

**ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA
TRANSCRANEAL EN MIGRAÑA**

CESAR AUGUSTO CARVAJAL RENDÓN
Residente Neurología

NEUROLOGÍA

DEPARTAMENTO MEDICINA INTERNA

FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD DE ANTIOQUIA

MEDELLÍN

2023

INTRODUCCIÓN

La migraña es una disfunción neurológica tanto central como autonómica, caracterizada por un estado hiperexcitable y no adaptable en un cerebro con predisposición genética(1). Se manifiesta con ataques episódicos de cefalea moderada a severa asociados a una amplia variedad de síntomas neurológicos y sistémicos reversibles, con una fisiopatología compleja, que implica la participación de múltiples redes neuronales y regiones cerebrales(1). Entre los ataques se mantiene un estado de hiperexcitabilidad cerebral, que tiene un vínculo hereditario de base(2). Los síntomas neurológicos más asociados son fotofobia (94%), fonofobia (91%), osmofobia, hiperosmia, alodinia cutánea (70%), y algunos otros como vértigo, mareo (72%), tinnitus, y deterioro cognitivo(3)(4). Entre los síntomas gastrointestinales encontramos náuseas, emesis y diarrea(16%)(3)(5). En un 25%, el dolor es precedido de síntomas neurológicos transitorios, por disfunción temporal de la corteza cerebral o del tallo, que conocemos como aura(1)(6).

Además, la migraña es una condición frecuente, con una prevalencia anual global estimada en población general del 11.7% al 15% según la serie analizada(7). La migraña ha sido catalogada como el segundo trastorno neurológico más prevalente en todo el mundo y con mayor discapacidad que todos los demás trastornos neurológicos combinados(8). Estimados del año 2016 para Colombia del Global Burden Disease, muestran una prevalencia entre 13.000 y 14.000 personas por 100.000 para ambos sexos, y ocasiona una carga de 336.947 (217.516 to 466.079) años vividos con discapacidad(8).

El manejo en migraña comprende tanto la fase aguda, como la prevención de crisis, mediante medicamentos así como terapias no farmacológicas(9). A pesar de la disponibilidad de opciones terapéuticas y guías basadas en evidencia, el manejo sigue siendo insuficiente (9)(10). En migraña crónica, no todos los pacientes consultan al médico por su condición, y de ellos algunos reciben un diagnóstico incorrecto(5). Pero inclusive entre quienes reciben un diagnóstico preciso, a más de la mitad no se les prescribe un tratamiento agudo o preventivo estando indicado(5).

La prescripción de preventivos en migraña, teniendo indicación clínica, es solo del 2 al 14% en población europea(10)(11). Se reportan fallas de hasta el 80% a más de un fármaco preventivo(11). Muchos fármacos pueden estar contraindicados o ser mal tolerados como en el caso de los triptanes, donde hasta el 40% de los pacientes no responden o no toleran los efectos secundarios de los mismos(12). El sobreuso de analgésicos es también un problema en aumento(13). Cerca del 50% de pacientes vistos en centros de cefalea y el 50% de pacientes con migraña crónica de la población general, tienen patrón de sobreuso de medicación aguda(5).

La práctica clínica puede ser desafiante por situaciones reportadas con frecuencia en migraña como falla a preventivos o efectos secundarios que restringen el uso de varios fármacos, dolor residual a pesar de medicación, discapacidad, falta de adherencia. La

estimulación magnética transcraneal (EMT), puede ser una alternativa bien tolerada en pacientes con migraña y condiciones especiales que contraindican el uso de fármacos, como los pacientes con enfermedad vascular, gastrointestinal, psiquiátrica, entre otras, en quienes se deben considerar otros abordajes no farmacológicos(14).

Se ha descrito que las personas con migraña crónica (MC) tienen mayor discapacidad relacionada con el dolor, peor calidad de vida relacionada con la salud, mayores tasas de comorbilidad tanto médica (vascular, cardíaca, neurológica y síndromes dolorosos) como psiquiátrica (depresión, ansiedad), aumentado así el uso de recursos sanitarios y los costos en el manejo. Payne y colaboradores consideran que los pacientes con migraña crónica han sido excluidos de los ensayos clínicos a pesar de su frecuente refractariedad al manejo (15)(16).

La EMT es una modalidad no invasiva e indolora de neuromodulación que ya ha sido empleada para tratamiento agudo y preventivo en migraña(17). La técnica se basa en estudios de Galvani y Volta en 1780, y el posterior descubrimiento de la inducción electromagnética por Michael Faraday en 1831 (18)(19). La EMT emplea pulsos de corriente eléctrica por medio de una bobina, lo cual genera un campo magnético perpendicular que se aplica de manera transcraneal, es decir aledaña al cuero cabelludo, y este a su vez induce una corriente eléctrica secundaria en el tejido cerebral estimulado pudiendo despolarizar las neuronas subyacentes si el estímulo es lo suficientemente fuerte(18)(20). Dicha corriente puede modular la despolarización neuronal y por ende servir en el manejo de la migraña con y sin aura actuando en la hiperexcitabilidad(14)(21). Siendo enfáticos, el término "estimulación magnética" es incorrecto, ya que la estimulación a nivel neuronal es en realidad eléctrica(14). El tiempo que duran los efectos de la EMT todavía es incierto, pero es posible que la estimulación repetida aumente la duración del efecto(14).

Los estudios de EMT en manejo preventivo de migraña varían con respecto a estandarización de estimulación que reportan, localización, a pesar de que la reportada con mayor frecuencia es en Corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL) izquierda; también varía el número de sesiones, y las herramientas de medición de los desenlaces. Lo anterior sumado a no encontrar reporte de estudios locales dificultan la toma de decisiones terapéuticas por las particularidades de nuestra población que suele tener comorbilidades tanto médicas como psiquiátricas que influyen en el manejo. Por esto es importantes describir en nuestro medio, en adultos con migraña crónica y episódica, la mejoría en la intensidad y frecuencia de crisis del 50% luego de adicionar la estimulación magnética transcraneal repetitiva preventiva en corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL) izquierda 10 sesiones.

METODOLOGÍA

Se planteó un estudio descriptivo, para resolver la pregunta ¿Cuál es la proporción de pacientes adultos con migraña crónica y episódica que tienen mejoría en la intensidad y frecuencia de crisis del 50% con la estimulación magnética transcraneal repetitiva empleada

como manejo preventivo en Corteza Prefrontal Dorsolateral (CPFDL) izquierda mediante 10 sesiones de estimulación en centro de referencia de neuroestimulación en Medellín entre 2020 y 2023. Se presentó el protocolo para observar la frecuencia e intensidad de la cefalea antes y después de la intervención con estimulación magnética transcraneal, para lo cual se revisaron los diarios de migraña diligenciados por los pacientes y las respuestas en la entrevista personal. Además, se diligenciaron la escala MIDAS. El proyecto recibió aval ético por el comité de la Facultad de Medicina de la UdeA, respetó los principios de la ética, quien definió que el paciente requería estimulación era el médico tratante bajo sus principios deontológicos, el investigador solo reportó los efectos de dicha intervención, no hubo ninguna intervención en el proceso de asignar el tratamiento. Fue un estudio de riesgo mínimo según la resolución 8430 de 1993(22).

Los criterios de inclusión fueron ser mayor de 18 años con diagnóstico según criterios ICDH-3, quienes estaban en seguimiento por neurólogo especialista en migraña que les había prescrito la estimulación magnética como un elemento complementario al manejo, por no encontrar mejoría del dolor, es decir, sin lograr una disminución al menos del 50% del dolor en cuanto a intensidad y frecuencia, que consintieron participar en el estudio luego de haber recibido información de la finalidad y riesgos probables(5). Se excluyeron pacientes desde la consulta del neurólogo tratante, quienes no pudiesen ser expuestos a campos magnéticos por tener en su cuerpo alguno de los siguientes: espirales de terapia de aneurismas cerebrales, implante de nervio vago o estimulador cerebral profundo, dispositivos eléctricos implantados como marcapasos o bombas de medicación, electrodos para monitorear la actividad cerebral, implantes cocleares para la audición, además de cualquier otro dispositivo magnético o metálico incluyendo fragmentos metálicos residuales traumáticos.

Se calculó un tamaño de muestra para una diferencia de proporción en intensidad y frecuencia de al menos el 50%, un poder estadístico del 80% y un nivel de confianza de 95%, con el programa Epidat 3.1[®] calculando la diferencia de proporción del 50% para el mismo sujeto antes y después del tratamiento, se calcularon 23 sujetos, considerando unas pérdidas de 10% se debieron haber incluido 26 personas(23)(24)(15). El estudio coincidió con el período de confinamiento y el uso en Colombia de los anticuerpos monoclonales, lo cual redujo ostensiblemente los sujetos considerados para la EMT; por lo que solo fueron observadas 6 personas. Estas personas fueron entrevistadas por el investigador principal luego de consentir su participación, quien aplicó las escalas y recolectó la información antes de la EMT y al mes de completar las sesiones de EMT. Se reportaron las frecuencias absolutas, de las variables cualitativas, los puntajes de las escalas y el rango de datos de la edad y frecuencia de crisis, por ser solo 6 sujetos. Tampoco se consideró prudente realizar medidas de resumen, ni era prudente comparar diferencia de proporciones con pruebas como chi cuadrado, ni prueba exacta de Fisher, ni la frecuencia del dolor con prueba T para muestra pareada ni prueba de Wilcoxon, ni comparar los puntajes con prueba binomial, como se había presentado en el proyecto inicial.

Por la imposibilidad de completar el tamaño de muestra, se consideró reportar los casos de los sujetos observados y realizar una revisión sistemática de la literatura que permitiera responder la pregunta de investigación. Para lo cual se realizó una búsqueda bibliográfica de estudios publicados hasta 26 de julio de 2023, indexados en las bases de datos electrónicas, incluidas PubMed, Embase, Lilacs, Scopus y SciELO desarrollados en el tema y que respondan la pregunta planteada. Los términos de búsqueda fueron: Mesh: "Transcranial Magnetic Stimulation", "migraine disorders", "Dorsolateral Prefrontal Cortex", "preventive medicine", "prevention and control [Subheading]" y términos libres "preventive", "rTMS", "chronic migraine" y "episodic migraine", "prophylaxis" (ver anexo 1 estrategias de búsqueda).

Para la revisión los criterios de elegibilidad fueron:

Inclusión: estudios primarios observacionales o de intervención o reportes de caso, en adultos, sobre migraña crónica o episódica, que reportaran como desenlace cambios en la intensidad y frecuencia de crisis del 50%, cuya intervención fuera con fines preventivos mediante estimulación magnética transcraneal repetitiva en Corteza Prefrontal Dorsolateral (CPFDL) izquierda en 10 sesiones de estimulación, con bobina en 8.

Criterio de exclusión: Artículos que no se logre acceso a texto completo, publicados en idioma diferente al inglés, francés, portugués, italiano, alemán o español.

Esta revisión se llevó a cabo siguiendo los lineamientos de informes estipuladas para revisiones sistemáticas y metanálisis (PRISMA, por sus siglas en inglés). Previa inscripción en PROSPERO código CRD42023441343

Se realizó la búsqueda en las diferentes bases de datos y se seleccionaron los títulos no repetidos, los resúmenes, y posteriormente los artículos que cumplían los criterios de elegibilidad por dos revisores independientes CC y SI. Si había discrepancias, se trataba de llegar a un acuerdo. Si no se lograba el acuerdo se solicitó la intervención de un tercer revisor YC quien definía la inclusión.

Hubo 3 títulos en desacuerdo, lo que requirió la intervención del tercer evaluador YC quien decidió se debían incluir. El flujograma de la revisión se presenta en la forma propuesta por la guía PRISMA (gráfica 1), en la que se especifica la revisión de los resúmenes y textos, así como las exclusiones por desenlaces diferentes, intervenciones con menor número de sesiones, entre otros. Hubo una discrepancia en la revisión de resúmenes que fue resuelta por el tercer evaluador quien indicó incluirlo. En la revisión de los textos completos hubo desacuerdo en 4 de ellos, 3 fueron resueltos por consenso entre los dos evaluadores y uno pasó a tercer evaluador quien definió excluirlo por estimulación en sitio diferente a DPFDL izquierda, M1 en este protocolo.

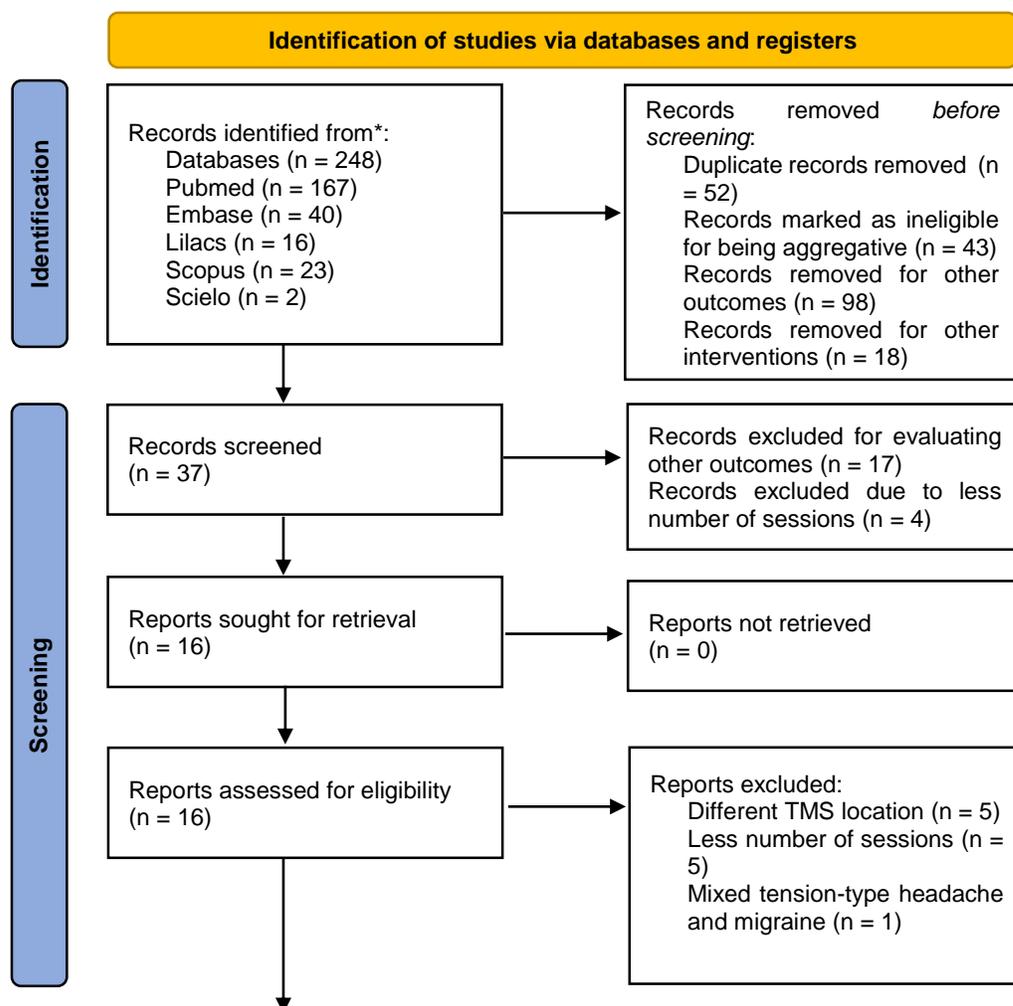
Se extrajo de cada artículo seleccionado la siguiente información: autor, año, país, idioma, número de sujetos, tipo de estudio, migraña crónica o episódica, reducción en intensidad

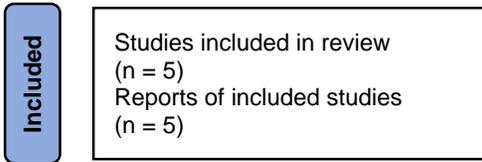
de cefalea del 50%, reducción en frecuencia de cefalea del 50%, tiempo en que se midió el desenlace, detalles técnicos empleados, efectos adversos, otros desenlaces y observaciones.

La evaluación de calidad de los estudios se realizó según el sistema GRADE identificando las siguientes características que reducen la calidad: riesgo de sesgos o limitaciones en el diseño y ejecución del estudio; inconsistencia de los resultados o amplia variabilidad o heterogeneidad no explicada; incertidumbre acerca de que la evidencia sea directa; imprecisión de los intervalos de confianza; y sesgo de publicación. Elementos que mejoran la calidad: asociaciones fuertes o muy fuertes, existencia de gradiente dosis respuesta y reducción del efecto observado por factores de confusión o sesgo(25).

La heterogeneidad observada en los desenlaces y las intervenciones de los estudios incluidos impidió el cálculo del estimador global del efecto, por lo cual se hace una estimación cualitativa de la información recopilada de los estudios y se presentó la revisión sistemática.

Gráfica 1





From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

Resultados

Después de revisar las bases de datos propuestas, se encontraron 248 títulos, seleccionando como se presenta en el flujograma de la gráfica 1. Fueron revisados y seleccionados los 5 estudios que se presentan en la tabla 1, en la cual se presenta la información necesaria para resolver la pregunta de investigación.

Si bien se definió como criterio de elegibilidad, que la intervención consistiera en 10 sesiones de EMT, se aceptó incluir estudios que cumpliesen al menos las 10 sesiones propuestas como intervención.

A pesar de ser estrictos en los criterios de inclusión de los estudios, la intervención no fue igual por tanto no se considera prudente calcular un estimador global del efecto.

En la lectura de los textos completos de los estudios se observó marcada diferencia en la forma de realizar la estimulación magnética, no solamente en el número de sesiones sino en la forma de administración los pulsos (entre 600 pulsos(26) y 1600 pulsos(27)), el tiempo entre los pulsos (desde 8 segundos(26) hasta 30 segundos(28)), el umbral motor empleado (desde 80% del umbral motor(26) al 110% del umbral motor(27)), el músculo en el que se definía dicho umbral motor (primer interóseo dorsal(29), abductor pollicis brevis(26), abductor digiti minimi(30)), el número de trenes (entre 10 trenes(29) a 20 trenes(26)).

Tabla 1. Estudios de EMT en CPFDL izquierda mayor a 10 sesiones

Autor (Nombre, apellido)	Año	País	Idioma	Sujetos	Migraña crónica o episódica	Tipo estudio	Reducción intensidad >50% cefalea	Reducción frecuencia >50% cefalea	Tiempo en que se midió efecto	Estimulación técnica: Sesiones Frecuencias Dosis(pulso, tren) Intensidad umbral motor % Bobina Sitio estimulación	Otros desenlaces	Efectos adversos	Observaciones
Antonio Granato	2019	Italia	Inglés	26 Incluidos y 14 completaron: 7 grupo	MC y MOH	ECA	No reportado	En 3 sujetos tanto en EMT como en simulación se	3 y 4 meses (T0, T1, T2, T3)	10 sesiones EMTr, 5 sesiones en días consecutivos por dos semanas, cada sesión con 10 trenes de 2s duración, separados de una pausa de 30s a	Medio de días con cefalea (HD), consumo de analgésicos (SDI), Horas con cefalea (HH)	Mínimos, sólo 1 se quejó de un malestar leve en hemisferio izquierdo	No hubo diferencia entre los dos grupos

				activo y simulada				redujo a los 3 meses.		frecuencia 20Hz, intensidad 100% del umbral motor (UM). Bobina en 8 Primer interóseo dorsal 5 cms anterior	y MIDAS disminuyó en los dos grupos sin cambios significativos. Reducción a los 3 meses en SDI 80.5% vs 65% en simulación. HH 43% vs 41.8%. HD 45.5% vs 40%	durante EMT activa y otro experimentó un episodio de migraña con aura durante una sesión de EMT.	
Amiya Krushna Sahu*	2019	India	Inglés	41: EMT activa (n = 20) y simulada (n = 21)	Migraña con o sin aura, con al menos 2 ataques de migraña a por meses en los últimos 3 meses.	ECA	Reducción del 21% a los 3 meses y a los 0.5 meses reducción promedio fue de 59.5% la intensidad.	Respecto a la frecuencia a basal la reducción media fue del 68% a 0.5 meses y a los 3 meses fue del 33%; solo a las 2 semanas se obtuvo este desenlace.	0.5, 1, 1.5 y 3 meses. (2,4,6 y 12 semanas)	10 sesiones de iTBS en DLPFC izquierda. Cada sesión con 20 trenes que comprendían 600 pulsos. Estimulación intermitente de ráfagas theta (iTBS) (ráfagas de 3 estímulos a 50 Hz repetidos a una frecuencia de 5 Hz), de 2 segundos de duración, 8 segundos de separación, al 80% del UM activo, Con bobina en 8. Abductor pollicis brevis	MIDAS basal en grupo activo en 13 puntos y bajó a 8,25±3,44. Control MIDAS basal de 10,38±2,24 y bajó a 10,14±2,12 a los 3 meses.	No significativo. En tratamiento activo hubo molestia leve en el cuero cabelludo durante la estimulación iTBS que se resolvió espontáneamente después.	Preventivos igual. Exclusión de otras enfermedades neurológicas o psiquiátricas importantes, otras condiciones físicas debilitantes, dolorosas clínicamente relevantes, embarazo o implantes cocleares, marcapasos cardíacos y cuerpos metálicos cefálicos. Con clasificación HS2
Filippo Brighina*	2004	Italia	Inglés	11: EMTr (n = 6) o placebo (n = 5)	MC con falla a 3 preventivos previos	ECA	No especificado	Reducción de ataques en 52.3% en promedio al mes con respecto al basal.	2 meses (T0 inicial, T1 1 mes y T2 2 meses)	12 sesiones EMT en CPFDL izquierda, días alternos, cada sesión con 10 trenes de 2 segundos de duración separados por pausas de 30 segundos, a frecuencia 20 Hz y al 90% del UM. EMT simulada con la bobina perpendicular, sobre el mismo sitio. Con bobina en 8 (perpendicular en simulada) Punto primer interóseo dorsal 5 cms anterior (Intensidad mínima para desencadenar un potencial evocado motor de al menos 50uV en 5 o más de 10 estimulaciones consecutivas)	Número de abortivos e índice de cefalea: en ambos hubo disminución con significancia estadística al mes de seguimiento, mucho mayor en el grupo de EMT.	Buena tolerabilidad sin efectos adversos	Sin cambio de los preventivos recibidos. Exclusión de pacientes con escala de Hamilton alta para depresión. Índice de cefalea fue obtenido de intensidad x frecuencia se redujo en ambos grupos especialmente en el de EMT. La reducción de ese índice fue estadísticamente significativa.
Saurabh Kumar*	2018	India	Inglés	14	Migraña sin aura sin respuesta al menos a dos profilácticos en dosis y duración adecuadas (al menos 12 semanas) y un diagnóstico de	Observación retróspectiva sin grupo control.	No hubo reducción > 50%. Se calculó una reducción del 41,3% en gravedad promedio de cefalea. (De la intensidad promedio de 0-3 propuesta en artículo)	No hubo reducción en frecuencia > al 50%, fue en promedio del 32.5%	2 meses	15 sesiones de EMTr, por 5 días a la semana por 3 semanas, en CPFDL izquierda, frecuencia de 20 Hz, intensidad de estimulación al 110 % de UM, duración del tren de 5 segundos, intervalo entre trenes de 20 segundos y 10 trenes por sesión. Cada sesión de 1000 pulsos día en 250 segundos. Bobina en 8 5 cms rostral al abductor pollicis brevis (estímulo mínimo para producir potencial evocado de 50uV en 5 de 10 intentos)	Promedio en frecuencia cefalea basal 2.86±0.66 y a los 2 meses de 1.93±0.82 Gravedad cefalea promedio de puntaje basal de 2.43±0.51 y a los 2 meses de 1.43±0.51; escala de 0 no dolor, 1 leve, 2 moderado y 3 intenso. Cambios significativos MIDAS basal de 21.14±3.01 y mejoría a los dos meses en 14.07±5.75 después de la EMT	Sin efectos adversos graves en ningún paciente	Se excluyeron pacientes con cualquier otra comorbilidad psiquiátrica (basada en una entrevista clínica detallada realizada por un psiquiatra), antecedentes de convulsiones, implante metálico neuroquirúrgico, marcapasos cardíaco o prótesis de bido interno, embarazo o condición médica inestable.

					depresión unipolar comórbida, con más de 14 puntos en la escala de depresión de Hamilton								
Adriana B Conforto	2013	Brasil	Inglés	18 inician y terminan 14 pacientes: 7 en EMT y 7 en simulada	MC	ECA doblado ciego grupos paralelos	Hubo mejoría en la intensidad pero sin diferencia estadística significativa	La reducción de la frecuencia en el número de días promedio fue del 58% ±3.1% en estimulación placebo y del 15.0±18.9% con EMT.	2 meses	23 sesiones EMT, 10 Hz, al 110% del UM, cada sesión 32 trenes, duración 5 segundos, intervalos entre trenes de 30 segundos, total de 1600 pulsos por sesión. Bobina en 8 Primer interóseo dorsal derecho (10 Hz a 2 KHz pulsos de 5 ±2.5 segundos para determinar el umbral motor, 5 cms anterior con inclinación a 45 grados y en simulada la bobina estaba perpendicular al vertex A todos se les hizo resonancia para corregir la intensidad correcta de estimulación, si la intensidad sobrepasaba los límites de seguridad se hacía igual al 110%)	El promedio de disminución en el número de días con cefalea a los 2 meses comparado con el basal fue de 14.7±9.0 días con el estimulador placebo y 3.6±4.5 días en el grupo de EMT. Hubo disminución en puntajes de ansiedad.		

(MC) migraña crónica, (EMT) Estimulación magnética transcraneal (cTBS) Estimulación theta burst continua, (iTBS) Estimulación theta burst intermitente, UM umbral motor

*Los datos de reducción en frecuencia e intensidad del 50% fueron calculados con los datos reportados del estudio

Considerando la definición y criterios del sistema GRADE(31) se valoró la calidad de la evidencia aportada por los estudios. A pesar de ser cuatro ensayos clínicos y un estudio observacional, la calidad de la evidencia del efecto de la EMT, se consideró alto el riesgo de sesgo porque solo uno describió claramente como generó la secuencia de asignación aleatoria, solo dos aclararon que los investigadores desconocían la EMT, a pesar de que en los cuatro estudios los pacientes no sabían que EMT recibían, solo uno reportó análisis por intención a tratar, usaron escalas para medir el dolor diferentes y por el tipo desenlace dolor, la medición es subjetiva.

En el estudio observacional no hubo un control ni descripción de uso de otros analgésicos o intervenciones no farmacológicas que realizara el participante y confundieran el efecto de esos otros tratamientos con el de la EMT. Solo dos estudios presentaron intervalos de confianza y fueron amplios. Hubo un número reducido de participantes, 6 a 7 sujetos en cada grupo de intervención, solo uno de los ensayos clínicos analizó 20 sujetos en cada brazo; por esto se consideraron resultados imprecisos. Además, la EMT podría acompañarse de diferentes mezclas de profilácticos de migraña, lo cual podría llevar a que

la evidencia del efecto de la EMT no fuera directa. Dado que los estudios de EMT son realizados en centros que ofrecen este tratamiento, es posible que se de el sesgo de publicación, pues por ser una intervención no farmacológica, no siempre se tiene la disciplina de inscribirlos y es posible no publicar los de resultados poco favorables.

En la tabla 2 se observa la descripción detallada de la calidad para cada estudio incluido en la revisión.

La variabilidad en la intervención aplicada, impidió calcular un estimador global del efecto, al observar la tabla 1 es evidente la heterogeneidad en la intervención por diversidad de sesiones, frecuencias, pulsos, trenes, intensidades de los umbrales motores reportados. También fue variable el tiempo en que se midió el efecto.

No se observó reporte de factores que aumentarían la calidad de la evidencia, especialmente en el estudio observacional, solo un estudio reportó fuerza de asociación débil. Dado la variabilidad de dosis administrada y medición de la respuesta, no se logró establecer un gradiente dosis respuesta. Pero si fue claro que los efectos benéficos se observaban cercanos al tiempo de la realización de EMT, no tanto luego de 2 meses.

RESULTADOS CASOS LOCALES

Se recuperó información de 6 sujetos, cinco mujeres, entre los 28 y 59 años de edad, el único hombre tenía 30 años. El tiempo con migraña previo a la intervención fueron entre 10 y 34 años. Tres sujetos tenían el diagnóstico de migraña con aura y tres de migraña sin aura.

El número de medicamentos preventivos que usaron fue entre uno y cuatro medicamentos, solo una persona, mujer con 10 años de migraña usó un preventivo, las demás personas al menos recibieron dos medicamentos preventivos.

La intensidad del dolor reportada en escala análoga del dolor de 1 a 10, fue de 5 a 10, solo una mujer de 59 años con migraña hace 34 años reportó intensidad de 5, las demás personas reportaron intensidad superior a 6.

La frecuencia del dolor reportada fue entre 4 y 30 días al mes, dos mujeres reportaron la menor frecuencia entre 4 y 6 días al mes con dolor.

El puntaje de MOCA fue entre 25 y 30, solo una persona puntaje de 25, fue mujer con una intensidad de dolor de 8 y reportó una frecuencia del dolor de 6 días mes.

El puntaje MIDAS obtenido estuvo entre 16 y 180 puntos, el hombre con 15 años de migraña tuvo puntaje de 110, usaba tres preventivos, reportaba intensidad del dolor de 6 y una frecuencia de 15 días al mes de dolor, con moca de 30. Quien reportó el mayor puntaje MIDAS de 180 tenía la máxima intensidad del dolor, y una de las frecuencias más altas del

grupo, 30 días de dolor al mes, usaba dos medicamentos preventivos y tenía migraña con aura, esta persona no reportó mejoría luego de la estimulación persistió con intensidad de 10 y continuó con 30 días al mes de dolor, tampoco cambió su puntaje MIDAS de 180. La otra persona que reportó 30 días al mes con dolor, tenía una intensidad de 8, había usado el mayor número de profilácticos y tenía un puntaje MIDAS de 31, luego de la estimulación la intensidad disminuyó a 6, y la frecuencia de crisis si disminuyó a 15 días al mes.

Luego de la estimulación magnética ninguno de los sujetos reportó reducción de intensidad del dolor del 50% respecto al inicial, la máxima reducción fueron de 8 a 6 puntos en escala análoga del dolor y de 7 a 5 puntos, quienes además tenían una frecuencia del dolor de 30 días mes y de 15 días mes, con 15 y 10 años de historia de cefalea, con migraña con aura y sin aura, respectivamente.

La frecuencia del dolor posterior a la estimulación solo pudo ser documentada en 4 sujetos, 2 restantes no completaron la encuesta al mes. En dos no hubo cambio en frecuencia y continuaron en 30 y 15 días al mes de dolor, tampoco tuvieron cambio en la intensidad, fueron una mujer y un hombre, con migraña con aura. Dos personas reportaron cambio en la frecuencia de cefalea, con reducción superior al 50%, una persona pasó de 30 días al mes a 1 día al mes y otra de 15 días al mes a 2 días al mes posterior a la estimulación, ambas mujeres de 32 y 28 años, una con migraña con aura, la otra sin aura, con puntajes MIDAS que pasaron de 31 a 9, y de 16 a 2 luego de la estimulación, respectivamente. En estas dos personas fue en quienes se detectó el cambio de dos puntos en la intensidad del dolor, sin lograr la reducción del 50% en ninguno de los dos casos, estas dos personas tenían las menores cantidades de medicamentos profilácticos.

Discusión

El efecto de la EMT para prevención de migraña varió de superior, igual o incluso inferior a la EMT ficticia entre los diferentes artículos incluidos en la revisión. Pero en algunos de los sujetos observados en el centro de referencia de EMT en Antioquia se observó una mejoría en la frecuencia del dolor en migraña.

En 2 ensayos no hubo reducción en la frecuencia de cefalea mensual mayor al 50%, contrario al estudio de Brighina(28), y una mejoría transitoria en el ensayo de Sahu, con reducción media del 68% en la frecuencia a los 0.5 meses, que se pierde a los 3 meses(26). En un ensayo no hubo diferencia al placebo y en uno restante el efecto placebo superó incluso a la intervención en la mejoría de la frecuencia de cefalea mensual.

Se observó heterogeneidad en las características de pacientes con migraña incluidos en los ensayos. Hubo tres estudios en migraña crónica, pero adicionalmente, uno de ellos exploró la asociación con cefalea por uso excesivo de analgésicos, un estudio adicionó la falla previa a tres medicamentos preventivos debidamente utilizados (al menos por 3 meses) y comorbilidad con depresión. Otro de los ensayos restantes se realizó en migraña sin aura

sin respuesta a dos preventivos y el estudio restante, incluyó pacientes con migraña indistintamente con y sin aura.

En el ensayo de Kumar se exploró la asociación migraña y depresión mediante un análisis retrospectivo de datos, ya que la intervención de EMT se realiza igual para ambas patologías en CPFDL izquierda, encontrando control parcial en migraña, sin una relación directa con los cambios en la gravedad de la depresión, con la posibilidad de un efecto de la EMT(26).

El efecto placebo puede observarse en los ensayos clínicos de EMT, como se ha objetivado en otros ensayos clínicos de preventivos en migraña, con tasas promedio respuesta al placebo de un 21%. Granato encontró una mejor respuesta a la estimulación simulada, explicada por mayor expectativa con la EMT, al ser realizada en un entorno médico puede actuar como un reforzamiento positivo adicional y reducir la ansiedad(29).

En la presente revisión, se confirma lo descrito en revisiones anteriores, sobre la seguridad de la EMT, por los pocos y leves efectos adversos reportados(32).

De manera similar, otras revisiones previas en EMT han encontrado una marcada heterogeneidad, y carencia de datos con poder estadístico suficiente que permita recomendar la EMT y generalizar esta recomendación(33). Hasta el momento no es posible extrapolar los efectos benéficos de la EMT a todos los pacientes con migraña.

Un metanálisis previo de EMT de alta frecuencia como preventivo en CPFDL izquierda encontró mejoría en otros desenlaces como reducción significativa de la ingesta aguda de medicamentos y mejoría de calidad de vida y capacidad funcional(32).

Para la identificación de los pacientes que más se benefician de técnicas de neuromodulación como la EMT, se requiere un mayor conocimiento fisiopatológico de la acción y los cambios que genera, en la excitabilidad cortical y conexiones tálamo corticales, así como los métodos neurofisiológicos idóneos para su medición(33).

En los sujetos a quienes se les realizó EMT en Antioquia se observó mejoría en la frecuencia del dolor en mujeres que usaron pocos profilácticos previos, quienes reportaron mejoría en los puntajes MIDAS, pero sin mejoría mayor del 50% en la intensidad del dolor. Estas pacientes que presentaron mejoría en frecuencia tenían migraña crónica. La seguridad de la EMT que ha sido descrita en metanálisis, también estuvo presente en los sujetos observados en Antioquia, pues ningún sujeto reportó efectos adversos.

El bajo número de sujetos observados impide obtener conclusiones y proscribire generalizar los resultados, sin embargo esta observación de mejoría en frecuencia, pero no en intensidad en sujetos con migraña crónica, ya había sido descrita como conclusión de metanálisis de Zhong(34).

Limitaciones del estudio

No fue posible calcular un estimador global del efecto de la EMT. A pesar de detallados criterios de inclusión y selección de estudios de EMT en manejo preventivo en migraña específicamente en CPFDL izquierda, con bobina en forma de 8, que realizaran por lo menos 10 sesiones de estimulación, se encontraron múltiples variaciones en los protocolos de EMT aplicados en los estudios, por el uso de diversos músculos en la búsqueda del umbral motor, técnicas de soporte para corroborar una correcta ubicación como electromiografía, potenciales evocados y resonancia cerebral. Además, variaron los umbrales motores, las frecuencias desde 10 a 20 Hz, el número de trenes y pulsos totales, las sesiones y la administración en días consecutivos o alternos.

Si bien, 4 de los 5 estudios incluidos en la revisión eran aleatorizados, no hubo una descripción detallada del cálculo del tamaño de muestra para medir el desenlace esperado, lo cual impide generalizar los resultados y calcular la precisión de la estimación.

Conclusiones

La EMT para manejo preventivo en migraña en CPFDL izquierda fue heterogénea entre los estudios revisados por: estimular diferentes áreas corticales de músculos de la mano para buscar el umbral motor, diferentes métodos para corroborar esta ubicación como electromiografía, potenciales evocados y resonancia cerebral; frecuencias entre 10 y 20 Hz; distintos números de trenes y pulsos totales, y secuencias de sesiones de administración en días consecutivos o alternos. Es necesario estandarizar la EMT preventiva en migraña para poder comparar los estudios y calcular un estimador global del efecto.

El efecto de la EMT para prevención de migraña varió de superior, igual o incluso inferior a la EMT ficticia entre los diferentes artículos incluidos en la revisión. Pero en algunos de los sujetos observados en el centro de referencia de EMT en Antioquia se observó una mejoría en la frecuencia de crisis de migraña. Los pocos efectos adversos reportados en los estudios revisados sistemáticamente y observados en la pequeña serie de pacientes de Medellín, sugieren que es una intervención segura. Serían necesarios nuevos estudios de intervención con el rigor metodológico necesario para determinar la efectividad de la EMT con las particularidades de la técnica disponibles en Antioquia.

6 BIBLIOGRAFÍA

1. Olesen J. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1–211.
2. de Vries B, Frants RR, Ferrari MD, van den Maagdenberg AMJM. Molecular genetics of migraine. *Hum Genet*. 2009;126(1):115–32.

3. Silberstein SD. Migraine Symptoms : Results of a Survey of Self-Reported Migraineurs. 1994;
4. Bigal ME, Ashina S, Burstein R, Reed ML, Buse D, Serrano D, et al. Prevalence and characteristics of allodynia in headache sufferers: A population study. *Neurology*. 2008;70(17):1525–33.
5. Dodick DW. Seminar Migraine. 2018;6736(18):1–16.
6. Brighina F, Cosentino G, Fierro B. Brain stimulation in migraine [Internet]. 1st ed. Vol. 116, *Handbook of Exploration and Environmental Geochemistry*. Elsevier B.V.; 2013. 585–598 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-53497-2.00047-4>
7. Bill F, Foundation MG. Global , regional , and national burden of neurological disorders , 1990 – 2016 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. 2019;459–80.
8. Bill F, Foundation MG. Global , regional , and national burden of migraine and tension-type headache , 1990 – 2016 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. 2018;17(November).
9. Eigenbrodt AK, Rosich PP-, Mitsikostas DD, Sinclair AJ, Martelletti P, Paemeleire K, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nat Rev Neurol* [Internet]. 2021;0123456789. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41582-021-00509-5>
10. Katsarava Z, Mania M, Lampl C, Herberhold J, Steiner TJ. Poor medical care for people with migraine in Europe – evidence from the Eurolight study. *J Headache Pain*. 2018;19(1):1–9.
11. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML. Migraine prevalence , disease burden , and the need for preventive therapy Herein we describe the epidemiology of migraine. 2007;343–50.
12. Review AS. Review Article Transcranial Magnetic Stimulation for Migraine : 2010;
13. Goadsby PJ, Roon KI, Lipton RB. Results and Methods of a Meta-Analysis of 53 Trials. *Cephalalgia*. 2002;633–58.
14. Barker AT, Shields K. Transcranial Magnetic Stimulation : Basic Principles and Clinical Applications in Migraine. 2016;517–24.
15. Payne KA, Varon SF, Kawata AK, Yeomans K, Wilcox TK, Manack A, et al. The International Burden of Migraine Study (IBMS): Study design , methodology , and baseline cohort characteristics. 2011;31(10):1116–30.
16. Negro A, D’Alonzo L, Martelletti P. Chronic migraine: Comorbidities, risk factors, and rehabilitation. *Intern Emerg Med*. 2010;5(SUPPL. 1):13–9.
17. Lipton RB, Pearlman SH. Transcranial Magnetic Simulation in the Treatment of Migraine. 2010;7(April):204–12.
18. Iglesias AH. Transcranial Magnetic Stimulation as Treatment in Multiple Neurologic Conditions. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2020;20(1):1–9.
19. Diana M, Raij T, Melis M, Nummenmaa A, Leggio L, Bonci A. Rehabilitating the addicted brain with transcranial magnetic stimulation. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2017;18(11):685–93. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrn.2017.113>

20. Tyč F, Boyadjian A. Cortical plasticity and motor activity studied with transcranial magnetic stimulation. *Rev Neurosci*. 2006;17(5):469–95.
21. DavidW. Dodick, MD; Carol T. Schembri, MS; Michele Helmuth, RN, MN, CANP; Sheena K. Aurora M. Review Article Transcranial Magnetic Stimulation for Migraine : Headache. 2010;50.
22. Salud MDE, Salud ELMDE. MINISTERIO DE SALUD RESOLUCION NUMERO 8430 DE 1993. 1993;1993(Octubre 4):1–19.
23. Martelletti P, Schwedt TJ, Lanteri-minet M, Quintana R, Carboni V, Diener H, et al. My Migraine Voice survey : a global study of disease burden among individuals with migraine for whom preventive treatments have failed. 2018;
24. Negro A, Sciattella P, Rossi D, Guglielmetti M, Martelletti P, Mennini FS. Cost of chronic and episodic migraine patients in continuous treatment for two years in a tertiary level headache Centre. 2019;
25. Aguayo-albasini L, Vi BF. ´ A ESPAN ~ OLA Sistema GRADE : clasificacio ´ n de la fuerza de la evidencia y graduacio ´ n recomendacio. 2013;2.
26. Sahu AK, Sinha VK, Goyal N. Effect of adjunctive intermittent theta - burst repetitive transcranial magnetic stimulation as a prophylactic treatment in migraine patients : A double - blind sham - controlled study. 2019;139–45.
27. Conforto AB, Jr EA, Mercante JPP, Guendler VZ, Ferreira JR, Kirschner CCFB, et al. Randomized , proof-of-principle clinical trial of active transcranial magnetic stimulation in chronic migraine. 2014;34(6):464–72.
28. 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. 2004;227:67–71.
29. Granato A, Fantini J, Monti F, Furlanis G, Musho S, Semenic M, et al. Dramatic placebo effect of high frequency repetitive TMS in treatment of chronic migraine and medication overuse headache. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2018; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.09.021>
30. Misra UK, Kalita J, Bhoi SK. High-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in migraine prophylaxis : a randomized , placebo-controlled study. 2013;2793–801.
31. Holger Schünemann (schuneh@mcmaster.ca), Jan Brožek (brozekj@mcmaster.ca), Gordon Guyatt (guyatt@mcmaster.ca) and AO (oxman@online. no. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. Updated October 2013. In: GRADE Handbook [Internet]. 2013. Available from: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>
32. Mohamad Safiai NI, Mohamad NA, Basri H, Inche Mat LN, Hoo FK, Abdul Rashid AM, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation at dorsolateral prefrontal cortex for migraine prevention: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2022;42(10):1071–85.
33. Calabrò RS, Billeri L, Manuli A, Iacono A, Naro A. Applications of transcranial magnetic stimulation in migraine: Evidence from a scoping review. *J Integr Neurosci*. 2022;21(4).

34. Zhong J, Lan W, Feng Y, Yu L. E cacy of repetitive transcranial magnetic stimulation on chronic migraine : A meta-analysis. (3).

Anexo 1

Estrategias de búsqueda

Pubmed / Medline:

(((((preventive) OR (prophylaxis)) AND ((transcranial magnetic stimulation[MeSH Terms]) AND (migraine disorders[MeSH Terms]))) OR (((episodic migraine) OR (chronic migraine)) AND ((transcranial magnetic stimulation[MeSH Terms]) AND (migraine disorders[MeSH Terms]))) OR (((transcranial magnetic stimulation[MeSH Terms]) AND (migraine disorders[MeSH Terms])) AND ((preventive medicine[MeSH Terms]) OR (Prevention and Control[MeSH Subheading]))) OR ((transcranial magnetic stimulation[MeSH Terms]) AND (migraine disorders[MeSH Terms])) 167

EMBASE

((('transcranial magnetic stimulation'/mj AND 'migraine disorders'/mj) AND ('case control study'/de OR 'case report'/de OR 'case study'/de OR 'clinical article'/de OR 'clinical study'/de OR 'clinical trial'/de OR 'clinical trial topic'/de OR 'comparative study'/de OR 'control group'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled clinical trial topic'/de OR 'controlled study'/de OR 'cross sectional study'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'experimental design'/de OR 'experimental study'/de OR 'human'/de OR 'major clinical study'/de OR 'multicenter study'/de OR 'observational study'/de OR 'phase 2 clinical trial'/de OR 'pilot study'/de OR 'prevention study'/de OR 'prospective study'/de OR 'quasi experimental study'/de OR 'questionnaire'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'randomized controlled trial topic'/de OR 'retrospective study'/de) AND ('article'/it OR 'short survey'/it)) 40

SCOPUS

transcranial magnetic stimulation AND migraine AND prefrontal dorsolateral cortex AND treatment AND NOT acute AND NOT review 23

LILACS

(transcranial magnetic stimulation) AND (migraine) AND (dorsolateral prefrontal cortex) 16

SCIELO

(transcranial magnetic stimulation) AND (migraine) 2