la actualidad, el gran crecimiento del número de revisiones sistemáticas publicadas refleja probablemente la importancia que se le concede como herramienta para mejorar el conocimiento médico y su cada vez mayor aceptación. Tanto es así, que el término metaanálisis fue incluido como Medical Subject Heading (MeSH) en el sistema de indexación del Medline de la National Library of Medicine (NLM), reconocimiento que fue más expreso cuando en 1993 el término fue aceptado por la NLM como un tipo de publicación. Por otro lado, el auge de la denominada “medicina basada en la evidencia” y el trabajo realizado y dirigido desde la Colaboración Cochrane han contribuido en gran medida a popularizar el uso de las revisiones sistemáticas y los meta-análisis.

**b. Revisiones sistemáticas y meta-análisis. Definición y clasificación.-**

Existen diferentes definiciones aceptadas para el término “Meta-análisis”:

- *“Análisis de resultados obtenidos en ensayos individuales con la finalidad de integrarlos” (29).*
- *“Análisis de resultados con el propósito de integrar los hallazgos” (36).*



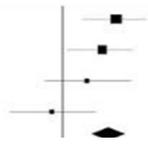
- *“Evaluación cualitativa y cuantitativa, síntesis e integración estructurada de información médica procedente, en forma de resultados, de diferentes fuentes de información o de estudios independientes sobre un mismo tema” (37).*

De cualquiera de estas definiciones se derivan dos premisas básicas del concepto de meta-análisis:

- Enfoque analítico: localizar y revisar de forma cualitativa y cuantitativa toda la información disponible sobre un determinado tema o pregunta de investigación; identificar diferencias entre estudios
- Enfoque sintético: agrupar los tamaños de los efectos encontrados en un estimador del efecto global: cuantificar el efecto

Ambos enfoques, necesarios y complementarios, requieren de la aplicación de una metodología definida a priori, meticulosa y reproducible, de modo que cualquier investigador que siga la misma metodología, debe ser capaz de llegar a resultados similares.

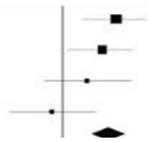
El **enfoque analítico** del meta-análisis, se construye sobre la base de las **revisiones sistemáticas de la literatura**, entendidas estas como las revisiones de una cuestión formulada claramente, que utilizan métodos sistemáticos y explícitos para identificar, seleccionar y evaluar críticamente la investigación relevante, así como para obtener y analizar los datos de los estudios que son incluidos en la revisión (38). Por lo tanto, se trata de estudios pormenorizados, selectivos y críticos que tratan de analizar e integrar la información esencial de los estudios primarios de investigación sobre un problema de salud específico, en una perspectiva de síntesis unitaria de conjunto.



Muchas revisiones sistemáticas no encuentran suficiente información, suficiente número de estudios que respondan a una misma pregunta de investigación, o suficiente homogeneidad entre ellos – en cuanto al diseño, tipología de pacientes, características de aplicación de la intervención en estudio, intervención comparadora y/o medidas de resultado utilizadas- como para poder realizar una síntesis y agregación cuantitativa de los mismos en un meta-análisis. De hecho, muchas revisiones sistemáticas publicadas no concluyen en meta-análisis. Sin embargo, no sería metodológicamente posible la realización de un meta-análisis sin la elaboración previa de una meticulosa revisión sistemática de la literatura que abarque todos los estudios que cumplan unos determinados criterios de inclusión. Como ejemplo grosero de esta afirmación, una búsqueda en la base de datos PubMed sobre el término “Pain” aplicando como filtro metodológico la tipología de artículo “Meta-analysis”, nos devuelve 3523 resultados. Cuando cambiamos este filtro por la tipología “Systematic review”, para el mismo término “Pain”, la búsqueda nos devuelve 15.608 resultados, es decir, se multiplican por cerca de 4.5 el número de estudios localizados. Muchos de estos nuevos resultados corresponden a revisiones sistemáticas que nunca concluyeron en un meta-análisis.

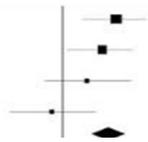
Para la elaboración de una revisión sistemática y su consecuente meta-análisis, los pasos a seguir descritos por la Colaboración Cochrane, son los siguientes (Adaptado de Handbook Cochrane) (38):

1. Formular la pregunta de investigación de la revisión. Definir criterios de inclusión y exclusión de los estudios



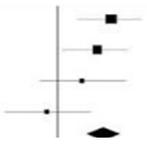
2. Búsqueda y localización de estudios
3. Revisión de los estudios localizados. Selección de estudios relevantes
4. Extracción de datos
5. Evaluación cualitativa: Valoración del riesgo de sesgo de los estudios potencialmente incluíbles
6. Evaluación cuantitativa: análisis estadístico de los datos y agregación de los mismos en meta-análisis
7. Análisis del sesgo del trabajo de revisión
8. Presentación de resultados. Empleo de tablas y figuras
9. Interpretación de resultados y elaboración de conclusiones
10. Diseminación e implementación de resultados
11. Actualizaciones periódicas de la revisión

Las revisiones sistemáticas de la literatura poseen características diferenciales sobre otro tipo de revisiones, como las revisiones clásicas, cualitativas, o basadas en la opinión de expertos (Ver tabla 03). Estas características le confieren una robustez metodológica y una disminución en el riesgo de sesgo que las sitúa en niveles superiores en las pirámides de calidad de la evidencia científica (39).



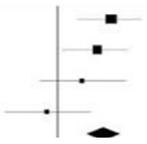
**Tabla 03.** Diferencias entre las revisiones tradicionales y las revisiones sistemáticas de la literatura. Adaptado de Cook et col., 1997 (40).

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	Amplia y poco definida	Centrada en una cuestión clínica bien definida. Concreta
FUENTES ( DE INFORMACIÓN Y REVISIÓN DE LA LITERATURA	No especificada. No dirigida a localizar todos los estudios. Alta probabilidad de sesgo	Estrategia de búsqueda sistemática y explícita de todas las fuentes potencialmente relevantes
SELECCIÓN DE ESTUDIOS	No criterios de selección. Alta probabilidad de sesgo	Descripción explícita de criterios de selección
CALIDAD DE LOS ESTUDIOS	Generalmente no evaluada	Evaluación crítica de la calidad metodológica de los estudios revisados. Empleo de herramientas validadas
SÍNTESIS DE DATOS	Resumen subjetivo, generalmente cualitativo. No estimador estadístico	Basada en la calidad metodológica de los estudios. A menudo cuantificada por un estimador estadístico
INTERPRETACIÓN	Con frecuencia, basada en los estudios que se han seleccionado subjetivamente, y en opiniones personales	Basada en la evidencia científica, con identificación de las lagunas de conocimiento que persisten



El concepto de revisión sistemática y meta-análisis se encuentra fuertemente asociado a la localización, análisis y agregación de un único tipo de estudios, en este caso, de ensayos clínicos aleatorios que comparan la intervención en estudio de forma experimental con placebo o con otra intervención comparadora definida. Sin embargo, aunque este constituya el tipo más robusto de meta-análisis metodológicamente hablando, y también el más frecuentemente realizado y aplicado, se pueden realizar meta-análisis de diferentes tipos de estudios.

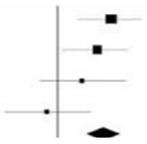
- Los *meta-análisis de ensayos clínicos aleatorios* poseen mayor validez interna, menor riesgo de sesgo de los estudios incluidos, y miden principalmente eficacia. No siempre aseguran la relevancia de los estudios revisados, ya que por ejemplo, quedan fuera los estudios post-autorización
- Los *meta-análisis de estudios observacionales*, sin embargo, poseen una mayor validez externa de sus resultados. Se aplican en estudios de etiología, diagnóstico y pronóstico, y permiten el estudio de intervenciones como las quirúrgicas, intervenciones en salud pública y promoción de la salud, o de efectos adversos o inesperados de los medicamentos. El mayor riesgo de sesgo de los estudios primarios en los que se basa, es arrastrado al resultado final del meta-análisis, por lo tanto son estudios algo menos robustos que los anteriores
- Otro tipo de meta-análisis a destacar, son los *network meta-análisis*, o *meta-análisis por comparaciones indirectas*. Este tipo de estudios se aplica cuando no existen suficientes estudios que comparen directamente – *head to head*– las intervenciones de interés, y están basados en comparar el efecto de varios tratamientos, a partir de estudios que comparan los tratamientos con un mismo comparador común. Así, por ejemplo, en lugar de realizar un meta-



análisis por separado de diversos estudios para el tratamiento A respecto al comparador B (A frente a B) o para el tratamiento C respecto al comparador B (C frente a B), se lleva a cabo una valoración de la red completa combinando las comparaciones directas e indirectas entre diversos tratamientos que compiten entre sí en la práctica clínica (A frente a B, C frente a B, y B frente a A). Se ha consensuado que la evidencia aportada por este tipo de estudios es similar a la que tienen los estudios observacionales individuales (41).

Con independencia del tipo de meta-análisis realizado y el diseño de los estudios incluidos, cualquier meta-análisis, en cumplimiento del segundo enfoque descrito, el **enfoque sintético**, se requiere de una serie de métodos estadísticos que tienen como finalidad cuantificar el efecto final de las intervenciones estudiadas (42, 43). Para ello, hay que tener en cuenta dos grandes premisas:

- Asignación del peso correspondiente a los resultados de los diferentes estudios individuales localizados e incluidos en la revisión – *ponderación de los estudios*-. Existen diferentes criterios de ponderación, siendo los más empleados la inversa de la varianza (tamaño poblacional) y la calidad de los estudios
- Obtención de estimadores combinados del tamaño del efecto de la exposición o intervención en estudio. El método empleado, dependerá de:
  - Tipo de medida (dicotómica/continua)
  - Medida del tamaño del efecto de los estudios individuales
  - Consideración de la homogeneidad de efectos entre los resultados de los estudios incluidos (efectos fijos/efectos aleatorios)



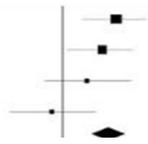
**c. Aplicaciones del meta-análisis en la evaluación de tecnologías sanitarias.-**

El meta-análisis como herramienta en la determinación de la eficacia, efectividad y/o seguridad de las intervenciones sanitarias.-

La Medicina Basada en la Evidencia (MBE), entendida como "*el uso consciente, explícito y juicioso de las mejores y más actuales evidencias o pruebas en la toma de decisiones sobre el cuidado de los pacientes*" (44), surge formalmente en los años 80 como método para racionalizar la práctica clínica, por la variabilidad de la misma y el aumento del gasto sanitario, y para facilitar la toma de decisiones, prestando atención a los valores y las preferencias del paciente. Su finalidad es que las decisiones tomadas aporten los mejores resultados, con la mayor calidad asistencial, nivel de satisfacción y seguridad para el paciente, y con un coste adecuado.

La búsqueda de una práctica sanitaria eficiente constituye el eje que debiera unir los planos individual y social, persona y entorno, sobre la exigencia de la medicina tecnológica, innovadora y participativa en la toma de decisión a través de la mejor información científica disponible teniendo en consideración la limitación de los recursos disponibles (45). Sobre estos conceptos se desarrolla tanto la MBE como la ETES.

El rápido avance de las técnicas diagnósticas y terapéuticas, la naturaleza probabilística del diagnóstico, del pronóstico, del resultado de las intervenciones y la multicausalidad que acompaña a los efectos en salud dificultan la toma de decisiones en la clínica. De ahí la necesidad de disponer de métodos que disminuyan la incertidumbre en la toma de decisiones y faciliten la puesta en práctica de la MBE.



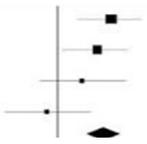
En la búsqueda de la mejor evidencia disponible, surgen numerosos enfoques y tipologías de estudios entre los que el meta-análisis constituye una herramienta fundamental.

El meta-análisis es uno de los tipos de estudio de mayor rigor científico hoy en día, situándose en las capas más altas de las pirámides de clasificación de los niveles de evidencia científica (46), y aportando una serie de particularidades que lo hace especialmente útil y atractivo.

Por un lado, sus resultados están dotados de una mayor validez externa, permitiendo su generalización con mayor garantía que la que aportan los estudios clínicos individuales realizados en poblaciones diferentes.

Por otro lado, la agregación de los resultados de los estudios individuales dota a este tipo de estudios tanto de una mayor potencia estadística como de una mayor precisión en la estimación del efecto. Por lo tanto, el meta-análisis permite encontrar diferencias estadísticamente significativas entre diferentes grupos de intervención que estudios pequeños, con insuficiente tamaño muestral, no han podido poner de manifiesto.

Adicionalmente, el meta-análisis permite valorar las discrepancias entre los resultados de distintos estudios y sugerir hipótesis explicativas de esta heterogeneidad, así como encontrar subgrupos poblacionales o características diferenciales de los mismos que los hacen más idóneos para determinadas intervenciones. Como ejemplo, las revisiones sistemáticas y meta-análisis de intervenciones en salud pública y promoción de salud tienen la posibilidad de investigar resultados diferenciales para grupos con diferentes niveles de desventajas (38).

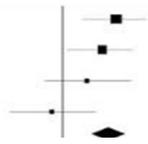


Es un tipo de estudio cuya realización es menos costosa y plantea menos problemas logísticos que la realización de un ensayo clínico aleatorizado que reuniera la misma muestra de pacientes.

Las técnicas del meta-análisis se presentan como herramientas especialmente útiles no sólo para resolver incertidumbres de la práctica clínica diaria, sino también para la toma de decisiones en el acceso al mercado y adquisición de tecnologías sanitarias y en el campo de la investigación, para detectar lagunas de conocimiento y dirigir futuras investigaciones.

Algunos de los puntos críticos que justifican que el meta-análisis ayude a la correcta evaluación y a la toma de decisiones en la práctica clínica sobre tecnologías sanitarias aplicadas en concreto al tratamiento del dolor, son los siguientes:

- Los resultados de los estudios, y en particular, de los ensayos clínicos individuales, son frecuentemente contradictorios. En concreto, en el campo de la investigación sobre el dolor y los tratamientos analgésicos, existe una gran variedad de intervenciones “atípicas”, o que se alejan del tratamiento puramente farmacológico, para las que los resultados de estudios individuales no pueden aportar por ellos mismos una clara dirección a favor o en contra del beneficio para el paciente en la aplicación de esos tratamientos.
- Por otro lado, en el campo de la investigación sobre el dolor, muchas veces existen unas expectativas en los investigadores, que no siempre coinciden fielmente con las defendidas con los médicos puramente clínicos. De este modo, es fácil encontrar intervenciones sobre las que existen claras “escuelas”

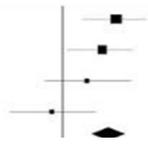


o líneas de trabajo defensoras o detractoras basadas meramente en expectativas, en experiencias individuales o en interpretaciones particulares de estudios individuales no fácilmente generalizables a la práctica clínica.

La percepción de eficacia muchas veces está basada en artículos con baja calidad científica – no aportan el mismo nivel de evidencia los diferentes diseños, y para un tipo de estudio en particular, el riesgo de sesgo a su vez condiciona su calidad y el nivel de evidencia aportado.

- En muchas ocasiones, existen tecnologías con eficacia, efectividad y/o seguridad ampliamente probada en estudios individuales, pero para las que sin embargo, los resultados obtenidos en la práctica clínica habitual no son igualmente satisfactorios. El meta-análisis en estos casos, constituye una excelente herramienta para determinar características de aplicación, grupos de pacientes o variables para las que la aplicación de la tecnología puede resultar más beneficiosa, o al contrario, para las que los resultados no se traducen en un beneficio clínico real para el paciente.
- Resultados contradictorios de estudios individuales no deberían permitir la toma de decisiones sobre una determinada tecnología sanitaria, ni permiten la optimización de recursos de cara a futuras investigaciones.

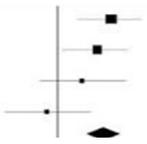
A pesar de la robustez y el bajo riesgo de sesgo asociado a este tipo de estudios, – siempre condicionado por la calidad de los estudios incluidos y la praxis seguida en su elaboración-, y de las importantes ventajas que aportan, es importante destacar el papel relativo que deben tener los meta-análisis en el establecimiento de la



evidencia científica. LeLorier y cols (47) revisaron las discrepancias entre 12 ensayos clínicos de gran tamaño (más de 1.000 pacientes) y 19 meta-análisis que intentaban responder a las mismas preguntas de investigación. El grado de acuerdo fue moderado, aunque gran parte de las discrepancias encontradas parecían estar debidas a una diferente e inadecuada consideración de la heterogeneidad de los estudios originales en los meta-análisis. Al igual que en este trabajo, es relativamente frecuente encontrar revisiones sistemáticas y meta-análisis aparentemente bien elaborados que respondiendo a la misma pregunta de investigación, reportan conclusiones diferentes e incluso opuestas sobre una misma intervención terapéutica. Son ejemplos que argumentan cómo los meta-análisis no constituyen una herramienta infalible para la evaluación de evidencia científica. En ocasiones, los ensayos clínicos de gran tamaño y los meta-análisis desempeñan papeles complementarios en la evaluación de la evidencia clínica y tienen que ser considerados conjuntamente. En otros casos, los conflictos de interés – explícitos o no- pueden estar condicionando la recopilación y síntesis de la evidencia científica, y en cualquier caso, como en cualquier tipo de estudio de investigación, una inadecuada elaboración o interpretación de los resultados obtenidos puede conducir a conclusiones erróneas o contradictorias con respecto a los trabajos realizados por diferentes autores.

#### El meta-análisis en las evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias.-

La evaluación económica de tecnologías sanitarias (EETS) supone un conjunto de herramientas que tienen como finalidad examinar las consecuencias que tiene, en el corto y largo plazo, la utilización de las tecnologías sanitarias en los individuos y en la sociedad en su conjunto. Está íntimamente ligada a la aplicación del concepto



de *eficiencia*, entendida como la maximización de las ganancias en salud obtenida a partir de los recursos limitados que tenemos a nuestro alcance (41).

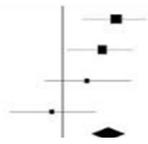
- Los recursos (personas, tiempo, instalaciones, equipos y conocimiento) son limitados, mientras que las necesidades no lo son o, al menos, son mayores que los recursos disponibles.
- Existe una constante evolución y aparición de nuevas intervenciones para el diagnóstico, prevención y curación de enfermedades

Estas asunciones definen un entorno de escasez que obliga a realizar elecciones entre las alternativas disponibles, y que justifican la consideración de la incorporación del criterio de eficiencia como una “cuarta garantía” en la toma de decisiones y la adopción de tecnologías sanitarias, que se sumaría a las tradicionales de calidad, seguridad y eficacia.

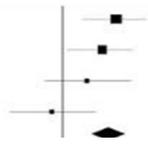
A pesar de que el término “evaluación económica” puede inducir a pensar únicamente en resultados expresados en términos de costes, las evaluaciones económicas en salud evalúan el impacto que tiene la elección de cada una de las alternativas disponibles en términos de bienestar para la población.

En este contexto, hay que hablar del meta-análisis desde dos puntos de vista diferentes:

- Ampliamente descrito y establecido está el uso del meta-análisis como una de las mejores fuentes de evidencia de resultados de efectividad y seguridad para alimentar la parte clínica de los estudios de evaluación económica (41).



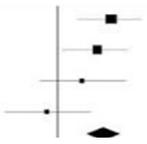
- Por otro lado, existe un campo de conocimiento relativamente reciente y poco explorado que aboga por la utilización del meta-análisis como herramienta para la síntesis de resultados de costes y de consumo de recursos derivados de las intervenciones sanitarias. En este sentido, parece metodológicamente viable la agregación estadística e incluso la ponderación de los pesos relativos de diferentes estudios que reportan datos sobre consumo de recursos, como las horas de quirófano, cantidad de un material fungible empleado, días de ingreso hospitalario....teniendo siempre en cuenta el manejar adecuadamente el concepto de homogeneidad, y trabajar con datos provenientes de estudios razonablemente similares o combinables. Sin embargo, cuando se habla de resultados de costes, se hace metodológicamente más complejo el poder clarificar la conveniencia o no de emplear el meta-análisis para la agregación estadística de los datos de estudios individuales. Uno de los puntos clave en este sentido, sería determinar el mejor parámetro a utilizar para esta agregación estadística. Recientemente, un grupo de investigadores de la Universidad de Barcelona ha propuesto como mejor parámetro a utilizar el *Beneficio Neto Monetario* (INB) y su varianza asociada, aunque este es un campo todavía por experimentar y desarrollar (48).



**d. Limitaciones del meta-análisis.-**

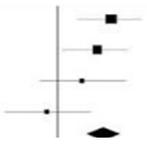
Las principales limitaciones o consideraciones a cuidar a la hora de tomar en cuenta los resultados del meta-análisis para la evaluación de tecnologías sanitarias, y para la toma de decisiones en general, son los siguientes:

- La calidad de los resultados de un meta-análisis, depende obviamente de la **calidad de los estudios individuales** cuyos resultados han sido considerados en el mismo. En numerosas ocasiones, no es posible determinar con exactitud la calidad de los artículos individuales por ausencia de información publicada. Es también habitual no encontrar reportados los conflictos de interés, - habituales en la investigación clínica - , con el consiguiente riesgo sobre la calidad de los resultados finales encontrados. Por otro lado, la necesidad de disponer de resultados de un meta-análisis contrasta en algunas ocasiones con la escasez de estudios homogéneos para incluir en el mismo, y puede conducir de forma inconsciente a la inclusión de estudios de diferente nivel de calidad. Así por ejemplo, se pueden incluir estudios “quasialeatorios” en un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorios, o estudios que no consideran un adecuado balanceo a nivel basal para la variable de resultado principal, entre los diferentes grupos de intervención comparados.
- La elaboración de una revisión sistemática y un meta-análisis, requieren el seguimiento de una metodología explícita, donde uno de los pasos críticos es la **selección de los estudios**. En este punto, hay dos factores que habitualmente pueden confundir los resultados finales de un meta-análisis si no se trabajan adecuadamente. Por un lado, el llamado *sesgo de publicación* (42), es decir, la tendencia consciente o inconsciente por la que los estudios



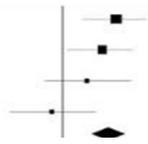
con resultados negativos (según la intención inicial de la investigación), o positivos pero no estadísticamente significativos, tienen menor probabilidad de ser publicados. De este modo, en la agregación ponderada de los diferentes estudios localizados e incluidos en la revisión sistemática, se estarían obviando los pesos individuales de estos estudios no publicados, y en muchos casos no localizados, pudiendo así modificar el tamaño e incluso la dirección del efecto final encontrado. Para minimizar esta limitación, es muy importante seguir un adecuado y estructurado proceso de búsqueda bibliográfica, consultando varias bases de datos –como mínimo se recomienda buscar en tres bases de datos diferentes- , fuentes de literatura gris – no publicada-, consultar a expertos en la materia, revisión de referencias cruzadas o un buen manejo de las restricciones aplicadas a la búsqueda. Existen algunas técnicas estadísticas y visuales para determinar la posibilidad de sesgo de publicación en un meta-análisis (42), aunque no siempre se aplican en los meta-análisis publicados, y por otro lado, en los casos en que se aplican estas técnicas, sus resultados no siempre son tenidos en cuenta ni para la modificación de los procesos de búsqueda seguidos, ni para la interpretación de los resultados.

En segundo lugar, es cada vez más frecuente encontrar duplicidad de publicación en los resultados de los estudios. En algunos casos, y siguiendo las recomendaciones especificadas en los criterios de autoría de Vancouver, se hace referencia a la publicación original o publicaciones relacionadas, pero esto no siempre es así. De este modo, podemos encontrar el mismo estudio publicado en diferentes idiomas, o en diferentes medios de difusión científica sin hacer referencia unos a otros, siendo fundamental la pericia del investigador en estos casos para identificarlos como el mismo estudio y no



considerarlos como resultados independientes, multiplicando así su peso sobre el resultado final del meta-análisis.

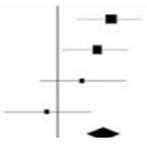
- Otro de los aspectos críticos para que los resultados de un meta-análisis posean una adecuada validez externa y sus resultados puedan aproximarse a los que se obtendrían en la realidad clínica, es que **los estudios individuales considerados sean razonablemente homogéneos** (42, 43). Cuando se habla de homogeneidad, es necesario hablar de dos aspectos fundamentales. Por un lado, la homogeneidad clínica hace referencia a la siguiente pregunta: ¿tiene sentido combinar los resultados de los diferentes estudios en una única estimación? Para ello, ha de cumplirse que las intervenciones que se comparan en los diferentes estudios, las poblaciones que reciben estas intervenciones, el diseño de los estudios y los resultados medidos sean suficientemente similares en todos los estudios. La homogeneidad estadística hace referencia al hecho de disponer de datos estadísticamente homogéneos, es decir, que los resultados encontrados en los diferentes estudios individuales no varían más que lo que cabría esperar por el efecto del azar, es decir, por tratarse de experimentos diferentes. Existen diferentes test estadísticos que miden la heterogeneidad de los resultados encontrados. Los más utilizados son el test Q de Cochran, con distribución Chi cuadrado que permite detectar la existencia o no de heterogeneidad, y el índice  $I^2$  de Higgins y Thompson (49) que permite cuantificarla. Los resultados de un meta-análisis con heterogeneidad estadística no son garante de aplicabilidad en la práctica clínica habitual. Así, las clasificaciones de los diferentes niveles de calidad de la evidencia



cuantifican en posiciones inferiores a los meta-análisis con resultados heterogéneos. La detección de heterogeneidad indica que deben existir características diferenciales entre los diferentes estudios individuales – denominadas variables moderadoras, confusoras o covariables- que están provocando esta heterogeneidad. La práctica correcta en estos casos es identificar estas características diferenciales, proporcionándonos información relevante que garantiza que nuestro meta-análisis no es la mera combinación de efectos individuales en un tamaño del efecto global. Existen diferentes métodos para estudiar y resolver la heterogeneidad, desde los métodos visuales, análisis de subgrupos, análisis de sensibilidad y meta-regresiones (43, 49).

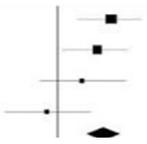
Muchos autores apoyan que las pruebas de homogeneidad estadística no son fiables porque no tienen suficiente potencia para detectar la verdadera heterogeneidad (50), por lo que la adecuada selección y combinación de estudios constituyen un punto crucial para justificar la realización de un meta-análisis.

- En la consideración de los resultados de un meta-análisis, es importante también tener clara la **distinción entre resultados estadísticamente significativos y resultados clínicamente significativos o relevantes**. A pesar de las limitaciones de la estadística, en general el término “estadísticamente significativo” o un resultado con  $p < 0.05$  suele interpretarse como aval o garantía de calidad y de confianza en los resultados del mismo. Nos indica que el azar queda prácticamente excluido como responsable de los resultados obtenidos en nuestro análisis. Sin embargo, la relevancia clínica de un hallazgo



encontrado va más allá de cálculos aritméticos y está determinada por el juicio clínico. La relevancia depende de la magnitud de la diferencia, de la gravedad del problema a investigar, de la vulnerabilidad de la población diana, de la morbilidad generada por el mismo, de su coste, de las alternativas terapéuticas disponibles, o de la consideración de los resultados de eficacia en paralelo a los de efectividad y/o seguridad aportados por esa intervención.

- Por último, pero no menos importante, es la particularidad que tiene el meta-análisis de **necesidad periódica de actualización**. Cualquier tipo de estudio clínico, aunque sus resultados hay que ponerlos en contexto según la fecha de realización – por las alternativas terapéuticas disponibles en el momento, por los cambios epidemiológicos de la enfermedad, los cambios socio-demográficos poblacionales, el desarrollo de nuevas técnicas estadísticas y el aumento constante en el nivel de calidad exigido a los estudios de investigación-, tiene una validez imperecedera, que dependerá principalmente de la calidad con que haya sido realizado. En el caso de las revisiones sistemáticas y meta-análisis, por su propia definición en sí como estudios de síntesis que recopilan, analizan e integran toda la evidencia disponible sobre un tema, tienen una validez limitada en el momento en el que quedan desactualizados y existen estudios realizados con posterioridad que aportan nuevos resultados y nuevos pesos para la misma pregunta de investigación. Así por ejemplo, la Colaboración Cochrane, (35), tiene como premisa para los autores de sus revisiones el actualizar los trabajos cada cuatro años para garantizar la validez de los mismos.



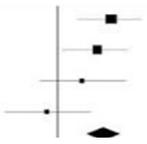
### 3. El Dolor.-

#### a. Definición del dolor.-

Según la Real academia Española de la Lengua (RAE), el dolor es una *“sensación molesta y aflictiva de una parte del cuerpo por causa interior o exterior”*, o el *“sentimiento de pena y congoja”* (51).

Se trata de dolencia universal, pero de la que cada individuo aprende el significado a partir de su propia experiencia personal.

En un sentido más específico, la *International Association for the Study of Pain (IASP)* define el dolor como *“una experiencia sensitiva y emocional desagradable, asociada a una lesión tisular real o potencial”* (52). A partir de esta definición, algunos autores han postulado la necesidad de redefinir el dolor más allá que como síntoma, como una patología en sí misma, incorporando modificaciones sobre esta descripción, y definiendo el dolor como *“una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con una lesión presente o potencial o descrita en términos de la misma, y si persiste, sin remedio disponible para alterar su causa o manifestaciones, una enfermedad por sí misma”* (53). Parte de la argumentación esgrimida por estos autores, radica en la definición que la OMS hace del concepto de salud como *“el estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solo la ausencia de enfermedad o dolencia”*(54), del que se deriva la definición de enfermedad como *“un deterioro de la salud o una condición anormal de funcionamiento”*. Siguiendo estas definiciones, si una persona es víctima del dolor crónico, no tiene *“un estado de completo bienestar físico, mental y social”*, teniendo consecuentemente un deterioro de la salud, que en un sentido estricto es definido como enfermedad.



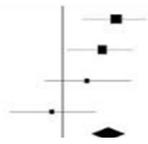
No obstante, el actual catálogo para la Clasificación Internacional de Enfermedades aprobado por la OMS (CIE-10) (55), sigue incluyendo el dolor entre el listado de síntomas y signos que involucran los diferentes sistemas anatómo-fisiológicos del organismo, y no como un código correspondiente a una enfermedad independiente.

La función fisiológica del dolor es señalar al sistema nervioso que una zona del organismo está expuesta a una situación que puede provocar una lesión. Esta señal de alarma desencadena una serie de mecanismos cuyo objetivo es evitar o limitar los daños y hacer frente al estrés. Para ello, el organismo dispone de una serie de mecanismos que se inician con la activación y sensibilización periférica, donde tiene lugar la transducción por la cual un estímulo nociceptivo se transforma en impulso eléctrico. La fibra nerviosa estimulada inicia un impulso nervioso denominado potencial de acción que es conducido hasta la segunda neurona localizada en el asta dorsal de la médula, originando la transmisión. En el proceso de modulación, en el asta dorsal de la médula, intervienen las proyecciones de las fibras periféricas y las fibras descendentes de centros superiores. La transmisión de los impulsos depende de la acción de los neurotransmisores. Por último, tiene lugar el reconocimiento por parte de los centros superiores del Sistema nervioso central (SNC) o integración (56).

**b. Clasificación del dolor.-**

Existen numerosas clasificaciones de los diferentes tipos de dolor, basadas principalmente en los siguientes criterios (57, 58):

- a) Criterio temporal (duración)
- b) Patogenia



- c) Localización
- d) Curso
- e) Intensidad
- f) Factores pronósticos de control
- g) Farmacología

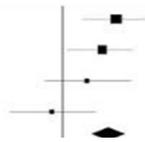
a) Tipos de dolor según su duración:

- *Dolor agudo:*

Dolor limitado en el tiempo, generalmente de duración inferior a un mes, y con escaso componente psicológico. Se debe generalmente al daño tisular somático o visceral y se desarrolla con un curso temporal que sigue de cerca el proceso de reparación y cicatrización de la lesión causal. Si no hay complicaciones, el dolor agudo desaparece con la lesión que lo originó.

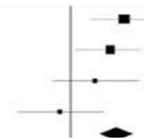
- *Dolor crónico:*

Dolor que persiste más allá de la lesión que lo originó y que permanece una vez que dicha lesión desaparece, con una duración, de forma continua o intermitente, superior a 6 meses. Generalmente es un síntoma de una enfermedad persistente y puede constituir una enfermedad en sí mismo. Gran componente psicológico, estando en muchos casos asociado a depresión por la imposibilidad del paciente para liberarse de él.



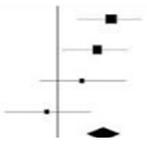
**Tabla 04.** Comparativa entre el dolor agudo y el dolor crónico (59).

	<b>DOLOR AGUDO</b>	<b>DOLOR CRÓNICO</b>
<b>INCIDENCIA</b>	Común	Raro
<b>DURACIÓN</b>	Menos de 6 meses	Más de 6 meses
<b>CAUSA</b>	Conocida/tratable	Incierta
<b>FINALIDAD BIOLÓGICA</b>	Útil, protector	Inútil, destructivo
<b>MECANISMO GENERADOR</b>	Unifactorial	Plutifactorial
<b>ESTADO EMOCIONAL</b>	Ansiedad	Depresión
<b>CONDUCTA</b>	Reactiva	Aprehensión
<b>OBJETIVO TERAPÉUTICO</b>	Curación	Readaptación
<b>TRATAMIENTO</b>	Lógico/efectivo	Empírico/variable
<b>RESULTADOS</b>	Buenos	Muy variables
<b>SEDACIÓN</b>	A veces deseable	Debe evitarse
<b>DURACIÓN ANALGÉSICA</b>	Hasta que pase	Todo el tiempo
<b>VÍA DE ADMINISTRACIÓN</b>	Parenteral	Oral y rectal
<b>DOSIS GENERAL</b>	Promedio	Individualizada
<b>DEPENDENCIA/TOLERANCIA</b>	Raras	Frecuentes
<b>COMPONENTE PSICOLÓGICO</b>	No importante	Determinante



**Tabla 05.** Causas más frecuentes de dolor crónico. Adaptado de la *International Association for the Study of Pain* (57).

DOLOR CRÓNICO	CAUSAS MÁS FRECUENTES
DOLOR MUSCULOESQUELÉTICO	Dolor articular (artritis y artrosis)
	Dolor del raquis: lumbar, cervical
	Dolor muscular (síndromes de dolor miofascial y dolor muscular generalizado)
	Dolor oncológico con afectación musculoesquelética
DOLOR NEUROPÁTICO	Herpes zoster y neuralgia post-herpética
	Neuralgias de nervios periféricos
	Neuropatía diabética dolorosa
	Síndromes de dolor regional complejo
	Dolor por lesión nerviosa
	Dolor post-amputación y del miembro fantasma
DOLOR MIXTO	Dolor radicular por patología del raquis
DOLOR CRÓNICO VISCERAL	Inflamación, infección, neoplasias, isquemia y alteración de los procesos mecánicos y/o de los nervios
DOLOR DE ORIGEN VASCULAR	Patología vascular
DOLOR SOMATOMORFO	Estrés emocional, origen psicológico



b) Tipos de dolor según su patogenia:

- *Dolor nociceptivo, dolor normal o sensorial:*

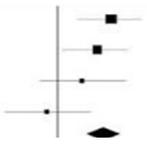
Es aquella forma de dolor que aparece en todos los individuos como consecuencia de la aplicación de estímulos que producen daño o lesión a órganos somáticos o viscerales. El dolor nociceptivo es la consecuencia de la activación del sistema neurofisiológico constituido por nociceptores periféricos, vías centrales de la sensación dolorosa y, finalmente, corteza cerebral. La intensidad y duración de las sensaciones de dolor nociceptivo dependen crucialmente de la modulación de las señales de lesión tisular a lo largo de la vía nociceptica, debiéndose siempre a la activación de un sistema sensorial específico encargado de su transmisión.

Según su localización, a su vez, puede clasificarse en:

- *Dolor somático:* Se produce por la excitación anormal de nociceptores somáticos superficiales o profundos (piel, musculoesquelético, vasos...). Es un dolor localizado, punzante y que se irradia siguiendo trayectos nerviosos.
- *Dolor visceral:* Se produce por la excitación anormal de nociceptores viscerales. Es un dolor de difícil localización, continuo y profundo. Puede irradiarse a zonas alejadas del lugar donde se originó y frecuentemente se acompaña de síntomas neurovegetativos.

- *Dolor neuropático, anormal o patológico:*

Dolor que aparece sólo en una minoría de individuos y es el resultado de enfermedad o lesión del SNC o periférico. Son sensaciones aberrantes o anormales de dolor, como



las que acompañan a la neuralgia del trigémino, o el dolor del miembro fantasma.

Entre los principales dolores de tipo neuropático se encuentran los siguientes:

- Dolores de presentación espontánea en ausencia de lesión causal
- Reducciones anormales del umbral del dolor
- Dolores producidos por el tacto y por estímulos mecánicos de baja intensidad

Este dolor cursa con un comportamiento anormal del sistema nociceptivo, por lo que estas formas de dolor pueden ser consideradas como expresiones alteradas del sistema neurofisiológico encargado del procesamiento de señales nociceptivas. El síntoma más llamativo del dolor neuropático es la falta total de relación causal entre lesión tisular y dolor.

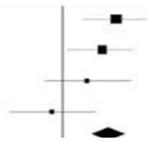
- *Dolor psicógeno:*

Dolor que no resulta de una estimulación nociceptiva ni de una alteración neuronal, sino de causa psíquica (depresión, hipocondría, etc.) o de la intensificación psicógena de un dolor orgánico, siendo en este último caso desproporcionada la intensidad del dolor. Fue definido por primera vez en la clasificación DSM-III como el cuadro de dolor en el que los factores psicológicos tienen un papel evidente en la etiología, junto con la ausencia de factores orgánicos, o bien si existen, la intensidad del dolor no se corresponde con la gravedad de los hallazgos médicos. Suele estar asociado con una necesidad constante de aumentar la dosis de analgésicos con escasa eficacia (60).

c) *Tipos de dolor según el curso:*

- Dolor continuo:

Dolor que persiste a lo largo del día y no desaparece.



- *Dolor irruptivo:*

Exacerbación transitoria del dolor en pacientes bien controlados con dolor de forma estable. El *dolor incidental* es un subtipo de dolor irruptivo inducido por el movimiento o por alguna acción voluntaria del paciente.

d) *Tipos de dolor según la intensidad:*

- *Dolor leve:*

Aquel que permite que el sujeto realice actividades habituales. En una escala visual analógica (EVA) de intensidad de dolor de 0 a 10, el sujeto le asignaría puntuaciones  $\leq 3$ .

- *Dolor moderado:*

Dolor que interfiere con las actividades habituales del sujeto. Obtendría una puntuación en una EVA de 0 a 10 de 4 a 6 puntos. Suele precisar tratamiento con opioides menores.

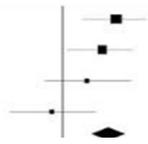
- *Dolor severo:*

Dolor que interfiere con el descanso. Corresponde a puntuaciones  $\geq 7$  en una EVA de 0 a 10. Requiere tratamiento con opioides mayores.

e) *Tipos de dolor según los factores pronósticos para su control:*

- *Dolor de buen pronóstico:*

Según el *Edmonton Staging System (61)*, el dolor de buen pronóstico suele estar asociado a:



- Dolor visceral, óseo o de partes blandas
- Dolor no irruptivo
- No existencia de distrés emocional
- Escala lenta de opioides
- No antecedentes de enolismo y/o adicción a drogas

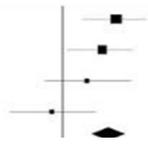
- Dolor difícil, complejo o de mal pronóstico:

Dolor que no responde a la estrategia analgésica habitual (escala analgésica de la OMS) (54). Según el *Edmonton Staging System* (61), está asociado a los siguientes factores:

- Dolor neuropático, mixto o de causa desconocida
- Dolor irruptivo
- Existencia de distrés emocional
- Incremento rápido de la dosis de opioides
- Antecedentes de enolismo y/o adicción a drogas

f) Tipos de dolor según la farmacología:

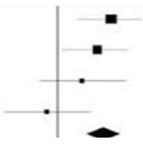
- *Dolores que responden bien a los opiáceos:* dolores viscerales y somáticos
  
- *Dolores parcialmente sensibles a los opiáceos:* dolor óseo, dolor por compresión de nervios periféricos
  
- *Dolor escasamente sensible a opiáceos:* dolor por espasmo de la musculatura estriada, dolor por infiltración-destrucción de nervios periféricos



**c. Epidemiología del dolor.-**

A pesar de la universalidad del dolor, no es fácil saber con total fiabilidad datos epidemiológicos reales de esta patología. En primer lugar, esta dificultad radica en la complejidad para medirlo, por el gran componente subjetivo que acompaña a esta dolencia, y la gran cantidad de factores que pueden influir sobre su padecimiento. Al margen de estos factores, existe igualmente una gran variabilidad en los umbrales de dolor entre individuos de igual perfil y que padecen la misma patología. Por otro lado, otro factor importante es la gran heterogeneidad en las diferentes formas que existen para medir el dolor. Incluso aunque tratemos de medir estrictamente la intensidad del dolor, ésta es posible medirla con una gran diversidad de métodos y escalas de medida, desde la necesidad de analgesia hasta las diferentes escalas de intensidad de dolor validadas y universalmente conocidas.

Se han realizado numerosos estudios para conocer datos epidemiológicos sobre el dolor, que permiten establecer la dimensión del problema y contribuyen al desarrollo de medidas específicas para su solución. En los últimos veinte años se ha determinado la presencia de dolor en la población general, la mayoría de las veces a través de estudios realizados en países de influencia anglosajona. El primer estudio realizado en España sobre prevalencia del dolor en la población general, características, opciones terapéuticas y repercusiones, se llevó a cabo en Cataluña en 1999 por Bassols et al (62). Este estudio estableció que la prevalencia de dolor durante los últimos seis meses era elevada (78,6%), significativamente superior en mujeres y con tendencia a aumentar con la edad, aunque sólo el grupo de más de 71 años presentó una prevalencia inferior al grupo de 30 años. Las localizaciones más mencionadas fueron la espalda (50,9%, más en mujeres y en todas las edades), la cabeza (42%, sobretodo en mujeres y personas jóvenes) y las piernas (36,8%, preferentemente en personas



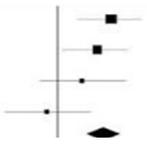
mayores). Las etiologías más citadas fueron las enfermedades osteoarticulares (26,2%), la migraña (16,5%) y las relacionadas con la actividad profesional (7,8%). Predominó el dolor de larga evolución (84% iniciado más de 6 meses atrás) y destacó un 36,1% que refería dolor más de la mitad de los días. Las mujeres manifestaron dolor con más frecuencia y con episodios de más duración, mientras que los dolores breves predominaron en hombres. El 23% de personas calificó el dolor entre muy intenso e insoportable.

El estudio realizado por el *Gabinete de Estudios Sociológicos Bernard Kief* determinó una prevalencia en los dos meses anteriores del 54,9%, con un predominio en mujeres y personas de más de 61 años (63).

Un tercer estudio, publicado por Catalá et al., mostró una prevalencia del 29,6% (día de las entrevista) y 43,2% (semana anterior). También confirmó la mayor prevalencia en las mujeres y su relación con la edad (64).

De forma más reciente, Breivik y cols. (65) llevaron a cabo un cuestionario vía telefónica para determinar la prevalencia, impacto en la calidad de vida y opciones de tratamiento de los individuos de 15 países europeos entre los que se contaba España. Respondió un total de 46.394 personas, de las cuales, el 19 % refirieron dolor de intensidad moderada o severa de al menos seis meses de duración, habiendo experimentado dolor en el último mes, y un mínimo de dos veces a la semana. En cuanto al dolor crónico, se encontró una prevalencia de entre el 12 y el 30%, siendo mayor en países como Noruega, Polonia e Italia, y menor en España, Irlanda y UK.

El informe realizado por Boston Scientific *“The Painful Truth: State of pain management in Europe”* (66), establece que el dolor crónico afecta a 1 de cada 5 adultos en Europa, con una media de 7 años de duración para el paciente.

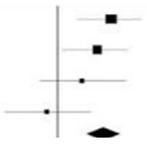


**d. Carga de la enfermedad. Calidad de vida y costes asociados al dolor.-**

El dolor es una de las causas más frecuentes de consulta médica en la actualidad. Adicionalmente al propio padecimiento del dolor, existe toda una serie de cambios físicos y psicológicos asociados al dolor crónico y que son parte integral del problema del paciente. Entre estos cambios, destacan los efectos psicológicos, los efectos sociales y la incapacidad. Las manifestaciones de estas vertientes son extensas y variadas (67):

- ✓ Inmovilidad y atrofia de músculos y articulaciones
- ✓ Depresión del sistema inmunitario y aumento de la susceptibilidad a la enfermedad
- ✓ Trastornos del sueño
- ✓ Falta de apetito y malnutrición
- ✓ Dependencia de la medicación
- ✓ Mayor dependencia de la familia y de otros cuidadores
- ✓ Uso excesivo e inapropiado de los sistemas sanitarios
- ✓ Incapacidad, bajo rendimiento en el trabajo o imposibilidad de trabajar
- ✓ Aislamiento de la sociedad y de la familia, con tendencia a la introversión
- ✓ Ansiedad, miedo, amargura, frustración, depresión y en ocasiones suicidio

Todos estos factores hacen por un lado, que empeore la calidad de vida tanto de los pacientes como de sus familiares, y por otro, un importante incremento de costes directos (gastos en cuidados, medicación, consultas médicas) e indirectos (absentismo, pérdida de productividad laboral) para el paciente como para el sistema sanitario.

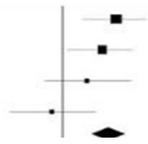


Existe una relación directa entre la intensidad del dolor y el grado de afectación de la calidad de vida de los pacientes. Generalmente se aprecia una mayor repercusión sobre el índice físico que el mental en la calidad de vida de la población, siendo las variables que más influyen negativamente en la esfera mental de la calidad de vida el sexo femenino, no tener estudios y tener una invalidez de la actividad.

En el estudio de Bassols y cols. (62), el dolor afectó la actividad habitual de un 31.7 % de los entrevistados durante un largo período de tiempo. Las actividades más limitadas fueron andar deprisa, trabajar, estudiar, realizar las tareas del hogar, dormir y subir y bajar escaleras, que estuvieron casi imposibilitadas en un 10,4%. El dolor motivó el reposo en cama en un 19,6% de personas, la baja laboral en un 10,2% de trabajadores remunerados y la incapacidad total en un 3,3% de la población con dolor. El dolor de espalda fue el que causó más repercusiones tanto personales, laborales como sociales.

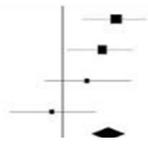
De forma más reciente, el estudio multicéntrico realizado por Breivik (65), muéstralos siguientes datos en relación al impacto del dolor en la calidad de vida de la población general:

- ✓ Un 79 % de los pacientes reportaron que el dolor aumentaba a lo largo del día como consecuencia de la realización de sus actividades diarias
- ✓ Las principales actividades cotidianas afectadas por el dolor fueron dormir, hacer ejercicio, caminar, hacer labores de la casa, atender actividades sociales y mantener un estilo de vida independiente, seguidas de mantener relaciones sexuales, capacidad para mantener las relaciones familiares y conducir un coche



- ✓ Uno de cada cuatro sujetos reportaron que el dolor había impactado de alguna manera en su status laboral
- ✓ Un 21 % de los sujetos reportó haber sido diagnosticados de depresión en alguna ocasión debido al dolor, siendo España uno de los países con mayor tasa de depresión en pacientes con dolor crónico (29 %)
- ✓ El 14 % había visitado al médico una vez en los últimos seis meses, el 60 % lo había visitado entre dos y nueve veces, y el 11 % un mínimo de 10 veces.

Con respecto al *impacto económico* del dolor crónico para los sistemas sanitarios, numerosos estudios recientes han confirmado la evidencia de la gran cantidad de costes indirectos socioeconómicos que origina el dolor (68-71). Adicionalmente a estos costes indirectos, los costes directos para el sistema sanitario suponen en muchos casos cantidades superiores a los que originan enfermedades como la diabetes o las patologías cardíacas (70), siendo la mayor proporción la debida a los costes por hospitalización. En Europa, los costes totales que ocasiona el dolor suponen entre un 3 y un 10 % del producto interior bruto (PIB).



**Tabla 06.** Impacto económico del dolor crónico para los diferentes sistemas sanitarios.

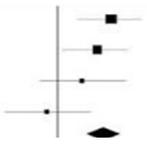
Adaptado de Breivik, 2013 (72).

PAÍS (AÑO)	Irlanda (2008)	Suiza (2008)	Dinamarca (2010)	EEUU (2010)
FUENTE DE RECOGIDA DE LOS DATOS	Cuestionariopostal	Registros de los sistemas nacional y regionales de salud	Registros del sistema nacional de salud	Cuestionario médico
COSTES TOTALES POR PACIENTE Y AÑO	5.665 €	6.429 €	34.784-208.830 DKK/ año	ND
TIPO DE COSTES (% DEL TOTAL)	Costes directos sanitarios: 52 % Costes indirectos: 48 %	Costes directos sanitarios: 41 % Costes indirectos: 59 %	Costes directos sanitarios: 71 % Costes indirectos: 29 %	Costes directos sanitarios: 47 % Costes indirectos: 53 %
COSTES ESTIMADOS PARA EL SISTEMA SANITARIO/AÑO	5.34 bill €	32 bill €	17.8 bill DKK	560-635 bill \$

Este gran impacto sobre la calidad de vida, la alta prevalencia y la carga asociada a esta dolencia justifican una búsqueda constante de nuevas opciones de tratamiento tanto de carácter analgésico, como de los diferentes problemas colaterales o asociados que sufre el paciente con dolor.

**e. Opciones de tratamiento.-**

Una simple búsqueda en la base de datos de PubMed con el término “*Pain treatment*” aplicando el filtro metodológico “*Guideline*” nos devuelve hoy en día cerca de mil registros correspondientes a guías de práctica clínica, overviews, consensos de expertos e informes basados en la evidencia sobre las diferentes opciones de tratamiento para el dolor. Al tratarse de una dolencia de ámbito tan amplio, la mayoría de estos documentos se han elaborado para instruir sobre una dimensión, patología o ámbito de población concreto, encontrando así guías específicas para el tratamiento



del dolor en niños (73), en el anciano (74), en dolor postoperatorio (75), en pacientes con migrañas (76), con fibromialgia (77) y un sinfín de escenarios más.

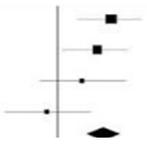
Como punto común extraído de la evidencia científica, se encuentra la recomendación de un abordaje multidisciplinario del dolor, principalmente en el paciente con dolor crónico.

Este abordaje multidisciplinar asocia el trabajo y las aportaciones de varios especialistas en cada una de las facetas del dolor. Debe ser individualizado y realista puesto que, en muchos casos el objetivo es la reducción del dolor y no su completa eliminación, minimizando así alteraciones como la pérdida de actividad física, el sueño, trastornos anímicos y de la capacidad laboral.

De forma genérica, los tratamientos para el dolor se pueden dividir en cuatro grandes categorías:

- Tratamientos farmacológicos
- Terapia física y tratamiento rehabilitador
- Tratamiento conductual
- Métodos invasivos o intervencionistas

Adicionalmente a estos cuatro grupos principales de tratamientos, habría que nombrar una categoría de “otros métodos alternativos”, que agrupa una gran variedad de tratamientos y técnicas de efectividad no siempre probada, pero que son ampliamente experimentados y empleados en grupos poblacionales.

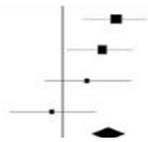


a) Tratamientos farmacológicos para el dolor:

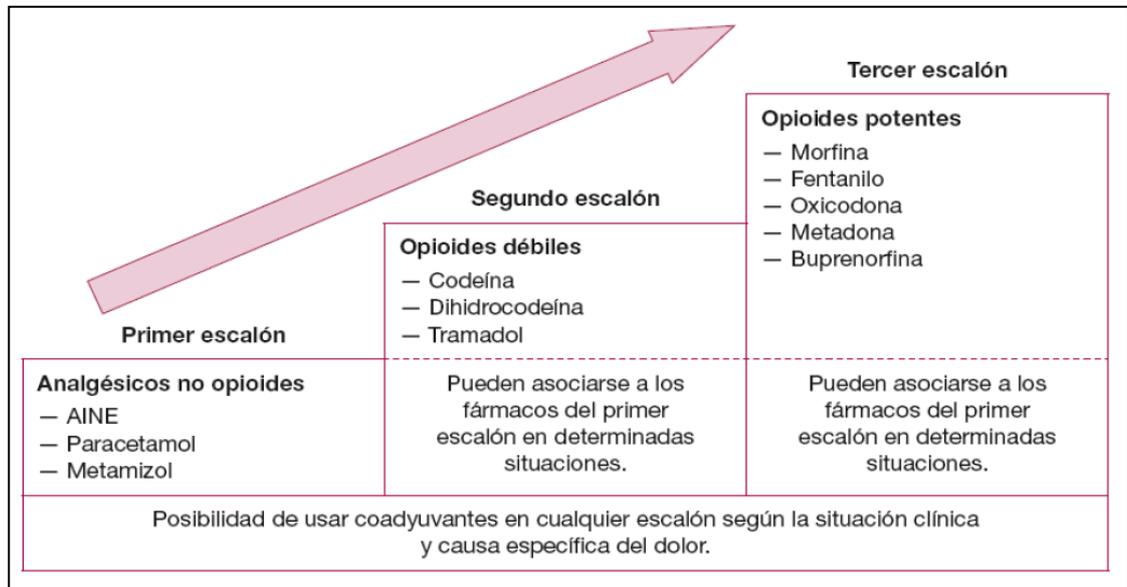
Los principales grupos farmacológicos implicados en el tratamiento del dolor, son los siguientes:

- Antiinflamatorios (AINES)
- Opiáceos mayores y menores
- Antidepresivos
- Anticonvulsivantes
- Anestésicos locales
- Neuromoduladores

En 1982, la Organización Mundial de la Salud (OMS), propuso un programa mundial con el objetivo de mejorar el tratamiento del dolor oncológico, y en 1986 se publicó la final de una guía clínica no soportada por ninguna evidencia, que consistía en una escalera analgésica de tres peldaños que, dependiendo de la intensidad individual del dolor (y no de su etiología), progresa desde los analgésicos no opioides, a los opioides “débiles” y luego a los opioides potentes. Desde entonces se considera como una excelente herramienta educativa para dirigir el tratamiento farmacológico del dolor. No obstante, sobre esta escala se han realizado algunas modificaciones, y en cualquier caso, no se considera ético ni adecuado dejar al paciente sufriendo durante días e incluso semanas subiendo por los diferentes escalones hasta encontrar el fármaco adecuado, por lo que esta escala se emplea sólo como referencia.



**Figura 02.** Escalera analgésica de la OMS. Adaptada de Meldrum, 2005 (78).



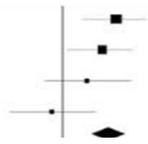
**b) Terapia física y tratamiento rehabilitador:**

El movimiento controlado y la realización de ejercicios de partes del cuerpo doloridas suele ayudar a restaurar la función de articulaciones y músculos anquilosados. La actividad y el control del dolor están estrechamente relacionados y tienen consecuencias combinadas para su movilidad y calidad de vida.

Algunas terapias ampliamente utilizadas están basadas en la aplicación de calor y del frío (crioterapia), tracción, terapia manual, ejercicio terapéutico (79, 80).

**c) Terapia conductual:**

El tratamiento biomédico no es suficiente en la mayoría de estos pacientes en los que suelen aparecer asociados diferentes trastornos psicológicos, afectación de la



calidad de vida, ansiedad, temores e incapacidades. El objetivo del tratamiento, por lo tanto, se focaliza en es restaurar la función, a pesar del dolor, evitando así respuestas psicológicas maladaptativas.

Hay que estimular los comportamientos adaptativos de los enfermos, de sus familiares y de los médicos, evitando los comportamientos pasivos y carentes de ayudas puesto que los pacientes tienden a desarrollar comportamientos de enfermos para convencer a otros de la realidad de su dolor (81):

La terapia cognitiva conductual se basa en cuatro componentes:

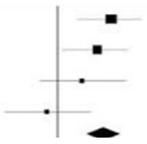
- Educación
- Adquisición de habilidades
- Ensayo y repetición cognitiva y conductual
- Generalización y mantenimiento

Pese a que no es una terapia universalmente utilizada, la evidencia clínica avala su empleo, habiendo mostrado eficacia en pacientes con dolor lumbar crónico, fibromialgia, artritis reumatoide y dolor neurogénico.

d) Métodos invasivos o intervencionistas:

Los principales métodos empleados son los siguientes:

- Bloqueo de nervios periféricos, plexos y ganglios nerviosos
- Tratamientos epidurales o intratecales
- Infiltraciones en articulaciones, puntos óseos de inserción muscular o músculos
- Radiofrecuencia
- Técnicas de estimulación eléctrica, magnética y neuroestimulación



- Cirugía reparadora

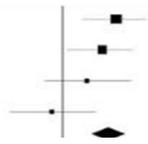
e) Otros métodos alternativos:

Además de los tratamientos médicos aceptados, hay muchos otros tipos de tratamientos cuyo objetivo es aliviar el dolor crónico y que son eficaces para algunas personas. Por ejemplo, los quiroprácticos y los osteópatas manipulan las articulaciones, y en casos concretos esto ayuda a los pacientes (82). Lo mismo ocurre con los métodos curativos tradicionales chinos, como la acupuntura, de efectividad no suficientemente evidenciada, pero ampliamente utilizada (83).

Por último, podríamos agrupar en esta categoría de métodos alternativos el empleo de derivados del cannabis, fumados o por vía oral, que está siendo objeto de numerosas investigaciones en la búsqueda de dosis, vías y pautas que permitan un aceptable cociente riesgo beneficio, o de una tipología de paciente donde este cociente sea más favorable (84).

**f. Herramientas para medir el dolor.-**

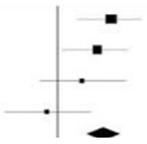
Uno de los avances más importantes en el estudio y tratamiento del dolor ha sido el conocimiento adquirido en relación a la forma de evaluarlo y de medirlo. La importancia en la medición del dolor radica principalmente en su implicación directa en la búsqueda y aplicación de los tratamientos más adecuados para paliarlo. Esto no sólo es aplicable en la práctica clínica habitual, sino también en la investigación y experimentación de nuevas moléculas o intervenciones analgésicas. La intensidad del dolor y el alivio que producen los diferentes fármacos empleados son las variables que más se han utilizado para el ajuste



adecuado de dosis, por lo que tratar de llegar a algún grado de estandarización en su medición ha sido objeto de numerosas investigaciones.

Según la propia definición del dolor, éste es una sensación de tipo *subjetiva*, y por lo tanto la única persona capaz de saber el nivel de dolor es la propia persona que lo padece. Esta subjetividad, unida a su carácter multidimensional, explica la dificultad para medirlo. Cualquier escala de medición del dolor tiene el complicado reto de objetivar de la manera más precisa posible un síntoma que es puramente subjetivo, por lo que suelen estar basadas mayoritariamente en informes autorreferidos por el paciente. Por otro lado, hay un gran número de pacientes, sobre todo entre los más jóvenes y los ancianos, que no pueden comunicar sus niveles de dolor, por lo que surge especialmente la necesidad de desarrollar nuevas herramientas de medida. Recientemente, un grupo de investigadores de la Facultad de Medicina de la Universidad de Stanford (Estados Unidos) han publicado sus investigaciones basadas en una herramienta de diagnóstico que podría eliminar este importante obstáculo en la medicina del dolor, la dependencia de los autoinformes para medir la presencia o ausencia de dolor. Esta herramienta utiliza patrones de actividad cerebral para realizar una evaluación objetiva fisiológica sobre el dolor, abriendo nuevas vías aún en experimentación, para una mejor detección y un mejor tratamiento del dolor crónico, y permitiendo distinguir con precisión entre el dolor y otros estados de carga emocional, como la ansiedad o la depresión. Estos avances en las técnicas de neuroimagen han revitalizado el debate sobre la posibilidad de medir el dolor fisiológico (85).

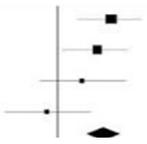
Otro factor que influye sobre la capacidad para medir el dolor son las *variaciones individuales en el umbral del dolor*. Así por ejemplo, para una misma intervención quirúrgica, hay un grupo de un 10-20 % de pacientes que no requieren analgésica en el postoperatorio, un porcentaje inferior al 10 % refieren dolor de forma permanente, y el



grupo restante responden adecuadamente a las dosis estándares recomendadas (86). Los factores que pueden afectar sobre el umbral doloroso son variados, desde factores sociodemográficos, como la raza, la edad (mayor dolor en adultos jóvenes que en ancianos), o el sexo, a otros factores muy diversos como el estado psicológico del paciente (mayor en pacientes intranquilos o no premedicados). Dada esta gran variabilidad de factores que pueden afectar a los umbrales del dolor, la experimentación con nuevos tratamientos analgésicos obliga a contar con un número suficiente de pacientes, así como a estandarizar al máximo las variables señaladas.

Otro factor a mencionar en la complejidad para una correcta evaluación del dolor, es la importancia del *efecto placebo*, es decir, la capacidad de aliviar el dolor que tiene una droga a la que no se le conoce efecto analgésico alguno. Este efecto es habitualmente de menor intensidad y duración que el provocado por un analgésico de potencia conocida, pero en muchos casos demuestra idéntica eficacia que los tratamientos analgésicos ensayados en experimentación (87). Por lo tanto, cuando se evalúa el efecto de nuevas intervenciones con finalidad analgésica, es recomendable que se haga en pacientes con una intensidad de dolor basal considerable para disminuir el riesgo de llegar a conclusiones erradas. De este modo, existen numerosos ejemplos de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) que luego desaparecieron, pues la práctica demostró su ineficacia en dolores intensos.

Por otro lado, es importante tener en cuenta que los efectos colaterales y adversos de una intervención analgésica, pueden producir confusión en la evaluación del dolor, como podría pasar con aquellas intervenciones que producen somnolencia o control de la ansiedad.



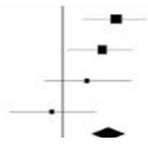
La iniciativa IMMPACT (*Initiative on Methods, Measurement and Pain Assessment in Clinical Trials*), publicó en 2008 como método de consenso cuatro dominios principales del dolor, con la recomendación de tomar en consideración en la evaluación de la eficacia y efectividad de intervenciones analgésicas al menos dos de estas dimensiones (88):

- Intensidad de dolor
- Estado físico
- Estado emocional
- Puntuaciones en escalas de mejora del estado global del paciente

Al margen de estas cuatro dimensiones, los principales métodos para la evaluación específica del dolor, se agrupan en dos grandes categorías (89):

- Métodos basados en obtención de información subjetiva del paciente (escrita o hablada)
- Métodos que buscan conseguir información objetiva:
  - ✓ Mediciones y observaciones de conducta dolorosa por parte de un observador
  - ✓ Herramientas para medir las respuestas autonómicas al dolor (correlaciones fisiológicas)
  - ✓ Métodos basados en la determinación de parámetros bioquímicos

Los métodos basados en informes subjetivos del dolor son los métodos más empleados, tanto en la evaluación clínica como en investigación. Se trata de informes autorreferidos, en los que el paciente cuantifica generalmente la intensidad del dolor que siente dentro de

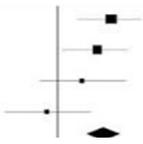


unos niveles o categorías establecidas (90). Dentro de estos métodos, los más empleados son los siguientes:

- *Escala descriptiva simple (cualitativa)*: escalas verbales que clasifican el dolor en 4, 5 o más categorías, del tipo “Intenso, Moderado, Leve o Ausente”. El paciente debe responder y ubicarse en categorías preestablecidas. Además, en clínica se han introducido una serie de modificaciones en las escalas descriptivas, para adaptarlas como instrumentos de valoración del alivio del dolor tras la administración de la terapia analgésica. Según Huskisson (91), la determinación del grado de alivio ofrece una serie de ventajas respecto a la medición de la magnitud del dolor, de cara a valorar la eficacia de una pauta terapéutica ya que la magnitud de la respuesta no depende del grado inicial de dolor.

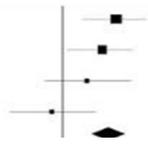
Estas escalas tienen un uso limitado en investigación, debido a que al tener un número limitado de categorías, presentan baja sensibilidad. En esas condiciones, el paso de una categoría a otra puede representar cosas diferentes y para el análisis estadístico deben utilizarse pruebas no paramétricas, ya que no existe una relación aritmética entre las categorías. Por otro lado, Existen importantes variaciones en la interpretación de los términos propios de estas escalas, tal y como demuestran Downie y cols. (92) al analizar las respuestas de una serie de pacientes afectados de enfermedad reumática.

- *Escala visual análoga (EVA) (cuantitativa)*: consiste en una línea recta, habitualmente de 10 cm de longitud, con la leyenda "sin dolor" en un extremo (correspondiente a la puntuación 0) y "dolor máximo" en el extremo contrario (correspondiente a la puntuación máxima 10). También se aplica la variante de EVA de 0 a 100, que permite una mayor discriminación de la intensidad de dolor



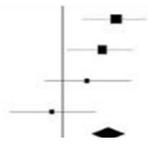
percibida por el paciente. Adicionalmente, en un intento de dotar a la VAS tradicional de una mayor sensibilidad se han introducido modificaciones, dando como resultado las llamadas "*Escalas Analógicas Graduadas*". Dichas escalas presentan una serie de marcas o gradaciones aisladas o acompañadas de números, y en otros casos, términos descriptivos Ordinales. En cualquiera de estas escalas, el paciente anota en la línea el grado de dolor que siente de acuerdo a su percepción individual. También pueden confrontarse con escalas semejantes que en un extremo tengan "sin abolición del dolor" y en el otro "ausencia de dolor" o "máxima abolición".

La EVA es la escala cuantitativa para medición de intensidad de dolor más universalmente aplicada. Inicialmente se introdujo para valorar diferentes estados de ánimo en pacientes sometidos a estudio psicológico, alcanzando rápidamente una gran difusión en el campo de la analgesimetría y en la medición de una gran variedad de síntomas clínicos. Es un método relativamente simple, que ocupa poco tiempo, tiene buena correlación con las escalas descriptivas, buena sensibilidad y confiabilidad, y por lo tanto es fácilmente reproducible. Requiere de un cierto grado de comprensión y de colaboración por parte del paciente, y por lo tanto, como la mayoría de los métodos de medida autorreferidos, no es posible aplicarla en pacientes con dificultades de comprensión y/o comunicación. El dolor varía de intensidad en el tiempo, por lo que para la medida más correcta del poder analgésico de una determinada intervención, es necesario referir las puntuaciones obtenidas al nivel basal del dolor del que parte el sujeto. De este modo no sólo se utilizan las puntuaciones crudas obtenidas en las EVAs tras el tratamiento recibido, sino la diferencia entre los niveles basales (antes de administrar la intervención analgésica) y finales (una vez recibida la intervención) de dolor en el paciente,



siendo esta diferencia de cambio – change from baseline-la medida principal empleada en la mayoría de los estudios experimentales.

- *Escala de gradación numérica y escala numérica compartimentada.* Para la medición del dolor con estas escalas, se invita al paciente a indicar la magnitud de su dolor mediante la elección de un número de 0 a 100 o de 0 a 10, correspondiendo siempre el 0 al mínimo dolor y el 100 o el 10, al máximo dolor imaginable. Diversos estudios han demostrado la validez de estas escalas en la cuantificación de la magnitud del dolor (93).
- *Cuestionario de dolor de McGill (CDM).* Melzack y Casey propusieron esta herramienta para medir las tres dimensiones principales del dolor: sensorial (descripción del dolor en términos temporo-espaciales), afectivo-motivacional (descripción del dolor en términos de tensión, temor, y aspectos neurovegetativos) y cognitivo o evaluativo (intensidad del dolor, o dolor descrito en términos de valoración general). Está compuesto por 78 adjetivos distribuidos en 20 grupos, para calificar la experiencia dolorosa. El paciente marca los términos que mejor describen su dolor, recibiendo una puntuación por cada uno de ellos, que serán sumadas para obtener una puntuación total. El CDM es una ayuda en el diagnóstico diferencial de síndromes dolorosos, especialmente entre patología funcional y orgánica, pero tiene limitaciones, como la dificultad del uso del lenguaje y el tiempo que demanda su evaluación. Existen versiones abreviadas del CDM, que disminuye los grupos de palabras utilizadas, con información comparable a la del original, así como cuestionarios adaptados a distintos idiomas. En concreto, Lázaro y cols. Desarrollaron la versión española de

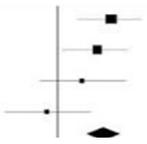


este cuestionario, siguiendo las directrices propuestas originalmente e incorporando algunas modificaciones de las versiones propuestas en otros países.

La versión española cuenta con 67 adjetivos, distribuidos en 17 subescalas (94).

Adicionalmente a estas escalas generales que son las más comúnmente utilizadas, se han desarrollado numerosas escalas validadas en diferentes idiomas, y aplicables a tipologías o dimensiones específicas del dolor. Así como ejemplo, en la medición del dolor neuropático, existe una gran diversidad de escalas específicas (90, 95): *Neuropathic Pain Scale (NPS)*, *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS)*, *Self Report Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (S-LANSS)*, *Neuropathic Pain Questionnaire (NPQ)*, *Neuropathic Pain Questionnaire-Short Form (NPQ-SF)*, *Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI)*, *Neuropathic Pain Diagnostic Questionnaire (DN4)*, ó la *Pain Quality Assessment Scale*.

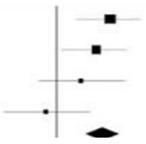
Las mediciones y observaciones de la conducta dolorosa son especialmente útiles para evaluar el dolor crónico y en particular la respuesta al tratamiento empleado. Los índices más utilizados para la evaluación tienen relación con la actividad diaria del paciente, como por ejemplo actividad laboral, patrón de sueño, actividad sexual y alimentación. Entre las observaciones de conducta dolorosa destacan los signos de dolor (gemido, expresiones faciales), la limitación funcional y las alteraciones en el ánimo y las relaciones personales. Si bien estas medidas no cuantifican directamente el dolor, proporcionan datos objetivos que son extremadamente útiles para evaluar la respuesta al tratamiento analgésico o la necesidad de drogas coadyuvantes (sedantes o antidepresivos).



El consumo de analgésicos también podría representar otra forma de valorar objetivamente el grado de dolor. En general, se acepta que un mayor consumo (en frecuencia o en dosis), se traduce un mayor grado de dolor. Sin embargo, algunos autores no están de acuerdo con esta afirmación, argumentando que el consumo de fármacos puede estar muy relacionado con factores ligados a la personalidad del sujeto (96).

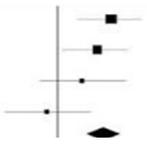
La medida del dolor a partir de correlaciones fisiológicas está basada en que la medición de un proceso fisiológico que participara en el dolor podría dar evidencias objetivas que permitirían una mejor evaluación de esta dolencia. Como medidas de procesos fisiológicos relacionados, se han usado la inscripción de la transmisión eléctrica de nervios periféricos, la electromiografía, la electroencefalografía, índices autonómicos (frecuencia cardíaca, presión arterial, temperatura corporal, conductancia de la piel), potenciales evocados y otros. Los resultados de emplear estos métodos de medida no han sido muy satisfactorios y su uso está restringido a investigación o a pacientes con incapacidad de expresarse.

Los métodos basados en la determinación de parámetros bioquímicos parten del concepto de que el dolor, especialmente si es agudo, se acompaña de una serie de alteraciones emocionales y vegetativas que tienen su correspondiente traducción bioquímica. Así, en el periodo postoperatorio se detectan niveles elevados de hormonas (ACTH, ADH, aldosterona, cortisol, glucagón), catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) y glucosa (97, 98). Todo esto ha implicado el desarrollo de una línea de investigación orientada a buscar posibles correlaciones entre los niveles de dichas sustancias y el grado de dolor experimentado tras la cirugía. Sin embargo, la valoración del dolor en base a parámetros bioquímicos, a pesar del atractivo de su objetividad, ha resultado en muchos casos



inespecífica y de dudosa validez (97). Otras líneas de investigación están basadas en la medición de los niveles de péptidos opiáceos endógenos y de endorfinas, existiendo numerosos estudios que apuntan a una importante correlación entre los niveles de estas sustancias y la intensidad del dolor del sujeto.

Por último, un capítulo aparte estaría constituido por la valoración psicológica del dolor y el empleo de escalas psicométricas específicas. En consonancia con las recomendaciones del grupo IMMPACT (88), la valoración psicológica del sujeto es uno de los cuatro dominios principales en torno al dolor, aunque no constituye el objetivo de este trabajo.



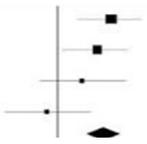
### **3. INTRODUCCIÓN A LA EVALUACIÓN DE TRES INTERVENCIONES NO FARMACOLÓGICAS PARA EL TRATAMIENTO DEL DOLOR.-**

---

#### **1. ESTUDIO 1: Eficacia de la Acupuntura en el tratamiento de la fibromialgia: Revisión Sistemática y Meta-Análisis de Ensayos Clínicos Aleatorios.**

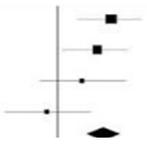
La fibromialgia es una enfermedad crónica de etiología desconocida que cursa con dolor crónico generalizado, además de una variedad de síntomas como la aparición de múltiples zonas corporales sensibles, rigidez en los músculos, en los tendones y tejido blando circundante, debilitamiento, trastornos del sueño, alteraciones intestinales, rigidez en las extremidades, y episodios depresivos acompañados de crisis de ansiedad (99). Afecta al 2-4% de la población general, siendo más común en mujeres de edad media que en hombres (100). En concreto, en población española esta enfermedad afecta al 2.4 % de la población mayor de 20 años, con una relación mujer: varón de 21:1. (61) La dolencia puede llegar a incapacitar a quien la padece para desarrollar una actividad laboral y llevar una vida normal, afectando por consiguiente su calidad de vida. (101)

Existe una gran diversidad de tratamientos que han sido evaluados como remedio para paliar el dolor derivado de esta patología. Así, existen estudios de síntesis cuantitativa que evalúan la eficacia y seguridad de tratamientos farmacológicos como inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, antidepresivos tricíclicos, analgésicos, sedantes hipnóticos, inhibidores de la monoaminoxidasa, o anticonvulsivantes (102), así como de una gran variedad de terapias alternativas, como ejercicio físico (103-105), programas de relajación (106), terapias psicológicas (107, 108) o métodos basados en la medicina tradicional china (109, 110). Muchas de estas terapias no han mostrado resultados concluyentes de eficacia, por lo que no existe un criterio unánime para su



tratamiento y las diferentes sociedades científicas y sistemas sanitarios adoptan diferentes opciones de tratamiento, principalmente a partir de recomendaciones provenientes de la opinión de expertos, no existiendo un tratamiento farmacológico específico para esta patología.

Uno de los tratamientos alternativos más estudiados y utilizados para reducir los síntomas de la fibromialgia es la acupuntura, de hecho, uno de cada cinco pacientes con fibromialgia utiliza el tratamiento con acupuntura dentro de los dos primeros años desde el diagnóstico (111). No obstante, los diferentes estudios clínicos individuales sobre acupuntura y fibromialgia realizados hasta el momento han reportado resultados contradictorios que no permiten conclusiones sólidas de eficacia para la aplicación de esta técnica en la práctica clínica. (112, 113)

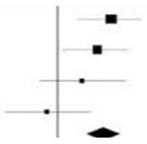


## **2. ESTUDIO 2: Revisión Sistemática y Meta-análisis de la eficacia y seguridad del cannabis en el tratamiento del dolor crónico.**

El término *Cannabis* es el nombre científico en latín de la planta del cáñamo, de la cual, se conocen tres especies: *C. sativa*, *C. indica* y *C. ruderalis*. La primera de ellas – *C. sativa* – es la más extendida y la que está dotada de mayores propiedades psicoactivas. En la actualidad, se conocen cerca de 60 principios activos o *cannabinoides* en esta planta originaria de Asia, siendo el más conocido, y dotado de mayores propiedades psicoactivas, el delta-9-tetrahidrocannabinol o THC. Otros cannabinoides que se encuentran en cantidades importantes, son el cannabidiol (CBD) y el cannabinol (CBN), siendo el porcentaje de estos tres alcaloides un factor decisivo en la manera en que cada planta afecta al cerebro humano.(114)

El término cannabinoide, en un sentido estricto, recoge solamente los principios activos naturales de la planta del cannabis, pero en un sentido amplio, incluye todos los productos químicos capaces de interactuar con los receptores cannabinoides, denominándose a los ligandos endógenos de estos receptores (producidos por el cuerpo de seres humanos y animales), *endocannabinoides*. Numerosas células del cerebro y de otros órganos contienen receptores específicos para estos compuestos, concretamente se han estudiado y caracterizado los receptores CB1, expresados en altas concentraciones en cerebro y médula espinal, y presentes también en ciertas células y tejidos finos periféricos como glándulas endocrinas, leucocitos, bazo, corazón y parte de los aparatos reproductivo, urinario y gastro-intestinal. Los receptores CB2 son expresados sobre todo en tejidos finos inmunes: leucocitos, bazo y amígdalas.

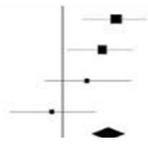
Las preparaciones de cannabis han sido utilizadas como remedio durante miles de años ante numerosas y diversas dolencias (115). El uso de esta planta en la medicina



tradicional ha sido documentado en varios países, extendiéndose desde China al resto del mundo, para el tratamiento de tirones musculares, convulsiones, el asma, la depresión o el dolor (116), náuseas y vómitos (117, 118) o para estimular el apetito (119, 120). Actualmente, las posibles aplicaciones médicas de la planta o de sus principios farmacológicos activos, naturales o sintéticos, están considerablemente restringidas por motivos éticos y legales, así como por la falta de sólida evidencia científica que demuestre que su uso puede ser efectivo en la mayoría de los tratamientos propuestos (121). Por otro lado, el análisis de su utilidad clínica requiere la valoración tanto de los efectos beneficiosos como de los dañinos, dados los efectos adversos potenciales de estas sustancias (114).

Se han descrito numerosas reacciones adversas tanto a corto como a largo plazo que supondrían un importante factor a tener en cuenta a la hora de extrapolar el empleo de esta sustancia a la práctica clínica habitual. A nivel agudo, o a corto plazo, se han descrito efectos como sedación, euforia, disforia, miedo a morir, sentimiento de pérdida de control, afectación de la memoria, alteración de la percepción temporal, depresión, alucinaciones, atenuación en las funciones cognitivas y psicomotrices, sequedad de boca, hipotensión, náuseas, o dolores de cabeza. A largo plazo, además de la tolerancia para muchos de sus efectos, entre ellos los psíquicos, se han descrito problemas psicomotrices, efectos sobre el corazón y la circulación, sobre el sistema hormonal, la presión intraocular y efecto antiemético. (122-125)

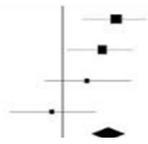
Una de las dolencias para las que más han sido estudiadas estas sustancias, es para el tratamiento del dolor. El dolor es una experiencia sensorial y emocional desagradable que el sujeto relaciona con un daño a los tejidos, real o potencial (126). Cuando el daño, y por tanto, la experiencia sensorial que lo acompaña, se prolongan en el tiempo



adquiriendo duración ilimitada, y acompañándose en muchos casos, de un fuerte componente psicológico, se convierte en un dolor crónico (126). Muchos de los pacientes con dolor crónico dependen de analgésicos potentes y suelen caer en una situación cíclica de dolor, inactividad y depresión.

La existencia de una sólida fundamentación bioquímica entre los receptores centrales cannabinoides (CB<sub>1&2</sub>), el principal psicoactivo cannabinoide THC – isómero natural de delta-9-tetrahydrocannabinol –, y las vías del dolor, han hecho plausible la exploración clínica en busca de un potencial uso analgésico (127). Así, desde la extrapolación de resultados de la investigación animal (128) existen estudios clínicos iniciales sobre el uso de cannabinoides para situaciones de dolor. Sin embargo, hasta el momento no existen datos concluyentes y sólidos que justifiquen el uso del cannabis frente al arsenal terapéutico analgésico comercializado y aceptado actualmente (129, 130).

A partir de la carencia de sólida evidencia disponible sobre el cannabis para el tratamiento del dolor crónico y la notable controversia y presión mediática en torno a los efectos positivos de esta sustancia, se fundamenta la realización de una revisión sistemática y meta-análisis basado en estudios aleatorizados controlados con indicadores de eficacia interpretables desde la práctica clínica diaria.

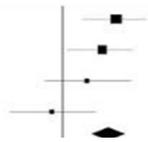


**3. ESTUDIO 3: Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva (EMTr) para el tratamiento del dolor: análisis de la evidencia y empleo del meta-análisis para determinar qué variables condicionan su eficacia.**

El dolor constituye uno de los condicionantes de salud con mayor relevancia para la población mundial, tanto por su alta prevalencia y la variedad de afecciones a las que acompaña (65, 66), como por las enormes repercusiones que implica para el paciente y para los sistemas sanitarios (65, 72). Su complejidad en cuanto a su origen y tipología, la heterogeneidad en las manifestaciones que tiene en el paciente y la variabilidad de opciones y resultados en su abordaje terapéutico, lo convierten en una de las condiciones clínicas más frecuentemente objeto de investigación y estudio.

El abordaje farmacológico del dolor constituye la primera y principal línea de tratamiento del mismo, con porcentajes de eficacia del 30-40 % en pacientes con dolor crónico de tipo neuropático (131, 132). No obstante, el alto porcentaje de pacientes para los que estas terapias son insuficientes o se hacen ineficaces con el tiempo, constituyen el estímulo para la experimentación con otras terapias adyuvantes o sustitutivas como las terapias físicas y rehabilitadoras, tratamientos psicológicos y conductuales o los métodos invasivos o intervencionistas, como la cirugía o las técnicas de neuroestimulación (133).

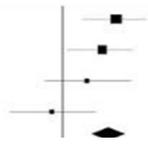
Una de las primeras técnicas de neuroestimulación con aplicación en el campo de la medicina fue la terapia electroconvulsiva, basada en la aplicación de electricidad sobre estructuras cerebrales para inducir controladamente convulsiones tónico-clónicas generalizadas, obteniendo un efecto beneficioso sobre ciertos trastornos psiquiátricos (134). Posteriormente, en la década de los 80 surgió la posibilidad de estimular de forma menos invasiva la capa más externa del cerebro, la corteza motora cerebral, mediante la aplicación de campos magnéticos simples, desarrollando así una



importante herramienta para la neurofisiología clínica. Una década más tarde, se vio como la aplicación de esta técnica mediante impulsos magnéticos rápidos y repetidos era capaz de generar impulsos eléctricos en las neuronas (135), induciendo su despolarización y la consiguiente alteración en la actividad cerebral (136), con implicaciones tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de diversas alteraciones neurológicas.

La técnica de estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr), constituye hoy en día una intervención terapéutica no invasiva e indolora empleada con diferente grado de eficacia para una gran multitud de patologías originadas por alteraciones neurológicas (137), como el párkinson (138), epilepsia (139), tinnitus (140), trastornos de la alimentación (141), alucinaciones auditivas en pacientes con esquizofrenia (142), ictus (143), trastornos musculares y distonías (144) o la depresión (145), para la que esta técnica fue aprobada por la FDA y es de aplicación en países como Estados Unidos, Canadá, Brasil, Israel y la Unión Europea.

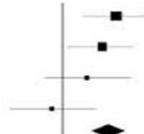
El mecanismo por el que se produce el dolor, relacionado con la llegada de estímulos a través de un sistema aferente normalmente inactivo a diferentes áreas corticales del Sistema Nervioso Central (56), confiere la suficiente plausibilidad biológica para fundamentar que la inducción de cambios en la neuroplasticidad neuronal a través de la EMTr (146), puede constituir una intervención eficaz para el tratamiento de esta condición clínica en sus múltiples variedades. De este modo, existen numerosos estudios de calidad que han experimentado esta técnica en pacientes con dolor, teniendo todos ellos como denominador común la heterogeneidad tanto en las características de aplicación de la técnica como en los resultados encontrados. Muchos de los estudios recientes han investigado de forma aislada la influencia de diferentes variables de aplicación de la técnica, como las estructuras cerebrales estimuladas, -

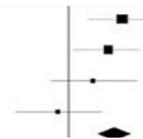


corteza dorsolateral prefrontal izquierda vs. corteza motora – (147-150), o del paciente, como los tratamientos farmacológicos previos (151).

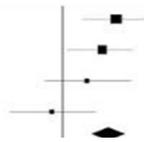
Los estudios de síntesis cualitativa y cuantitativa realizados sobre el tema (152, 153), se han centrado en la determinación de la eficacia y seguridad en la aplicación de la técnica, concluyendo con cierta eficacia de la misma a corto plazo, y con la necesidad de aportar nueva evidencia rigurosa que permita aportar un mayor nivel de conocimiento al respecto. No obstante, numerosos autores han postulado la necesidad de examinar robustamente los prometedores y contradictorios hallazgos ya existentes sobre la técnica para confirmar su utilidad en la práctica clínica (154).

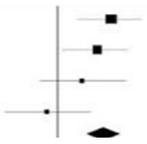
En este contexto, y con el objetivo de determinar qué condiciones de aplicación y que características del paciente son determinantes de la eficacia y seguridad de esta técnica como intervención analgésica, se fundamenta una revisión estricta y actualizada de la literatura, y una síntesis cuantitativa mediante técnicas meta-analíticas no empleadas hasta el momento, que permitan discriminar las variables responsables del efecto encontrado.





**HIPÓTESIS.-**





## 4. HIPÓTESIS.-

---

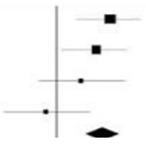
### 1. HIPÓTESIS ESTUDIO 1: “Eficacia de la Acupuntura en el tratamiento de la fibromialgia: Revisión Sistemática y Meta-Análisis de Ensayos Clínicos Aleatorios”.

Hipótesis principal:

Las técnicas de acupuntura y electroacupuntura constituyen intervenciones eficaces para el tratamiento del dolor crónico asociado a la fibromialgia, reduciendo la intensidad del dolor de estos pacientes más de lo que la reduce una intervención placebo.

Hipótesis secundaria:

Las técnicas de acupuntura y electroacupuntura constituyen intervenciones seguras para el tratamiento del dolor crónico asociado a la fibromialgia, no produciendo más eventos adversos en los pacientes de los que produce una intervención placebo.



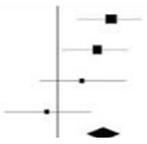
2. **HIPÓTESIS ESTUDIO 2: “Revisión Sistemática y Meta-análisis de la eficacia y seguridad del cannabis en el tratamiento del dolor crónico”.**

Hipótesis principal:

Un tratamiento basado en compuestos cannabinoides constituye una intervención eficaz en el tratamiento de pacientes con dolor crónico de cualquier tipo y etiología, reduciendo la intensidad del dolor de estos pacientes más de lo que la reduce un tratamiento placebo.

Hipótesis secundarias:

Un tratamiento basado en compuestos cannabinoides constituye una intervención segura en el tratamiento de pacientes con dolor crónico de cualquier tipo y etiología, no produciendo en estos pacientes más eventos adversos que los que produce un tratamiento placebo.



3. **HIPÓTESIS ESTUDIO 3 “Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva (EMTr) para el tratamiento del dolor: análisis de la evidencia y empleo del meta-análisis para determinar qué variables condicionan su eficacia”.**

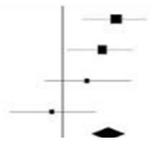
Hipótesis principal:

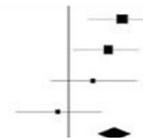
La EMTr constituye una intervención eficaz en el tratamiento de pacientes con dolor, reduciendo la intensidad del mismo más de lo que lo haría una intervención de estimulación placebo (*Sham*).

Hipótesis secundarias:

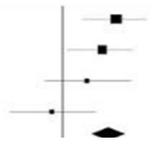
Variables dependientes del paciente (tipología del dolor, duración, edad media) y de la estimulación aplicada (tipo de bóveda, frecuencia, intensidad, número de sesiones) determinan la eficacia y/o la duración del efecto analgésico de la intervención con EMTr para el tratamiento del dolor.

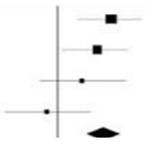
La EMTr constituye una intervención segura en el tratamiento de pacientes con dolor, sin aumentar el riesgo de experimentar eventos adversos más allá de lo que lo haría una intervención de estimulación placebo (*Sham*).





## **OBJETIVOS.-**





## 5. OBJETIVOS.-

---

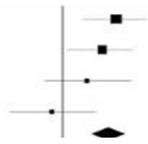
### 1. OBJETIVOS ESTUDIO 1: “Eficacia de la Acupuntura en el tratamiento de la fibromialgia: Revisión Sistemática y Meta-Análisis de Ensayos Clínicos Aleatorios”.

Objetivo general:

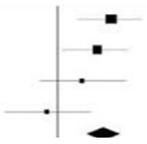
El objetivo general de esta revisión sistemática es la evaluación de la eficacia de la técnica de acupuntura y electroacupuntura en el tratamiento del dolor crónico asociado a la fibromialgia.

Objetivos específicos:

- Identificación, clasificación y descripción de todos los ensayos clínicos controlados con asignación aleatoria incluidos en la revisión.
- Determinar si los resultados globales sobre eficacia obtenidos a través de ensayos clínicos controlados y aleatorios con acupuntura para el tratamiento de la fibromialgia, son clínicamente significativos en comparación con un placebo.
- Diferenciar subtipos de pacientes, ámbitos asistenciales, estadio de la patología y sintomatología que puedan ser más beneficiados con la aplicación de esta intervención para las variables de estudio en esta revisión.
- Examinar las características de aplicación de la intervención en estudio (acupuntura/electroacupuntura) para optimizar sus implicaciones en la práctica clínica diaria con relación a nuevas indicaciones de uso práctico más efectivas.



- Distinguir efectos temporales (corto y largo plazo) de la intervención en estudio de esta revisión.
- Localizar y determinar las posibles fuentes de sesgos en los ensayos clínicos controlados con asignación aleatoria utilizados en la revisión y su posible influencia sobre resultados globales.



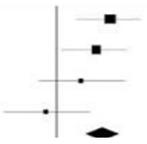
2. **OBJETIVOS ESTUDIO 2: “Revisión Sistemática y Meta-análisis de la eficacia y seguridad del cannabis en el tratamiento del dolor crónico”.**

Objetivo general:

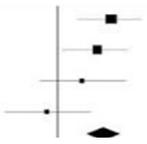
El objetivo general de esta revisión sistemática y meta-análisis es la evaluación, tanto en eficacia como en seguridad, de una intervención terapéutica basada en cannabinoides para el tratamiento del dolor crónico.

Objetivos específicos:

- Identificar, clasificar y describir todos los ensayos clínicos controlados con asignación aleatoria incluidos en la revisión y meta-análisis.
- Determinar si los resultados globales obtenidos a través de ensayos clínicos controlados y con asignación aleatoria, basados en una terapia cannabionide para el tratamiento del dolor crónico, son clínicamente significativos en cuanto a adecuación del tratamiento medido a través de variables como: escalas psicométricas/analógicas visuales de dolor; abandonos de los sujetos en los estudios (abandonos por cualquier causa, por evento adverso y por falta de eficacia); incidencia de eventos adversos y grado de gravedad; calidad de vida.
- Diferenciar subtipos de pacientes (ambulatorios, ingresados), ámbitos asistenciales (atención primaria o especializada) y sintomatología (refractaria, mayor, menor) que puedan ser más beneficiados o perjudicados con la aplicación de este tipo de terapia para las variables de estudio en esta revisión.
- Distinguir efectos temporales (corto y largo plazo) de estas terapias tanto para determinar eficacia como eventos adversos



- Examinar las características de aplicación (vía de administración, posología y duración) de las distintas terapias basadas en cannabinoides, dentro de esta revisión, para optimizar sus posibles implicaciones como agentes terapéuticos y disminuir el riesgo asociado a sus posibles efectos adversos.
- Localizar y determinar las posibles fuentes de sesgos en los ensayos clínicos controlados con asignación aleatoria utilizados en la revisión y su posible influencia sobre resultados individuales, globales y/o resultados comparativos entre diferentes terapias.



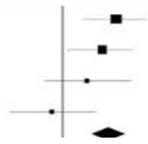
**3. OBJETIVOS ESTUDIO 3: “Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva (EMTr) para el tratamiento del dolor: análisis de la evidencia y empleo del meta-análisis para determinar qué variables condicionan su eficacia.”.**

Objetivo general:

El objetivo general de esta revisión sistemática es la evaluación crítica y pormenorizada de la eficacia y seguridad de la EMTr como intervención analgésica en pacientes con diferentes tipologías de dolor.

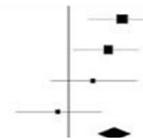
Objetivos específicos:

- Identificar, clasificar y describir todos los estudios con diseño de ensayo clínicos controlado con asignación aleatoria incluidos en la revisión y meta-análisis.
- Diferenciar subtipos de pacientes (tipología de dolor según su etiología y duración, duración previa del dolor, edad media) que puedan ser más beneficiados o perjudicados con la aplicación de este tipo de terapia para las variables de estudio en esta revisión.
- Analizar pormenorizadamente las características de aplicación de la intervención en estudio (EMTr) para optimizar su posible implicación como intervención analgésica y minimizar el riesgo asociado a sus eventos adversos: tipo de bovina, número de sesiones aplicadas, intensidad, frecuencia y localización de estimulación.
- Determinar si los resultados globales obtenidos a través de ensayos clínicos controlados y con asignación aleatoria, sobre la EMTr para el

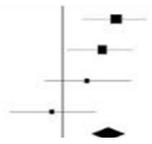


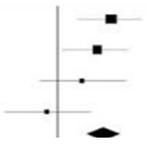
tratamiento del dolor, son clínicamente significativos a través de las siguientes medidas de resultado: intensidad de dolor medida mediante escalas numéricas o analógicas visuales de dolor; porcentaje de respondedores, medicación analgésica e incidencia de eventos adversos.

- Determinar si los resultados de eficacia y seguridad reportados por otros estudios de síntesis cuali y cuantitativa publicados anteriormente, son consistentes con los resultados de este trabajo que incluye nuevos estudios clínicos individuales de publicación posterior, y de alto nivel de calidad realizados sobre la misma tipología de pacientes.
- Distinguir efectos temporales (corto y largo plazo) para la capacidad analgésica de una intervención constituida por la EMTr.
- Localizar y determinar las posibles fuentes de sesgos en los ensayos clínicos controlados con asignación aleatoria utilizados en la revisión y en trabajos de revisión anteriores, así como su posible influencia sobre resultados individuales, globales y/o resultados comparativos entre diferentes terapias.



## **MATERIAL Y MÉTODOS.-**





## 6. MATERIAL Y MÉTODOS.-

---

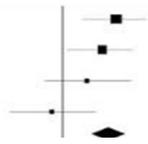
### 1. MATERIAL Y MÉTODOS ESTUDIO 1: “Eficacia de la Acupuntura en el tratamiento de la fibromialgia: Revisión Sistemática y Meta-análisis de Ensayos Clínicos Aleatorios”.

Revisión sistemática y Meta-análisis de estudios que cumplen los criterios de ensayo clínico con asignación aleatoria a los grupos de intervención.

#### **Identificación de estudios.-**

Los estudios fueron localizados mediante búsqueda tanto electrónica como manual. La búsqueda electrónica se realizó en las siguientes bases de datos: PubMed, The Cochrane Library (CENTRAL), EMBASE, CINAHL y Pascal Biomed. Para la búsqueda, se emplearon las siguientes palabras clave: “Fibromyalgia”, “Acupuncture”, “Chronic pain”, así como todos los descriptores de las diferentes bases de datos consultadas relacionados con estos términos, y se combinaron entre sí en diferentes comandos de búsqueda. La identificación manual se realizó mediante revisión de las referencias de los artículos localizados y por comunicación directa con investigadores expertos en la materia de estudio a revisar.

No se aplicó en la búsqueda ninguna restricción por idioma, fecha o estado de publicación, abarcando por lo tanto estudios publicados y literatura gris. La última fecha de búsqueda fue Enero de 2008.



### **Criterios de inclusión de los estudios.-**

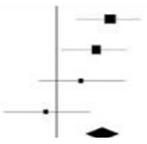
Se seleccionaron para su inclusión ensayos controlados aleatorios (ECAs) que compararon la técnica de acupuntura o electroacupuntura contra una técnica simulada, *sham*, en sujetos con un diagnóstico de fibromialgia realizado según criterios diagnósticos establecidos.

Debido a las características de aplicación de la técnica, no es posible realizar estudios experimentales doble ciego, en los que tanto los investigadores que aplican la intervención como los pacientes sean ciegos a la intervención aplicada. Por lo tanto, a priori se definió como criterio de inclusión estudios realizados a simple ciego, con o sin evaluación ciega por terceros.

### **Medidas de resultado y análisis estadístico.-**

La principal medida de resultado fue la intensidad del dolor medida a través de escalas analógicas visuales (EVA). Se recogieron las medias y desviaciones estándar (SD) iniciales y finales de cada grupo de intervención y a partir de ellas, se calculó la diferencia entre los niveles inicial y final de dolor (change from baseline, cambio a partir del valor inicial), así como las diferencias entre las medidas finales de los grupos en estudio. El efecto del tratamiento se cuantificó como la diferencia de medias estandarizada (SMD) entre los grupos de intervención activa y los grupos de control, añadiendo un estimador final del tamaño del efecto global para todos los estudios. La ponderación se realizó en función del grado de precisión del estudio, utilizando el método del inverso de la varianza (155).

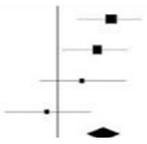
También se recogió como medida de eficacia el número de abandonos de los sujetos antes de la finalización del estudio (abandonos por cualquier causa). Para esta variable



dicotómica, el efecto del tratamiento se cuantificó mediante el estimador de riesgo RR (riesgo relativo), aportando una medida conjunta final, como en las variables continuas, para cuantificar el tamaño del efecto encontrado.

Todos los análisis se realizaron ajustándose tanto a un modelo de efectos fijos como de efectos aleatorios. La heterogeneidad entre estudios fue estudiada estadísticamente mediante el test de  $\chi^2$  y cuantificada mediante el índice  $I^2$  (49). Se realizó un estudio de la posibilidad de sesgo de publicación mediante el método gráfico del *funnel plot*, gráfica de embudo.

Los análisis fueron realizados empleando los programas estadísticos RevMan 4.2 (*The Cochrane Collaboration, Oxford, UK*) (156)

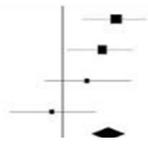


## **2. MATERIAL Y MÉTODOS ESTUDIO 2: “Revisión Sistemática y Meta-análisis de la eficacia y seguridad del cannabis en el tratamiento del dolor crónico”.**

Revisión sistemática y Meta-análisis de ensayos clínicos aleatorios.

### **Estrategia de búsqueda.-**

Búsqueda de toda la literatura existente hasta Febrero de 2008 en las siguientes bases de datos electrónicas: Medline/Pubmed, Embase y el Registro Cochrane de Ensayos Clínicos (CENTRAL). Se emplearon los siguientes términos de búsqueda: “cannabis”, “cannabinoids”, “marihuana”, “THC”, “tetrahydrocannabinol”, “dolor” y “dolor crónico”. A continuación se llevó a cabo una búsqueda general de bases de datos informatizadas a través de Internet, abarcando tanto páginas de carácter médico como páginas específicas dedicadas a la sustancia en estudio. Algunas páginas revisadas fueron las de la International Association for Cannabis as Medicine (IACM), Medical Marijuana Resource Centre, Centre for Medicinal Cannabis Research (University of California), American Society of Clinical Oncology (ASCO), Allied and Complementary Medicine Database (AMED), o GW Pharmaceutical. La búsqueda abarcó todos los idiomas, y se completó mediante una revisión cruzada a partir de las referencias citadas en los artículos localizados, así como mediante consulta de registros de ensayos clínicos en curso: The Current Controlled Trials Register y ClinicalTrials.gov. En los casos en los que se requirió información adicional, se contactó directamente con los autores para solicitarla.

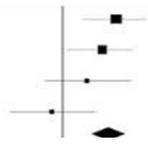


### **Selección de estudios.-**

Los estudios seleccionados fueron ensayos clínicos aleatorizados realizados a doble ciego, tanto con diseño cruzado como paralelo. Con respecto a la intervención, en el grupo activo el requisito para los sujetos era que recibieran cualquier preparado de cannabis que incluyera, al menos, el cannabinoide delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), aplicado por cualquier vía de administración. Se incluyeron estudios que emplearon tanto el extracto de la planta completa, como dicho principio activo aislado y purificado, sólo o combinado con otros cannabinoides, como el cannabidiol (CBD). Igualmente, se incluyeron derivados sintéticos del THC como dronabinol, nabilone o benzopyranoperidine (BPP), un análogo sintético de THC. En el grupo control, los sujetos debían recibir un tratamiento placebo. Los sujetos sometidos a tales intervenciones tenían que presentar dolor crónico, de origen patológico o traumático, y definido éste como dolor constante o intermitente, durante un periodo de tiempo mínimo de seis meses (126).

### **Evaluación de la calidad de los estudios.-**

No se exigió un nivel umbral de calidad a los estudios aparte de reunir los criterios de selección especificados con anterioridad. No obstante, si se realizó una evaluación de su calidad, para lo que se empleó la escala de Jadad (157) –*Oxford quality scoring system*- teniendo especial interés en los sesgos principales que afectan a los ensayos clínicos con intervenciones sanitarias, en concreto, los sesgos de selección, realización y desgaste. Se determinó el nivel de evidencia aportado por cada uno de los estudios en función de su diseño y su calidad metodológica, de acuerdo con el sistema de clasificación de los niveles de evidencia y fuerza de las recomendaciones de The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (46).



### **Medidas de resultado.-**

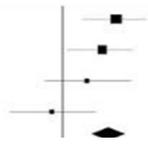
Como medida de la eficacia, se eligió la variable “intensidad de dolor”, medida a través de escalas analógicas visuales o escalas numéricas cuantificadas en la misma dirección.

La evaluación de la seguridad se realizó mediante un análisis del número de eventos adversos experimentados en cada grupo. Los eventos adversos fueron clasificados según el sistema anatómico o fisiológico concretamente afectado, y agrupados por categorías de eventos que alteraban la misma función.

### **Análisis estadístico.-**

Para el estudio de la eficacia, se recogieron las medias y desviaciones estándar (SD) iniciales y finales de cada grupo de intervención, medidas a partir de diferentes escalas de dolor cuantificadas en la misma dirección. A partir de ellas, se calculó la diferencia entre los niveles inicial y final de dolor (change from baseline, cambio a partir del valor inicial), así como las diferencias entre las medidas finales de los grupos en estudio. El efecto del tratamiento se cuantificó como la diferencia de medias estandarizada (DMS) entre los grupos de intervención activa y los grupos de control, añadiendo un estimador final del tamaño del efecto global para todos los estudios. La ponderación se realizó en función del grado de precisión del estudio, utilizando el método del inverso de la varianza (155). Para el estudio de la seguridad, la variable estudiada fue dicotómica (evento adverso), y el efecto del tratamiento se cuantificó mediante el estimador de riesgo OR, aportando una medida conjunta final, como en las variables continuas, para cuantificar el tamaño del efecto encontrado.

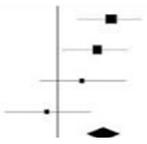
Todos los análisis se realizaron ajustándose tanto a un modelo de efectos fijos como de efectos aleatorios. La heterogeneidad entre estudios fue estudiada estadísticamente



mediante el test de  $\chi^2$  y cuantificada mediante el índice  $I^2$  (49). Se realizó un estudio de la posibilidad de sesgo de publicación mediante el método gráfico del *funnel plot*, gráfica de embudo.

En los análisis realizados, se meta-analizaron conjuntamente estudios con diseño paralelo y estudios con diseño cruzado, *cross-over*, lo que implicó el uso de un método específico que tomara en consideración la correlación intra-sujeto existente en los estudios con diseño cruzado, al ser el mismo paciente el que recibe las dos intervenciones comparadas. En el análisis de medidas continuas, ninguno de los estudios incluidos aportaba información sobre el valor de este coeficiente de correlación, por lo que se estimó usando valores extremos – lo más alejado posible de un diseño paralelo con respecto al valor más aproximado – para todos los estudios cruzados. Las medidas binarias fueron analizadas utilizando el método de Becker Balagtas (158), que emplea la medida de riesgo OR y su error estándar asociado (SE) en forma logarítmica, aplicando la corrección correspondiente a la correlación intra-sujeto. Para estas medidas, se procedió del mismo modo que con las medidas continuas (158), repitiendo los mismos análisis para un rango de correlación de 0.1 a 0.5.

Los análisis fueron realizados empleando los programas estadísticos RevMan 4.2 (*The Cochrane Collaboration, Oxford, UK*) (156) y STATA/SE 8.0 User for Meta-analysis (*Stata Corp, College Station, TX*) (159).



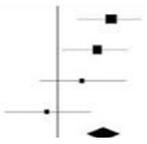
**3. MATERIAL Y MÉTODOS ESTUDIO 3: “Estimulación Magnética Transcranial Repetitiva (EMTr) para el tratamiento del dolor: análisis de la evidencia y empleo del meta-análisis para determinar qué variables condicionan su eficacia.”.**

**Estrategia de búsqueda.-**

La búsqueda de la literatura científica disponible hasta Agosto de 2014 se realizó a través de bases de datos médicas electrónicas [Medline/Pubmed, Embase, Registro Cochrane de Ensayos Clínicos (CENTRAL)], rastreo en Internet de páginas de asociaciones médicas o relacionadas con la técnica [TMS Resources, NHS Evidence - UK Database of Uncertainties about the Effects of Treatments, International Association for the Study of Pain (IASP), National Cancer Institute, The Open Access Publisher], y registros de ensayos clínicos en curso [Current Controlled Trials, Clinical Trials.gov]. Los principales términos de búsqueda empleados, fueron: “repetitive Transcranial Magnetic Stimulation”, “transcranial magnetic stimulation”, “rTMS”, “TMS”, “pain”, “chronic pain”, “acute pain”, “controlled clinical trials”, “randomized clinical trials”. La búsqueda abarcó todos los idiomas, y se completó mediante una revisión cruzada a partir de las referencias de los artículos localizados, así como mediante contacto directo con los autores para solicitar datos no publicados o información sobre literatura gris no localizada.

**Criterios de inclusión y exclusión de estudios.-**

Diseño: se seleccionaron ensayos clínicos con asignación aleatoria de los sujetos a los grupos de intervención, tanto con diseño cruzado como paralelo. Dadas las



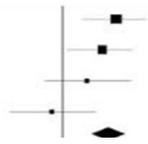
características de la intervención en estudio, y la dificultad de un doble cegamiento, se buscaron estudios realizados al menos a simple ciego, o simple ciego con evaluación ciega por terceros. Se excluyeron estudios con diseño cuasi-aleatorio.

Intervención: todos los estudios seleccionados tenían que tener al menos, un brazo activo donde los sujetos recibieran EMTr aplicada bajo cualquier combinación de parámetros (localización, frecuencia, intensidad), y un brazo control constituido por una estimulación placebo (sham). Se excluyeron los estudios en los que la intervención principal fuera una variante de la técnica de neuroestimulación EMTr, como la EMTr profunda, o la aplicación de EMTr mediante diferentes dispositivos, como los que aplican bovinas múltiples sobre el sujeto.

Sujetos: los sujetos en estudio fueron pacientes con dolor de cualquier temporalidad, localización y etiología. Se consideró dolor crónico, según lo establecido por la *International Association for the Study of Pain (IASP)*, a aquel dolor que cursa de forma constante o intermitente durante un período mínimo de seis meses (57).

#### **Extracción de datos.-**

Se revisaron todos los estudios localizados, seleccionando aquellos que reunían los criterios de inclusión especificados. Los estudios finalmente incluidos fueron analizados por los autores de esta revisión cegando previamente el autor y centro de trabajo de cada uno de ellos, para evitar cualquier posible conflicto de interés. Se extrajeron datos sociodemográficos de los pacientes (edad, duración previa del dolor, tipo de dolor según localización y etiología, tratamientos analgésicos concomitantes), características de las intervenciones (número de sesiones, localización, frecuencia,



intensidad, tipo de bovina), datos específicos del diseño del estudio (cegamiento, aleatorización, ocultamiento de la asignación, tamaño de muestra, duración de la intervención, duración del seguimiento, descripción de pérdidas y abandonos), y resultados del mismo (nivel de dolor y número de analgésicos antes y después de la intervención, porcentaje de respondedores, eventos adversos, pérdidas y abandonos).

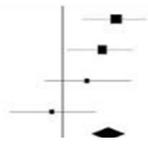
#### **Medidas de resultado.-**

Como medida de resultado principal de eficacia, se escogió la intensidad de dolor medida a partir de escalas analógicas visuales o escalas numéricas de clasificación del dolor cuantificadas en la misma dirección. También se recogió el porcentaje de respondedores y el número de analgésicos consumidos por los pacientes.

La evaluación de la seguridad se realizó a partir del número y tipo de eventos adversos experimentados por los sujetos de cada grupo.

#### **Evaluación de la calidad de los estudios.-**

La evaluación de la calidad de los estudios fue realizada siguiendo las recomendaciones especificadas por Jadad (157), evaluando la validez de los estudios principalmente a partir del riesgo de sesgo de selección, realización y desgaste. Para evaluar la calidad de las publicaciones, se empleó el check-list establecido por CONSORT (160). Además de estos instrumentos validados de evaluación, todos los estudios fueron revisados pormenorizadamente para descartar que pudieran estar sesgados por otros motivos no incluidos en los sesgos principales descritos.

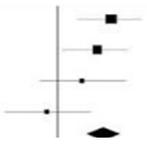


### **Análisis de los datos.-**

Se realizaron *análisis principales* diferentes según las variables tiempo [resultados a corto ( $\leq 1$  semana), medio (1-6 semanas), o largo plazo ( $\geq 6$  semanas)], tipo de dolor [agudo vs. crónico], y frecuencia de estimulación [baja frecuencia ( $\leq 1$  Hz) vs. alta frecuencia ( $> 1$  Hz)].

A partir de estos análisis principales, se realizaron *análisis secundarios* para estudiar la posible influencia de otras variables moderadoras del efecto, en los tamaños del efecto y la heterogeneidad encontrada. Para ello, se realizaron análisis de subgrupos para las siguientes variables categóricas: tipo de dolor según su etiología (neuropático vs. nociceptivo), número de sesiones de EMTr aplicadas (única vs. múltiple), tipo de bovina empleada como placebo (sistema de bovina placebo o bovinas que no conducen estímulos vs. bovinas conductoras posicionadas con un cierto ángulo con respecto a la superficie del cráneo) y zona estimulada (corteza motora vs. zona prefrontal). El efecto de las variables continuas fue estudiado mediante meta-regresión para las siguientes variables: duración previa del dolor, edad media de los pacientes.

Para todos los análisis realizados, el estudio de las variables continuas se realizó a partir de las medias y desviaciones estándar (SD) iniciales y finales de cada grupo de intervención. A partir de ellas, se calculó el cambio desde el nivel basal – *change from baseline*– (diferencia entre los niveles inicial y final de dolor) y se utilizaron la diferencia del cambio y de las medidas finales de dolor de los diferentes brazos del estudio. El efecto del tratamiento se cuantificó como la diferencia de medias estandarizada (DME) entre los grupos de terapia y los grupos de control, añadiendo un

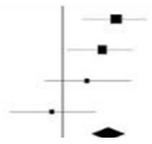


estimador final del tamaño del efecto global sobre todos los estudios. La ponderación se realizó en función del grado de precisión de los estudios, utilizando el método del inverso de la varianza (155).

Para el estudio de las variables dicotómicas (eventos adversos, número de respondedores), el efecto del tratamiento se cuantificó mediante el *odds ratio* (OR) aportando una medida conjunta final, como en las variables continuas, que da cuenta del tamaño del efecto encontrado.

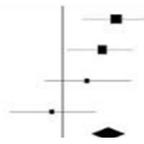
Todos los análisis fueron realizados ajustándose tanto a un modelo de efectos fijos como aleatorios. La heterogeneidad entre estudios fue estudiada estadísticamente mediante el test de  $\chi^2$  y cuantificada mediante el índice  $I^2$  (49). El riesgo de sesgo de publicación fue estudiado de forma gráfica a través del *funnel plot*.

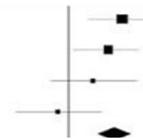
En los análisis realizados, se meta-analizaron conjuntamente estudios con diseño paralelo y cruzado, lo que implicó el uso de un método específico que tuviera en cuenta la correlación intra-sujeto existente en el diseño cruzado. En el análisis de medidas continuas, ninguno de los estudios incluidos aportaba información sobre el valor de este coeficiente de correlación, que se calculó usando valores extremos – lo más alejado posible de un diseño paralelo vs lo más aproximado – para todos los estudios crossover. Las medidas binarias fueron analizadas utilizando el método de Becker Balagtas (158), que emplea OR y su error estándar asociado (SE) en forma logarítmica, aplicando la corrección correspondiente a la correlación intra-sujeto. Para



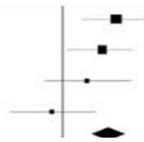
estas medidas, se actuó del mismo modo que con medidas continuas, repitiendo los mismos análisis para un rango de correlación de 0.1 a 0.6 (161).

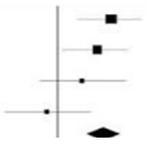
Los análisis fueron realizados empleando los programas estadísticos RevMan 5.3 (*The Cochrane Collaboration*, 2014; Copenhagen) (162) y Comprehensive Meta-analysis v.3 (163).





## RESULTADOS.-





## 7. RESULTADOS.-

---

### 1. RESULTADOS ESTUDIO 1: “Eficacia de la Acupuntura en el tratamiento de la fibromialgia: Revisión Sistemática y Meta-análisis de Ensayos Clínicos Aleatorios”.

#### **Resultados de la búsqueda bibliográfica.-**

A partir de la estrategia de búsqueda seguida, se encontró un total de 59 referencias que relacionaban la acupuntura/electroacupuntura y la fibromialgia. A partir de estas referencias se identificaron 33 estudios potencialmente incluíbles en la revisión. De estos 33, sólo seis cumplieron los criterios de selección establecidos en los objetivos iniciales de este trabajo (164-169). Los restantes 27 fueron excluidos por diferentes motivos: tres de ellos estaban en curso en la fecha del análisis y no tenían datos disponibles para el estudio, 20 no reunían el requisito de estudio clínico aleatorizado, uno reportaba datos repetidos, ya recogidos en uno de los estudios incluidos, dos fueron llevados a cabo en sujetos sanos (libres de la patología en estudio, fibromialgia), y uno describía un estudio sin grupo control (Ver Figura 1.1. Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica. ESTUDIO 1).

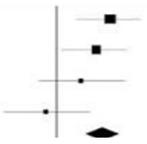
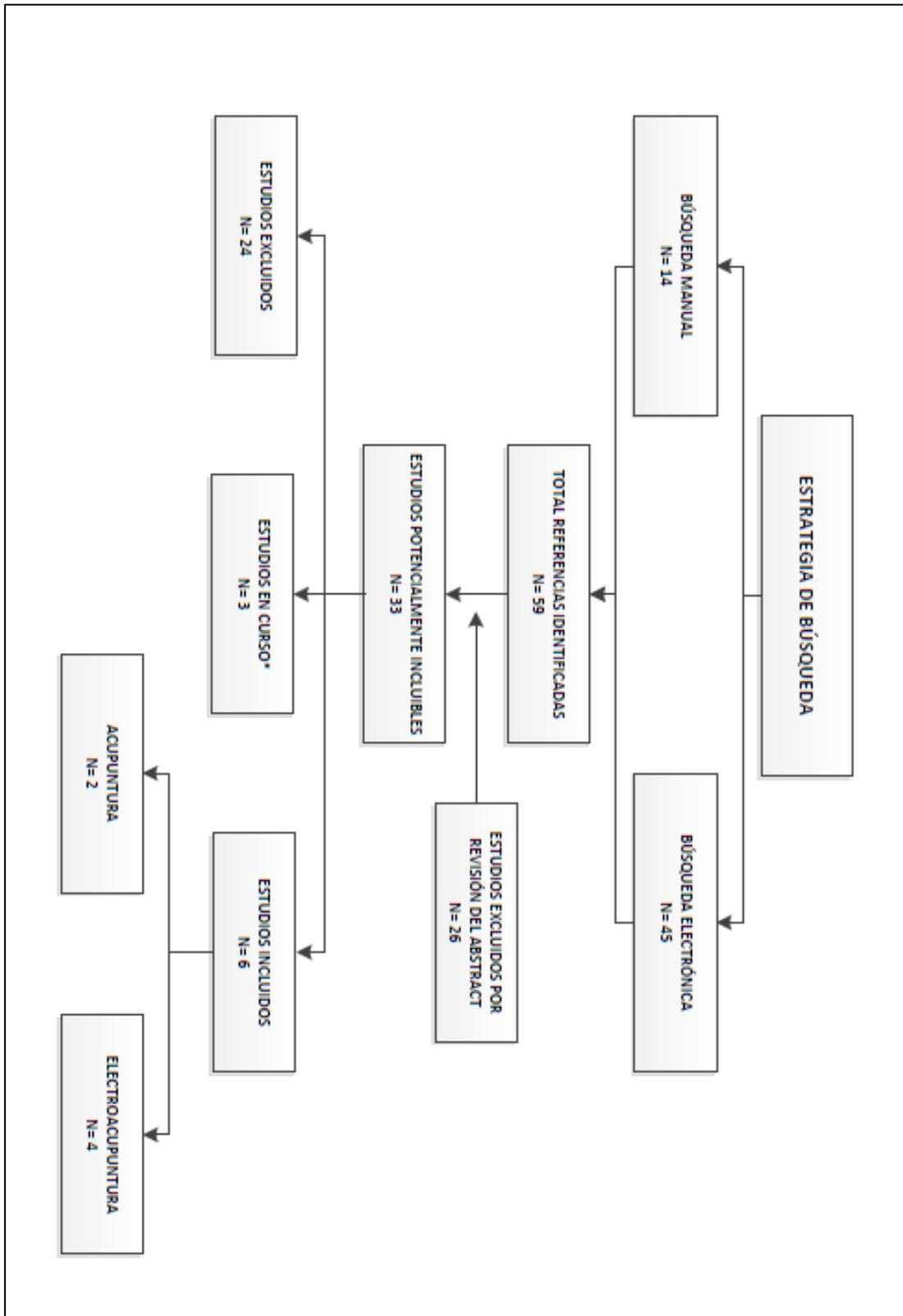
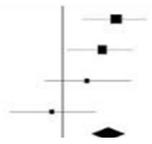


Figura 1.1. Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica. ESTUDIO 1.

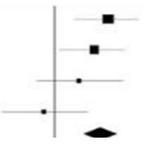


\*Sin datos disponibles en el momento de realización de la revisión



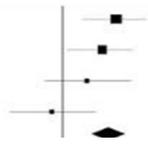
### **Descripción de los estudios incluidos.-**

Los ensayos clínicos incluidos en esta revisión se realizaron con población ambulatoria, adulta, de una media de edad de 48.84 años (desviación estándar, SD = 2.85). Para la determinación de fibromialgia, todos los estudios utilizaron los criterios diagnósticos del *American College of Rheumatology* (170). Todos fueron realizados a simple ciego, sin evaluación ciega por terceros. El tiempo de intervención de los estudios osciló entre 2 y 13 semanas. Se realizaron diferentes tipos de simulación de la técnica como método de placebo: intervención simulada con acupuntura en los puntos adecuados, pero con agujas retráctiles; simulación de acupuntura de forma no reconocida por la práctica tradicional o simulación de acupuntura utilizando los puntos para otras patologías (Ver Tabla 1.1. Características de los estudios incluidos. ESTUDIO 1).



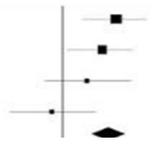
**Tabla 1.1.** Características de los estudios incluidos. ESTUDIO 1.

ESTUDIO	N (mujeres)		INTERVENCIÓN	PAUTA DE TRATAMIENTO	TRATAMIENTOS CONCOMITANTES
	GRUPO ACTIVO	GRUPO PLACEBO			
Lautenschlager, 1989	17 (17)	20 (18)	<p>Electroacupuntura vs. técnica simulada mediante un equipo de láser desconectado</p>	6 sesiones	NID
Deluze, 1992	36 (33)	34 (21)	<p>- Electroestimulación en los puntos habituales de acupuntura vs. electroestimulación a 20 mm de estos puntos - 4-10 agujas de acero inoxidable (0.3-22 mm). Profundidad: 10-25 mm - Parámetros de electroestimulación: 5 pares de electrodos; 1-99 Hz de frecuencia; Intensidad máxima 10 mA</p>	6 sesiones (2 sesiones/s durante 3 s)	<p>Se permite la aplicación de todos los tratamientos habituales del paciente: psicoterapia, tratamientos farmacológicos (analgésicos, antiinflamatorios, antidepresivos tricíclicos)</p>
Sprott, 1998a	10	10	<p>Acupuntura aplicada según la Medicina Tradicional China (puntos, reglas y nomenclatura) vs. técnica simulada (equipo de láser desconectado)</p>	6 sesiones (2 sesiones/s durante 3 s)	<p>- No se permite medicación (sólo Paracetamol en caso de dolor no soportable) - Se permite la aplicación de: fisioterapia activa o pasiva, aplicación local de frío o calor, electroterapia</p>
Assefi, 2005	25 (22)	71 (69)	<p>- Acupuntura directa aplicada según la práctica de la Medicina Tradicional China vs. uno de los siguientes tratamientos placebo: acupuntura no específica para ninguna patología, acupuntura con agujas insertadas en localizaciones erróneas, o acupuntura simulada (no insertiva)</p>	2 sesiones/s durante 12 s	<p>Se permite la aplicación de cualquier tratamiento habitual del paciente, farmacológico o no, sin cambios adicionales durante el estudio</p>



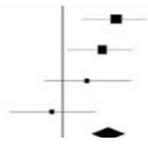
ESTUDIO	N (mujeres)		GRUPO PLACEBO	INTERVENCIÓN		TRATAMIENTOS CONCOMITANTES
	GRUPO ACTIVO			CARACTERÍSTICAS DE LA TÉCNICA	PAUTA DE TRATAMIENTO	
<b>Harris, 2005</b>	29 (29)	28 (24)		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estimulación manual en las localizaciones tradicionales de las agujas vs. estimulación manual en otras localizaciones inespecíficas</li> <li>- Agujas desechables de acero inoxidable estériles, de un solo uso, de 2.54 cm., y calibre 38</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 sesión/s durante 3 s, 2 sesiones/s durante las siguientes 3 s y 3 sesiones / s durante las últimas 3 s</li> <li>- Periodo de lavado de 2 s entre los diferentes regímenes de tratamiento</li> </ul>	Régimen de tratamientos habituales (sin cambios adicionales)
<b>Martin, 2006</b>	25 (25)	25 (24)		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estimulación eléctrica (frecuencia 1-10 Hz) en los puntos tradicionales vs. estimulación placebo con agujas modificadas de idéntica apariencia a las utilizadas en los tratamientos de acupuntura</li> <li>- Frecuencia: 1-10 Hz</li> <li>- 18 agujas durante las 3 primeras sesiones y 20 agujas durante las 3 sesiones finales</li> </ul>	6 sesiones de tratamiento (1 sesión cada 2-4 días durante 2-3 s)	ND

N: número de sujetos incluidos en el estudio; ND: no disponible; s: semana



### **Resultados cuantitativos.-**

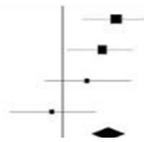
Para la variable de resultado intensidad de dolor, el análisis incluyó cuatro de los estudios incluidos en esta revisión, con una muestra conjunta de 257 sujetos (Ver Tabla 1.2. Intensidad de dolor. ESTUDIO 1). Este análisis mostró una diferencia de medias estandarizada (SMD) entre grupos desde la línea de base de 0.02 (95 % IC -0.24 a 0.28) sin diferencias estadísticamente significativas [Ver Figura 1.2. Meta análisis de eficacia: Intensidad de dolor medida a partir de EVA (escalas analógico-visuales) ESTUDIO 1].



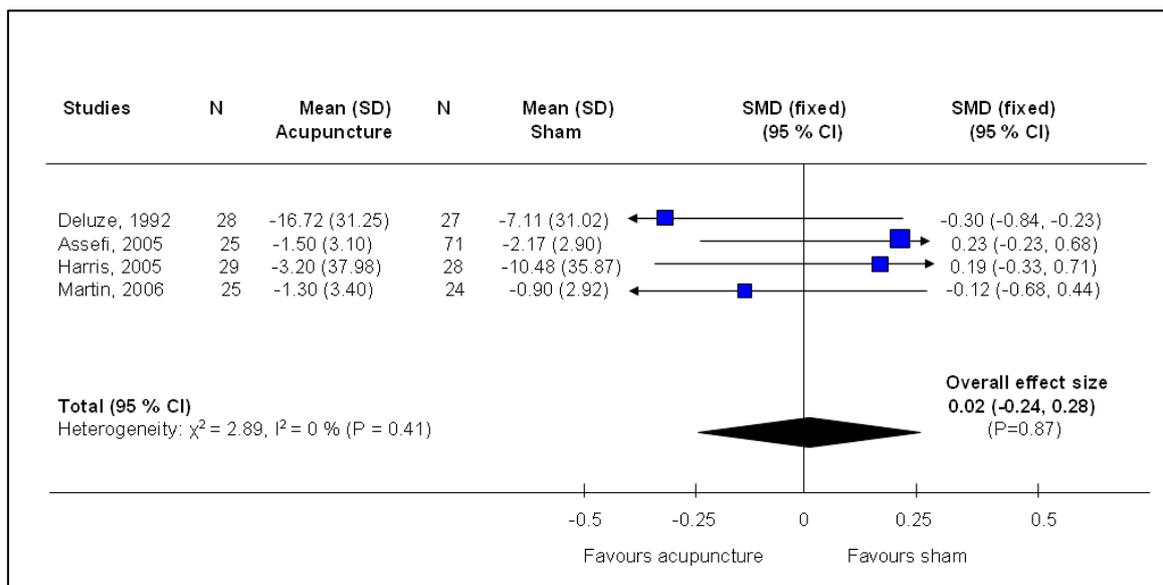
**Tabla 1.2.** Intensidad de dolor. ESTUDIO 1.

ESTUDIO (duración en semanas) [escala de dolor]	BASAL		FINAL		CAMBIO (F-I)	
	ACTIVO <sup>§</sup>	PLACEBO <sup>§</sup>	ACTIVO <sup>§</sup>	PLACEBO <sup>§</sup>	ACTIVO <sup>§</sup>	PLACEBO <sup>§</sup>
<b>Deluze, 1992</b> (3 s) [EVA (0*-100)]	56.61 (16.88) n= 28	60.89 (21.15) n= 27	39.89 (26.30) n= 28	53.78 (22.70) n= 27	-16.72 (31.25)	-7.11 (31.02)
<b>Assefi, 2005</b> (12 s) [EVA (0*-10)]	7.0 (1.7) n= 25	7.0 (1.8) n= 71	5.5 (2.6) n= 23	4.83 (2.2) n= 63	-1.5 (3.1)	-2.17 (2.9)
<b>Harris, 2005</b> (13 s) [NRS (0*-100)]	56.46 (20.46) n= 29	54.57 (24.77) n= 28	53.26 (32.00) n= 22	44.09 (25.94) n= 20	-3.2 (37.98)	-10.48 (35.87)
<b>Martin, 2006</b> (2-3 s) [FIQ Pain subscale (0*-10)]	6.2 (2.2) n= 25	6.5 (1.8) n= 24 (25)	4.9 (2.6) n= 25	5.6 (2.3) n= 24	-1.3 (3.40)	-0.9 (2.92)

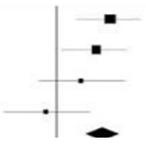
F: final; I: inicial; s: semana; \*Mejor valor de la escala (menor intensidad de dolor); <sup>§</sup> Media (Desviación Estándar); NRS: numerical rating scale, escala numérica de dolor; EVA: escala analógica visual; FIQ Pain subscale: fibromyalgia impact questionnaire pain subscale.



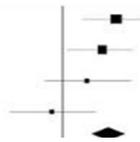
**Figura 1.2.** Meta análisis de eficacia: Intensidad de dolor medida a partir de EVA (escalas analógico-visuales) ESTUDIO 1.



*SD*: desviación estándar; *CI*: intervalo de confianza; *SMD*: diferencia de medias estandarizada.



En relación a la variable abandono por cualquier causa antes de finalizar el estudio, el análisis incluyó cinco estudios, con una muestra conjunta de 323 sujetos (Ver Tabla 1.3. Abandonos por cualquier causa. ESTUDIO 1. La magnitud del riesgo relativo (RR) de abandono encontrada, usando un modelo de efectos fijos, fue de 0.91 (95 % IC 0.53, 1.58) sin mostrar diferencias estadísticamente significativas. (Ver Figura 1.3. Meta-análisis de abandonos por cualquier causa. ESTUDIO 1.)



**Tabla 1.3.** Abandonos por cualquier causa. ESTUDIO 1.

ESTUDIO	GRUPO ACTIVO			GRUPO PLACEBO			
	n	N	%	n	N	%	%
Lautenschläger, 1989	2	25	8%	1	25	4%	4%
Deluze, 1992	8	36	22%	7	34	21%	21%
Assefi, 2005	2	25	8%	8	71	11%	11%
Harris, 2005	7	29	24%	8	28	29%	29%
Martin, 2006	0	25	0%	1	25	4%	4%

*n*: número de abandonos; *N*: número total de sujetos incluidos en ese grupo de intervención .

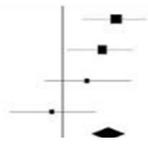
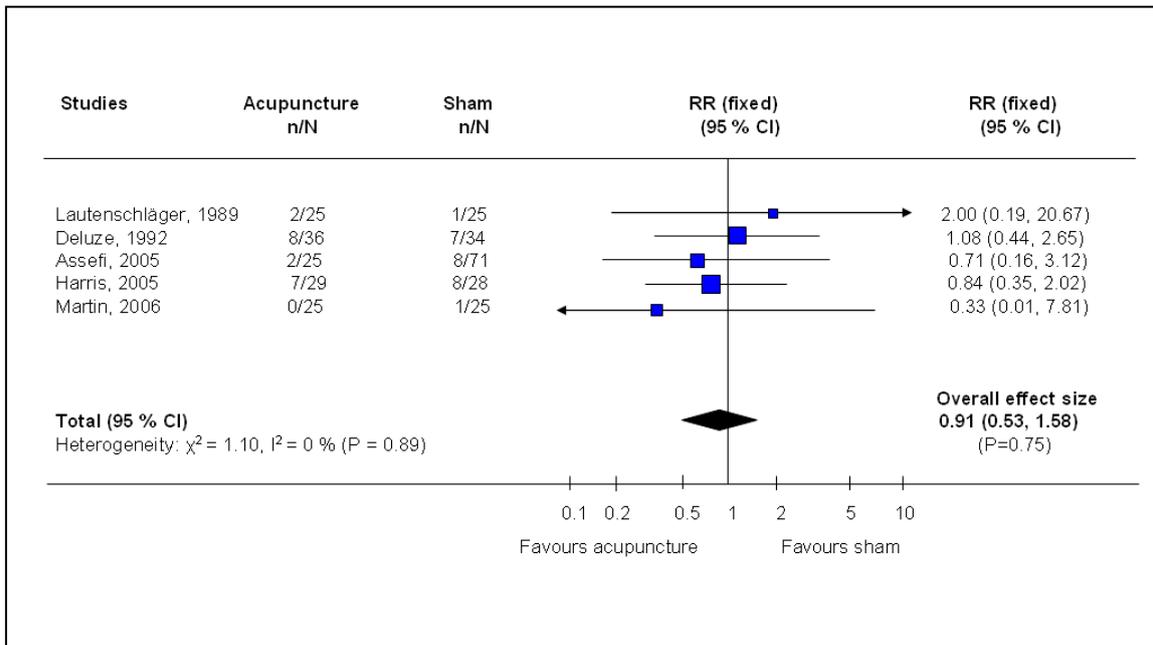
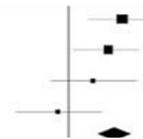


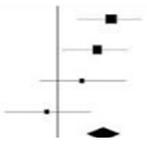
Figura 1.3. Meta-análisis de abandonos por cualquier causa. ESTUDIO 1.



RR: riesgo relativo; CI: intervalo de confianza; n: número de abandonos por cualquier causa en ese grupo de intervención; N: número total de sujetos que reciben esa intervención



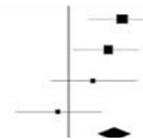
En ambos meta-análisis se apreció una considerable homogeneidad:  $p = 0.41$ ;  $I^2 = 0\%$  para intensidad de dolor y  $P = 0.89$ ;  $I^2 = 0\%$  para el número de abandonos.



## 2. RESULTADOS ESTUDIO 2: “Revisión Sistemática y Meta-análisis de la eficacia y seguridad del cannabis en el tratamiento del dolor crónico”.

### **Resultados de la búsqueda bibliográfica.-**

Como resultado de la búsqueda manual y electrónica, se localizaron 229 estudios que habían empleado cannabis en sujetos con dolor, realizados entre 1975 y febrero de 2008. La revisión de los resúmenes de los artículos localizados permitió descartar directamente 128 estudios. De los 101 restantes, ocho estaban en curso en el momento de realizar el análisis, y no disponían de datos para esta revisión. Los restantes 93 artículos se revisaron a texto completo, y de ellos, sólo 18 (171-187) reunían los criterios para ser incluidos en esta revisión. En tres de los estudios incluidos en esta revisión, se analizaron datos no publicados, obtenidos en dos casos a través de contacto directo con los autores (178, 184), y en el tercero por medio de un estudio presentado en formato de poster (185). Los 75 restantes fueron excluidos por diversos motivos: 25 no cumplían la metodología de ensayo clínico aleatorizado, tres mostraban datos repetidos, 15 fueron realizados en voluntarios sanos, cuatro en sujetos con dolor agudo, 10 siguieron un diseño abierto, 13 utilizaron medidas de resultado diferentes de los objetivos de esta revisión, y en uno fue no todos los sujetos inicialmente aleatorizados presentaban dolor crónico. Por último, el estudio Karst, 2003 (188) fue excluido porque el nivel de intensidad de dolor inicial no era comparable entre los diferentes grupos de intervención, algo que podría implicar un importante riesgo de sesgo de selección y Abrams, 2007 (189) se excluyó porque analizaba el efecto del cannabis fumado, y que se consideró que esta vía de administración no reunía el criterio ético para ser considerado su uso con finalidad



terapéutica (Ver Figura 2.1. Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica. ESTUDIO  
2).

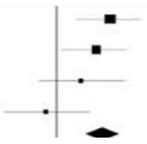
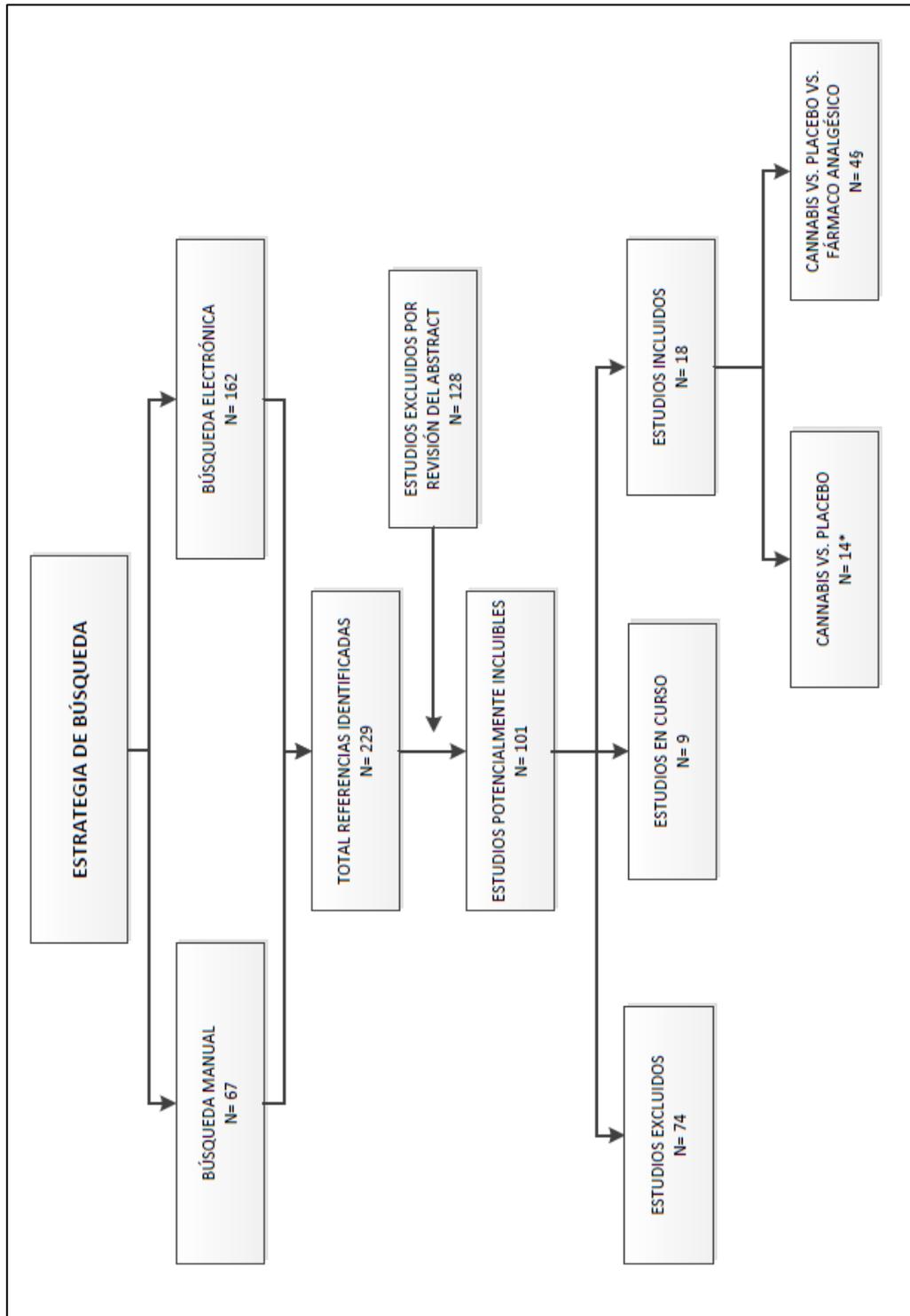
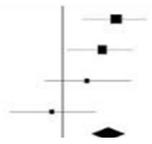


Figura 2.1. Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica. ESTUDIO 2.



\*En 3 de ellos se analizaron datos no publicados; §Sólo se emplearon las comparaciones con los grupos placebo



De los 18 estudios incluidos, sólo ocho presentaban dos brazos o grupos de intervención (activo frente a placebo) (172, 178, 180, 182-184, 186, 187), mientras que el resto había empleado un grupo control placebo y varios brazos de intervención activos constituidos por preparados de cannabis diferentes, o con dosis crecientes del mismo preparado. Cuatro de los estudios, además, habían incluido un grupo de intervención con un fármaco analgésico (codeína o secobarbital) (173, 176, 179) que fue excluido de los análisis de esta revisión.

Los sujetos incluidos presentaban diferencias en cuanto al tipo de dolor y su etiología, pero, independientemente de estas variables, todos presentaban un dolor crónico, de curso continuo o discontinuo, y de intensidad comparable a nivel basal entre los diferentes grupos de intervención.

Todos los estudios a excepción de dos (174, 184) proporcionaron información sobre los tratamientos con analgésicos permitidos durante el periodo de intervención, y sólo siete informaron sobre el historial previo de consumo de cannabis de los sujetos antes de participar en el estudio (Ver Tabla 2.1. Características de los estudios incluidos. ESTUDIO 2).

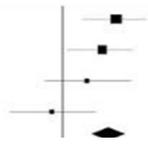
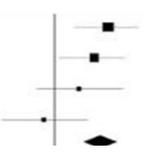
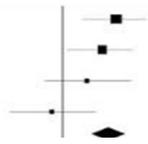


Tabla 2.1. Características de los estudios incluidos. ESTUDIO 2.

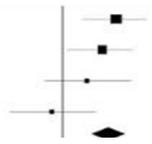
ESTUDIO	DISEÑO (Duración)	N (Abandonos)	PATOLOGÍA	INTERVENCIÓN		CARACTERÍSTICAS BASALES				TRATAMIENTOS COCOMITANTES	CALIDAD DEL ESTUDIO ** (Nivel de evidencia)***
				Forma de adm inistración	Intervenciones comparadas	EDAD (años)*	% de Mujeres	Intensidad de dolor (Escala de medida)*	Consumo previo de cannabis		
<b>Noyes, 1975a</b>	Cruzado (1d+1d+1d+1d+1d; no periodo de lavado)	10 (0)	Cáncer	Cápsulas (administración oral)	5 mg. THC vs. 10 mg. THC vs. 15 mg. THC vs. 20 mg. THC vs. placebo	51	ND	ND (Intensidad de dolor de 0 a 3 medida a intervalos horarios)	ND	No permitidos fármacos analgésicos.	2 (1-)
<b>Noyes, 1975b</b>	Cruzado (1d+1d+1d+1d+1d; no periodo de lavado)	36 (2)	Cáncer	Cápsulas (administración oral)	10 mg. THC vs. 20 mg. THC vs. 60 mg. codeína vs. 120 mg. codeína vs. placebo	51	72.2 %	ND (Intensidad de dolor de 0 a 3 medida a intervalos horarios)	ND	No permitidos fármacos analgésicos.	2 (1-)
<b>Jochinsem, 1978</b>	Cruzado (1d+1d+1d+1d+1d; no periodo de lavado)	37 (2)	Cáncer	Cápsulas (administración oral)	BPP 2mg vs. BPP 4mg vs. codeína sulfato 60 mg. vs. codeína sulfato 120 mg vs. placebo	57	82.8 %	ND (EVA de Intensidad de dolor 0-100)	ND	No permitidos fármacos analgésicos.	2 (1-)
<b>Staquet, 1978a</b>	Cruzado (1d+1d+1d; no periodo de lavado)	30 (4)	Cáncer	Cápsulas (administración oral)	4 mg. NIB vs. 50 mg. codeína vs. placebo	ND	ND	ND (Intensidad de dolor subjetiva de 0 a 3)	ND	No permitidos fármacos analgésicos.	2 (1-)
<b>Staquet, 1978b</b>	Cruzado (1d+1d+1d; no periodo de lavado)	15 (0)	Cáncer	Cápsulas (administración oral)	4 mg. NIB vs. 50 mg. secobarbital vs. placebo	ND	ND	ND (Intensidad de dolor subjetiva de 0 a 3)	ND	No permitidos fármacos analgésicos.	2 (1-)
<b>Killestein, 2002</b>	Cruzado (4s+4s+4s; 4s de periodo de lavado después de cada periodo de tratamiento)	16 (0)	Esclerosis Múltiple	Cápsulas (administración oral)	Dronabinol (THC)(2.5 mg.) vs. Extracto de la planta (2.5 mg. THC, CBD y otros cannabinoides) vs. placebo	46 (7.9)	ND	ND (EVA de Intensidad de dolor 0-100)	37.5 %	ND	3 (1-)



ESTUDIO	DISEÑO (Duración)	N (Abandonos)	PATOLOGÍA	INTERVENCIÓN		CARACTERÍSTICAS BÁSICAS					TRATAMIENTOS COCOMITANTES	CALIDAD DEL ESTUDIO** (Nivel de evidencia)***
				Forma de administración	Intervenciones comparadas	EDAD (años)†	% de Mujeres	Intensidad de dolor (Escala de medida)†	Consumo previo de cannabis			
Wade, 2003****	Cruzado (2s+2s+2s+2s; no periodo de lavado)	13 (1)	Miscelánea	Aerosol bucal	2.5 mg THC/2.5 mg CBD vs. 2.5 mg CBD vs. placebo	ND	ND	5.6 (3.3) (EVA de intensidad de dolor de 0-100)	ND	Medicación habitual en régimen estable durante el estudio	4 (1+)	
Berman, 2004	Cruzado (2s+2s+2s; no periodo de lavado)	48 (3)	Avulsión del plexo braquial	Aerosol bucal	GW-1000-02 (2.7mg THC/2.5 mg CBD) vs. GW-2000-02 (2.7 mg THC) vs. placebo	39	95.8 %	7.5 (Eleven point Box Scale)	45.8 % Finalidad terapéutica 60.4 % Finalidad recreativa	Medicación habitual en régimen estable durante el estudio y en los 4 m previos. No se prohibió ningún analgésico	3 (1-)	
Notcutt, 2004	Cruzado	34 (12)	Miscelánea	Aerosol bucal	2.5 mg THC vs. 2.5 mg CBD vs. 2.5 mg THC/2.5 mg CBD vs. placebo	46/70 (10.08)	67.6 %	ND (EVA de intensidad de dolor de 0-10)	64.7 % Finalidad terapéutica 0 % Finalidad recreativa	Medicación habitual en régimen estable durante el estudio y en las 4 s previas	3 (1-)	
Sjendesen, 2004	Cruzado (3s+ 3s lavado+3s)	24 (0)	Esclerosis Múltiple	Cápsulas (administración oral)	Dronabinol (THC) 2.5 mg vs. placebo	50 (23-55)†	58.3 %	5.5 (3.0-8.0)† (0-10 Numerical Rating Scale of Pain)	ND	No permitidos fármacos analgésicos, a excepción del paracetamol	4 (1+)	
Wade, 2004†	Paralelo (6sw)	37 (1)	Esclerosis Múltiple	Aerosol bucal	GW-1000-02 (2.7 mg THC/2.5 mg CBD) vs. placebo	Grupo activo: 51.0 (9.4) Grupo placebo: 50.4 (9.3)	Grupo activo: 58.7 % Grupo placebo: 65 %	ND (EVA de intensidad de dolor de 0-100)	ND	Medicación habitual en régimen estable durante el estudio y en las 4 s previas	3 (1-)	
Johnson, 2005	Paralelo (2 s)	177	Cáncer	Aerosol bucal	GW-1000-02 (2.7mg THC/2.5 mg CBD) vs. GW-2000 (2.7 mg THC) vs. placebo	60.2 (12.3)	46%	ND (0-10 Numerical Rating Scale)	2% Finalidad terapéutica 10% Finalidad recreativa	Mantenimiento de los tratamientos habituales con analgésicos opioides fuertes	2 (1-)	



ESTUDIO	DISEÑO (Duración)	N (Abandonos)	PATOLOGÍA	INTERVENCIÓN		EDAD (años)*	% de Mujeres	CARACTERÍSTICAS BÁSICAS			TRATAMIENTOS COCOMITANTES	CALIDAD DEL ESTUDIO ** (Nivel de evidencia)***
				Forma de administración	Intervenciones comparadas			Intensidad de dolor (Escala de medida)*	Consumo previo de cannabis			
Rog, 2005	Paralelo (5s)	66 (2)	Esclerosis Múltiple	Aerosol bucal	GW-1000-02 (2.7 mg THC/2.5 mg CBD) vs. placebo	49.2 (8.3)	78.8 %	6.5 (1.6) (Numerical Rating Scale-11 Pain Score)	47 % Finalidad terapéutica 16.7 % Finalidad recreativa	Medicación para el dolor neuropático en régimen estable durante el estudio y en las 4s previas	5 (1++)	
Blake, 2006	Paralelo (5s+1s seguimiento)	58 (4)	Artritis reumatoide	Aerosol bucal	GW-1000-02 (2.7 mg THC/2.5 mg CBD) vs. placebo	62.8 (9.8)	0.79	Grupo activo: 48.0 <sup>†</sup> Grupo placebo: 50.0 <sup>†</sup> (Short-Form McGill Pain Questionnaire)	2 % Finalidad terapéutica 3 % Finalidad recreativa	Medicación habitual en régimen estable antes y durante la realización del estudio: AINES y Prednisolona 1m y FARMEX 3m	3 (1-)	
Pinsger, 2006	Cruzado (4s + 5s lavado + 4s)	30	Patologías del sistema esquelético y/o locomotor	Cápsulas (administración oral)	Nabilone (THC) (1-4 mg/d) vs. placebo	55 (50-63) <sup>†</sup>	0.77	7.8 (6.0-8.5) <sup>†</sup> (EVA de intensidad de dolor de 0-10)	ND	ND	3 (1-)	
Wissel, 2006	Cruzado (4s+ 1s lavado + 4s)	13 (2)	Síndrome crónico de la neurona motora superior	Cápsulas (administración oral)	Nabilona (THC) (1 mg) vs. placebo	44.84 (14.38)	69.2 %	Grupo activo: 5.7 (2.7) Grupo placebo: 5.4 (2.7) (11-Point-Box Test, puntuación referida a dolor)	ND	ND	3 (1-)	
Nurmikko, 2007	Paralelo (4s)	125 (20)	Lesión de nervios periféricos	Aerosol bucal	GW-1000-02 (2.7 mg THC/2.5 mg CBD) vs. placebo	Grupo activo: 52.4 (15.8) Grupo placebo: 54.3 (15.2)	Grupo activo: 55.6 % Grupo placebo: 62.9 %	Grupo activo: 7.3 (1.4) Grupo placebo: 7.2 (1.5) (0-10 Numerical Rating Scale)	0.2	Medicación analgésica habitual en régimen estable	5 (1++)	
Skarabek, 2008	Paralelo (4s+ 4s seguimiento)	40 (7)	Fibromialgia	Cápsulas (administración oral)	Nabilona (THC) (0.5-1.0 mg) vs. placebo	Grupo activo: 47.6 (9.13) Grupo placebo: 50.11 (5.96)	ND	Grupo activo: 6.86 (2.14) Grupo placebo: 6.2 (1.46) (EVA de intensidad de dolor de 0-10)	Ningún uso previo con finalidad analgésica	Tratamientos habituales para la fibromialgia. No permitido iniciar nuevos tratamientos durante el estudio	3 (1-)	



\*Media (Desviación estándar)

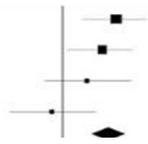
\*\*Escala de Jadad

\*\*\*Clasificación de los niveles de evidencia según la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) [1++: ensayos clínicos aleatorizados con muy pequeño riesgo de sesgo; 1+: ensayos clínicos aleatorizados con pequeño riesgo de sesgo; 1-: ensayos clínicos aleatorizados con alto riesgo de sesgo]

\*\*\*\*Estudios con pacientes de esclerosis múltiple y una miscelánea de patologías. Sólo se incluyeron los datos de pacientes que referían dolor crónico antes de la aleatorización

† Mediana (rango intercuartílico)

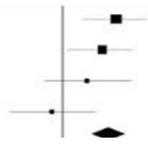
*N*: número de sujetos incluidos en el estudio; *ND*: información no disponible; *d*: día; *s*: semana; *m*: mes; *EVA*: escala analógica visual; *THC*: delta-9-tetrahidrocannabinol; *CBD*: cannabidiol; *NIB*: compuesto sintético nitrogenado análogo del THC; *BPP*: benzopiranoperidina; *AINES*: anti-inflamatorios no esteroideos; *FARME*: fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad



### **Calidad de los estudios.-**

En la Tabla 2.1. se muestra un resumen de la calidad en la metodología y los niveles de evidencia hallados para cada estudio. Los estudios presentaron deficiencias con respecto al control del sesgo de selección. En la mayoría de los casos, no se aportó información sobre el encubrimiento de la asignación o el método de aleatorización seguido durante el desarrollo del estudio (171-177, 179, 180, 184-187). Este hecho, que es habitual en ensayos pequeños, aumenta el riesgo de un posible sesgo de selección (38). Todos los estudios fueron realizados a doble ciego o triple ciego. Sin embargo, la idoneidad del cegamiento no fue testada en ningún ensayo. Dado que el cannabis es una sustancia que va acompañada de una importante controversia mediática y social, le acompaña también un elevado efecto placebo, por lo que un cegamiento inadecuado sería una importante fuente de sesgo en este tipo de estudios. Por otro lado, los característicos efectos secundarios provocados por estas sustancias hacen muy difícil un cegamiento perfecto.

Otra importante deficiencia en cuanto a la calidad de los estudios concierne al control del sesgo de desgaste. En 13 de los estudios incluidos se reportaron pérdidas y abandonos de sujetos (171-173, 175, 177-179, 181-185, 187), y sólo cinco especificaban que habían sido analizados siguiendo un análisis por intención de tratar (171, 172, 178, 183, 185). Además, éstos no fueron realizados siguiendo la correcta definición de análisis por intención de tratar, así, algunos de estos estudios en lugar de incluir en el análisis todos los sujetos aleatorizados para los que ya habían obtenido medidas basales, se realizó una definición particular de los sujetos a incluir, como permanecer un mínimo de tres días dentro del estudio (171).



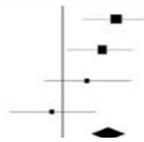
En algunos de los estudios incluidos (175, 178, 181), los sujetos pasaron por un periodo de evaluación previo a la incorporación al estudio. Esto podría limitar la generalización de los resultados, ya que este periodo actúa como filtro que permite excluir tanto sujetos más sensibles o de intolerancia precoz a los eventos adversos del tratamiento, como sujetos no respondedores al mismo.

Por último, los estudios variaron considerablemente con relación al método de evaluación y presentación de los resultados obtenidos. En concreto, varios estudios expresaron los datos en medianas (172, 175, 180, 186), sin desviaciones estándar (171, 182, 183, 185), o como datos no cuantitativos (173, 174). En lo referente a la seguridad, varios estudios no lograron aportar datos independientes de pacientes con dolor como síntoma principal (181, 182), o no consiguieron analizar los efectos adversos del tratamiento (173). La heterogeneidad de los resultados reportados en los diferentes estudios imposibilitó la inclusión en los análisis cuantitativos de los datos de algunos de ellos.

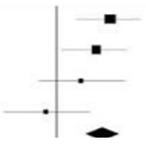
### **Análisis cuantitativo.-**

#### **Eficacia**

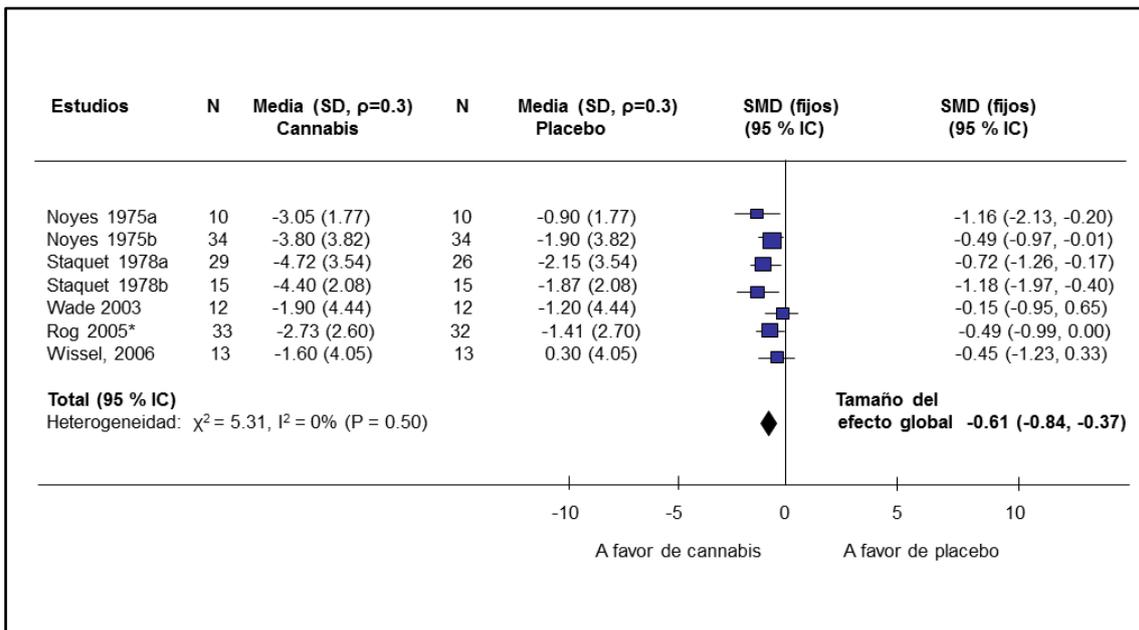
Los resultados sobre eficacia medidos a partir del *cambio desde el nivel basal* en intensidad de dolor, mostraron una diferencia de medias estandarizada (DME) para un modelo de efectos fijos de -0.61 (-0.84 a -0.37); usando un coeficiente de correlación intra-sujetos  $\rho = 0.3$  en los estudios con diseño cruzado. Todos los estudios aportaron resultados en la misma dirección, y no se encontró heterogeneidad estadística ( $I^2 = 0.0\%$ ;  $p = 0.50$ ). (Ver Figura 2.2. Meta-análisis de eficacia: intensidad de dolor a partir de



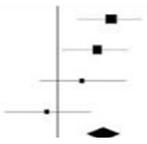
escalas analógicas visuales (EVA). ESTUDIO 2). Los análisis se repitieron usando un rango de valores para el coeficiente de correlación de 0.1 a 0.5 sin mostrar cambios estadísticamente significativos.



**Figura 2.2.** Meta-análisis de eficacia: intensidad de dolor a partir de escalas analógicas visuales (EVA). ESTUDIO 2.



\*Diseño paralelo; SD: desviación estándar;  $\rho$ : coeficiente de correlación intra-sujeto; SMD: diferencia de medias estandarizada; IC: intervalo de confianza



Los estudios no reportaron datos suficientes para la realización de un análisis de *medidas finales* – sin tener en cuenta los datos basales – entre los distintos brazos de tratamiento en estudio.

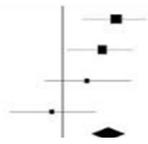
El estudio de un posible sesgo de publicación se realizó mediante la gráfica de embudo, *funnel plot*, que no mostró signos de asimetría, obteniéndose por tanto un resultado negativo para dicho sesgo.

De los 18 estudios incluidos, sólo uno analizó la intensidad de dolor como variable dicotómica, identificando la respuesta como una reducción del 50% o más en la intensidad de dolor final en comparación con el valor basal, por lo que no fue posible el análisis de esta medida dicotomizada.

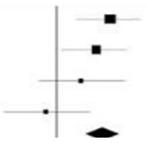
### **Seguridad**

Los artículos incluidos en esta revisión, aportaban datos principalmente de eventos adversos que afectaban al sistema nervioso central (SNc) y sistema gastro-intestinal (SGI), por lo que se realizaron dos meta-análisis diferentes usando rangos de coeficientes de correlación intra-sujetos de 0 a 0.5, como en los años anteriores, para todos los estudios con diseño cruzado. Los resultados no mostraron ningún cambio estadístico al variar el coeficiente empleado. La heterogeneidad global entre estudios sólo aparece, para algunos resultados, a partir de la utilización de un coeficiente  $\geq 0.5$ . Esto es debido probablemente al elevado incremento en la precisión de las medidas intra-estudio. Los datos se presentan para una correlación intra-sujeto,  $\rho$ , de 0.3.

Eventos relacionados con el SNc:



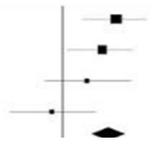
Para eventos derivados de *alteraciones en el estado de ánimo* (euforia, disforia), se encontró un riesgo para los grupos de pacientes que recibieron cannabis, OR= 4.11 (1.33- 12.72); con un test de heterogeneidad estadística de  $I^2 = 0\%$ ;  $p= 0.79$ ; y un número de pacientes necesario a dañar, *number needed to harm*, NNH=8 (5, 19) para el evento euforia. Para disforia, se encontró un OR= 2.56 (0.66-9.92);  $I^2=0\%$ ;  $p=0.49$ ; NNH=29 (16, 253) (Ver Tabla 2.2. Eventos adversos relacionados con alteraciones del estado de ánimo. ESTUDIO 2; Ver Figura 2.3. Meta-análisis de eventos relacionados con alteraciones del estado de ánimo. ESTUDIO 2).



**Tabla 2.2.** Eventos adversos relacionados con alteraciones del estado de ánimo. ESTUDIO 2.

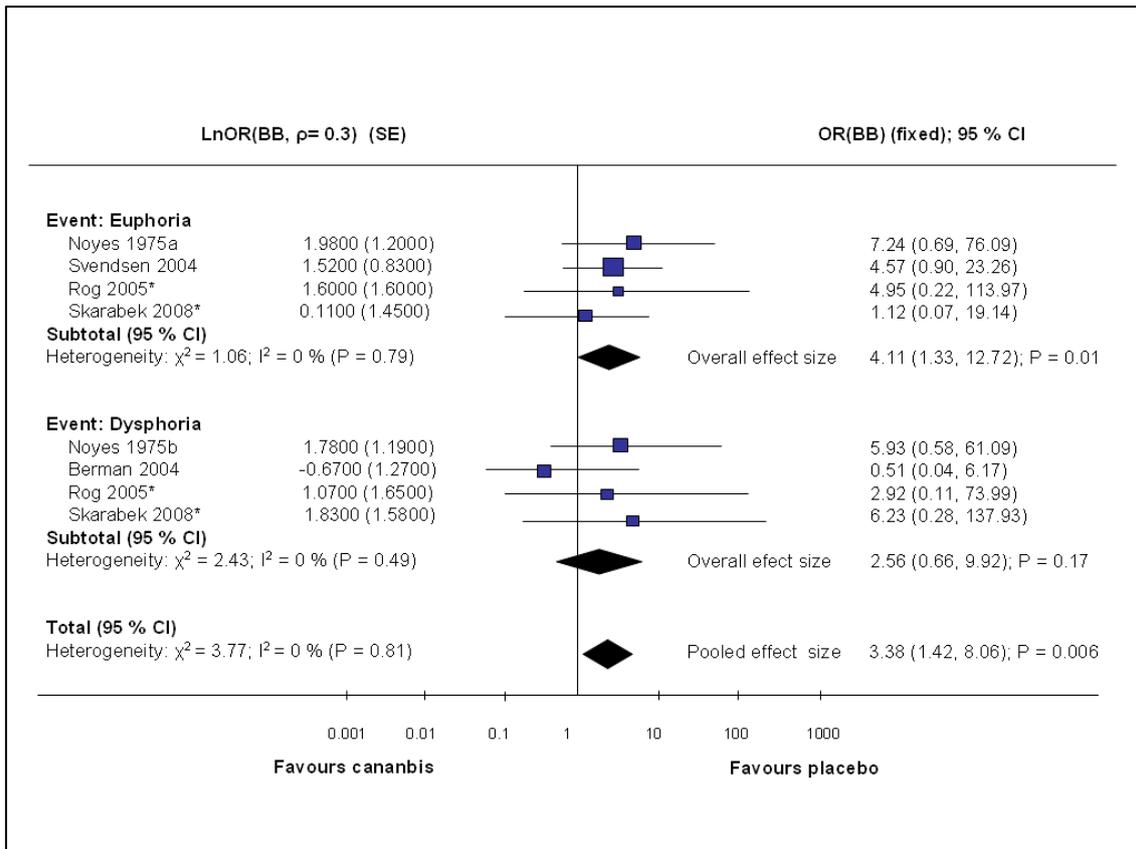
EVENTO	ESTUDIO	GRUPO CANNABIS			GRUPO PLACEBO		
		n	N	%	n	N	%
Euforia	Noyes, 1975a	10	40	25,00%	0	10	0,00%
	Svendsen, 2004	4	24	16,67%	1	24	4,17%
	Rog, 2005*	2	34	5,88%	0	32	0,00%
	Skarabek, 2008*	1	18	5,56%	1	20	5,00%
Disforia	Noyes, 1975b	5	72	6,94%	0	36	0,00%
	Berman, 2004	1	93	1,08%	1	48	2,08%
	Rog, 2005*	1	34	2,94%	0	32	0,00%
	Skarabek, 2008*	2	18	11,11%	0	20	0,00%

\* Estudios con diseño paralelo; *n*: número de eventos adversos experimentados en ese grupo de intervención; *N*: número total de sujetos que reciben esa intervención

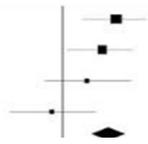


**Figura 2.3.** Meta-análisis de eventos relacionados con alteraciones del estado de ánimo.

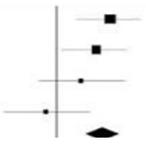
ESTUDIO 2.



\*Diseño paralelo; OR = odds ratio; SE = error estándar; IC = intervalo de confianza;  $\rho$  = coeficiente de correlación intrasujeto; BB = método de Becker Balagtas



Los eventos relacionados con *alteraciones en la percepción* (visión borrosa, alucinaciones visuales, tinnitus, desorientación, confusión, disociación, psicosis aguda), mostraron un riesgo para los grupos de cannabis de OR= 4.51 (3.05-6.66); con  $I^2 = 2.8$  %;  $p = 0.42$ ; NNH= 7 (6-9) (Ver Tabla 2.3. Eventos adversos relacionados con alteraciones en la percepción. ESTUDIO 2; Ver Figura 2.4. Meta-análisis de eventos relacionados con alteraciones de la percepción. ESTUDIO 2).



**Tabla 2.3.** Eventos adversos relacionados con alteraciones en la percepción. ESTUDIO 2.

EVENTO	ESTUDIO	GRUPO CANNABIS			GRUPO PLACEBO		
		n	N	%	n	N	%
Visión borrosa, alucinaciones visuales	Noyes, 1975a	24	40	60,00%	0	10	0,00%
	Noyes, 1975b	36	68	52,94%	3	34	8,82%
	Svendsen, 2004	14	24	58,33%	4	24	16,67%
	Blake, 2006*	3	31	9,68%	1	27	3,70%
	Skarabek, 2008*	2	18	11,11%	1	20	5,00%
Tinnitus	Noyes, 1975a	6	40	15,00%	0	10	0,00%
	Noyes, 1975b	11	68	16,18%	3	34	8,82%
Desorientación, confusión	Noyes, 1975b	17	68	25,00%	3	34	8,82%
	Johnson, 2005*	5	118	4,24%	1	59	1,69%
	Rog, 2005*	2	34	5,88%	0	32	0,00%
	Nurmikko, 2007*	0	63	0,00%	1	62	1,61%
	Skarabek, 2008*	4	18	22,22%	0	20	0,00%
Disociación, psicosis aguda	Killestein, 2002	1	32	3,13%	0	16	0,00%
	Rog, 2005*	3	34	8,82%	0	32	0,00%
	Nurmikko, 2007*	1	63	1,59%	0	62	0,00%
	Skarabek, 2008*	2	18	11,11%	0	20	0,00%

\* Estudios con diseño paralelo; *n*: número de eventos adversos experimentados en ese grupo de intervención; *N*: número total de sujetos que reciben esa intervención.

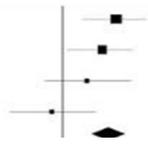
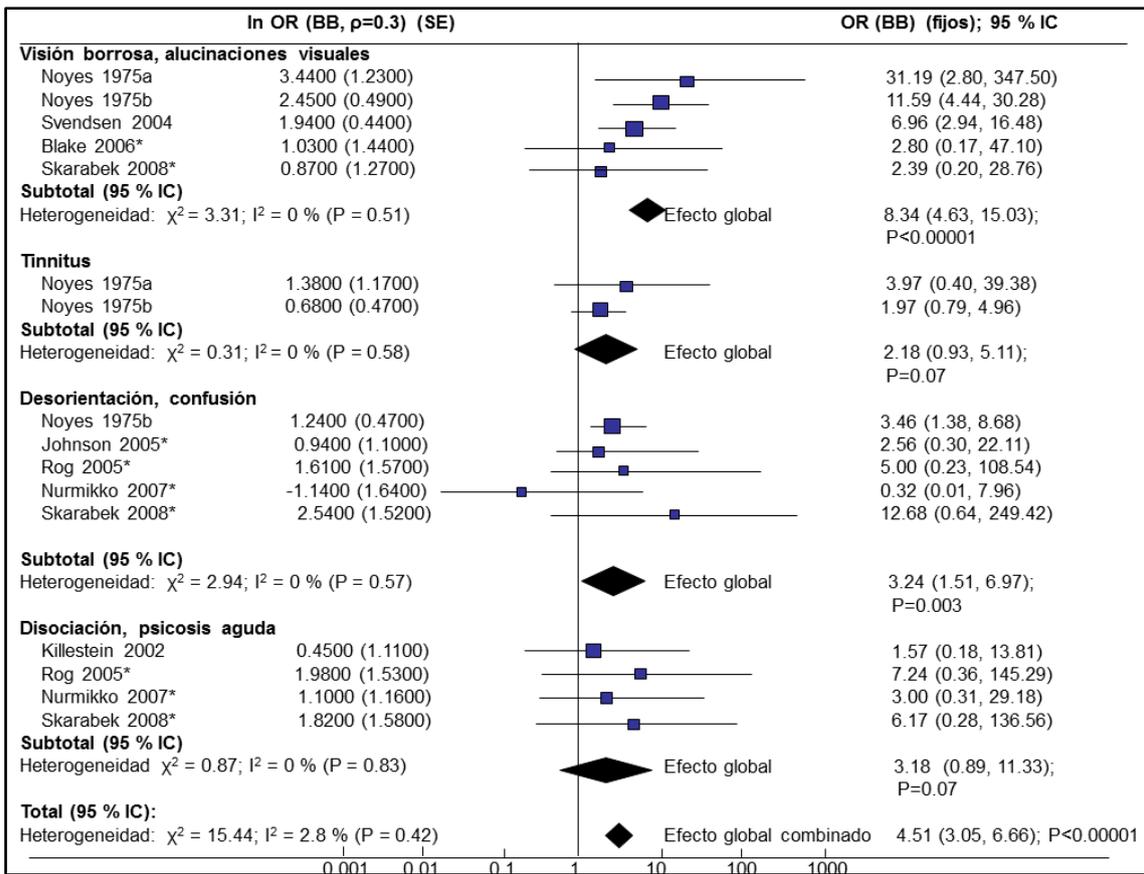
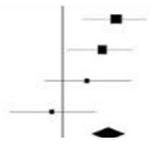


Figura 2.4. Meta-análisis de eventos relacionados con alteraciones de la percepción. ESTUDIO

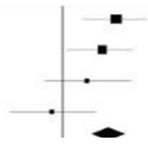
2.



\*Diseño paralelo; OR = odds ratio; SE = error estándar; IC = intervalo de confianza;  $\rho$  = coeficiente de correlación intrasujeto; BB = método de Becker Balagtas



Para eventos que afectaban a la *función motora* (trastornos del habla, ataxia, contracciones musculares, entumecimiento) el riesgo para los grupos de intervención activa fue de OR= 3.93 (2.83-5.47); con  $I^2 = 0 \%$ ;  $p = 0.68$ ; NNH= 5 (4-6) (Ver Tabla 2.4. Eventos adversos relacionados con alteraciones de la función motora. ESTUDIO 2; Ver Figura 2.5. Meta-análisis de eventos relacionados con alteraciones de la función motora. ESTUDIO 2).



**Tabla 2.4.** Eventos adversos relacionados con alteraciones de la función motora. ESTUDIO 2.

EVENTO	ESTUDIO	GRUPO CANNABIS			GRUPO PLACEBO		
		n	N	%	n	N	%
Trastornos del habla	Noyes, 1975a	24	40	60,00%	2	10	20,00%
	Noyes, 1975b	17	68	25,00%	3	34	8,82%
	Svendsen, 2004	1	24	4,17%	0	24	0,00%
Ataxia, espasmos musculares	Noyes, 1975a	18	40	45,00%	3	10	30,00%
	Noyes, 1975b	43	68	63,24%	6	34	17,65%
	Svendsen, 2004	2	24	8,33%	0	24	0,00%
	Johnson, 2005*	14	118	11,86%	3	59	5,08%
	Nurmikko, 2007*	18	63	28,57%	9	62	14,52%
	Skarabek, 2008*	3	18	16,67%	2	20	10,00%
Entumecimiento, parálisis	Noyes, 1975a	10	40	25,00%	0	10	0,00%
	Noyes, 1975b	17	68	25,00%	3	34	8,82%
	Killestein, 2002	3	32	9,38%	0	16	0,00%
	Wissel, 2006	2	13	15,38%	0	13	0,00%

\* Estudios con diseño paralelo; *n*: número de eventos adversos experimentados en ese grupo de intervención; *N*: número total de sujetos que reciben esa intervención

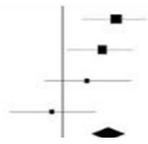
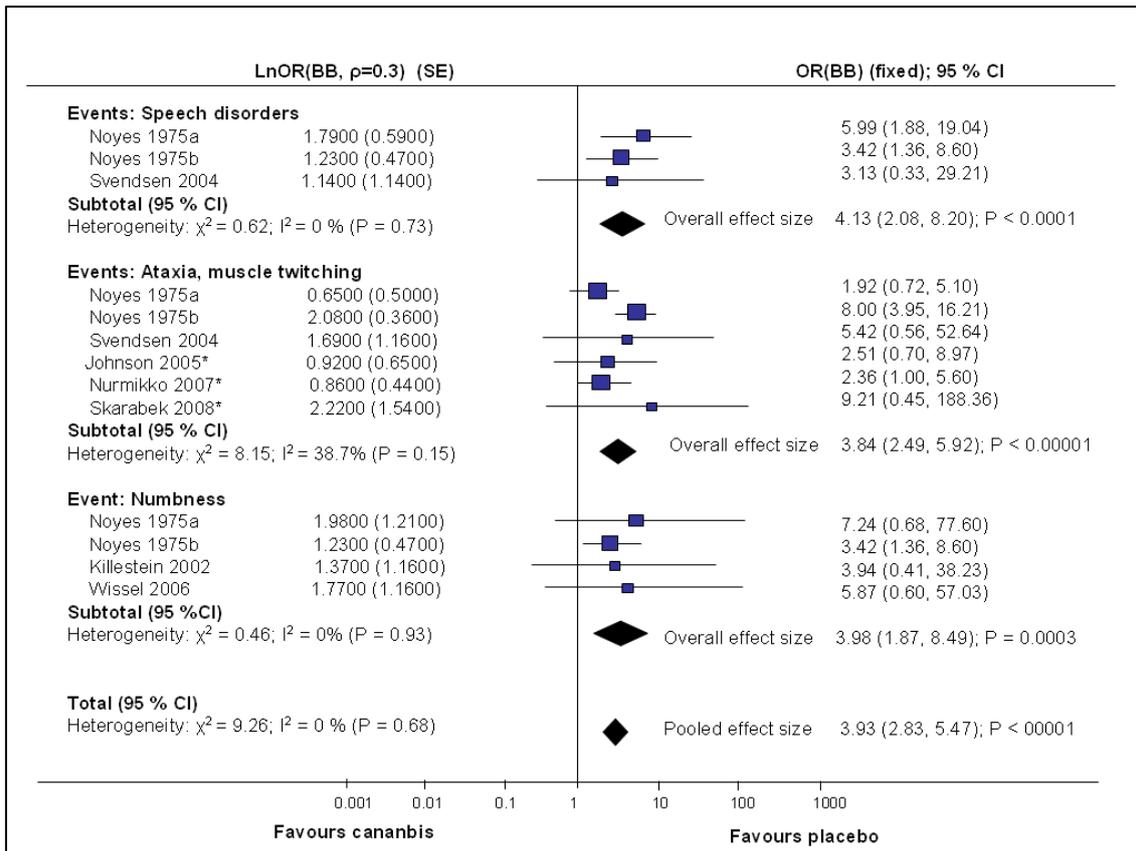
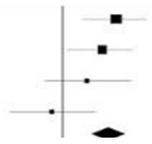


Figura 2.5. Meta-análisis de eventos relacionados con alteraciones de la función motora.

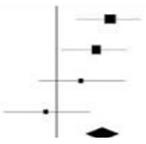
ESTUDIO 2.



\*Diseño paralelo; OR = odds ratio; SE = error estándar; IC = intervalo de confianza;  $\rho$  = coeficiente de correlación intrasujeto; BB = método de Becker Balagtas



Para eventos que alteraban la *función cognitiva* (deterioro de la memoria o la atención, pensamientos desconectados) en estos mismos grupos de intervención, el riesgo encontrado, OR, fue de 4.46 (2.37-8.37); con  $I^2 = 0\%$ ;  $p = 0.99$ ; NNH= 8 (6-12) (Ver Tabla 2.5. Eventos adversos relacionados con alteraciones de la función cognitiva. ESTUDIO 2; Ver Figura 2.6. Meta-análisis de eventos relacionados con alteraciones de la función cognitiva. ESTUDIO 2).

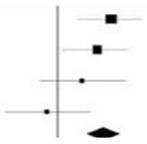


**Tabla 2.5.** Eventos adversos relacionados con alteraciones de la función cognitiva. ESTUDIO 2.

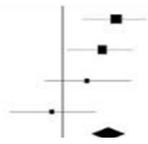
EVENTO	ESTUDIO	GRUPO CANNABIS			GRUPO PLACEBO		
		n	N	%	n	N	%
Deterioro de la memoria	Noyes, 1975b	11	68	16,18%	2	34	5,88%
	Nurmiikko, 2007*	3	63	4,76%	0	62	0,00%
	Noyes, 1975a	10	40	25,00%	0	10	0,00%
Trastornos de atención, pensamientos desconectados	Noyes, 1975b	21	68	30,88%	3	34	8,82%
	Rog, 2005*	2	34	5,88%	0	32	0,00%
	Nurmiikko, 2007*	3	63	4,76%	0	62	0,00%
	Skarabek, 2008*	2	18	11,11%	0	20	0,00%

\* Estudios con diseño paralelo; *n*: número de eventos adversos experimentados en ese grupo de intervención; *N*: número total de sujetos que reciben esa intervención.





Aunque se halló un alto nivel de homogeneidad en los resultados, se efectuó un análisis de subgrupos estratificando por las siguientes variables: calidad del estudio (evaluada como  $\leq 3$  vs  $> 3$  en la escala Jadad, *sistema de puntuación de calidad de Oxford*, (157), diseño del estudio (paralelo vs cruzado), tipo de dolor crónico (dolor derivado de cáncer vs dolor de otra índole), y vía de administración (cápsulas vs aerosol sublingual). En todos los análisis de subgrupos realizados los resultados fueron fundamentalmente los mismos que los obtenidos en el análisis global, con un tamaño de efecto muy similar. Sólo en algunos casos hubo pérdida de significación estadística, en concreto donde el número de estudios incluidos fue reducido, y por consiguiente el tamaño global de la muestra era limitado. Como tal, los análisis más afectados fueron aquellos relativos a alteraciones de ánimo, donde el proceso de estratificación llevó a que la mayoría de los meta-análisis se realizaran sobre un número de dos o tres estudios. Así, se obtuvieron valores de  $p=0.19$  para estudios con calidad  $\leq 3$  y  $p=0.47$  para estudios con un diseño paralelo cuando se estudió “euforia” como evento adverso. Para el evento “disforia” se obtuvo  $p=0.55$  en estudios con pacientes con dolor no derivado de cáncer,  $p=0.46$  combinado sólo con estudios cruzados,  $p=0.20$  combinado sólo estudios paralelos,  $p=0.23$  con estudios de calidad  $\leq 3$ , y  $p=0.52$  con estudios de calidad  $>3$ . Para el resto de los eventos, los resultados no variaron siguiendo los análisis con estratificación de variables, con la excepción del análisis de eventos relacionados con alteraciones de la percepción en el que se meta-analizaron los 6 estudios que habían realizado administración vía aerosol bucal, en los que se obtuvo un valor de  $p=0.08$ .

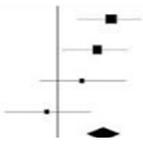


Eventos relacionados con el SGI:

Para todas las categorías de eventos analizadas (nauseas, vómitos, aumento de apetito, sequedad en la boca, disgeusia o cambio en el sentido del gusto, dolor abdominal, dispepsia y diarrea), se encontró un riesgo aumentado para los grupos de intervención con cannabis. La mayoría de estos análisis implicaban un número pequeño de estudios incluidos, y un considerable grado de heterogeneidad, por lo que no se presentan en este trabajo.

Todos los análisis se realizaron siguiendo tanto un modelo de efectos aleatorios o como un modelo de efectos fijos. No se observaron diferencias en el tamaño del efecto entre ambos modelos.

Por último, se realizaron meta-análisis utilizando como medida de riesgo tanto el OR como el RR, y también asumiendo todos los estudios como paralelos, con la intención de determinar posibles diferencias en los resultados y valorar así la solidez de los mismos. Los resultados obtenidos, aunque obviamente con ligeras diferencias al cambiar la medida de asociación, no mostraron ningún cambio significativo con el resto de los análisis presentados. La correlación global obtenida empleando un coeficiente intra-sujeto de 0.1 o de 0.5, fue mayor que 0.8. Esta homogeneidad entre todos los análisis queda perfectamente plasmada cuando se visualizan, a través de las figuras presentadas, similares tendencias para todos los estudios en las variables analizadas (Ver figuras 2.3.-2.6. ESTUDIO 2).



**3. RESULTADOS ESTUDIO 3: “Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva (EMTr) para el tratamiento del dolor: análisis de la evidencia y empleo del meta-análisis para determinar qué variables condicionan su eficacia.”**

**Búsqueda bibliográfica.-**

Como resultado de la búsqueda manual y electrónica, y los términos de búsqueda seleccionados, se localizaron 631 estudios realizados hasta Agosto de 2014. De éstos, 18 estaban en curso y no tenían datos disponibles en el momento de realizar la revisión. De los 613 restantes, la lectura del resumen permitió descartar directamente 497, quedando 134 estudios potencialmente elegibles para inclusión. La revisión de a texto completo permitió finalmente seleccionar 43 estudios que reunían los criterios de inclusión establecidos a priori. Los 91 restantes fueron excluidos por diferentes motivos: 33 no cumplían la metodología de ensayo clínico aleatorizado, nueve incluyeron pacientes de otros estudios, en 17 la EMTr no era la intervención en estudio, ocho no presentaban medidas de resultado de dolor o se realizaron sobre pacientes no diagnosticados con dolor crónico, en 13 el dolor en estudio fue inducido experimentalmente, cuatro emplearon controles sanos, cinco no tenían un grupo control placebo y dos correspondían al abstract de un congreso, y no tenían datos disponibles para determinar el cumplimiento de los criterios de inclusión establecidos. (Ver figura 3.1. Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica. ESTUDIO 3).

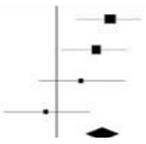
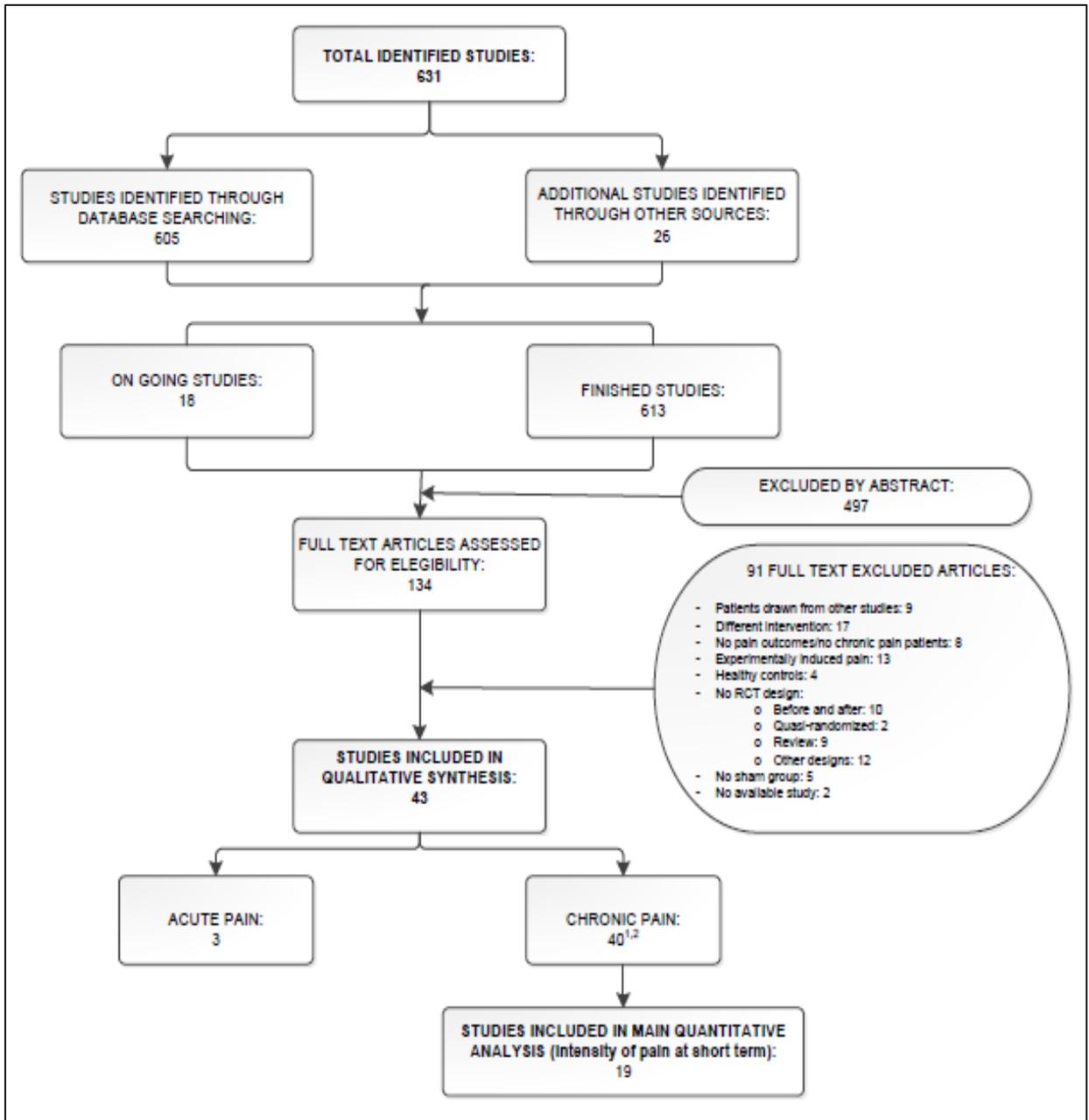
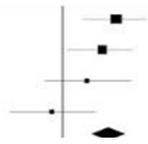


Figura 3.1. Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica. ESTUDIO 3.



<sup>1</sup> Three unpublished full text (only abstract format available); <sup>2</sup> Including unpublished data, provided by authors.

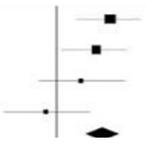


### **Características de los estudios incluidos.-**

De los 43 estudios incluidos (190-232), solo tres fueron realizados en pacientes con dolor agudo, en concreto dolor nociceptivo visceral post cirugía de bypass gástrico (195, 196, 198). De los 40 restantes, la mayoría fueron realizados en pacientes con dolor neuropático de diferentes orígenes, incluyendo seis estudios realizados en pacientes con fibromialgia que fueron clasificados dentro de este tipo de dolor, a pesar de la falta de consenso al respecto, siguiendo el criterio clínico de que el dolor de estos pacientes normalmente remite con los tratamientos analgésicos empleados para paliar el dolor neuropático (199, 201, 216, 223, 225, 230). Cinco estudios fueron realizados en pacientes con dolor de tipo somático nociceptivo, debido a migraña crónica (200, 202, 203, 224, 231), dos en pacientes con pancreatitis crónica (206, 207), uno en pacientes con síndrome de colon irritable (222) y uno en pacientes con dolor de tipo miofascial (204).

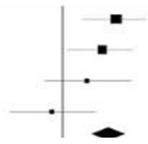
En todos los estudios incluidos, los sujetos presentaban un tratamiento analgésico de base, por lo que la estimulación recibida actuó como coadyuvante a los tratamientos habituales. La media de edad de los pacientes osciló entre 35.3 (DE= 10.2) y 60.7 (DE= 10.6) años de edad.

Los estudios incluidos utilizaron tres modalidades distintas de brazo placebo para simular la técnica tratando de mantener el cegamiento de los sujetos. La mayoría de los estudios emplearon sistemas específicamente diseñados con bovinas placebo - *magnetic placebo coil system* -. Sin embargo, algunos estudios emplearon bovinas externamente idénticas a las utilizadas en el grupo activo, y que generaban el mismo ruido, pero que no permitían la conducción de estímulos magnéticos (196, 198, 205, 210, 226), por ejemplo, mediante la inserción de una lámina de aluminio que impide la



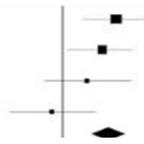
transmisión de estímulos magnéticos (198), o no conectando la bovina y aplicando estímulos a intensidades muy bajas consideradas insignificantes (210). Otros autores emplearon la misma bovina que en el grupo activo, conductora de estímulos magnéticos, pero aplicándola formando un cierto ángulo con la superficie del cuero cabelludo (191, 193, 200-202, 209, 213-216, 227, 228, 232). Por último, el estudio Avery, 2015 (194) empleó como grupo placebo un sistema de estimulación eléctrica focal considerado inocuo y carente de efecto sobre los pacientes.

En la tabla 3.1 se resumen las características principales de los pacientes, del diseño y de los parámetros de aplicación de la técnica empleados en los diferentes estudios (Ver Tabla 3.1. Características de los estudios incluidos. ESTUDIO 3).

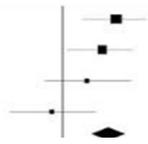


**Tabla 3.1.** Características de los estudios incluidos. ESTUDIO 3.

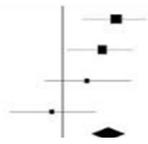
STUDY, ID [DESIGN]	PATIENTS				INTERVENTION			
	PATHOLOGY	TYPE OF PAIN BY DURATION (ETIOLOGY)	MEAN DURATION OF PAIN (SD)*	MEAN AGE (SD)*	INTERVENTION GROUPS (n)	INTENSITY (% RMT)	NUMBER OF SESSIONS	LOCATION
<b>STUDIES INCLUDED IN MAIN QUANTITATIVE ANALYSIS (Change in intensity of chronic pain at short pain)</b>								
Lefaucheur, 2001b [c]	- Thalamic Stroke - Trigeminal Neuropathy	Chronic (Neuropathic)	NI	57.2	- rTMS 10 Hz (14) - Sham (Placebo coil system) (14)	80	1	MC (contralateral to painful side)
Brighinia, 2004 [p]	- Migraine	Chronic (Somatic nociceptive)	NI	47.0 (7.0)	- rTMS 20 Hz (6) - Sham (coil angled away from the skull) (5)	90	12	DLPC
Lefaucheur, 2004 [c]	- Thalamic stroke - Brainstem stroke - Spinal cord lesion - Brachial plexus lesion - Trigeminal nerve lesion	Chronic (Neuropathic)	NI	54.6	- rTMS 10 Hz (60) - Sham (Placebo coil system) (60)	80	1	MC (contralateral to painful side)
Pleger, 2004 [c]	- Complex Regional Pain Syndrome	Chronic (Neuropathic)	2.9	51.0	- rTMS 10 Hz (10) - Sham (coil angled away from the skull) (10)	110	1	MC (hand area)
André-Obadia, 2006 [c]	- Stroke - Spinal cord injury - Peripheral lesion	Chronic (Neuropathic)	6.9 (4.0)	53.0 (11.0)	- rTMS 1 Hz (14) - rTMS 20 Hz (14) - Sham (coil angled away from the skull) (14)	90	1	MC (contralateral to painful side)
Irlbacher, 2006 [c]	- Central pain - Phantom limb pain	Chronic (Neuropathic)	9.8 (12.3)	48.8 (11.7)	- rTMS 1 Hz (27) - rTMS 5Hz (27) - Sham (27)	95	5	MC (contralateral to painful side)
Defrin, 2007 [p]	- Spinal cord injury	Chronic (Neuropathic)	NI	54.0 (6.0)	- rTMS 5 Hz (6) - Sham (no stimulation) (5)	115	10	MC (Midline)
Passard, 2007 [p]	- Fibromyalgia	Chronic (Neuropathic)	9.5 (8.2)	54.0 (8.4)	- rTMS 10 Hz (15) - Sham (Placebo coil system) (15)	80	10	MC (contralateral to painful side)
André-Obadia, 2008 [c]	- Central Poststroke pain - Peripheral lesion - Spinal lesion - Trigeminal neuropathy	Chronic (Neuropathic)	7.7 (1.7)	54.6 (10.7)	- rTMS 20 Hz (28) - Sham (coil angled away from the skull) (28)	90	1	MC (contralateral to painful side)



<b>Lefaucheur, 2008</b> [c]	- Surgical or traumatic lesion of the trigeminal nerve - Surgical, radiation-induced or traumatic lesion of the brachial plexus	- Thalamic stroke - Syringomyelia or ischaemic spinal cord lesion	Chronic (Neuropathic)	NI	54.2	- rTMS 10 Hz (46) - rTMS 1 Hz (46) - Sham (Placebo coil system) (46)	90	1	MC (contralateral to painful side)
<b>Borckardt, 2009</b> [c]	- Mandibular neuropathy - Ilioinguinal neuropathy - Diabetic peripheral neuropathy		Chronic (Neuropathic)	10.3 (3.5)	46.0 (11.2)	- rTMS 10 Hz (4) - Sham (Placebo coil system) (4)	100	3	Left PFC
<b>Carretero, 2009</b> [p]	- Fibromyalgia		Chronic (Neuropathic)	NI	59.9 (5.4)	- rTMS 1 Hz (14) - Sham (coil angled away from the skull) (12)	110	Up to 20	Right DLPFC
<b>Kang, 2009</b> [c]	- Spinal cord injury		Chronic (Neuropathic)	5.1 (5.5)	54.8 (13.7)	- rTMS 10 Hz (11) - Sham (coil angled away from the skull) (11)	80	5	MC (Right)
<b>Picarelli, 2010</b> [p]	- Complex Regional Pain Syndrome		Chronic (Neuropathic)	6.7 (2.7)	42.1 (11.1)	- rTMS 10 Hz (12) - Sham (no stimulation) (11)	100	10	MC (contralateral to painful side)
<b>André-Obadia, 2011</b> [c]	- Thalamocortical, spinal or peripheral lesion		Chronic (Neuropathic)	NI	55.5 (8.9)	- rTMS 20 Hz (45) - Sham (Placebo coil system) (45)	90	1	MC (hand area)
<b>Mhalla, 2011</b> [p]	- Fibromyalgia		Chronic (Neuropathic)	13.6 (12.4)	50.7 (10.8)	- rTMS 10 Hz (20) - Sham (Placebo coil system) (20)	80	14	Left primary MC
<b>Lee, 2012</b> [p]	- Fibromyalgia		Chronic (Neuropathic)	49.7 (13.6)**	50.0 (7.0)	- rTMS 1 Hz (8) - rTMS 10 Hz (7) - Sham (coil angled away from the skull) (7)	110 80 80	10	- Right DLPC - Left MC - Left MC
<b>Melchior, 2013</b> [c]	- Irritable Bowel Syndrome		Chronic (Visceral nociceptive)	8.2 (6.8)	44.0 (12.6)	- rTMS 20 Hz (16) - Sham (Placebo coil system) (15)	80	20	Primary MC
<b>Boyer, 2014</b> [p]	- Fibromyalgia		Chronic (Neuropathic)	3.7 (4.2)	48.4 (10.5)	- HF rTMS (19) - Sham (Placebo coil system) (19)	NI	10	Left primary MC
<b>Avery, 2015</b> [p]	- Chronic widespread pain		Chronic (Neuropathic)	13.8 (6.1)	53.2 (9.2)	- rTMS 10 Hz (11) - Sham (Focal electrical stimulation system) (7)	120	10	Left DLPFC

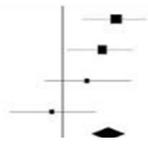


STUDIES NOT INCLUDED IN MAIN QUANTITATIVE ANALYSIS									
Lefaucheur, 2001a) [c]	- Thalamic stroke - Brain stem lesion - Brachial plexus lesion		Chronic (Neuropathic)	NI	54.7	- rTMS 10 Hz (18) - rTMS 0.5 Hz (18) - Sham (Placebo coil system) (18)	80	1	MC (contralateral to painful side)
Rollnik, 2002 [c]	- Brachial plexus impairment - Peripheral nerve lesion - Radiculopathy - Sympathetic dystrophy	- Polineuropathy - Myelopathy - Post-herpetic neuralgia - Phantom limb - Osteomyelitis	Chronic (Neuropathic)	2.7 (2.3)	51.3 (12.6)	- rTMS 20 Hz (12) - Sham (coil angled away from the skull) (12)	80	1	MC (Midline)
Fregni, 2005 [c]	- Chronic pancreatitis		Chronic (Visceral nociceptive)	NI	44.0 (11.0)	- rTMS 1 Hz (5) - rTMS 1 Hz (5) - rTMS 20 Hz (5) - rTMS 20 Hz (5) - Sham (Placebo coil system) (5) - Sham (Placebo coil system) (5)	90	1	- Right SII - Left SII - Right SII - Left SII - Right SII - Left SII
Borckardt, 2006 [p]	- Post-gastric bypass surgery		Acute (Visceral nociceptive)	—	43.1	- rTMS 10 Hz (10) - Sham (no stimulation) (10)	100	1	Left PFC
Hirayama, 2006 [c]	- Post-stroke - Spinal cord lesion - Trigeminal neuropathy - Brachial plexus injury - Peripheral neuroma operation - Cauda equina lesion		Chronic (Neuropathic)	6.4 (6.0)	56.8	- rTMS 5 Hz (20) - rTMS 5 Hz (20) - rTMS 5 Hz (20) - rTMS 5 Hz (20) - Sham (coil angled away from the skull) (20)	90	1	- M1 - S1 - preM - SMA
Lefaucheur, 2006 [c]	- Trunk lesion - Brachial plexus lesion - Cervical spinal cord lesion - Stroke		Chronic (Neuropathic)	5.4 (4.1)	56.5 (13.6)	- rTMS 10 Hz (22) - rTMS 1 Hz (22) - Sham (Placebo coil system) (22)	90	1	MC (contralateral to painful side)
Borckardt, 2008 [p]	- Post-gastric bypass surgery		Acute (Visceral nociceptive)	—	42.3	- rTMS 10 Hz (12) - Sham (no stimulation) (8)	100	1	Left PFC
Teepker, 2009 [p]	- Migraine		Chronic (Somatic nociceptive)	NI	35.5 (10.3)	- rTMS 1 Hz (14) - Sham (Placebo coil system) (13)	100	5	Vertex
Saitoh, 2010 [c]	NI		Chronic (Neuropathic)	NI	NI	- rTMS 5 Hz (120) - Sham (120)	90	NI	MC
Klirova, 2010 [p]	- Orofacial pain		Chronic (Neuropathic)	NI	NI	- rTMS 10 Hz - Sham (coil angled away from the skull)	85 90 95	5	MC
Fregni, 2011 [p]	- Chronic pancreatitis		Chronic (Visceral nociceptive)	≥ 2	43.5 (11.9)	- rTMS 1 Hz (9) - Sham (placebo coil system) (8)	70 % of maximal output stimulator intensity	10	Right SII
Dalla Libera, 2011 [p]	- Migraine		Chronic (Somatic nociceptive)	NI	18-65	- rTMS 20 Hz - Sham	110	9	PA
Short, 2011 [p]	- Fibromyalgia		Chronic (Neuropathic)	11.1 (10.4)	53.0 (13.5)	- rTMS 10 Hz (10) - Sham (Placebo coil system) (10)	120	10	Left DLPFC



<b>Fricová, 2013</b> [p]	- Dental pain - Trigeminal neuralgia - Atypical orofacial pain Post-herpetic neuralgia	Chronic (Neuropathic)	NI	50.7 (33-65)	-rTMS 20 Hz (13) - Sham (Placebo coil system) (10)	95	5	MC
<b>Hosomi, 2013a</b> [c]	- Miscellany (cerebral and noncerebral lesion)	Chronic (Neuropathic)	58.2 (10.6)**	60.7 (10.6)	-rTMS 5 Hz (64) - Sham (Not connected coil; Stimuli at a intensity considered negligible) (64)	90	10	Primary MC (painful region)
<b>Jetté, 2013</b> [c]	- Spinal Cord Injury (complete or incomplete)	Chronic (Neuropathic)	7.8 (8.3)	50 (9.0)	-rTMS 10 Hz hand (16) - rTMS 10 Hz leg (16) - Sham (placeo coil system) (16)	90 110	10	MC (hand area) MC (leg area) MC (hand area)
<b>Misra, 2013</b> [p]	- Migraine (with or without aura)	Chronic (Somatic nociceptive)	10.5 (7.3)	35.3 (10.2)	-rTMS 20 Hz (50) - Sham (Placebo coil system) (50)	70	10	Left PFC
<b>André-Obadia, 2014</b> [c]	- Central Poststroke pain - Peripheral lesion - Spinal lesion - Trigeminal neuropathy	Chronic (Neuropathic)	NI	54.3 (9.7)	-rTMS 20 Hz (20) - Sham (Placebo coil system) (20)	90	1	MC
<b>Borckardt, 2014</b> [p]	- Post-gastric bypass surgery	Acute (Visceral nociceptive)	NI	47.0 (11.0)	-rTMS 10 Hz (28) - Sham (Placebo coil system) (28)	110	2	Left PFC
<b>Conforto, 2014</b> [p]	- Migraine	Chronic (Somatic nociceptive)	NI	38.8 (11.9)	- rTMS 10 Hz (9) - Sham (coil angled away from the skull) (9)	110	23	DLPFC
<b>Dall'Agnol, 2014</b> [p]	- Myofascial pain syndrome	Chronic (Myofascial)	NI	45.3 (12.1)	-rTMS 10 Hz (14) - Sham (Placebo coil system) (14)	80	10	LMC
<b>Khedr, 2014</b> [p]	- Malignant neuropathic pain (mastectomy, sarcoma, giant cell glioma, femoral mass removal)	Chronic (Neuropathic)	16.1 (16.1)**	47.5 (9.5)	- rTMS 20 Hz (17) - Sham (coil angled away from the skull) (17)	80	20	Primary MC
<b>Yilmaz, 2014</b> [p]	- Spinal Cord Injury (complete or incomplete)	Chronic (Neuropathic)	33.7 (22.8)**	38.6 (6.5)	- rTMS 10 Hz (9) - Sham (coil angled away from the skull) (7)	110	10	Vertex

years ; \*\*months ; *rTMS*: repetitive transcranial magnetic stimulation; *RMT*: resting motor threshold; *Hz*: hercios ; *NI*: no information; *HF*: high frequency; *c*: cross-over; *p*: pararel ; *MC*: motor cortex ; *DLPFC*: dorso lateral prefrontal cortex; *PFC*: prefrontal cortex; *M1*: precentral gyrus; *S1*: postcentral gyrus; *preM*: premotor área; *SMA*: Supplementary motor area; *SII*: secondary somatosensory area; *PA*: prefrontal áreas.



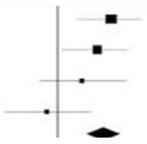
### **Calidad de los estudios.-**

Tres de los estudios incluidos (203, 215, 229) sólo fueron localizados en formato resumen y aunque la información disponible fue suficiente para verificar el cumplimiento de los criterios de inclusión establecidos, permitió a evaluar la calidad metodológica de los estudios. No obstante, ninguno de estos estudios aportó datos para incluir en el análisis cuantitativo principal.

La mayoría de los estudios no reportaron información detallada en cuanto al método de aleatorización seguido, ni sobre si habían realizado ocultamiento de la asignación, por lo que se hace difícil descartar la posibilidad de sesgo de selección. Dos de los estudios localizados (233) (234), incluidos en trabajos de revisión previos a este, fueron excluidos porque aunque indicaban que era aleatorios, se había utilizado el día de la semana para asignar a los sujetos a los grupos de intervención, considerándose que esta asignación cuasi-aleatoria puede implicar alta probabilidad de sesgo.

En todos los estudios incluidos se revisó que los pacientes de los grupos activo y placebo de cada estudio, estuvieran equilibrados en cuanto a variables sociodemográficas, según la información reportada por los autores. Para verificar que había equilibrio en cuanto al nivel de intensidad de dolor basal, se realizó un meta-análisis, que no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos activo y placebo para el subgrupo de estudios realizados a alta ni a baja frecuencia.

No se incluyó en esta revisión ningún estudio con diseño abierto, por lo que todos los estudios incluidos siguieron una metodología al menos simple ciego, en algunos casos con recogida y evaluación de resultados ciega por terceros. En la mayoría de estos casos, los autores calificaron sus estudios como “Double blind”. Dadas las características de aplicación de la técnica, se hace prácticamente imposible que el



investigador que la aplica esté cegado y desconozca si se trata de estimulación activa o simulada por lo que sería más correcto hablar de simple ciego con evaluación ciega por terceros.

Con respecto al sesgo de seguimiento, la mayoría de los estudios incluidos no reportaron pérdidas ni abandonos durante el periodo de intervención. De los restantes, la mayoría no aportaron suficiente información en relación a la causa o el grupo de intervención en el que se habían producido los abandonos, por lo que no fue posible realizar un análisis de pérdidas y abandonos. En la mayoría de los casos el análisis de los datos realizado fue por protocolo, analizando sólo los datos de los pacientes que finalizaron el estudio. Por lo tanto, aunque se trata de estudios pequeños, con un escaso número de pérdidas, no se puede descartar completamente la presencia de sesgo de seguimiento.

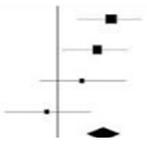
Cinco de los estudios incluidos en esta revisión, y en los análisis cuantitativos de la misma, incluyen datos no publicados facilitados por los autores vía e-mail (193, 205, 223, 225, 227).

### **Resultados cuantitativos: variables determinantes de la eficacia de la EMTr.-**

#### **1. Dolor agudo.-**

Sólo tres estudios fueron realizados sobre sujetos con dolor agudo, en los que se aplicó una o dos sesiones de EMTr sobre la misma región cerebral (córtex prefrontal izquierdo) y a alta frecuencia (10 Hz).

- ✓ Los resultados de dos de estos estudios (196, 198) mostraron un efecto analgésico de la técnica EMTr al reportar una disminución en la dosis de



morfina postoperatoria demandada por los pacientes de un 40 y un 35 % respectivamente menor que en los sujetos que habían recibido la técnica simulada.

Los estudios no reportaron datos sobre las puntuaciones en las EVA de dolor suficientes para realizar meta-análisis para las medidas de resultado principales de este estudio.

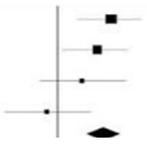
- ✓ Con respecto a la seguridad de la técnica en este tipo de pacientes, los eventos adversos más frecuentemente reportados fueron náuseas y dolor de cabeza, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los grupos activo y placebo.

## 2. Dolor crónico.-

Los efectos de la técnica EMTr fueron medidos a corto, medio y largo plazo.

- ✓ Eficacia de la técnica a corto plazo ( $\leq 1$  semana).-

19 Diecinueve estudios reportaron resultados de las puntuaciones obtenidas en las EVAs o escalas numéricas de clasificación de la intensidad de dolor suficientes para hacer *análisis de resultados finales y/o del cambio desde la línea de base* (190, 191, 193, 194, 197, 200, 201, 205, 211, 213, 216, 217, 219, 220, 222, 223, 225-227). Siete estudios reportaron el número de respondedores, definiéndolos como aquellos sujetos que experimentaron una reducción en la intensidad de dolor superior o igual al 30 % (194, 214, 217, 219, 224, 229) o al 40 % (226) con respecto al nivel basal de dolor.

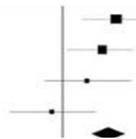


Teniendo en cuenta la literatura y el conocimiento previo existente sobre la técnica, se meta-analizaron por separado los estudios que aplicaron la técnica a baja frecuencia ( $\leq 1$  Hz) y aquellos que la aplicaron a alta frecuencia ( $\geq 5$  Hz).

Sobre estos análisis principales, se estudió la influencia de las siguientes variables:

- Número de sesiones de EMTr aplicadas: simple vs. múltiple
- Tipo de dolor crónico: todos los estudios vs. sólo estudios con dolor de tipo neuropático
- Tipo de bovina placebo empleada: bovinas placebo no conductoras de estímulos vs. bovinas activadas posicionadas en ángulo con respecto a la superficie craneal del sujeto
- Zona estimulada: corteza motora vs. región prefrontal
- Duración previa del dolor
- Edad media de los pacientes

Para la aplicación de la técnica a baja frecuencia, no se encontró significación estadística en ninguna de las comparaciones realizadas de la técnica activa con respecto a la simulada, ni para los análisis principales del cambio desde la línea basal ( $p=0.46$ ) y de puntuaciones finales ( $p=0.59$ ), ni para ninguno de los análisis de subgrupos realizados, con prácticamente total homogeneidad. (Ver Tabla 3.2. Resultados de eficacia a corto plazo (< 1 semana) para aplicación de la EMTr a baja frecuencia. ESTUDIO 3.).



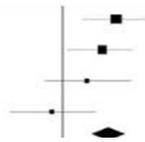
**Tabla 3.2.** Resultados de eficacia a corto plazo (< 1 semana) para aplicación de la EMTr a baja frecuencia. ESTUDIO 3.

**ANÁLISIS PARA ESTUDIOS DE EMTr A BAJA FRECUENCIA**

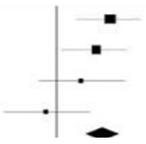
CAMBIO DESDE EL NIVEL BASAL DE DOLOR. EMTr Baja Frecuencia ( $\leq 1$ Hz)					
TIPO DE ANÁLISIS	Nº Estudios Incluidos	Nº Pacientes Incluidos	DME (IC 95%)	Heterogeneidad	
				p	I <sup>2</sup>
Todos los estudios	6	246	0.09 (-0.16, 0.34)	0.93	0%
Estudios con dolor neuropático	6	246	0.09 (-0.16, 0.34)	0.93	0%
Estudios con EMTr sesión única	3	156	0.09 (-0.23, 0.40)	0.95	0%
Estudios con EMTr múltiples sesiones	3	90	0.10 (-0.31, 0.52)	0.55	0%
Estudios que estimulan sobre MC	4	210	0.07 (-0.20, 0.34)	0.99	0%
Estudios que estimulan sobre área prefrontal	2	36	0.21 (-0.45, 0.88)	0.31	3%
Estudios con sham = bovina placebo (no conductora)	2	128	0.06 (-0.28, 0.41)	1.00	0%
Estudios con sham = bovina en ángulo (conductora)	3	64	0.21 (-0.29, 0.70)	0.60	0%

PUNTUACIONES FINALES. EMTr Baja Frecuencia ( $\leq 1$ Hz)					
TIPO DE ANÁLISIS	Nº Estudios Incluidos	Nº Pacientes Incluidos	DME (IC 95%)	Heterogeneidad	
				p	I <sup>2</sup>
Todos los estudios	6	246	0.07 (-0.18, 0.32)	0.62	0%
Estudios con dolor neuropático	6	246	0.07 (-0.18, 0.32)	0.62	0%
Estudios con EMTr sesión única	3	156	0.10 (-0.21, 0.41)	0.95	0%
Estudios con EMTr múltiples sesiones	3	90	0.01 (-0.41, 0.43)	0.19	40%
Estudios que estimulan sobre MC	4	210	0.04 (-0.23, 0.31)	0.87	0%
Estudios que estimulan sobre área prefrontal	2	36	0.27(-0.40, 0.94)	0.12	59%
Estudios con sham = bovina placebo (no conductora)	2	128	0.13 (-0.22, 0.47)	0.99	0%
Estudios con sham = bovina en ángulo (conductora)	3	64	0.14 (-0.36, 0.64)	0.26	27%

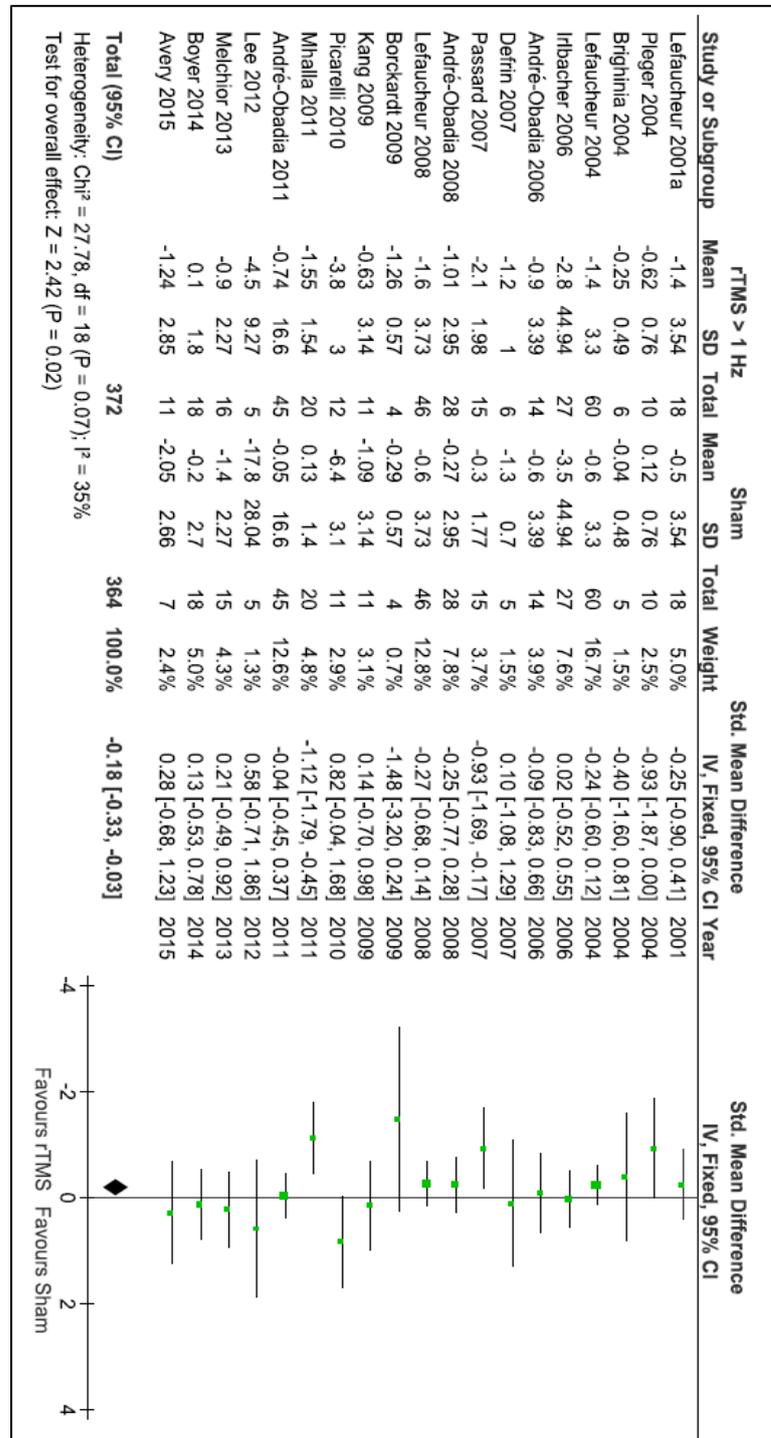
EMTr: estimulación magnética transcraneal repetitiva; IC: intervalo de confianza; DME: diferencia de medias estandarizada; I<sup>2</sup>: índice de Higgins para cuantificar heterogeneidad.



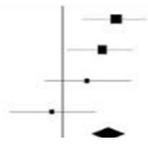
Cuando se analizaron los estudios que aplicaron la técnica a *alta frecuencia*, se encontró significación estadística para los dos análisis principales realizados, con una DME de -0.18 (95% IC -0.33, -0.03) para el cambio desde el nivel basal de dolor [Ver Figura 3.2. Meta-análisis de Eficacia a corto plazo (< 1 semana). Cambio desde el nivel basal de dolor. Sujetos con dolor crónico, EMTr a alta frecuencia. ESTUDIO 3] y una DME de -0.24 (-0.39, -0.08) para el análisis de puntuaciones finales [Ver Figura 3.3. Meta-análisis de Eficacia a corto plazo (< 1 semana). Análisis de puntuaciones finales. Sujetos con dolor crónico, EMTr a alta frecuencia. ESTUDIO 3].



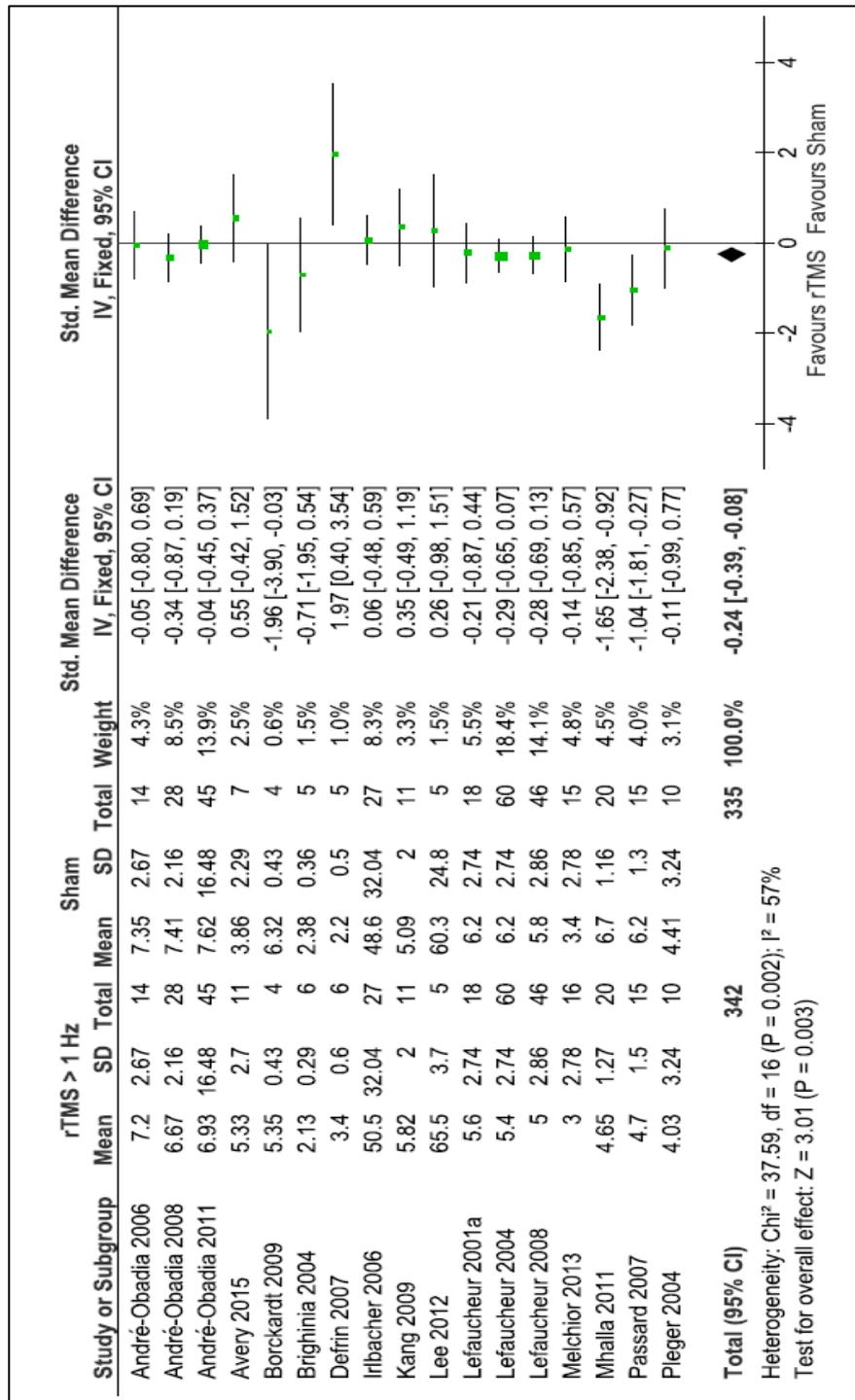
**Figura 3.2.** Meta-análisis de Eficacia a corto plazo (< 1 semana). Cambio desde el nivel basal de dolor. Sujetos con dolor crónico, EMTr a alta frecuencia. ESTUDIO 3.



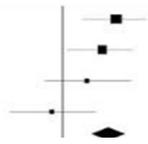
rTMS: estimulación magnética transcraneal repetitiva; IC: Intervalo de Confianza; SD: desviación estándar



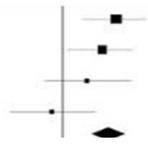
**Figura 3.3.** Meta-análisis de Eficacia a corto plazo (< 1 semana). Análisis de puntuaciones finales. Sujetos con dolor crónico, EMTr a alta frecuencia. ESTUDIO 3.



rTMS: estimulación magnética transcraneal repetitiva; IC: Intervalo de Confianza; SD: desviación estándar



Ambos análisis mostraron cierto nivel de heterogeneidad:  $p= 0.07$ ;  $I^2= 35\%$  y  $p= 0.002$ ;  $I^2= 57\%$  respectivamente y se realizaron análisis de subgrupos para todas las variables descritas anteriormente. Los análisis de subgrupos mostraron una pérdida de la eficacia encontrada en los análisis globales cuando la técnica se aplicó en múltiples sesiones [-0.15 (-0.40, 0.10)], cuando se aplicó sobre el área prefrontal [-0.22 (-0.91, 0.47)] y cuando la técnica se comparó con el mismo dispositivo, pero aplicando la bovina en ángulo sobre la cabellera del sujeto [-0.20 (-0.53, 0.13)], pudiendo implicar que a pesar de separar la bovina del cuero cabelludo, el estímulo magnético se transmite igualmente y no aparecen diferencias entre los dos grupos de intervención. (Ver tabla 3.3. Resultados de eficacia a corto plazo (< 1 semana) para aplicación de la EMTr a alta frecuencia. ESTUDIO 3.).



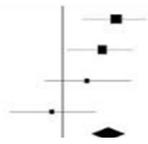
**Tabla 3.3.** Resultados de eficacia a corto plazo (< 1 semana) para aplicación de la EMTr a alta frecuencia. ESTUDIO 3.

<b>ANÁLISIS PARA ESTUDIOS DE EMTr A ALTA FRECUENCIA</b>					
<b>CAMBIO DESDE EL NIVEL BASAL DE DOLOR. EMTr Alta Frecuencia (&gt; 5 Hz). Corto plazo (&lt; 1 semana)</b>					
TIPO DE ANÁLISIS	Nº Estudios Incluidos	Nº Pacientes Incluidos	DME (IC 95%)	Heterogeneidad	
				p	I <sup>2</sup>
Todos los estudios	19	736	-0.18 (-0.33, -0.03)	0.07	35%
Estudios con dolor neuropático	17	694	-0.20 (-0.35, -0.04)	0.05	39%
Estudios con EMTr sesión única	8	478	-0.20 (-0.38, -0.02)	0.76	0%
Estudios con EMTr múltiples sesiones	11	258	-0.15 (-0.40, 0.10)	0.009	57%
Estudios que estimulan sobre MC	16	699	-0.18 (-0.33, -0.03)	0.06	39%
Estudios que estimulan sobre área prefrontal	3	37	-0.22 (-0.91, 0.47)	0.20	37%
Estudios con sham = bovina placebo (no conductora)	8	447	-0.30 (-0.49, -0.11)	0.05	50%
Estudios con sham = bovina en ángulo (conductora)	6	147	-0.20 (-0.53, 0.13)	0.46	0%

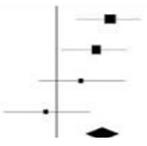
<b>PUNTUACIONES FINALES. EMTr Alta Frecuencia (&gt; 5 Hz). Corto plazo (&lt; 1 semana)</b>					
TIPO DE ANÁLISIS	Nº Estudios Incluidos	Nº Pacientes Incluidos	DME (IC 95%)	Heterogeneidad	
				p	I <sup>2</sup>
Todos los estudios	17	677	-0.24 (-0.39, -0.08)	0.002	57%
Estudios con dolor neuropático	15	635	-0.23 (-0.39, -0.07)	0.0007	62%
Estudios con EMTr sesión única	7	442	-0.21 (-0.40, -0.03)	0.97	0%
Estudios con EMTr múltiples sesiones	10	235	-0.29 (-0.56, -0.02)	<0.0001	75%
Estudios que estimulan sobre MC	14	640	-0.24 (-0.40, -0.08)	0.003	59%
Estudios que estimulan sobre área prefrontal	3	37	-0.20 (-0.91, 0.51)	0.05	67%
Estudios con sham = bovina placebo (no conductora)	8	447	-0.37 (-0.56, -0.18)	0.004	66%
Estudios con sham = bovina en ángulo (conductora)	5	137	-0.16 (-0.50, 0.18)	0.61	0%

EMTr: estimulación magnética transcraneal repetitiva; IC: intervalo de confianza; DME: diferencia de medias estandarizada; I<sup>2</sup>: índice de Higgins para cuantificar heterogeneidad. Las filas sombreadas indican significación estadística

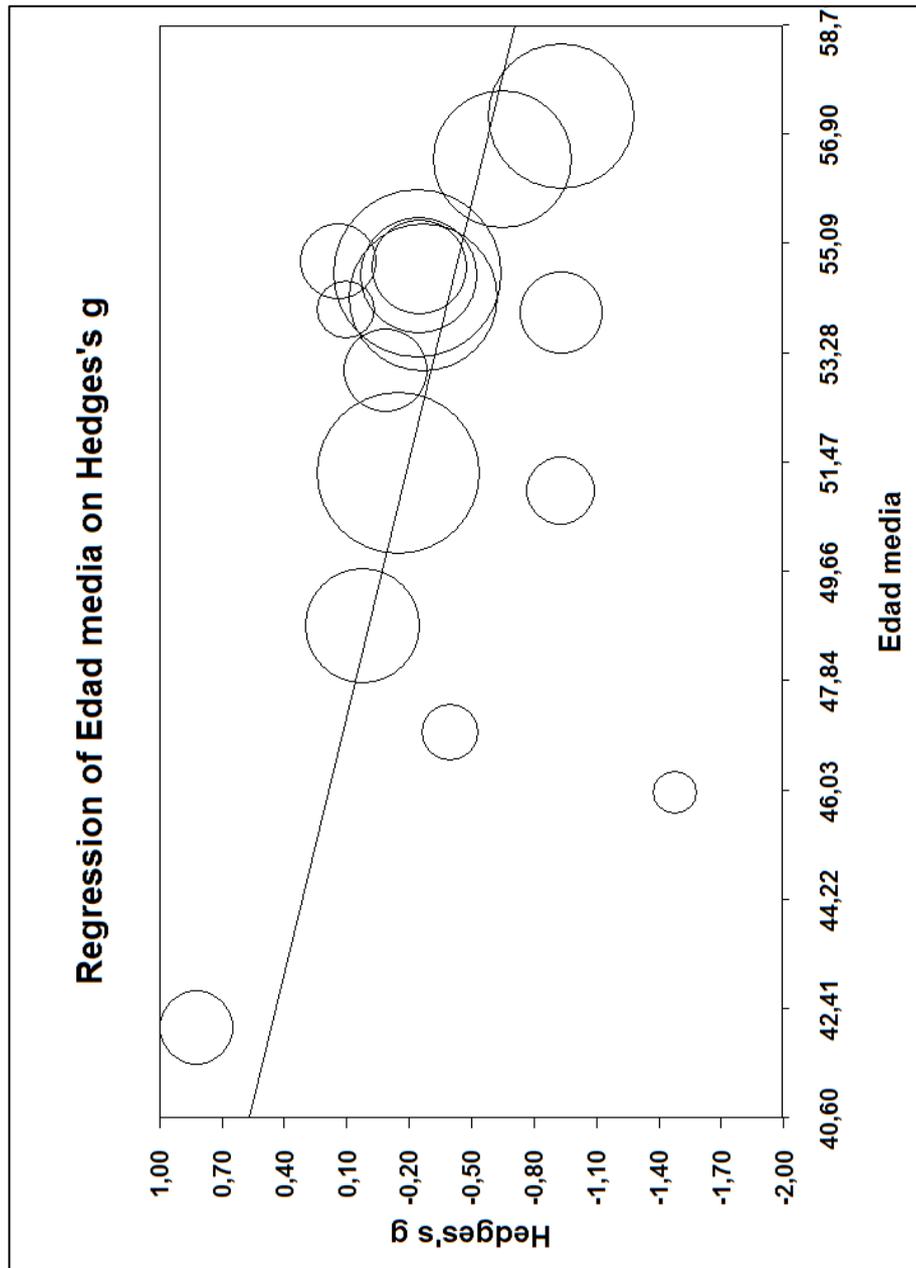


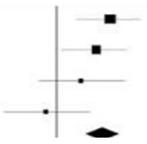
Para estudiar la influencia de otras variables continuas que pudieran estar moderando el tamaño del efecto encontrado, se realizó una meta-regresión usando como variable dependiente la magnitud del efecto encontrado (cambio desde el nivel basal de dolor), y como variables moderadoras la duración previa del dolor, y la edad media de los sujetos.

No se encontró significación para la variable duración previa del dolor, sin embargo, la variable edad media de los sujetos mostró una slope de -0.07, es decir, por cada año mayor de edad de los pacientes, se produce una disminución de 0.07 en la magnitud del efecto encontrado. El coeficiente de determinación ajustado ( $R^2_{Adj}$ ) fue de 0.29, lo que implica que la edad media de los sujetos explica el 29 % de la varianza del tamaño del efecto encontrado (Ver Figura 3.4. Meta-regresión: efecto de la edad media de los pacientes con dolor crónico en la eficacia de la EMTr alta frecuencia. ESTUDIO 3).



**Figura 3.4.** Meta-regresión: efecto de la edad media de los pacientes con dolor crónico en la eficacia de la EMTr alta frecuencia. ESTUDIO 3.





Con respecto al *número de respondedores*, se realizó un único análisis, que incluyó siete estudios (194, 214, 217, 219, 224, 226, 229) y un total de 529 sujetos. Todos los estudios habían empleado la técnica EMTr a alta frecuencia, y todos a excepción de uno (214) incluyeron sujetos con dolor neuropático. Los resultados no variaron con la inclusión o exclusión de este estudio en el análisis, y mostraron un OR= 5.63 (3.72, 8.54), [p= 0.27; I<sup>2</sup>= 20%], a favor del grupo de intervención activa. (Ver figura 3.5. Análisis de respondedores. Dolor crónico. ESTUDIO 3).

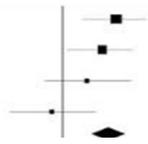
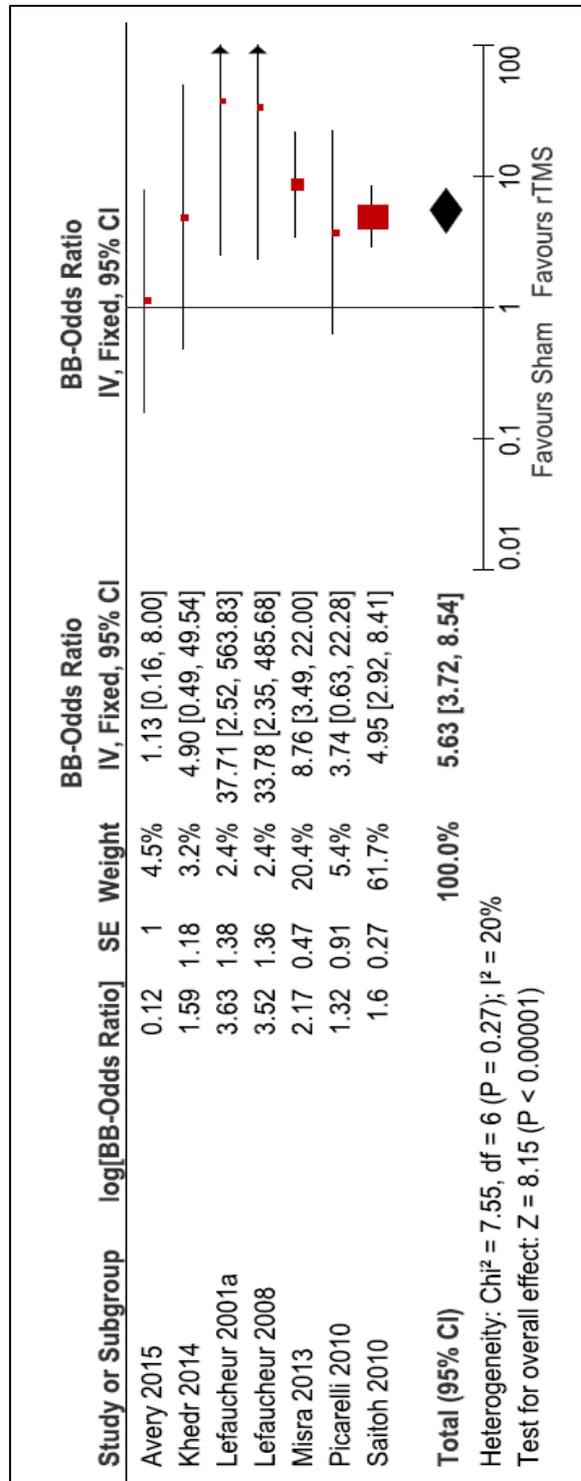
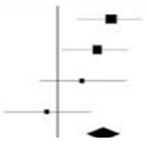


Figura 3.5. Análisis de respondedores. Dolor crónico. ESTUDIO 3.

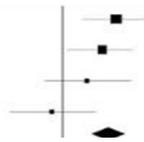


rTMS: Estimulación magnética transcraneal repetitiva; IC: Intervalo de Confianza; BB: Método de Becker Balagtas.



✓ Eficacia de la técnica a medio plazo (1-6 semanas post-intervención).-

La EMTr no mostró significación estadística de eficacia en comparación con la técnica simulada para los análisis realizados. A alta frecuencia, el análisis del cambio desde el nivel basal de dolor incluyó seis estudios ( $p=0.45$ ) y el análisis de las puntuaciones finales de dolor recogió resultados de cinco estudios ( $p=0.05$ ). A baja frecuencia, sólo se pudieron incluir datos de dos estudios, mostrando una  $p=0.46$  y  $p=0.91$  para los análisis del cambio desde el nivel basal y de puntuaciones finales de dolor respectivamente. (Ver tabla 3.4. Resultados de eficacia de la EMTr a medio plazo (1-6 semanas). ESTUDIO 3).



**Tabla 3.4.** Resultados de eficacia de la EMTr a medio plazo (1-6 semanas). ESTUDIO 3.

RESULTADOS PARA EMTr A ALTA FRECUENCIA ( $\geq 5$ Hz)					
CAMBIO DESDE EL NIVEL BASAL DE DOLOR. EMTr Alta Frecuencia ( $\geq 5$ Hz). Medio plazo (1-6 semanas)					
TIPO DE ANÁLISIS	Nº Estudios Incluidos	Nº Pacientes Incluidos	DME (IC 95%)	Heterogeneidad	
				p	I <sup>2</sup>
Todos los estudios	6	156	-0.12 (-0.44, 0.20)	0.34	12%

PUNTUACIONES FINALES DE DOLOR. EMTr Alta Frecuencia ( $\geq 5$ Hz). Medio plazo (1-6 semanas)					
TIPO DE ANÁLISIS	Nº Estudios Incluidos	Nº Pacientes Incluidos	DME (IC 95%)	Heterogeneidad	
				p	I <sup>2</sup>
Todos los estudios	5	120	-0.37 (-0.73, 0.00)	0.68	0%

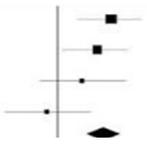
  

RESULTADOS PARA EMTr A BAJA FRECUENCIA ( $\leq 1$ Hz)					
CAMBIO DESDE EL NIVEL BASAL DE DOLOR. EMTr Baja Frecuencia ( $\leq 1$ Hz). Medio plazo (1-6 semanas)					
TIPO DE ANÁLISIS	Nº Estudios Incluidos	Nº Pacientes Incluidos	DME (IC 95%)	Heterogeneidad	
				p	I <sup>2</sup>
Todos los estudios	2	36	0.25 (-0.41, 0.91)	0.88	0%

PUNTUACIONES FINALES DE DOLOR. EMTr Baja Frecuencia ( $\leq 1$ Hz). Medio plazo (1-6 semanas)					
TIPO DE ANÁLISIS	Nº Estudios Incluidos	Nº Pacientes Incluidos	DME (IC 95%)	Heterogeneidad	
				p	I <sup>2</sup>
Todos los estudios	2	36	0.04 (-0.63, 0.71)	0.10	62%

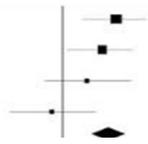
EMTr: estimulación magnética transcraneal repetitiva; IC: intervalo de confianza; DME: diferencia de medias estandarizada; I<sup>2</sup>: índice de Higgins para cuantificar heterogeneidad.



Se realizaron análisis de sensibilidad para todas las variables descritas en el análisis principal (eficacia a corto plazo), y los resultados no variaron considerablemente, salvo en algún caso en el que si aparecieron diferencias significativas entre las intervenciones comparadas, pero a partir de análisis que incluían un número muy pequeño de estudios y de sujetos, por lo que los resultados no se consideraron concluyentes.

✓ Eficacia de la técnica a largo plazo ( $\geq 6$  semanas post-intervención).-

La EMTr no mostró significación estadística de eficacia en comparación con la técnica simulada para los análisis realizados a largo plazo. Sólo pudo examinarse el efecto de la técnica aplicada a alta frecuencia, por falta de datos para la aplicación a baja frecuencia. Los dos análisis realizados incluyeron cinco estudios, y mostraron una p de 0.06 y 0.09 para los análisis del cambio desde el nivel basal de dolor y las puntuaciones finales de dolor respectivamente (Ver tabla 3.5. Resultados de eficacia de la EMTr a largo plazo (> 6 semanas). ESTUDIO 3).



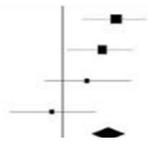
**Tabla 3.5.** Resultados de eficacia de la EMTr a largo plazo (> 6 semanas). ESTUDIO 3.

RESULTADOS PARA EMTr A ALTA FRECUENCIA ( $\geq 5$ Hz)					
CAMBIO DESDE EL NIVEL BASAL DE DOLOR. EMTr Alta Frecuencia ( $\geq 5$ Hz). Largo plazo (> 6 semanas)					
TIPO DE ANÁLISIS	Nº Estudios Incluidos	Nº Pacientes Incluidos	DME (IC 95%)	Heterogeneidad	
				p	I <sup>2</sup>
Todos los estudios	5	105	-0.37 (-0.76, 0.02)	0.92	0%

PUNTUACIONES FINALES DE DOLOR. EMTr Alta Frecuencia ( $\geq 5$ Hz). Largo plazo (> 6 semanas)					
TIPO DE ANÁLISIS	Nº Estudios Incluidos	Nº Pacientes Incluidos	DME (IC 95%)	Heterogeneidad	
				p	I <sup>2</sup>
Todos los estudios	5	105	- 0.34 (-0.73, 0.05)	0.51	0%

*EMTr*: estimulación magnética transcraneal repetitiva; *IC*: intervalo de confianza; *DME*: diferencia de medias estandarizada; *I<sup>2</sup>*: índice de Higgins para cuantificar heterogeneidad.



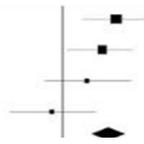
Igual que en los análisis a medio plazo, se realizaron análisis de sensibilidad para todas las variables descritas en el análisis principal (eficacia a corto plazo), y los resultados no variaron considerablemente.

✓ Seguridad.-

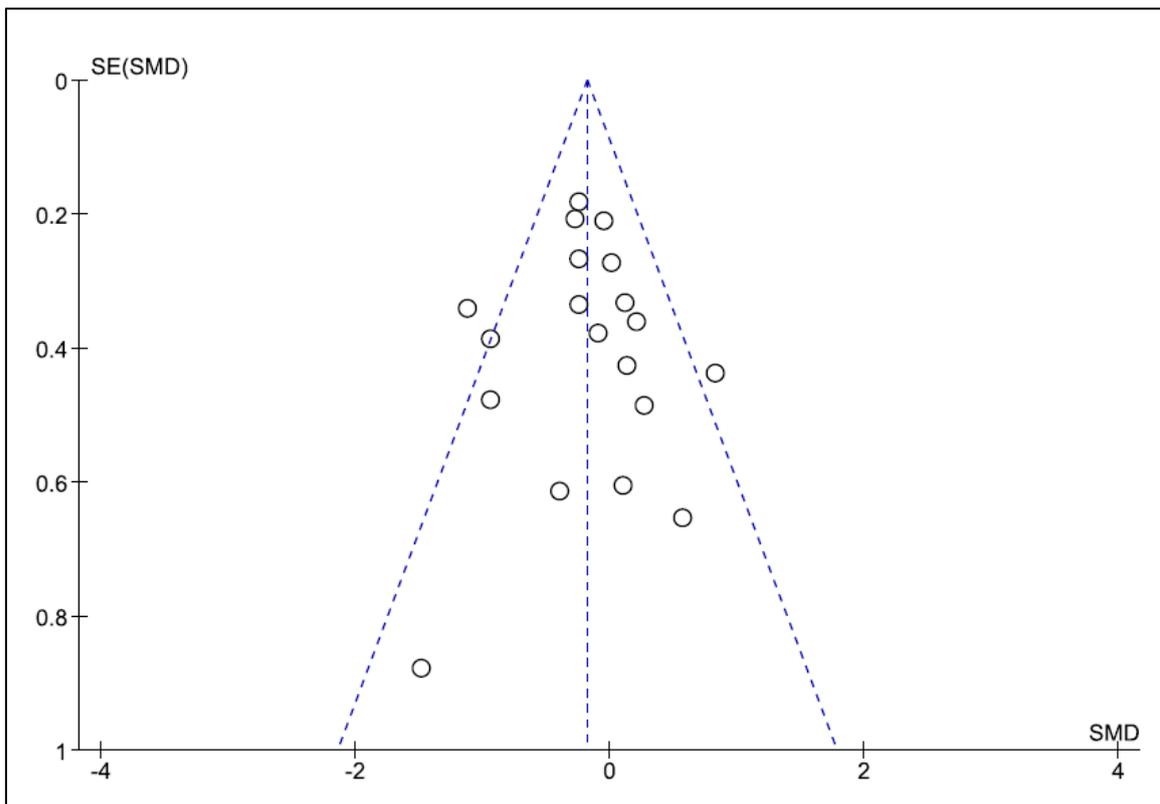
Como medida de seguridad, se realizaron análisis de los eventos adversos reportados por los estudios, siendo los eventos más frecuentemente descritos dolor de cabeza, malestar, náuseas y vértigos. Ninguno de los análisis realizados mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos activos y placebo.

✓ Sesgo de publicación.-

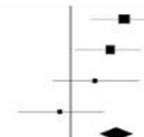
La evaluación del riesgo de sesgo de publicación fue realizada de forma gráfica mediante funnel plot, en el que se incluyeron los 19 estudios incluidos en los análisis principales. No se encontraron evidencias de riesgo de este tipo de sesgo (Figura 3 6. Riesgo de sesgo de publicación en el análisis de eficacia principal: Intensidad de dolor a corto plazo. ESTUDIO 3).



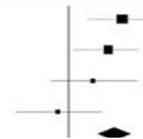
**Figura 3.6.** Riesgo de sesgo de publicación en el análisis de eficacia principal: Intensidad de dolor a corto plazo. ESTUDIO 3.



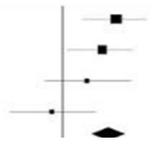
*SMD*: diferencia de medias estandarizada; *SE (SMD)*: error estándar de la diferencia de medias estandarizada.

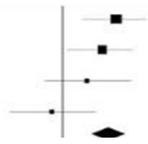


Todos los análisis fueron realizados ajustándose tanto a un modelo de efectos fijos, como de efectos aleatorios. No se encontraron diferencias entre ambos resultados. En este trabajo se presentan resultados para un modelo de efectos fijos, y para un valor del coeficiente de correlación intra-paciente de 0.3.



## **DISCUSIÓN.-**





## 8. DISCUSIÓN.-

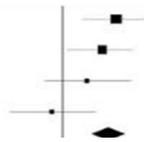
---

### 1. DISCUSIÓN ESTUDIO 1: “Eficacia de la Acupuntura en el tratamiento de la fibromialgia: Revisión Sistemática y Meta-análisis de Ensayos Clínicos Aleatorios”.

A partir de los datos disponibles hasta la fecha de búsqueda de este trabajo, esta revisión sistemática no encuentra evidencia de eficacia de la acupuntura en el tratamiento de la fibromialgia.

El resultado mostrado por esta revisión pone de manifiesto que los sujetos que padecen de fibromialgia y se someten a una intervención terapéutica con acupuntura, obtienen los mismos resultados que los sometidos a un placebo. Así mismo, los porcentajes de abandono de pacientes antes de terminar los ensayos fueron similares en ambos grupos (acupuntura y placebo). Este dato es de sumo interés al tratarse de una patología con un alto grado de incapacidad física en los sujetos que la sufren, en los que la adherencia es elevada con respecto a cualquier tipo de intervención que produzca una mínima mejoría en su sintomatología.

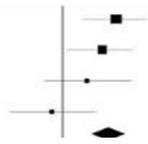
El tratamiento del dolor es uno de los principales usos terapéuticos de la acupuntura, sin embargo, revisiones sistemáticas han puesto de manifiesto una importante variabilidad en los resultados dependiendo de la patología. Así por ejemplo, mientras que esta técnica ha demostrado moderada evidencia de beneficio para los trastornos de cuello y dolor lumbar (235), o la osteoartritis de articulaciones periféricas (236), no se halló en un periodo reciente evidencia de beneficio para el tratamiento del dolor por cáncer en adultos (237), o el dolor de hombro (238). Con relación a la fibromialgia,



pocos tratamientos se han mostrado efectivos. Una excepción es el entrenamiento supervisado de ejercicios aeróbicos que ha mostrado efectos beneficiosos sobre los síntomas de este síndrome (104), aunque actualmente se necesita más información sobre el beneficio adquirido por este entrenamiento a largo plazo. La acupuntura, revisada a nivel cualitativo – sin meta-análisis – en anteriores estudios, mostraba inicialmente resultados positivos cuando se incluían estudios experimentales de baja calidad junto a estudios observacionales de cohortes (239), mientras que cuando sólo se revisaban ensayos controlados aleatorizados, estos resultados positivos desaparecían (240).

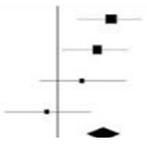
Por otro lado, es conocido que la imposibilidad de un adecuado cegamiento de las intervenciones – con esta intervención el terapeuta conoce, lógicamente, qué técnica está realizando sobre el paciente – junto con evaluaciones no completamente ciegas por terceros en estos estudios, aumentan el riesgo de sesgo sobre los resultados obtenidos. Además, esto es más acusado cuando se utilizan variables blandas. Por este motivo, es recomendable evaluar otras variables como los abandonos tempranos de los estudios como variable principal, especialmente en patologías que carecen de medidas de resultado duras, como la salud mental, en las que el número de abandonos constituye un excelente indicador de efectividad en la práctica clínica habitual.

En los ensayos clínicos incluidos en esta revisión, los grupos placebo no perdieron muchos sujetos a medio plazo ( $\geq 10$  semanas) con relación a los grupos experimentales – 29% vs 24% y 11% vs 8% – lo que podría señalar un importante efecto placebo de esta técnica. Incluso un estudio incluido en la revisión no encontró diferencias entre los grupos con localización correcta de la aguja frente a localización incorrecta (167) reduciendo, sin embargo, la intensidad del dolor intragrupo para todos los grupos del



estudio. Los diferentes porcentajes de abandonos obtenidos entre estudios a corto y a largo plazo podrían ser debidos a que durante el estudio, a los sujetos se les mantuvo con su medicación habitual, por lo cual se produjeron pocos abandonos a corto plazo e incremento de abandonos del estudio con el paso del tiempo.

Estudios de síntesis cuantitativa que han incluido ensayos clínicos individuales realizados con posterioridad a esta revisión, han mostrado resultados similares en cuanto a la imposibilidad de posicionar la acupuntura como tratamiento de primera línea para el tratamiento de la fibromialgia. Así, el meta-análisis de Langhorst (241) reportó resultados limitados de eficacia analgésica post-intervención, sin poder recomendar el uso de esta terapia por el elevado riesgo de sesgo en los estudios analizados. Los meta-análisis de Cao (109, 242), y la revisión Cochrane de Deare (111) mostraron limitada eficacia analgésica de la acupuntura al encontrar una ligera superioridad de ésta frente a tratamientos farmacológicos, sin mostrar diferencias significativas cuando se comparó con un placebo.



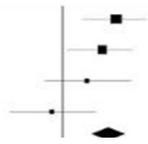
## **2. DISCUSIÓN ESTUDIO 2: “Revisión Sistemática y Meta-análisis de la eficacia y seguridad del cannabis en el tratamiento del dolor crónico”.**

Esta revisión sistemática encontró evidencia de eficacia en el empleo terapéutico del cannabis en pacientes con dolor crónico. Sin embargo, este estudio también encontró, a muy corto plazo de tiempo, un elevado número de serios eventos adversos, principalmente a nivel del SNC.

Los resultados encontrados en esta revisión sistemática y meta-análisis clarifican parte de la controversia existente, relativa tanto a la eficacia como a la seguridad, del uso terapéutico de los compuestos cannabinoides, en algunas de las condiciones clínicas en las que más se ha investigado con estos compuestos (243). Si bien a nivel de eficacia, esta sustancia demuestra una tendencia positiva y moderada a corto plazo, hacia la reducción de la intensidad del dolor en pacientes crónicos, no ocurre lo mismo a nivel de seguridad. En este caso, los resultados encontrados cuestionan si esta terapia podría ser efectiva a lo largo de prolongados periodos de tiempo, en patologías con un alto grado de necesidad de intervenciones terapéuticas. En este trabajo, con una media de 25 días de duración de las intervenciones, se obtuvo una OR por encima de cuatro para varios de los eventos adversos reportados que afectaban al SNC (función cognitiva, función motora y alteraciones en la percepción), y por encima de tres para las alteraciones del estado de ánimo. Para las alteraciones visuales, el número necesario a dañar (NNH) podría ser muy cercano a dos.

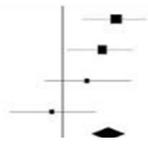
### **Consideraciones metodológicas**

La mayoría de los estudios incluidos en esta revisión tienen un diseño cruzado. Este diseño, sin embargo, podría no ser el más adecuado en la evaluación clínica de los



compuestos cannabinoides si no se tiene en consideración un correcto periodo de lavado, *washout period*, (244), periodo que fue inexistente o excesivamente corto, en un importante porcentaje de los estudios evaluados en esta revisión. La carencia de un correcto periodo de lavado en los estudios incluidos puede ocasionar que los resultados de los meta-análisis mostrados pudieran ser menos extremos que la propia realidad, tanto para las variables de eficacia como para la seguridad, debido al efecto de arrastre en las intervenciones placebo en los grupos que iniciaron los estudios en la intervención activa.

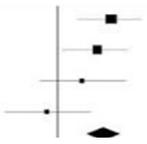
Es de destacar también el elevado número de fuentes de variabilidad entre los estudios incluidos en esta revisión. Si bien todos los pacientes incluidos en los estudios presentaban dolor crónico – con diferencias en la etiología y tipo de dolor –, no ocurría lo mismo en los diseños, tipos de intervenciones y dosis. Con respecto al diseño, el análisis conjunto entre estudios con diseño paralelo y diseño cruzado se realizó a partir de ajustes intra-sujeto en estos últimos para solventar el efecto del cruzamiento a distintos brazos de intervención por los mismos sujetos (158). Al no disponer de datos publicados por los estudios, se realizaron los estudios para un rango de correlación de 0.1 a 0.5, suponiendo que un nivel de correlación superior ( $>0.5$ ) podría incluso cuestionar la validez de los propios ensayos a nivel individual. Con referencia a las intervenciones, se escogieron estudios que, comparando contra placebo, en la intervención activa se encontrara el cannabinoide THC (natural o sintético), no sólo por ser el principio activo más abundante de la planta, sino además por ser el más empleado en la práctica clínica, presentando las mayores propiedades tanto analgésicas como psicoactivas (124) (245). Por último, con respecto a las dosis, se agruparon diferentes rangos de dosis para no sobrestimar el efecto de la intervención al analizar siempre sobre los mismos grupos placebo. Sin embargo, los resultados



mostraron estadística y gráficamente una gran homogeneidad entre estudios, haciendo innecesario realizar comparaciones por subgrupo para esta variable. El alto grado de homogeneidad en los resultados de los estudios incluidos podría ser debido a la duración, relativamente corta, de la intervención. Con una duración más prolongada de las intervenciones, cabría esperar una tendencia mayor hacia la heterogeneidad entre las variables analizadas, posiblemente reflejando diferencias en la eficacia del rango de la dosis, el principio activo empleado o las características individuales del paciente. Con los datos localizados, no es posible establecer, una relación dosis-respuesta.

Para la realización de este trabajo se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva, incluyendo tanto bases de datos diversas como *literatura gris* y datos no publicados, aunque el reducido tamaño de la mayoría de los estudios incluidos imposibilitan la exclusión total de riesgo de sesgo de publicación, a pesar de que la evaluación del mismo realizada a través de la gráfica de embudo – *funnel plot*- no fue significativa. La difícil detección de sesgos de publicación cuando los tamaños de muestra son pequeños, constituye una limitación en este trabajo, especialmente dado que los resultados obtenidos podrían variar ligeramente en relación a la situación real hallada en la práctica clínica.

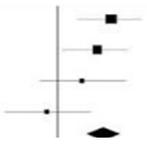
Los estudios incluidos en esta revisión, son principalmente ensayos pilotos que buscan una tendencia o dirección inicial a favor o en contra de la eficacia del cannabis en el dolor crónico – y no una aproximación terapéutica de efectividad –. Por este motivo, estos estudios presentan carencias metodológicas con relación a la selección de sujetos a los distintos grupos de intervención, el seguimiento de las intervenciones y el posible sesgo en el reporte de los resultados, tal y como se ha puesto de manifiesto



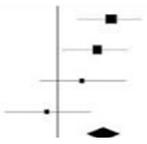
anteriormente al analizar la calidad de los mismos. Por lo tanto, para la correcta y segura evaluación de estas sustancias, futuros ensayos clínicos deberían estar centrados en la efectividad clínica, y tener en cuenta los puntos comentados durante la fase de diseño de los estudios.

### **Implicaciones clínicas**

El cannabis y sus derivados han demostrado propiedades terapéuticas para diversas patologías. Por una parte, existe evidencia de propiedades antieméticas, para el tratamiento de náuseas y vómitos secundarios a la quimioterapia, procedente de estudios robustos, con diseño de meta-análisis de estudios clínicos aleatorizados (117, 118); que de la misma manera que en este trabajo, muestran resultados positivos de la eficacia de compuestos canabinoides comparados con los tratamientos placebo e incluso con los antieméticos tradicionales, así como efectos adversos de distintos grados de severidad, con resultados estadísticamente significativos en contra de los compuestos canabinoides. Por otra parte, aunque no se han publicado meta-análisis o estudios cuantitativos que establezcan conclusiones sólidas sobre la eficacia y/o seguridad de intervenciones farmacológicas basadas en compuestos canabinoides para el tratamiento de otras patologías, si existen publicados estudios clínicos individuales que han mostrado un efecto de hiperfagia implicado en la regulación del hambre y el tratamiento del síndrome de anorexia-caquexia (119, 120), disminución de la espasticidad que acompaña a enfermedades como la esclerosis múltiple (246), y una disminución de la presión intraocular, para el tratamiento de pacientes con glaucoma (247).



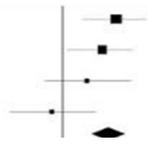
Con respecto al tratamiento del dolor crónico con estas sustancias, el conocimiento existente hasta la realización de este trabajo provenía de la extrapolación de resultados realizados en animales (128, 248) o pequeños ensayos clínicos que aportaban resultados en algunos casos contradictorios (181, 182). A nivel de síntesis de resultados, la naturaleza de las revisiones sistemáticas publicadas hasta el momento habían mostrado resultados únicamente a nivel cualitativo (121, 129, 130), o cuantitativos exclusivamente para dolor neuropático, dedicando una especial atención a la eficacia del compuesto sin considerar sus efectos adversos (249). Esta nueva revisión sistemática, sin embargo, ha podido meta-analizar los estudios incluidos y mostrar los efectos encontrados desde una perspectiva cuantitativa y con estimadores de riesgo globales que son fácilmente interpretables desde la práctica clínica. Así, se sugiere un especial cuidado en lo que a la seguridad de esta intervención se refiere. La prontitud en la aparición de estos eventos se suma a la gravedad de algunos de ellos. Por ejemplo, en los ensayos a más largo plazo (4 y 5 semanas) se observaron casos de psicosis aguda (174, 178, 183, 187), con porcentajes de sujetos vírgenes, *naïves*, al consumo de cannabis, entre el 36.3 y 80%. Aunque esta variable no logró obtener relevancia estadística en el análisis realizado, sí existe evidencia de una clara tendencia de riesgo hacia este evento, siendo probablemente la ausencia de un resultado significativo cuestión exclusivamente de poder estadístico. De hecho, este hallazgo es especialmente notable si se tienen en cuenta trabajos epidemiológicos que han puesto de manifiesto la relación entre el uso recreativo del cannabis y la psicosis (250) (251, 252), y la asociación entre el consumo elevado de cannabis y efectos dañinos en tejido cerebral (253, 254). Además, varios de los estudios revisados (175, 178, 181) contaban con una fase abierta, antes de la aleatorización, donde todos los sujetos tomaban el agente activo y, por lo tanto, esta fase haría de filtro a sujetos poco tolerantes a estas



sustancias y reduciría, en el resto, los eventos adversos durante el ensayo. Así, en lo relativo a la extrapolación de resultados a la práctica clínica diaria, tales estudios podrían estar sobrestimando la eficacia de la intervención y subestimando los eventos adversos producidos.

Ninguno de los estudios incluidos reportó información relativa al potencial adictivo de estos compuestos en los pacientes bajo estudio. Esto es debido probablemente a que ninguno siguió a los pacientes una vez finalizado el estudio – *periodo de seguimiento o follow up* – y probablemente los estudios tuvieron una duración insuficiente (media: 25 días) para que se manifiesten estos síntomas. Como sugerencia para estudios futuros, sería conveniente realizar un seguimiento adecuado de los pacientes, para estudiar el posible desarrollo a medio y largo plazo de efectos adversos, entre ellos el efecto de adicción, que representa una de las principales fuentes de controversia en relación a la legalización y estandarización del uso terapéutico de estas sustancias.

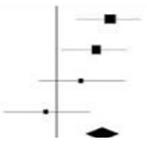
Igualmente, futuros estudios deberían tomar en consideración, al analizar sus resultados, el consumo previo de cannabis en los pacientes bajo estudio, tanto con finalidad terapéutica como recreativa. El cannabis y sus derivados, por su naturaleza liposoluble, tienden a acumularse en el tejido adiposo, comportándose éste como un reservorio que los libera de forma continua, pudiendo lograr efectos más potentes en consumidores habituales (243). Sin embargo, para otros efectos el cannabis ha mostrado cierto grado de tolerancia con el paso del tiempo, y serían necesarias dosis mayores para lograr la misma intensidad de efecto que en no consumidores (255). La mayoría de los estudios no permitían el consumo durante un periodo entre uno y tres meses anteriores a la realización del mismo, pero este tiempo probablemente no es suficiente para eliminar las diferencias entre consumidores habituales, esporádicos y



no consumidores. Además, once de los estudios no aportaron información sobre el consumo previo.

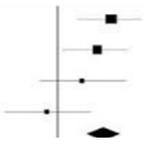
En la mayoría de los estudios evaluados, se desconoce el pronóstico del dolor (61), así como el escalón en la escala analgésica – *Escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS)* – (256) en el que se encontraban los sujetos. Este hecho, unido a la escasez de ensayos clínicos aleatorios que comparen el efecto del cannabis y sus derivados con otros analgésicos de efectividad evidenciada científicamente y de uso habitual en la práctica clínica, hacen que, aunque demuestre eficacia, esta revisión sistemática no puede encuadrar al cannabis como un futuro tratamiento de primera, segunda o tercera línea contra el dolor. La realización de estudios de efectividad o equivalencia empleando como comparadores tratamientos analgésicos conocidos y medidas de resultado pragmáticas – por ejemplo, tiempo hasta la necesidad de tratamiento alternativo o de rescate –, nos daría información acerca del papel que ocuparía el cannabis en el arsenal terapéutico actual. Estos estudios realizados a medio y largo plazo, además, aportarían claridad acerca de los parámetros farmacológicos que supondrían un mejor cociente beneficio-riesgo, como preparados, dosis o vías de administración más beneficiosas para cada tipo de paciente.

Con posterioridad a la realización de este trabajo, se han publicado algunos ensayos clínicos individuales con resultados en la misma línea de los mostrados en esta revisión (257-262): resultados modestos de eficacia e importantes eventos adversos para los sujetos con diferentes tipologías de dolor crónico tratados con compuestos cannabinoides. Del mismo modo, dos estudios de síntesis cualitativa publicados en 2011 y 2012 (263, 264), aunque no han podido cuantificar efectos, han concluido en la necesidad de investigaciones más robustas, menos segadas, y con mayor periodo de



seguimiento para poder determinar la aplicabilidad de estos compuestos en la práctica clínica con la garantía de un cociente riesgo-beneficio favorable para los pacientes.(265)

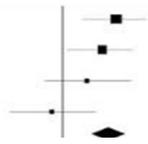
En conclusión, la evidencia actualmente disponible nos indica que un tratamiento del dolor crónico basado en compuestos canabinoides, aportaría más riesgo que beneficio, incluyendo el riesgo de aparición de eventos en los que el dolor – si es de baja intensidad – podría pasar incluso a ser un problema secundario en el sujeto. Sin embargo, los efectos antinociceptivos de esta sustancia, también suponen un camino abierto al estudio y la investigación para el desarrollo de una futura línea de analgésicos efectiva en ciertos tipos de pacientes, bajo específicas dosis y vías de administración.



**3. DISCUSIÓN ESTUDIO 3: “Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva (EMTr) para el tratamiento del dolor: análisis de la evidencia y empleo del meta-análisis para determinar qué variables condicionan su eficacia.”**

La revisión realizada encuentra evidencia de moderada eficacia a corto plazo de la EMTr en el tratamiento de pacientes con cualquier tipo de dolor crónico, cuando la técnica se aplica a alta frecuencia ( $\geq 1$  Hz), mediante una única sesión, sobre la corteza motora. Con alta homogeneidad, los análisis realizados demuestran que no existe evidencia de eficacia de la técnica como intervención analgésica a medio ni a largo plazo. Igualmente, este trabajo no encontró evidencia de que la EMTr constituya una intervención eficaz cuando se aplica durante más de una sesión, cuando la estimulación se realiza sobre áreas prefrontales, ni cuando es aplicada a baja frecuencia. Como hallazgo novedoso aportado por este trabajo, que constituye una puerta abierta a la investigación en la materia, se ha encontrado una clara influencia de la edad media de los sujetos sobre la eficacia de la técnica, de modo que por cada año de edad que es mayor el paciente, disminuye un 0.07 el tamaño del efecto encontrado. Dado que los tamaños del efecto encontrados, tanto en cambio en la intensidad de dolor, como en puntuaciones finales de dolor muestran una moderada diferencia próxima a los 0.20 puntos (diferencia de medias estandarizada) con respecto a los grupos donde la técnica fue simulada, la influencia de la edad del sujeto constituye una variable a tener en cuenta a la hora de seleccionar los pacientes para ser sometidos a esta intervención con finalidad analgésica.

Con respecto al tratamiento del dolor agudo, la evidencia disponible es limitada, y procede de un número pequeño de estudios individuales que muestran indicios de



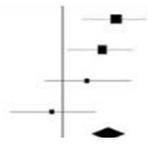
eficacia de la técnica a corto plazo, pero se hace recomendable la realización de estudios experimentales de calidad que permitan la determinación de las variables más acertadas en la aplicación de la técnica sobre estos pacientes.

La EMTr se muestra como una intervención segura para los pacientes, ya que para ninguna de las características de aplicación de la misma, ni de los tipos de pacientes involucrados en los estudios incluidos, se encontró significación estadística en contra del grupo activo (EMTr) en la aparición de eventos adversos de ninguna categoría.

Las principales limitaciones de este trabajo están basadas en el riesgo de sesgo de los estudios individuales localizados, en particular por la dificultad de un cegamiento perfecto de los pacientes (266) y por el empleo de técnicas placebo – *sham* – que no siempre garantizan la contribución a este cegamiento, como ya se ha postulado en estudios previos (267) y ha quedado demostrado en este trabajo al perder la significación en las comparaciones con la bovina del estimulador aplicada en ángulo.

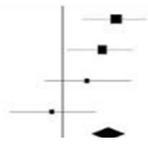
Por otro lado, la heterogeneidad de la información manejada, hace imposible determinar eficacia para ciertas condiciones concretas, como es el caso del dolor agudo, o de dolores crónicos no neuropáticos, para los que la evidencia encontrada es limitada y no permite un análisis exhaustivo de la misma.

Esta revisión constituye en la actualidad el trabajo de mayor calidad según las escalas de clasificación de la evidencia científica, que incluye datos actualizados de todos los ensayos clínicos aleatorizados realizados hasta agosto de 2014 sobre la eficacia y seguridad de la EMTr en pacientes con cualquier tipo de dolor. Previamente a este trabajo, se habían realizado revisiones de tipo cualitativo que valoraban los estudios



localizados de manera individual, sin aplicar una metodología sistemática ni una síntesis cuantitativa de los mismos. Estas revisiones, apuntaban hacia una eficacia de la técnica (268), particularmente en pacientes con dolor crónico, sin determinar estimadores globales cuantitativos de esta eficacia. En los últimos años, también se han publicado dos buenos trabajos con formato de revisión sistemática y meta-análisis sobre la eficacia de esta técnica no invasiva en el tratamiento de ciertos tipos de dolor. Leung (152) realizó un meta-análisis de *individual data patients* de la eficacia y seguridad de la técnica en el tratamiento del dolor neuropático. Esta revisión sólo incluyó los cinco estudios en los que se había determinado con claridad el origen neuroanatómico del dolor, siendo uno de estos cinco estudios el de Khedr (233), que ha sido excluido de esta revisión por no haber asignado aleatoriamente a los pacientes a los grupos de intervención (diseño cuasi-aleatorio). Los resultados obtenidos apuntan a la misma dirección de eficacia que este nuevo trabajo, aunque fueron extraídos a partir de un número mucho menor de estudios y sin realizar un análisis pormenorizado de las variables revisadas en este trabajo como posibles determinantes o moderadoras de la eficacia encontrada. Más recientemente, se publicó una revisión Cochrane (153) de diferentes técnicas no invasivas de estimulación cerebral en el tratamiento del dolor crónico, incluyendo los 30 estudios de EMTr realizados hasta Julio de 2013. Con el trabajo actual, se ha actualizado la evidencia aportada por O'Connell, se han fortalecido algunas de sus conclusiones, y se ha aportado nueva evidencia sobre variables a tener en cuenta para aplicar la técnica con éxito.

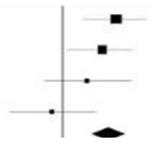
Con respecto a las directrices internacionales sobre el empleo de esta técnica en el tratamiento del dolor, en 2007 la *European Federation of Neurological Societies* (EFNS) publicó una guía de práctica clínica sobre el empleo de terapias de neuroestimulación para el tratamiento del dolor neuropático (269), en la que no recomendaban el empleo

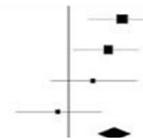


de estas técnicas como tratamiento único analgésico dada la limitada evidencia disponible. En 2013, Marlow et al (270) publicaron una revisión sistemática sobre el tratamiento de pacientes con fibromialgia basado en dos técnicas de neuroestimulación, una de ellas la EMTr, que concluía que la eficacia analgésica demostrada por estos tratamientos en este tipo de pacientes era muy similar a la que aportaban los tratamientos farmacológicos aprobados por la *US Food and Drug Administration* (FDA), por lo que recomendaba su consideración.

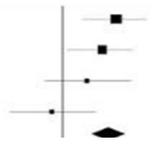
Lefaucheur et al. han publicado recientemente una guía de práctica clínica basada en la evidencia sobre las diferentes aplicaciones terapéuticas de la EMTr en función de los estudios localizados hasta Marzo de 2014 (137). En esta guía, se describen pormenorizadamente los posibles mecanismos de aplicación de la técnica, argumentando una posible plausibilidad biológica o explicación neuro-anatómica para algunos de los hallazgos encontrados en este trabajo de revisión. Concluyen con una evidencia de tipo A para la eficacia de la EMTr a alta frecuencia, aplicada sobre el cortex motor de pacientes con dolor crónico.

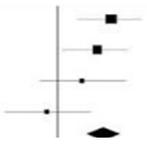
A pesar de estas limitaciones, esta revisión constituye el análisis más completo y actualizado disponible hasta la fecha sobre la eficacia de una técnica ampliamente aplicada en la actualidad, permitiendo por un lado definir criterios para su aplicación en la práctica clínica real, y marcar las pautas de futuras investigaciones, y por otro, arrojar luz a la controversia existente sobre la conveniencia o no de considerar a la EMTr como intervención analgésica.





## **CONCLUSIONES.-**



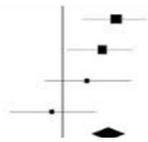


## 9. CONCLUSIONES.-

---

Las revisiones sistemáticas y meta-análisis presentadas en este trabajo sobre tres intervenciones no farmacológicas para el tratamiento del dolor, encuentran las siguientes conclusiones:

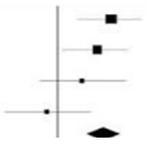
- ✓ No se encuentra evidencia de eficacia de la acupuntura en el tratamiento de la fibromialgia. Los resultados de la revisión realizada ponen de manifiesto que los sujetos que padecen de fibromialgia y se someten a una intervención terapéutica con acupuntura, obtienen los mismos resultados que los sometidos a un placebo.
  
- ✓ La revisión sistemática sobre el empleo de cannabis para el tratamiento del dolor crónico encontró evidencia de eficacia moderada en el uso terapéutico de esta sustancia. Sin embargo, este estudio también encontró, a muy corto plazo de tiempo, un elevado número de serios eventos adversos, principalmente a nivel del Sistema Nervioso Central. La evidencia actualmente disponible nos indica que un tratamiento del dolor crónico basado en compuestos canabinoides, aportaría más riesgo que beneficio, incluyendo el riesgo de aparición de eventos en los que el dolor – si es de baja intensidad – podría pasar incluso a ser un problema secundario en el sujeto. Los efectos antinociceptivos de esta sustancia, también suponen un camino abierto al estudio y la investigación para el desarrollo de una futura línea de analgésicos efectiva en ciertos tipos de pacientes, bajo específicas dosis y vías de administración.
  
- ✓ La revisión realizada sobre la técnica de neuroestimulación EMTr, encuentra evidencia de moderada eficacia a corto plazo de esta intervención en el



tratamiento de pacientes con cualquier tipo de dolor crónico, cuando la técnica se aplica a alta frecuencia ( $\geq 1$  Hz), mediante una única sesión, sobre la corteza motora, mostrando una clara influencia de la edad de los pacientes en la eficacia encontrada. No se encuentra evidencia de eficacia de la técnica como intervención analgésica a medio ni a largo plazo. Con respecto al tratamiento del dolor agudo, la evidencia disponible es limitada, por lo que se hace recomendable la realización de estudios experimentales de calidad que permitan extraer conclusiones consistentes sobre la eficacia y seguridad de la técnica.

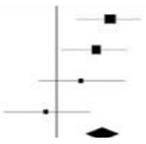
Para la evaluación de las intervenciones revisadas en este trabajo, se ha hecho uso del meta-análisis, poniendo de manifiesto algunos aspectos metodológicos fundamentales para su correcta aplicación en la evaluación de tecnologías o intervenciones sanitarias:

- ✓ El meta-análisis constituye una excelente herramienta para poner de manifiesto la falta de evidencia suficiente para soportar el empleo en la práctica clínica habitual de intervenciones para las que de forma global no se obtiene más eficacia que la de una intervención placebo. Esto es importante particularmente cuando se trata de intervenciones ampliamente extendidas, con estudios pequeños que muestran resultados positivos, y/o de aplicación controvertida en la práctica médica.
  
- ✓ La significación estadística sobre la eficacia mostrada por un meta-análisis de ensayos clínicos aleatorios de alta calidad, no debe ser considerada para su aplicación en la práctica clínica sin considerar paralelamente sus resultados de seguridad. De no ser así, podríamos estar incorporando tecnologías o intervenciones eficaces, por ejemplo

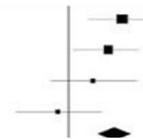


para el tratamiento del dolor, pero que impliquen otros efectos, síntomas o patologías en los pacientes, de modo que el dolor podría pasar a ser incluso un problema secundario.

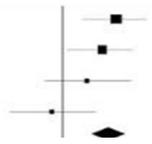
- ✓ La correcta elaboración de un meta-análisis que incorpore concomitantemente estudios con diseño paralelo y cruzado, implica una exhaustiva revisión de estos últimos. Es necesario considerar en particular la existencia de periodos de lavado suficientes para eliminar los efectos de arrastre de las intervenciones, y la aplicación de correcciones para tener en cuenta la correlación intra-sujeto existente en los datos, derivada de que son los mismos sujetos los que pasan por los diferentes grupos de intervención.
  
- ✓ El hallazgo de significación estadística global en un meta-análisis debe ser interpretado con cautela cuando existen indicios de heterogeneidad clínica y/o estadística de los datos. Técnicas avanzadas del meta-análisis, como los análisis de sensibilidad, los análisis de subgrupos y la meta-regresión, permiten determinar las variables del paciente o de la intervención que verdaderamente condicionan la eficacia y/o seguridad de las intervenciones terapéuticas. Se recomienda el empleo de estas técnicas siempre que sea posible para poner de manifiesto las características óptimas de aplicación de las intervenciones, así como las vías para futuras investigaciones, descartando opciones aparentemente eficaces pero que pierden este efecto con análisis exhaustivos de las mismas.

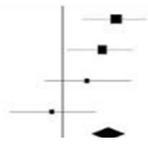


Dado que el correcto y efectivo tratamiento del dolor constituye todavía una asignatura pendiente en el campo de la experimentación y de la práctica clínica, se recomienda un análisis exhaustivo de cualquier intervención que se postule como analgésica, con aportación de estudios de calidad que aporten resultados de efectividad no sólo a corto, sino también a medio y largo plazo, un adecuado empleo de las técnicas de síntesis cuantitativa que ofrece el meta-análisis, y una consideración de la significación para la práctica clínica de los tamaños de los efectos encontrados.



## REFERENCIAS.-

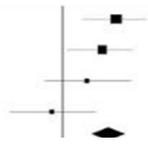




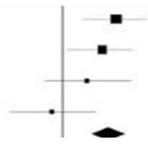
## 10. REFERENCIAS.-

---

1. Assessing the efficacy and safety of medical technologies. US Congress, Office of Technology Assessment; Washington DC: US Government Printing Office; 1998.
2. EUROMED. Medical Technology.: MedTech Europe. From diagnosis to cure.; [01.02.2015]. Available from: <http://www.eucomed.be/>.
3. F.B. K. EUnetHTA and health policy-making in Europe. Eurohealth. 2006; 12(1):36-8.
4. Racionamiento y priorización: dos estrategias que reclama la Evaluación de Tecnologías Sanitarias. XI Reunión Científica de la Asociación Española de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; 2014; Barcelona.
5. Hidalgo A., Corugedo I., J.E. dL. Economía de la Salud. Madrid 2001.
6. del Llano J.E., Ortún V., Martín-Moreno J.M., Gené J., J. M. Gestión Sanitaria. Innovaciones y desafíos. Barcelona: Masson; 1998.
7. Benguria G., Gutiérrez I., Llanos A., Luengo S., Polo M., Varela L., et al. Red estatal de identificación, priorización y evaluación temprana de tecnologías sanitarias nuevas y emergentes. Informe de evaluación de Tecnologías Sanitarias. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (Osteba), 2006 Contract No.: Núm. 2006/01.
8. Varela L., de la Fuente R., M. L-G. Tecnologías sanitarias nuevas y emergentes 2013. Lista priorizada. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Madrid: Consellería de Sanidade, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia (avalía-t). Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013.



9. Jorgensen T, Larsen LG. Basis for decisions on emerging health technology. A Danish feasibility study. *International journal of technology assessment in health care*. 1998 Fall; 14(4):624-35.
10. J.L. C. Eficacia y efectividad: una distinción útil para la práctica y la investigación clínicas. *Nefrología*. 2002; XXII (3):219-22.
11. Fletcher R.H., Fletcher S.W., E.H. W. *Clinical Epidemiology: the essentials*. 3rd edn ed. Baltimore MD: Williams &Wilkins; 1996.
12. R. Á. *Ensayos Clínicos: Diseño, Análisis e Interpretación*. 2005.
13. Sacristan JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. [What is an efficient health technology in Spain?]. *Gaceta sanitaria / SESPAS*. 2002; 16(4):334-43. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España?.
14. Lopez Bastida J, Oliva J, Antonanzas F, Garcia-Altes A, Gisbert R, Mar J, et al. [A proposed guideline for economic evaluation of health technologies]. *Gaceta sanitaria / SESPAS*. 2010 -; 24(2):154-70. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias.
15. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Social science & medicine* (1982). 1995 -; 41(10): 1403-9.
16. Madrigal M., Velandrino A., M. R. Evaluación de Estudios de Calidad de Vida Relacionada con la Salud. 01.02.2015; 17. Available from: [https://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/136636-capitulo\\_17.pdf](https://www.murciasalud.es/recursos/ficheros/136636-capitulo_17.pdf).



17. E. P. Las Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias en España: Análisis de actividad y situación actual.: Fundación Gaspar Casal y Universidad Pompeu Fabra; 2011.

18. Rivera López-Tello A.J., García López J.L., J.E. dL. Evaluación de las Tecnologías Sanitarias en Cinco Países Europeos. Madrid: Ed. Fundación Gaspar Casal; 2014.

19. Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya: Servicio Catalán de Salud. Departamento de Salud; [01.02.2015]. Available from: <http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm>.

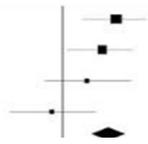
20. Osasunareko Teknologien Ebaluaketa. Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: Departamento de Sanidad y Consumo. Gobierno Vasco; [01.02.2015]. Available from: <http://www.osakidetza.euskadi.net/r85-pkoste01/es>.

21. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (ISCIII): Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto de Salud Carlos III. Subdirección General de Evaluación y Fomento de la Investigación.; [01.02.2015]. Available from: <http://www.isciii.es/>

22. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de salud: Servicio Canario de Salud; [01.02.2015]. Available from: <http://www.gobiernodecanarias.org/sanidad/sescs/>.

23. Agencia de Evaluación de Tecnologías de Andalucía: Viceconsejería de Salud. Junta de Andalucía; [01.02.2015]. Available from: <http://www.juntadeandalucia.es/salud/servicios/aetsa/default.asp>.

24. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia: Dirección General de Innovación y Gestión de la Salud Pública; [01.02.2015]. Available from: <http://avaliao.t.sergas.es>.



25. Unidad de evaluación de Tecnologías Sanitarias: Dirección General de Investigación, Formación e Infraestructuras Sanitarias. Viceconsejería de Ordenación Sanitaria e Infraestructuras de la Consejería de Sanidad; [01.02.2015]. Available from: <http://www.madrid.org/>.

26. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud: Departamento de salud y Consumo. Gobierno de Aragón; [01.02.2015]. Available from: <http://www.ics.aragon.es>.

27. Informe Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Balance de actividades y acciones previstas 2006-2010.

28. Medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones., Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril (2012).

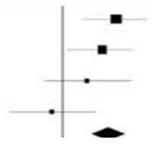
29. G. G. Primary, secondary and meta-analysis of research. *Educ Res* 1976; 5:3-8.

30. Report on Certain Enteric Fever Inoculation Statistics. *British medical journal*. 1904 Nov 5;2 (2288): 1243-6.

31. Beecher HK. The powerful placebo. *Journal of the American Medical Association*. 1955; 159 (17): 1602-6.

32. Egger M, Smith GD. Meta-Analysis. Potentials and promise. *BMJ (Clinical research ed)*. 1997. 22; 315 (7119): 1371-4.

33. Lopez Arrieta JM, Qizilbash N. [Evidence-based medicine: systematic reviews. The Cochrane Collaboration]. *Medicina clinica*. 1996. 2; 107 (15): 581-5. La medicina basada en pruebas: revisiones sistematicas. La colaboracion Cochrane.



34. Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Yusuf S, Peto R, Hennekens CH. Effect of intravenous streptokinase on acute myocardial infarction: pooled results from randomized trials. The New England journal of medicine. 1982 4; 307 (19): 1180-2.

35. The Cochrane Collaboration 2015 [01.02.2015]. Available from: <http://www.cochrane.org/>.

36. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Controlled clinical trials. 1986; 7 (3): 177-88.

37. Jenicek M. Meta-analysis in medicine. Where we are and where we want to go. Journal of clinical epidemiology. 1989; 42 (1): 35-44.

38. Collaboration TC. Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones 2011. Available from: [www.cochrane-handbook.org](http://www.cochrane-handbook.org).

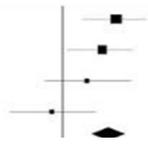
39. Rhee JS. Evidence and Quality Initiative: Moving Beyond Levels of Evidence. JAMA facial plastic surgery. 2015. 29.

40. Cook DJ, Greengold NL, Ellrodt AG, Weingarten SR. The relation between systematic reviews and practice guidelines. Annals of internal medicine. 1997. 1; 127 (3): 210-6.

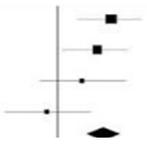
41. M.F. D. Métodos para la evaluación económica de los programas de asistencia sanitaria. 2001.

42. Borenstein M., Hedges L., Higgins J., H. R. Introduction to Meta-Analysis 1st ed.

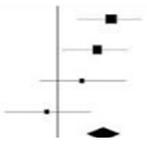
43. Egger M., Davey G., D.G. A. Systematic Reviews in Health Care: Meta-Analysis in Context. 2nd ed. 2008.



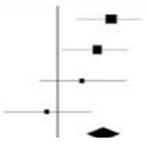
44. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. 1996. Clinical orthopaedics and related research. 2007; 455:3-5.
45. Lorenzo S, Joaquin Mira J, Sanchez E. [Total quality management and evidence based medicine]. Medicina clinica. 2000 1; 114 (12):460-3. Gestion de calidad total y medicina basada en la evidencia.
46. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. BMJ (Clinical research ed). 2001. 11; 323 (7308): 334-6.
47. LeLorier J, Gregoire G, Benhaddad A, Lapierre J, Derderian F. Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trials. The New England journal of medicine. 1997. 21; 337 (8): 536-42.
48. Crespo C. Comparative Efficiency Research (COMER): Meta-análisis de estudios coste-efectividad sobre distribuciones cópulas [Tesis doctoral]. Barcelona: Universitat de Barcelona; 2014.
49. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ (Clinical research ed). 2003 6; 327 (7414): 557-60.
50. Gavaghan DJ, Moore RA, McQuay HJ. An evaluation of homogeneity tests in meta-analyses in pain using simulations of individual patient data. Pain. 2000; 85 (3): 415-24.
51. Diccionario de la Real Academia Española de la Lengua 2014 [1 Octubre 2014]. Available from: <http://www.rae.es/>



52. International Association for the Study of Pain (IASP) Washington2014 [updated 11 Septiembre 2014]. Available from: <http://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698>
53. E. I. Una nueva definición de “Dolor”. Un imperativo de nuestros días. Revista de la Sociedad Española del Dolor. 2006; 2: 65-72.
54. Ventafridda V, Saita L, Ripamonti C, De Conno F. WHO guidelines for the use of analgesics in cancer pain. International journal of tissue reactions. 1985; 7 (1): 93-6.
55. (WHO) WHO. International Classification of Diseases (ICD) 2010. Available from: <http://www.who.int/classifications/icd/en/>.
56. Cervero F, Laird JM. Visceral pain. Lancet. 1999. 19; 353 (9170): 2145-8.
57. Pain. IAftSo. Task Force on Taxonomy. Classification of Chronic Pain. Second ed. Seattle: IASP Press; 1994.
58. F. P. Tipos de dolor y escala terapéutica de la O.M.S. Dolor iatrogénico. Oncología (Barcelona). 2005; 28: 33-7.
59. J.J. B. Deficinitions and taxonomy of pain. Philadelphia. 1990.
60. J.M. P, J.A. A, M.L. V. Dolor psicógeno. Psiqu Biol. 2008; 15 (3): 90-6.
61. Walker P, Watanabe S, Taube A. The Edmonton Staging System. Journal of pain and symptom management. 1996; 12 (5): 269.
62. Bassols A, Bosch F, Campillo M, Canellas M, Banos JE. An epidemiological comparison of pain complaints in the general population of Catalonia (Spain). Pain. 1999; 83 (1): 9-16.



63. Libro Blanco sobre el dolor: El dolor en la práctica diaria del médico de atención primaria. Madrid: Gabinete de Estudios Sociológicos Bernard Krief.; 1998.
64. Catala E, Reig E, Artes M, Aliaga L, Lopez JS, Segú JL. Prevalence of pain in the Spanish population: telephone survey in 5000 homes. *European journal of pain* (London, England). 2002; 6 (2): 133-40.
65. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *European journal of pain* (London, England). 2006; 10 (4) :287-333.
66. The Painfull Truth Survey. 2013.
67. Network PAI. "Mejora de la calidad en el tratamiento del dolor".2002. Available from: [http://www.pain-workshop.com/pw/es/pdf/pw\\_es\\_01\\_consensus.pdf](http://www.pain-workshop.com/pw/es/pdf/pw_es_01_consensus.pdf).
68. Raftery MN, Ryan P, Normand C, Murphy AW, de la Harpe D, McGuire BE. The economic cost of chronic noncancer pain in Ireland: results from the PRIME study, part 2. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2012. 13 (2):139-45.
69. J. C, L. B, A. G. Socio-economic consequences of pain intensive diseases in Denmark.; Copenhagen: Danish Institute for Health Services Research; 2011.
70. Gaskin DJ, Richard P. The economic costs of pain in the United States. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2012. 13 (8): 715-24.
71. Gustavsson A, Bjorkman J, Ljungcrantz C, Rhodin A, Rivano-Fischer M, Sjolund KF, et al. Socio-economic burden of patients with a diagnosis related to chronic pain--register data



of 840,000 Swedish patients. *European journal of pain* (London, England). 2012; 16 (2): 289-99.

72. Breivik H, Eisenberg E, O'Brien T. The individual and societal burden of chronic pain in Europe: the case for strategic prioritisation and action to improve knowledge and availability of appropriate care. *BMC public health*. 2013; 13: 1229.

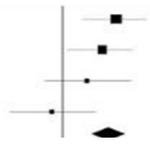
73. Fein JA, Zempsky WT, Cravero JP. Relief of pain and anxiety in pediatric patients in emergency medical systems. *Pediatrics*. 2012. 130 (5): e1391-405.

74. Achterberg WP, de Ruiter CM, de Weerd-Spaetgens CM, Geels P, Horikx A, Verduijn MM. [Multidisciplinary guideline 'Recognition and treatment of chronic pain in vulnerable elderly people']. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*. 2012; 155 (35): A4606. Multidisciplinaire richtlijn 'Herkenning en behandeling van chronische pijn bij kwetsbare ouderen'.

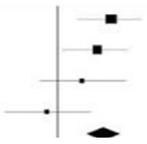
75. Alfieri S, Amid PK, Campanelli G, Izard G, Kehlet H, Wijsmuller AR, et al. International guidelines for prevention and management of post-operative chronic pain following inguinal hernia surgery. *Hernia : the journal of hernias and abdominal wall surgery*. 2011. 15 (3): 239-49.

76. Giacomozzi AR, Vindas AP, Silva AA, Jr., Bordini CA, Buonanotte CF, Roesler CA, et al. Latin American consensus on guidelines for chronic migraine treatment. *Arquivos de neuro-psiquiatria*. 2013.; 71 (7): 478-86.

77. Ablin JN, Amital H, Ehrenfeld M, Aloush V, Elkayam O, Langevitz P, et al. [Guidelines for the diagnosis and treatment of the fibromyalgia syndrome]. *Harefuah*. 2013. 152 (12): 742-7, 51, 50.



78. Meldrum M. The ladder and the clock: cancer pain and public policy at the end of the twentieth century. *Journal of pain and symptom management*. 2005; 29 (1): 41-54.
79. Yu H, Cote P, Shearer HM, Wong JJ, Sutton DA, Randhawa KA, et al. Effectiveness of Passive Physical Modalities for Shoulder Pain: Systematic Review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management Collaboration. *Physical therapy*. 2014: 13.
80. Nijs J, Lluch Girbes E, Lundberg M, Malfliet A, Sterling M. Exercise therapy for chronic musculoskeletal pain: Innovation by altering pain memories. *Manual therapy*. 2015. 20(1): 216-20.
81. Moix J, Casado MI. Terapias Psicológicas para el Tratamiento del Dolor Crónico. *Clínica y Salud*. 2011; 22 (1): 41-50.
82. Franke H, Franke JD, Fryer G. Osteopathic manipulative treatment for nonspecific low back pain: a systematic review and meta-analysis. *BMC musculoskeletal disorders*. 2014; 15: 286.
83. Wang W, Wu SX. JAMA patient page. Treating pain with acupuncture. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2014. 312 (13):1365.
84. Yuan HB, Ho ST. Cannabis in pain medicine still has a long way to go. *Acta anaesthesiologica Taiwanica : official journal of the Taiwan Society of Anesthesiologists*. 2013; 51 (4): 139-40.
85. Brown JE, Chatterjee N, Younger J, Mackey S. Towards a physiology-based measure of pain: patterns of human brain activity distinguish painful from non-painful thermal stimulation. *PloS one*. 2011; 6 (9): e24124.



86. Torregrosa S, Bugedo G. Medición del dolor. Boletín Esc de Medicina, P Universidad Católica de Chile 1994; 23: 155-8.

87. Petersen GL, Finnerup NB, Grosen K, Pilegaard HK, Tracey I, Benedetti F, et al. Expectations and positive emotional feelings accompany reductions in ongoing and evoked neuropathic pain following placebo interventions. Pain. 2014.

88. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, Beaton D, Cleeland CS, Farrar JT, et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. The journal of pain : official journal of the American Pain Society. 2008; 9 (2): 105-21.

89. Serrano - Atero MS, Caballero J, Cañas A, García-Saura PL, Serrano - Álvarez C, Prieto J. Valoración del dolor (II). Rev Soc Esp Dolor. 2002; 9: 109-21.

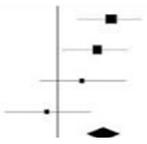
90. Jensen MP, Karoly P, Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. Pain. 1986; 27 (1): 117-26.

91. Huskisson EC. Measurement of pain. Lancet. 1974;2 (7889): 1127-31.

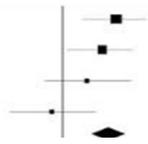
92. Downie WW, Leatham PA, Rhind VM, Wright V, Branco JA, Anderson JA. Studies with pain rating scales. Annals of the rheumatic diseases. 1978; 37 (4): 378-81.

93. Farrar JT, Young JP, Jr., LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. Pain. 2001; 94 (2): 149-58.

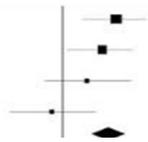
94. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods. Pain. 1975; 1 (3): 277-99.



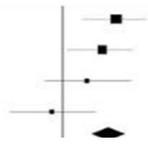
95. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*. 2007; 132 (3): 237-51.
96. Dodson ME. *The Management of Postoperative Pain*. Londres. 1985.
97. Moore RA, McQuay HJ. *Neuroendocrinology of the Postoperative State en Acute Pain*. Londres: Graham Smith y Benjamin Covino.; 1985.
98. Moral JE. Reacción al estrés quirúrgico y sus consecuencias nutricionales. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 1987; 34: 55-62.
99. Russell IJ. Fibromyalgia syndrome: approach to management. *CNS spectrums*. 2008; 13 (3 Suppl 5): 27-33.
100. Sumpton JE, Moulin DE. Fibromyalgia. *Handbook of clinical neurology*. 2014; 119:513-27.
101. Skaer TL. Fibromyalgia: Disease Synopsis, Medication Cost Effectiveness and Economic Burden. *PharmacoEconomics*. 2014.
102. Choy E, Marshall D, Gabriel ZL, Mitchell SA, Gylee E, Dakin HA. A systematic review and mixed treatment comparison of the efficacy of pharmacological treatments for fibromyalgia. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2011; 41 (3): 335-45 e6.
103. Kelley GA, Kelley KS, Jones DL. Efficacy and effectiveness of exercise on tender points in adults with fibromyalgia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis*. 2011; 2011: 125485.



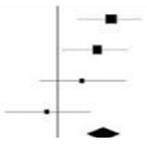
104. Busch AJ, Webber SC, Richards RS, Bidonde J, Schachter CL, Schafer LA, et al. Resistance exercise training for fibromyalgia. The Cochrane database of systematic reviews. 2013; 12: CD010884.
105. Lima TB, Dias JM, Mazuquin BF, da Silva CT, Nogueira RM, Marques AP, et al. The effectiveness of aquatic physical therapy in the treatment of fibromyalgia: a systematic review with meta-analysis. Clinical rehabilitation. 2013; 27 (10): 892-908.
106. Lauche R, Cramer H, Dobos G, Langhorst J, Schmidt S. A systematic review and meta-analysis of mindfulness-based stress reduction for the fibromyalgia syndrome. Journal of psychosomatic research. 2013; 75 (6): 500-10.
107. Eccleston C, Palermo TM, de CWAC, Lewandowski A, Morley S, Fisher E, et al. Psychological therapies for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents. The Cochrane database of systematic reviews. 2012; 12:CD003968.
108. Bernardy K, Klose P, Busch AJ, Choy EH, Hauser W. Cognitive behavioural therapies for fibromyalgia. The Cochrane database of systematic reviews. 2013; 9:CD009796.
109. Cao H, Liu J, Lewith GT. Traditional Chinese Medicine for treatment of fibromyalgia: a systematic review of randomized controlled trials. Journal of alternative and complementary medicine (New York, NY). 2010; 16 (4): 397-409.
110. Mist SD, Firestone KA, Jones KD. Complementary and alternative exercise for fibromyalgia: a meta-analysis. Journal of pain research. 2013; 6: 247-60.



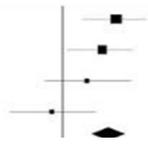
111. Deare JC, Zheng Z, Xue CC, Liu JP, Shang J, Scott SW, et al. Acupuncture for treating fibromyalgia. The Cochrane database of systematic reviews. 2013; 5: CD007070.
112. Ezzo J, Berman B, Hadhazy VA, Jadad AR, Lao L, Singh BB. Is acupuncture effective for the treatment of chronic pain? A systematic review. *Pain*. 2000; 86 (3): 217-25.
113. Navarro NP. Contemporary management strategies for fibromyalgia. *Am J Manag Care*. 2009; 15 (7 Suppl): S197-218.
114. Grotenhermen F, Russo E. Cannabis and Cannabinoids. Pharmacology, Toxicology and Therapeutic Potential. Binghamton: Haworth Press; 2002.
115. Zurier RB. Prospects for cannabinoids as anti-inflammatory agents. *Journal of cellular biochemistry*. 2003; 88 (3): 462-6.
116. Earleywine M. Understanding Marijuana. A New Look at the Scientific Evidence. Oxford: Oxford University Press; 2002.
117. Tramer MR, Carroll D, Campbell FA, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ (Clinical research ed)*. 2001; 323 (7303): 16-21.
118. Machado Rocha FC, Stefano SC, De Cassia Haiek R, Rosa Oliveira LM, Da Silveira DX. Therapeutic use of Cannabis sativa on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis. *European journal of cancer care*. 2008; 17 (5): 431-43.



119. Kirkham TC, Williams CM. Endogenous cannabinoids and appetite. *Nutrition research reviews*. 2001; 14 (1): 65-86.
120. Strasser F, Luftner D, Possinger K, Ernst G, Ruhstaller T, Meissner W, et al. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexia-cachexia syndrome: a multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the Cannabis-In-Cachexia-Study-Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006; 24 (21): 3394-400.
121. Fisher B, Johnston D, Leake P. Marijuana for medicinal purposes: An evidence-based assessment. 2002 May 5; 2014. Available from: [http://www.worksafebc.com/health\\_care\\_providers/Assets/PDF/marijuana\\_medicinal\\_purposes.pdf](http://www.worksafebc.com/health_care_providers/Assets/PDF/marijuana_medicinal_purposes.pdf).
122. Thomas G, Kloner RA, Rezkalla S. Adverse cardiovascular, cerebrovascular, and peripheral vascular effects of marijuana inhalation: what cardiologists need to know. *Am J Cardiol*. 2014; 113 (1): 187-90.
123. van Gastel WA, Tempelaar W, Bun C, Schubart CD, Kahn RS, Plevier C, et al. Cannabis use as an indicator of risk for mental health problems in adolescents: a population-based study at secondary schools. *Psychol Med*. 2013; 43 (9): 1849-56.
124. Grotenhermen F. Pharmacology of cannabinoids. *Neuro endocrinology letters*. 2004; 25 (1-2): 14-23.



125. Jouanjus E, Leymarie F, Tubery M, Lapeyre-Mestre M. Cannabis-related hospitalizations: unexpected serious events identified through hospital databases. *Br J Clin Pharmacol.* 2011; 71 (5): 758-65.
126. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. *Pain Supplement.* 1986; 3: S1-226.
127. Pertwee RG. Cannabis and cannabinoids: pharmacology and rationale for clinical use. *Forschende Komplementarmedizin.* 1999; 6 Suppl 3: 12-5.
128. Baker D, Pryce G, Giovannoni G, Thompson AJ. The therapeutic potential of cannabis. *Lancet neurology.* 2003; 2 (5): 291-8.
129. Campbell FA, Tramer MR, Carroll D, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review. *BMJ (Clinical research ed).* 2001; 323 (7303): 13-6.
130. Martin CW. Efficacy of marijuana in treating chronic non cancer pain: A short review. 2006 May 5, 2014. Available from: [http://www.worksafefbc.com/health\\_care\\_providers/assets/pdf/marijuana\\_medicinal\\_purposes\\_update.pdf](http://www.worksafefbc.com/health_care_providers/assets/pdf/marijuana_medicinal_purposes_update.pdf).
131. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain.* 2005; 118 (3): 289-305.
132. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *European*



journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies. 2010; 17 (9): 1113-e88.

133. Papuc E, Rejdak K. The role of neurostimulation in the treatment of neuropathic pain. Annals of agricultural and environmental medicine : AAEM. 2013;Spec no. 1:14-7.

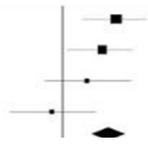
134. Bouckaert F, Sienaert P, Obbels J, Dols A, Vandenbulcke M, Stek M, et al. ECT: its brain enabling effects: a review of electroconvulsive therapy-induced structural brain plasticity. The journal of ECT. 2014; 30 (2): 143-51.

135. Fregni F, Freedman S, Pascual-Leone A. Recent advances in the treatment of chronic pain with non-invasive brain stimulation techniques. Lancet neurology. 2007; 6 (2): 188-91.

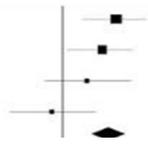
136. Leo RJ, Latif T. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in experimentally induced and chronic neuropathic pain: a review. The journal of pain : official journal of the American Pain Society. 2007; 8 (6): 453-9..

137. Lefaucheur JP, Andre-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology. 2014; 125 (11): 2150-206.

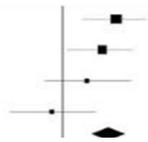
138. Yang YR, Tseng CY, Chiou SY, Liao KK, Cheng SJ, Lai KL, et al. Combination of rTMS and treadmill training modulates corticomotor inhibition and improves walking in Parkinson disease: a randomized trial. Neurorehabilitation and neural repair. 2013; 27 (1): 79-86.



139. Hsu WY, Cheng CH, Lin MW, Shih YH, Liao KK, Lin YY. Antiepileptic effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: A meta-analysis. *Epilepsy research*. 2011; 96 (3): 231-40.
140. Theodoroff SM, Folmer RL. Repetitive transcranial magnetic stimulation as a treatment for chronic tinnitus: a critical review. *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology*. 2013; 34 (2): 199-208.
141. McClelland J, Bozhilova N, Campbell I, Schmidt U. A systematic review of the effects of neuromodulation on eating and body weight: evidence from human and animal studies. *European eating disorders review : the journal of the Eating Disorders Association*. 2013; 21 (6): 436-55.
142. Voineskos D, Daskalakis ZJ. A primer on the treatment of schizophrenia through repetitive transcranial magnetic stimulation. *Expert review of neurotherapeutics*. 2013; 13 (10): 1079-82.
143. Emara TH, Moustafa RR, Elnahas NM, Elganzoury AM, Abdo TA, Mohamed SA, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation at 1Hz and 5Hz produces sustained improvement in motor function and disability after ischaemic stroke. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2010; 17 (9): 1203-9.
144. Garcin B, Roze E, Mesrati F, Cognat E, Fournier E, Vidailhet M, et al. Transcranial magnetic stimulation as an efficient treatment for psychogenic movement disorders. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2013; 84 (9): 1043-6.



145. Gaynes BN, Lloyd SW, Lux L, Gartlehner G, Hansen RA, Brode S, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of clinical psychiatry*. 2014; 75 (5): 477-89; quiz 89.
146. Yukimasa T, Yoshimura R, Tamagawa A, Uozumi T, Shinkai K, Ueda N, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves refractory depression by influencing catecholamine and brain-derived neurotrophic factors. *Pharmacopsychiatry*. 2006; 39 (2): 52-9.
147. Taylor JJ, Borckardt JJ, Canterberry M, Li X, Hanlon CA, Brown TR, et al. Naloxone-reversible modulation of pain circuitry by left prefrontal rTMS. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2013; 38 (7): 1189-97.
148. de Andrade DC, Mhalla A, Adam F, Texeira MJ, Bouhassira D. Neuropharmacological basis of rTMS-induced analgesia: the role of endogenous opioids. *Pain*. 2011; 152 (2): 320-6.
149. Borckardt JJ, Reeves ST, Frohman H, Madan A, Jensen MP, Patterson D, et al. Fast left prefrontal rTMS acutely suppresses analgesic effects of perceived controllability on the emotional component of pain experience. *Pain*. 2011; 152 (1): 182-7.
150. Lorenz J, Minoshima S, Casey KL. Keeping pain out of mind: the role of the dorsolateral prefrontal cortex in pain modulation. *Brain : a journal of neurology*. 2003; 126 (Pt 5):1079-91.
151. Matsumura Y, Hirayama T, Yamamoto T. Comparison between pharmacologic evaluation and repetitive transcranial magnetic stimulation-induced analgesia in



poststroke pain patients. *Neuromodulation : journal of the International Neuromodulation Society*. 2013; 16 (4): 349-54; discussion 54.

152. Leung A, Donohue M, Xu R, Lee R, Lefaucheur JP, Khedr EM, et al. rTMS for suppressing neuropathic pain: a meta-analysis. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2009; 10 (12): 1205-16.

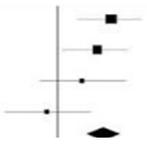
153. O'Connell NE, Wand BM, Marston L, Spencer S, Desouza LH. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014; 4: CD008208.

154. O'Connell NE, Wand BM. Repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic pain: time to evolve from exploration to confirmation? *Pain*. 2011; 152 (11): 2451-2.

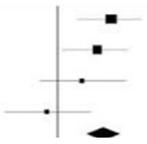
155. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR, Sheldon TA, Song F. *Methods for Meta-Analysis in Medical Research*. Wiley Series in Probability and Statistics. Chichester: John Wiley & Sons, LTD; 2000.

156. Collaboration. TC. *Review Manager (Rev Man)*. Version 4.2 for Windows. ed. Oxford, England 2003.

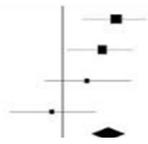
157. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled clinical trials*. 1996; 17 (1): 1-12.



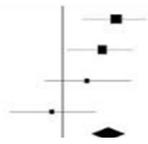
158. Elbourne DR, Altman DG, Higgins JP, Curtin F, Worthington HV, Vail A. Meta-analyses involving cross-over trials: methodological issues. *International journal of epidemiology*. 2002; 31 (1): 140-9.
159. Meta-analysis. *Stata Technical Bulletin*. In: Sharp SJ, Sterne JAC, editors. sbel-16. 38: 9-14 ed 1997.
160. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ (Clinical research ed)*. 2010; 340: c332.
161. Martin-Sanchez E, Furukawa TA, Taylor J, Martin JL. Systematic review and meta-analysis of cannabis treatment for chronic pain. *Pain medicine (Malden, Mass)*. 2009; 10 (8): 1353-68.
162. (RevMan) RM. 5.3. ed. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre: The Cochrane Collaboration; 2014.
163. Meta-Analysis C. 3.0. ed. USA: Biostat; 2015.
164. Lautenschläger J, Schnorrenberger CC, Müller W. Acupuncture with general fibromyalgia syndrome. *Dtsch Zschr Akup*. 1989; 32: 7.
165. Sprott H. Efficiency of acupuncture in patients with fibromyalgia. *Clin Bull Myofascial Ther*. 1998; 3 (1): 7.
166. Deluze C, Bosia L, Zirbs A, Chantraine A, Vischer TL. Electroacupuncture in fibromyalgia: results of a controlled trial. *BMJ (Clinical research ed)*. 1992; 305 (6864): 1249-52.



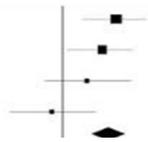
167. Harris RE, Tian X, Williams DA, Tian TX, Cupps TR, Petzke F, et al. Treatment of fibromyalgia with formula acupuncture: investigation of needle placement, needle stimulation, and treatment frequency. *Journal of alternative and complementary medicine* (New York, NY). 2005; 11 (4): 663-71.
168. Assefi NP, Sherman KJ, Jacobsen C, Goldberg J, Smith WR, Buchwald D. A randomized clinical trial of acupuncture compared with sham acupuncture in fibromyalgia. *Annals of internal medicine*. 2005; 143 (1): 10-9.
169. Martin DP, Sletten CD, Williams BA, Berger IH. Improvement in fibromyalgia symptoms with acupuncture: results of a randomized controlled trial. *Mayo Clinic proceedings*. 2006; 81 (6): 749-57.
170. Wolfe F. Pain extent and diagnosis: development and validation of the regional pain scale in 12,799 patients with rheumatic disease. *The Journal of rheumatology*. 2003; 30 (2): 369-78.
171. Berman JS, Symonds C, Birch R. Efficacy of two cannabis based medicinal extracts for relief of central neuropathic pain from brachial plexus avulsion: results of a randomised controlled trial. *Pain*. 2004; 112 (3): 299-306.
172. Blake DR, Robson P, Ho M, Jubb RW, McCabe CS. Preliminary assessment of the efficacy, tolerability and safety of a cannabis-based medicine (Sativex) in the treatment of pain caused by rheumatoid arthritis. *Rheumatology* (Oxford, England). 2006; 45 (1): 50-2.



173. Jochimsen PR, Lawton RL, VerSteeg K, Noyes R, Jr. Effect of benzopyranoperidine, a delta-9-THC congener, on pain. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1978; 24 (2): 223-7.
174. Killestein J, Hoogervorst EL, Reif M, Kalkers NF, Van Loenen AC, Staats PG, et al. Safety, tolerability, and efficacy of orally administered cannabinoids in MS. *Neurology*. 2002; 58 (9): 1404-7.
175. Notcutt W, Price M, Miller R, Newport S, Phillips C, Simmons S, et al. Initial experiences with medicinal extracts of cannabis for chronic pain: results from 34 'N of 1' studies. *Anaesthesia*. 2004; 59 (5): 440-52.
176. Noyes R, Jr., Brunk SF, Avery DA, Canter AC. The analgesic properties of delta-9-tetrahydrocannabinol and codeine. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1975; 18 (1): 84-9.
177. Noyes R, Jr., Brunk SF, Baram DA, Canter A. Analgesic effect of delta-9-tetrahydrocannabinol. *Journal of clinical pharmacology*. 1975; 15 (2-3): 139-43.
178. Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology*. 2005; 65 (6): 812-9.
179. Staquet M, Gantt C, Machin D. Effect of a nitrogen analog of tetrahydrocannabinol on cancer pain. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1978; 23 (4): 397-401.



180. Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ (Clinical research ed)*. 2004; 329 (7460): 253.
181. Wade DT, Robson P, House H, Makela P, Aram J. A preliminary controlled study to determine whether whole-plant cannabis extracts can improve intractable neurogenic symptoms. *Clinical rehabilitation*. 2003; 17 (1): 21-9.
182. Wade DT, Makela P, Robson P, House H, Bateman C. Do cannabis-based medicinal extracts have general or specific effects on symptoms in multiple sclerosis? A double-blind, randomized, placebo-controlled study on 160 patients. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2004; 10 (4): 434-41.
183. Nurmikko TJ, Serpell MG, Hoggart B, Toomey PJ, Morlion BJ, Haines D. Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain*. 2007; 133 (1-3): 210-20.
184. Wissel J, Haydn T, Muller J, Brenneis C, Berger T, Poewe W, et al. Low dose treatment with the synthetic cannabinoid Nabilone significantly reduces spasticity-related pain : a double-blind placebo-controlled cross-over trial. *Journal of neurology*. 2006; 253 (10): 1337-41.
185. Johnson JR, Potts R. Cannabis-based medicines in the treatment of cancer pain: A randomised, doubleblind, parallel group, placebo controlled, comparative study of the efficacy, safety and tolerability of Sativex and Tetranabinex in patients with cancerrelated pain. *British Pain Society*; March 8–11, 2005; Edinburgh, Scotland.



186. Pingsger M, Schimetta W, Volc D, Hiermann E, Riederer F, Polz W. [Benefits of an add-on treatment with the synthetic cannabinomimetic nabilone on patients with chronic pain--a randomized controlled trial]. Wiener klinische Wochenschrift. 2006; 118 (11-12): 327-35. Nutzen einer Add-On-Therapie mit dem synthetischen Cannabinomimetikum Nabilone bei Patienten mit chronischen Schmerzzuständen--eine randomisierte kontrollierte Studie. ger.

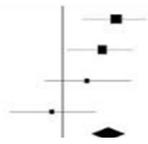
187. Skrabek RQ, Galimova L, Ethans K, Perry D. Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia. The journal of pain : official journal of the American Pain Society. 2008; 9 (2): 164-73.

188. Karst M, Salim K, Burstein S, Conrad I, Hoy L, Schneider U. Analgesic effect of the synthetic cannabinoid CT-3 on chronic neuropathic pain: a randomized controlled trial. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2003; 290 (13): 1757-62.

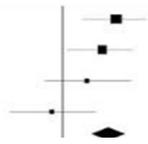
189. Abrams DI, Jay CA, Shade SB, Vizoso H, Reda H, Press S, et al. Cannabis in painful HIV-associated sensory neuropathy: a randomized placebo-controlled trial. Neurology. 2007; 68 (7): 515-21.

190. Andre-Obadia N, Magnin M, Garcia-Larrea L. On the importance of placebo timing in rTMS studies for pain relief. Pain. 2011; 152 (6): 1233-7.

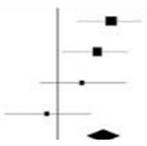
191. Andre-Obadia N, Mertens P, Gueguen A, Peyron R, Garcia-Larrea L. Pain relief by rTMS: differential effect of current flow but no specific action on pain subtypes. Neurology. 2008; 71 (11): 833-40.



192. Andre-Obadia N, Mertens P, Lelekov-Boissard T, Afif A, Magnin M, Garcia-Larrea L. Is Life better after motor cortex stimulation for pain control? Results at long-term and their prediction by preoperative rTMS. *Pain physician*. 2014; 17(1): 53-62.
193. Andre-Obadia N, Peyron R, Mertens P, Mauguiere F, Laurent B, Garcia-Larrea L. Transcranial magnetic stimulation for pain control. Double-blind study of different frequencies against placebo, and correlation with motor cortex stimulation efficacy. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2006; 117 (7): 1536-44.
194. Avery DH, Zarkowski P, Krashin D, Rho WK, Wajdik C, Joesch JM, et al. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of chronic widespread pain: a randomized controlled study. *The journal of ECT*. 2015; 31 (1): 57-66.
195. Borckardt JJ, Reeves ST, Kotlowski P, Abernathy JH, Field LC, Dong L, et al. Fast left prefrontal rTMS reduces post-gastric bypass surgery pain: findings from a large-scale, double-blind, sham-controlled clinical trial. *Brain stimulation*. 2014; 7(1): 42-8.
196. Borckardt JJ, Reeves ST, Weinstein M, Smith AR, Shelley N, Kozel FA, et al. Significant analgesic effects of one session of postoperative left prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation: a replication study. *Brain stimulation*. 2008; 1 (2): 122-7.
197. Borckardt JJ, Smith AR, Reeves ST, Madan A, Shelley N, Branham R, et al. A pilot study investigating the effects of fast left prefrontal rTMS on chronic neuropathic pain. *Pain medicine (Malden, Mass)*. 2009; 10 (5): 840-9.



198. Borckardt JJ, Weinstein M, Reeves ST, Kozel FA, Nahas Z, Smith AR, et al. Postoperative left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation reduces patient-controlled analgesia use. *Anesthesiology*. 2006; 105 (3): 557-62.
199. Boyer L, Dousset A, Roussel P, Dossetto N, Camilleri S, Piano V, et al. rTMS in fibromyalgia: a randomized trial evaluating QoL and its brain metabolic substrate. *Neurology*. 2014; 82 (14): 1231-8.
200. Brighina F, Piazza A, Vitello G, Aloisio A, Palermo A, Daniele O, et al. rTMS of the prefrontal cortex in the treatment of chronic migraine: a pilot study. *Journal of the neurological sciences*. 2004; 227 (1): 67-71.
201. Carretero B, Martin MJ, Juan A, Pradana ML, Martin B, Carral M, et al. Low-frequency transcranial magnetic stimulation in patients with fibromyalgia and major depression. *Pain medicine (Malden, Mass)*. 2009; 10 (4): 748-53.
202. Conforto AB, Amaro E, Jr., Goncalves AL, Mercante JP, Guendler VZ, Ferreira JR, et al. Randomized, proof-of-principle clinical trial of active transcranial magnetic stimulation in chronic migraine. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2014; 34 (6): 464-72.
203. Dalla libera D, Colombo B, Coppi E, Straffi L, Chieffo R, Spagnolo F, et al. Effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) applied with H-coil for chronic migraine prophylaxis. *Clinical Neurophysiology* 2011;122, Supplement 1:S145–S6
204. Dall'Agnol L, Medeiros LF, Torres IL, Deitos A, Brietzke A, Laste G, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the corticospinal inhibition and the



brain-derived neurotrophic factor in chronic myofascial pain syndrome: an explanatory double-blinded, randomized, sham-controlled trial. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2014; 15 (8): 845-55.

205. Defrin R, Grunhaus L, Zamir D, Zeilig G. The effect of a series of repetitive transcranial magnetic stimulations of the motor cortex on central pain after spinal cord injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2007; 88 (12): 1574-80.

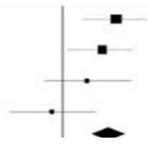
206. Fregni F, DaSilva D, Potvin K, Ramos-Estebanez C, Cohen D, Pascual-Leone A, et al. Treatment of chronic visceral pain with brain stimulation. *Annals of neurology*. 2005; 58 (6): 971-2.

207. Fregni F, Potvin K, Dasilva D, Wang X, Lenkinski RE, Freedman SD, et al. Clinical effects and brain metabolic correlates in non-invasive cortical neuromodulation for visceral pain. *European journal of pain (London, England)*. 2011; 15 (1): 53-60.

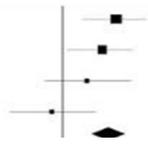
208. Fricova J, Klirova M, Masopust V, Novak T, Verebova K, Rokyta R. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of chronic orofacial pain. *Physiological research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca*. 2013; 62 Suppl 1:S125-34.

209. Hirayama A, Saitoh Y, Kishima H, Shimokawa T, Oshino S, Hirata M, et al. Reduction of intractable deafferentation pain by navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *Pain*. 2006; 122 (1-2): 22-7.

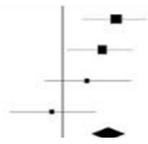
210. Hosomi K, Shimokawa T, Ikoma K, Nakamura Y, Sugiyama K, Ugawa Y, et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation of primary motor cortex for neuropathic pain: a randomized, multicenter, double-blind, crossover, sham-controlled trial. *Pain*. 2013; 154 (7): 1065-72.



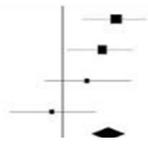
211. Irlbacher K, Kuhnert J, Roricht S, Meyer BU, Brandt SA. [Central and peripheral deafferent pain: therapy with repetitive transcranial magnetic stimulation]. *Der Nervenarzt*. 2006; 77 (10): 1196, 8-203. Zentrale und periphere Deafferenzierungsschmerzen: Therapie mit der repetitiven transkranialen Magnetstimulation?
212. Jette F, Cote I, Meziane HB, Mercier C. Effect of single-session repetitive transcranial magnetic stimulation applied over the hand versus leg motor area on pain after spinal cord injury. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2013; 27 (7): 636-43.
213. Kang BS, Shin HI, Bang MS. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the hand motor cortical area on central pain after spinal cord injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2009; 90 (10): 1766-71.
214. Khedr EM, Kotb HI, Mostafa MG, Mohamad MF, Amr SA, Ahmed MA, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in neuropathic pain secondary to malignancy: A randomized clinical trial. *European journal of pain (London, England)*. 2014.
215. Klirova M, Fricova J, Sos T, Novak T, Tislerova B, Haeckel M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of neurophatic pain. *Basics and Clinical Neuroscience Neuroanatomy and Neurophysiology*. 2010:S227-S8.
216. Lee SJ, Kim DY, Chun MH, Kim YG. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on fibromyalgia: a randomized sham-controlled trial with 1-mo follow-up. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatriests*. 2012; 91 (12): 1077-85.



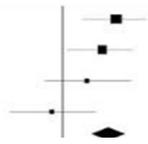
217. Lefaucheur JP, Drouot X, Keravel Y, Nguyen JP. Pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of precentral cortex. *Neuroreport*. 2001; 12 (13): 2963-5.
218. Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, Keravel Y, Nguyen JP. Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. *Neurology*. 2006; 67 (9): 1568-74.
219. Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, Keravel Y, Nguyen JP. Motor cortex rTMS in chronic neuropathic pain: pain relief is associated with thermal sensory perception improvement. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2008; 79 (9): 1044-9.
220. Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, Zerah F, Bendib B, Cesaro P, et al. Neurogenic pain relief by repetitive transcranial magnetic cortical stimulation depends on the origin and the site of pain. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2004; 75 (4): 612-6.
221. Lefaucheur JP, Drouot X, Nguyen JP. Interventional neurophysiology for pain control: duration of pain relief following repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology*. 2001; 31 (4): 247-52.
222. Melchior C, Gourcerol G, Chastan N, Verin E, Menard JF, Ducrotte P, et al. Effect of transcranial magnetic stimulation on rectal sensitivity in irritable bowel syndrome: a randomized, placebo-controlled pilot study. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland*. 2014; 16 (3): O104-11.



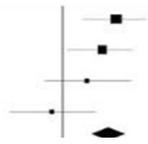
223. Mhalla A, Baudic S, Ciampi de Andrade D, Gautron M, Perrot S, Teixeira MJ, et al. Long-term maintenance of the analgesic effects of transcranial magnetic stimulation in fibromyalgia. *Pain*. 2011; 152 (7): 1478-85.
224. Misra UK, Kalita J, Bhoi SK. High-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in migraine prophylaxis: a randomized, placebo-controlled study. *Journal of neurology*. 2013; 260 (11): 2793-801.
225. Passard A, Attal N, Benadhira R, Brasseur L, Saba G, Sichere P, et al. Effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex on chronic widespread pain in fibromyalgia. *Brain : a journal of neurology*. 2007; 130 (Pt 10): 2661-70.
226. Picarelli H, Teixeira MJ, de Andrade DC, Myczkowski ML, Luisotto TB, Yeng LT, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation is efficacious as an add-on to pharmacological therapy in complex regional pain syndrome (CRPS) type I. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2010; 11 (11): 1203-10.
227. Pleger B, Janssen F, Schwenkreis P, Volker B, Maier C, Tegenthoff M. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex attenuates pain perception in complex regional pain syndrome type I. *Neuroscience letters*. 2004; 356 (2): 87-90.
228. Rollnik JD, Wustefeld S, Dauper J, Karst M, Fink M, Kossev A, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of chronic pain - a pilot study. *European neurology*. 2002; 48 (1): 6-10.
229. Saitoh Y, Hosomi K, Kishima H, Goto T, Yoshimine T. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for neuropathic pain. 2010. p. S22.



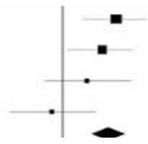
230. Short EB, Borckardt JJ, Anderson BS, Frohman H, Beam W, Reeves ST, et al. Ten sessions of adjunctive left prefrontal rTMS significantly reduces fibromyalgia pain: a randomized, controlled pilot study. *Pain*. 2011; 152 (11): 2477-84.
231. Teepker M, Hotzel J, Timmesfeld N, Reis J, Mylius V, Haag A, et al. Low-frequency rTMS of the vertex in the prophylactic treatment of migraine. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2010; 30 (2): 137-44.
232. Yilmaz B, Kesikburun S, Yasar E, Tan AK. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on refractory neuropathic pain in spinal cord injury. *The journal of spinal cord medicine*. 2014; 37 (4): 397-400.
233. Khedr EM, Kotb H, Kamel NF, Ahmed MA, Sadek R, Rothwell JC. Longlasting antalgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2005; 76 (6): 833-8.
234. Ahmed MA, Mohamed SA, Sayed D. Long-term antalgic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex and serum beta-endorphin in patients with phantom pain. *Neurological research*. 2011; 33 (9): 953-8.
235. Wang SM, Kain ZN, White PF. Acupuncture analgesia: II. Clinical considerations. *Anesthesia and analgesia*. 2008; 106 (2): 611-21, table of contents.
236. Manheimer E, Cheng K, Linde K, Lao L, Yoo J, Wieland S, et al. Acupuncture for peripheral joint osteoarthritis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2010 (1): CD001977.



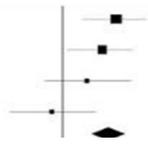
237. Paley CA, Johnson MI, Tashani OA, Bagnall AM. Acupuncture for cancer pain in adults. The Cochrane database of systematic reviews. 2011 (1): CD007753.
238. Green S, Buchbinder R, Hetrick S. Acupuncture for shoulder pain. The Cochrane database of systematic reviews. 2005 (2): CD005319.
239. Berman BM, Ezzo J, Hadhazy V, Swyers JP. Is acupuncture effective in the treatment of fibromyalgia? The Journal of family practice. 1999; 48 (3): 213-8.
240. Mayhew E, Ernst E. Acupuncture for fibromyalgia--a systematic review of randomized clinical trials. Rheumatology (Oxford, England). 2007; 46 (5): 801-4.
241. Langhorst J, Klose P, Musial F, Irnich D, Hauser W. Efficacy of acupuncture in fibromyalgia syndrome--a systematic review with a meta-analysis of controlled clinical trials. Rheumatology (Oxford, England). 2010; 49 (4): 778-88.
242. Cao H, Li X, Han M, Liu J. Acupoint stimulation for fibromyalgia: a systematic review of randomized controlled trials. Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM. 2013; 2013: 362831.
243. Burns TL, Ineck JR. Cannabinoid analgesia as a potential new therapeutic option in the treatment of chronic pain. The Annals of pharmacotherapy. 2006; 40 (2): 251-60.
244. Jadad AR. Randomised Controlled Trials. London. 1998.
245. Grotenhermen F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. Clinical pharmacokinetics. 2003; 42 (4): 327-60.



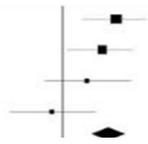
246. Wade DT, Makela PM, House H, Bateman C, Robson P. Long-term use of a cannabis-based medicine in the treatment of spasticity and other symptoms in multiple sclerosis. *Multiple sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*. 2006; 12 (5): 639-45.
247. Tomida I, Azuara-Blanco A, House H, Flint M, Pertwee RG, Robson PJ. Effect of sublingual application of cannabinoids on intraocular pressure: a pilot study. *Journal of glaucoma*. 2006; 15 (5): 349-53.
248. Hirst RA, Lambert DG, Notcutt WG. Pharmacology and potential therapeutic uses of cannabis. *British journal of anaesthesia*. 1998; 81(1): 77-84.
249. Iskedjian M, Bereza B, Gordon A, Piwko C, Einarson TR. Meta-analysis of cannabis based treatments for neuropathic and multiple sclerosis-related pain. *Current medical research and opinion*. 2007; 23 (1): 17-24.
250. Freeman D, Dunn G, Murray RM, Evans N, Lister R, Antley A, et al. How Cannabis Causes Paranoia: Using the Intravenous Administration of 9-Tetrahydrocannabinol (THC) to Identify Key Cognitive Mechanisms Leading to Paranoia. *Schizophrenia bulletin*. 2014.
251. van Os J, Bak M, Hanssen M, Bijl RV, de Graaf R, Verdoux H. Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study. *American journal of epidemiology*. 2002; 156 (4): 319-27.
252. Grech A, Van Os J, Jones PB, Lewis SW, Murray RM. Cannabis use and outcome of recent onset psychosis. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*. 2005; 20 (4): 349-53.



253. Yucel M, Solowij N, Respondek C, Whittle S, Fornito A, Pantelis C, et al. Regional brain abnormalities associated with long-term heavy cannabis use. *Archives of general psychiatry*. 2008; 65 (6): 694-701.
254. Lorenzetti V, Solowij N, Fornito A, Lubman DI, Yucel M. The association between regular cannabis exposure and alterations of human brain morphology: an updated review of the literature. *Current pharmaceutical design*. 2014; 20 (13): 2138-67.
255. Hall W, Solowij N. Adverse effects of cannabis. *Lancet*. 1998; 352 (9140): 1611-6.
256. Organization WH. *Cancer Pain Relief*. 2ª ed. Geneva. 1996.
257. Langford RM, Mares J, Novotna A, Vachova M, Novakova I, Notcutt W, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of THC/CBD oromucosal spray in combination with the existing treatment regimen, in the relief of central neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *Journal of neurology*. 2013; 260 (4): 984-97.
258. Rintala DH, Fiess RN, Tan G, Holmes SA, Bruel BM. Effect of dronabinol on central neuropathic pain after spinal cord injury: a pilot study. *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists*. 2010; 89 (10): 840-8.
259. Selvarajah D, Gandhi R, Emery CJ, Tesfaye S. Randomized placebo-controlled double-blind clinical trial of cannabis-based medicinal product (Sativex) in painful diabetic neuropathy: depression is a major confounding factor. *Diabetes care*. 2010; 33(1): 128-30.



260. Toth C, Mawani S, Brady S, Chan C, Liu C, Mehina E, et al. An enriched-enrolment, randomized withdrawal, flexible-dose, double-blind, placebo-controlled, parallel assignment efficacy study of nabilone as adjuvant in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain*. 2012; 53 (10): 2073-82.
261. Portenoy RK, Ganae-Motan ED, Allende S, Yanagihara R, Shaiova L, Weinstein S, et al. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2012; 13 (5): 438-49.
262. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R, Fallon MT. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC:CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *Journal of pain and symptom management*. 2010; 39 (2): 167-79.
263. Lynch ME, Campbell F. Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials. *British journal of clinical pharmacology*. 2011; 72 (5): 735-44.
264. Podda G, Constantinescu CS. Nabiximols in the treatment of spasticity, pain and urinary symptoms due to multiple sclerosis. *Expert opinion on biological therapy*. 2012; 12 (11): 1517-31.
265. Farrell M, Buchbinder R, Hall W. Should doctors prescribe cannabinoids? *BMJ (Clinical research ed)*. 2014; 348: g2737.



266. Broadbent HJ, van den Eynde F, Guillaume S, Hanif EL, Stahl D, David AS, et al. Blinding success of rTMS applied to the dorsolateral prefrontal cortex in randomised sham-controlled trials: a systematic review. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. 2011; 12(4): 240-8.
267. Loo CK, Taylor JL, Gandevia SC, McDarmont BN, Mitchell PB, Sachdev PS. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in controlled treatment studies: are some "sham" forms active? *Biological psychiatry*. 2000; 47 (4): 325-31.
268. Lefaucheur JP. Use of repetitive transcranial magnetic stimulation in pain relief. *Expert review of neurotherapeutics*. 2008; 8 (5): 799-808.
269. Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, Hansson P, Jensen TS, Lefaucheur JP, et al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2007; 14 (9): 952-70.
270. Marlow NM, Bonilha HS, Short EB. Efficacy of transcranial direct current stimulation and repetitive transcranial magnetic stimulation for treating fibromyalgia syndrome: a systematic review. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*. 2013; 13 (2): 131-45.