

Efectividad y seguridad de la estimulación magnética transcraneal en pacientes con esclerosis múltiple

Revisión sistemática

Transcranial magnetic stimulation
for multiple sclerosis patients.
A systematic review

INFORMES DE EVALUACION DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



MINISTERIO
DE SANIDAD



RED ESPAÑOLA DE AGENCIAS DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

A
Junta de Andalucía
Consejería de Salud y Consumo
Fundación Progreso y Salud

AETSA
Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía

Efectividad y seguridad de la estimulación magnética transcraneal en pacientes con esclerosis múltiple

Revisión sistemática

Transcranial magnetic stimulation
for multiple sclerosis patients
A systematic review

INFORMES DE EVALUACION DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Martín López, Juliana Ester

Efectividad y seguridad de la estimulación magnética transcraneal en pacientes con esclerosis múltiple. -- Juliana Ester Martín López, Lorena Aguilera Cobos, Rebeca Isabel Gómez, Juan Antonio Blasco Amaro. — Sevilla: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Madrid: Ministerio de Sanidad, 2022.

128 p; 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias)

Depósito legal: SE 2545-2022

1. Esclerosis múltiple 2. Estimulación magnética I. Aguilera Cobos, Lorena II. Isabel Gómez, Rebeca III. Blasco Amaro, Juan Antonio IV. Andalucía. AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía V. España. Ministerio de Sanidad.

Autores: Juliana Ester Martín López, Lorena Aguilera Cobos, Rebeca Isabel Gómez y Juan Antonio Blasco Amaro.

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

Edita: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
Consejería de Salud y Consumo

Junta de Andalucía

Avda. de la Innovación, s/n. Edificio ARENA 1, s/n. Planta baja.

41020 Sevilla. España - Spain

aetsa.csalud@juntadeandalucia.es

www.aetsa.org

MINISTERIO DE SANIDAD

Paseo del Prado 18-20. 28014 Madrid. España

NIPO: 133-22-160-3

Depósito Legal: SE 2545-2022

DOI: <http://doi.org/10.52766/QQQR6944>



Para citar este informe: Martín-López JE, Aguilera-Cobos L, Isabel-Gómez R, Blasco-Amaro JA. Efectividad y seguridad de la estimulación magnética transcraneal en pacientes con esclerosis múltiple. Sevilla: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2022.

Efectividad y seguridad de la estimulación magnética transcraneal en pacientes con esclerosis múltiple

Revisión sistemática

Transcranial magnetic stimulation
for multiple sclerosis patients
A systematic review

INFORMES DE EVALUACION DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS
AETSA

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Conflicto de interés

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

Agradecimientos

Los autores de este informe agradecen el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones a los siguientes profesionales:

Ana Romero Villarrubia, Departamento de Neurología del Hospital Virgen de las Nieves (Granada).

Índice

Índice de tablas y figuras	13
Lista de siglas y acrónimos	15
Resumen estructurado	17
<i>Executive Summary</i>	19
Introducción	21
Descripción del problema de salud	21
Opciones terapéuticas	24
Descripción de la intervención	25
Objetivos	31
Metodología	33
Identificación de la evidencia	33
Selección de los estudios	34
Evaluación del riesgo de sesgo	38
Extracción de los datos	40
Síntesis de los datos y presentación de la evidencia	41
Resultados	49
Descripción de la evidencia disponible	49
Estudios incluidos	51
Desenlaces primarios sobre efectividad clínica	63
Desenlaces primarios sobre seguridad:	72
Desenlaces secundarios	73
Discusión	75
Resumen de los principales resultados	75
Aplicabilidad de la evidencia	76
Calidad de la evidencia	78
Discusión de la metodología	79
Acuerdos y desacuerdos con otros estudios y revisiones	80
Posibles campos de investigación detectados	81
Conclusiones	83
Referencias bibliográficas	85
Anexos	107
Anexo 1. Estrategias de búsqueda utilizadas	107
Anexo 2. Tabla resumen de hallazgos GRADE	115
Anexo 3. Estudios excluidos	117
Anexo 4. Estudios en marcha	120

Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Tipos más frecuentes de bobinas: características	26
Tabla 2. Características basales de las poblaciones en los estudios incluidos.....	53
Tabla 3. Características basales de las intervenciones en los estudios incluidos.....	58
Figura 1. Fórmula para la combinación de grupos	43
Figura 2. PRISMA 2020 Diagrama de flujo para revisiones sistemáticas	50
Figura 3. Resumen del riesgo de sesgo de los estudios incluidos	60
Figura 4. Comparación: EMT versus simulación inmediatamente tras el tratamiento; desenlace: Espasticidad medida con MAS.....	64
Figura 5. Comparación: EMT versus simulación a corto plazo (≤ 4 semanas); desenlace: Espasticidad medida con MAS	65
Figura 6. Comparación: EMT versus simulación a largo plazo (> 4 semanas); desenlace: Espasticidad medida con MAS	66
Figura 7. Comparación: EMT versus simulación a corto plazo (≤ 4 semanas); desenlace: Espasticidad medida con el índice de amplitud H/M.....	67
Figura 8. Comparación: EMT versus simulación inmediatamente tras el tratamiento; desenlace: Destreza manual medida con el tiempo a la prueba Peg Board Task	68
Figura 9. Comparación: EMT versus simulación a corto plazo; desenlace: Destreza manual medida con el tiempo a la prueba Peg Board Task	69
Figura 10. Comparación: EMT versus simulación a corto plazo; desenlace: Fatiga medida con FSS.....	70

Lista de siglas y acrónimos

AMPA: α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico
AVD: Actividades de la vida diaria
BBS: *Berg Balance Scale*
BBT: *Box and block test*
BDI: *Beck Depression Inventory*
BDNF: Factor neurotrófico derivado del cerebro
BI: Índice de Barthel
DLP : Depresión a largo plazo
DE: Desviación Estándar
DM: Diferencia de Medias
DME: Diferencia de medias estandarizada
ECP : Estimulación de cuádruple pulso
EEBF: Estimulación de extremada baja frecuencia
EDSS: *Expanded Disability Status Scale*
EM: Esclerosis múltiple
EMRR: Esclerosis Múltiple Remitente Recurrente
EMSP: Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva
EMT: Estimulación magnética transcraneal
EMTr: Estimulación magnética transcraneal repetitiva
ERT: Estimulación de ráfagas *theta*
ERTc: Estimulación de ráfagas *theta* continua
ERTi: Estimulación de ráfagas *theta* intermitente
FDA: *Food and Drug Administration*
FSS: *Fatigue severity scale*
IC: Intervalo de confianza
ICF: Clasificación Internacional de Funcionamiento, Discapacidad y Salud
ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform
INAHTA: *Internacional Network of Agencies for Health Technology Assessment*
ITT: Análisis por intención de tratar
ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
MAS: *Modified Ashworth Scale*

mFIS: *Modified Fatigue Impact Scale*
MMII: Miembros inferiores
MMSS: Miembros superiores
MSQoL: *Multiple Sclerosis Quality of Life*
MSSS: Multiple Sclerosis Spasticity Scale
NMDA: N-metil-D-aspartato
NR: No reportado
OR: *Odds ratio*
PASAT: *Paced Auditory Serial Addition Test*
PLP: Potenciación a largo plazo
PP: Primaria progresiva
PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*
PSFS: *Penn Spasm Frequency Scale*
RM: Resonancia Magnética
RoB: *Risk of bias*
R-R: Recurrente-remitente
RR: Riesgo Relativo
SNC: Sistema nervioso central
SP: Secundaria progresiva
TBG: *Tinneti Balance and gait scale*
TME :Terapias modificadoras de la enfermedad
UMA: Umbral motor activo
UMR: Umbral motor en reposo

Resumen estructurado

Introducción: La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurológica crónica que se caracteriza por la inflamación, desmielinización y cambios degenerativos del sistema nervioso central. El espectro de síntomas que surge a medida que avanza la enfermedad puede generar problemas de discapacidad física progresiva que progresan con el tiempo. La estimulación magnética transcraneal (EMT) es un procedimiento no invasivo que puede desempeñar un papel importante en el tratamiento de la EM.

Objetivo: Evaluar la efectividad clínica y la seguridad de la EMT en el tratamiento de pacientes diagnosticados de EM.

Método: Para identificar estudios relevantes se desarrollaron estrategias de búsqueda específicas y se consultaron las siguientes bases de datos electrónicas: *Ovid MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, International Clinical Trials Registry Platform, ClinicalTrials.gov, International Network of Agencies for Health Technology Assessment, Physiotherapy Evidence Database y Science Citation Index expanded*. Se incluyeron ensayos clínicos publicados en cualquier idioma, que analizaran el efecto de la EMT sobre desenlaces motores (espasticidad y destreza manual) y no motores (fatiga y calidad de vida) en personas con diagnóstico de EM frente a una intervención control. Dos revisores independientes llevaron a cabo la selección de los estudios y la extracción de los datos relevantes, a la vez que evaluaron el riesgo de sesgo mediante la herramienta *Cochrane Collaboration's Risk of Bias* (versión 2) para ensayos clínicos. Siempre que fue posible, se realizó un metanálisis de los efectos del tratamiento utilizando un modelo de efectos aleatorios y se estimó la heterogeneidad estadística. Se utilizó la herramienta *GradePro* para valorar la calidad de la evidencia.

Resultados y conclusiones: Se incluyeron 15 ensayos con un total de 352 pacientes, publicados entre 2007 y 2021 y realizados en 9 países a nivel mundial. A excepción de tres ensayos pseudoaleatorizados y dos ensayos de tipo cruzado, el diseño del resto de estudios fue el de ensayo clínico aleatorizado de grupos paralelos. La edad media de los participantes osciló entre los 23 y los 52 años y con puntuación media a la *Expanded Disability Status Scale* para el estado funcional de los pacientes de 5,5 (\pm 1,8) puntos. Nueve ensayos analizaron los efectos de la EMT repetitiva y seis de ellos

los resultados de la estimulación de ráfagas *theta* intermitente (ERTi), en comparación con estimulación simulada y/o con otras intervenciones alternativas. El tiempo total de aplicación de la estimulación varió entre los 15 y 45 minutos por sesión. Como resultado, no encontramos diferencias significativas entre la EMT y la simulación en términos de espasticidad, ya fuera medida con la *Modified Ashworth Scale* (MAS) inmediatamente tras la intervención, a corto y largo plazo, o medida con el índice de amplitud H/M a corto plazo (calidad de la evidencia muy baja). En relación al tiempo medio necesario para completar la prueba *Peg Board Task*, evidencia de baja calidad mostró un gran efecto inmediatamente después de finalizar el tratamiento a favor de la EMT, aunque estas diferencias no se mantuvieron a corto plazo. En términos de fatiga medida con la escala *Fatigue Severity Scale* (FSS), no encontramos diferencias significativas ni a corto (calidad de la evidencia muy baja) ni a largo plazo (calidad de la evidencia baja). Los resultados narrativos de un único estudio mostraron una mejora significativa de la capacidad de equilibrio y marcha medida con *Tinetti Balance and Gait scale* (TBG) a corto plazo a favor del grupo tratado con EMT en comparación con el sometido a simulación. En términos de calidad de vida medida con el cuestionario *Multiple Sclerosis Quality of Life* (MSQoL), un estudio no encontró diferencias significativas entre el tratamiento con EMT y la simulación a corto plazo en el dominio mental del cuestionario, aunque sí fueron significativas en el dominio físico (calidad de la evidencia muy baja). La ausencia de un número suficiente de estudios imposibilitó la realización de los análisis de los subgrupos predeterminados. Los análisis de sensibilidad excluyendo aquellos estudios con alto riesgo de sesgo, revelaron resultados similares a los del análisis general. El análisis cualitativo de las variables secundarias no reveló diferencias significativas entre el tratamiento de EMT y simulación en términos de discapacidad general, función cognitiva, y sintomatología depresiva y vesical. La EMT fue bien tolerada y no asociada a eventos adversos con repercusión clínica importante, siendo los más comunes la cefalea, la sensación de parestesias o dolor en miembros y la sensación de piernas inquietas o espasticidad durante la noche. Son necesarios más estudios con métodos rigurosos que minimicen los riesgos de sesgo y proporcionen un seguimiento a más largo plazo.

Executive Summary

Introduction: Multiple Sclerosis (MS) is a chronic neurological disease characterized by inflammation, demyelination, and degenerative changes in the central nervous system. The spectrum of symptoms that arises as the disease progresses generates problems of progressive physical disability and social reintegration worsening over time. Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a non-invasive procedure that may play an important role in treating MS.

Objective: To assess the clinical effectiveness and safety of TMS in the treatment of patients diagnosed with MS.

Method: To identify relevant studies, we developed specific search strategies, and we consulted the following electronic databases: Ovid MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, International Clinical Trials Registry Platform, ClinicalTrials.gov, International Network of Agencies for Health Technology Assessment, Physiotherapy Evidence Database and Science Citation Index Expanded. We included clinical trials published in any language, analyzing the effect of TMS on motor (spasticity and manual dexterity) and non-motor (fatigue and quality of life) outcomes in people with a diagnosis of MS compared to a control intervention. Two independent reviewers carried out study selection and relevant data extraction while assessing the risk of bias using the Cochrane Collaboration's Risk of Bias tool (version 2) for clinical trials. Wherever possible, a meta-analysis of treatment effects was performed using a random-effects model, and we estimated statistical heterogeneity. The GradePro tool was used to assess the quality of the evidence.

Results and conclusions: We included 15 trials with 352 patients, published between 2007 and 2021 and conducted in 9 countries worldwide. Except for three pseudo-randomized and two crossover trials, the design of the remaining studies was a parallel-group randomized clinical trial. The mean age of the participants ranged from 23 to 52 years, with a mean score on the Expanded Disability Status Scale for the functional status of the patients of 5.5 (\pm 1.8) points. Nine trials analyzed the effects of repetitive TMS, and six of them examined the results of intermittent *theta*-burst stimulation, compared with sham stimulation and/or other alternative interventions. The total time of application of the stimulation varied between 15 and

45 minutes per session. As a result, we did not find significant differences between TMS and simulation in terms of spasticity, either measured with the Modified Ashworth Scale (MAS) immediately after the intervention and in the short-term and long-term or measured with the H / M amplitude index in the short-term (quality of evidence very low). In terms of mean time needed to complete the Peg Board Task, low-quality evidence showed a large effect immediately after treatment in favour of TMS, although these differences were not maintained in the short term. However, these differences were not maintained in short term (quality of evidence very low). Regarding fatigue measured with the FSS scale, we did not find significant differences in short-term (quality of evidence very low) or long-term (quality of evidence low). Narrative results from a single study showed a significant improvement in Tinetti Balance and Gait scale (TBG)-measured balance and gait ability in short term favouring the EMT-treated group compared to the sham-treated group. In terms of quality of life measured with the Multiple Sclerosis Quality of Life (MSQoL) questionnaire, one study found no significant differences between treatment with TMS and short-term simulation in the mental domain of the questionnaire, although they were significant in the physical domain (quality of evidence very low). The absence of a sufficient number of studies made it impossible to perform the predetermined subgroup analyzes. Sensitivity analyzes excluding those studies with a high risk of bias revealed results similar to those of the general analysis. The qualitative analysis of the secondary variables did not show significant differences in terms of general disability, cognitive function, depression and bladder symptoms between TMS treatment and simulation. TMS was well tolerated and not associated with adverse events with significant clinical repercussions. The most common adverse events were headache, paresthesia or pain in the limbs and the sensation of restless legs or spasticity at night. More studies are needed with rigorous methods that minimize risks of bias and provide longer-term follow-up.

Introducción

Descripción del problema de salud

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad neurológica que se caracteriza por la inflamación, desmielinización y cambios degenerativos del sistema nervioso central (SNC)¹. Se trata de una patología crónica en la que aparecen áreas multifocales de desmielinización con pérdida de oligodendrocitos y cicatrización astrogliar, además de degeneración axonal y atrofia cortical, especialmente en etapas avanzadas². Aunque su causa es desconocida, se cree que la inflamación aguda está producida por una respuesta inmune alterada a ciertos desencadenantes ambientales en personas con predisposición genética. Esta predisposición genética parece estar determinada por genes susceptibles localizados en múltiples regiones de distintos cromosomas, principalmente con variaciones en el locus HLA-DRB1³. Tanto el número de factores ambientales sospechosos como de genes candidatos implicados es muy amplio^{2,4}.

La EM generalmente afecta más a las mujeres que a los hombres (en una proporción aproximada de 2:1)⁵ y los síntomas a menudo comienzan entre los 15 y 45 años, de forma que su aparición es excepcional más allá de la séptima década de vida⁶. Su presentación clínica es muy variable y el curso de la enfermedad es impredecible^{7,8}. A lo largo del curso de la EM, las lesiones neurológicas consecutivas pueden dar lugar a déficits neurológicos focales como afectación visual⁹, motora-sensitiva¹⁰, entre otros, además de otros síntomas denominados recientemente como “invisibles” de la enfermedad como la fatiga^{12,13} y el trastorno cognitivo¹¹. Los patrones y cursos clínicos de presentación de estas manifestaciones son variables y se clasifican en los siguientes fenotipos o subtipos clínicos^{14,15}:

- 1) Síndrome clínico aislado, que representa la primera manifestación clínica de la enfermedad, con la aparición de síntomas neurológicos deficitarios de los considerados como típicos de un brote de EM (neuritis óptica, mielitis, etc), sin llegar a cumplir con criterios diagnósticos de diseminación espacial y/o temporal en ese momento,
- 2) EM remitente-recurrente (forma de presentación más frecuente que constituye hasta el 85-90% de los casos de EM al inicio), que se caracteriza por remisiones claramente definidas con recuperación completa o con secuelas y déficits residuales tras la recuperación.

Durante los periodos entre las recaídas no hay progresión de la enfermedad o esta es mínima.

- 3) EM secundaria progresiva se caracteriza por un curso inicial remitente-recidivante seguido de progresión con o sin recaídas ocasionales, remisiones menores y mesetas.
- 4) EM primaria progresiva, caracterizada por la progresión de la enfermedad desde el inicio con mesetas ocasionales y mejoras temporales menores; aunque también pueden aparecer crisis agudas.

Además, más recientemente se ha establecido el concepto de actividad de la enfermedad determinada por la actividad clínica (presencia de brotes) y por la actividad detectada por Resonancia Magnética (RM) (presencia de lesiones de nueva aparición, lesiones que aumentan de tamaño respecto a RM previa, o lesiones que captan contraste). La presencia de cualquiera de estas formas de actividad clasifica a los pacientes con EM en activos o no activos.

Aunque no existen manifestaciones clínicas exclusivas de la EM, las estructuras del SNC que con mayor frecuencia producen síntomas cuando se afectan por una lesión aguda es el nervio óptico, la médula espinal y el tronco del encéfalo-cerebelo. Los episodios de afectación de estas estructuras dan lugar a síntomas y signos correspondientes como la neuritis óptica (que suele ser unilateral con pérdida parcial de la agudeza visual, asociada a dolor retroocular), la mielitis (normalmente incompleta, con síntomas sensitivos más prominentes que los motores, síntomas esfinterianos y aparición de fenómeno de L'Hermitte) y los síndromes del tronco del encéfalo (oftalmoplejía internuclear uni o bilateral, fenómenos paroxísticos, neuralgia del trigémino, espasmos tónicos, diplopía y ataxia)¹⁶. La espasticidad es un síntoma común que afecta a casi los dos tercios de los pacientes con EM¹⁷, siendo predominante en las extremidades inferiores. Se trata de un trastorno motor causado por lesiones del SNC que afectan a la motoneurona superior y se caracteriza por hipertonia, enlentecimiento en la contracción-relajación muscular y torpeza en los movimientos. Aunque se han propuesto varias definiciones, la característica clave de la espasticidad es la hiperexcitabilidad de los reflejos de estiramiento muscular¹⁸ como resultado de un desequilibrio entre los circuitos neuronales espinales y supraespinales inhibitorios y excitatorios¹⁹. La espasticidad relacionada con la EM puede ser generalizada, focal (afecta una parte localizada de una extremidad) o multifocal (afecta más de una parte de una extremidad o extremidades). Se estima que entre el 60% y el 90% de las personas con EM desarrollan espasticidad durante su vida¹⁷, y puede conllevar dolor y discapacidad (por

limitar la deambulación)²⁰. La fatiga también es particularmente frecuente y puede aparecer hasta en el 90% de los pacientes^{21,22}, interfiriendo en su vida diaria. Aunque no disponemos de una definición aceptada generalmente, la fatiga se ha descrito como una falta de energía física o mental que dificulta la actividad diaria o la sensación persistente de cansancio y/o debilidad^{23,24}.

El diagnóstico de la EM se realiza en un contexto clínico adecuado mediante la realización de una historia clínica y aplicando una serie de criterios diagnósticos que lo apoyen. Los criterios diagnósticos se fundamentan en la demostración de lesiones que afectan el SNC, diseminadas en espacio y en tiempo, así como en la exclusión de otras enfermedades neurológicas que pueden simular en su forma de presentación a la EM. La demostración de diseminación en espacio y tiempo puede realizarse con datos clínicos (aparición de síntomas neurológicos de distinta localización o con la aparición de un segundo brote), y/o apoyándose en datos paraclínicos, entre los que la RM tiene una gran participación, por su gran sensibilidad para detectar lesiones desmielinizantes en el SNC. La demostración de diseminación en tiempo también puede establecerse mediante la detección de bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo, ausentes en plasma. Desde los años 60 del pasado siglo, se han venido desarrollando sucesivos criterios diagnósticos: criterios de Schumacher (1965)²⁵, criterios de Poser (1983)^{26,27}, criterios de McDonald (2001) y sus posteriores revisiones (2005, 2010 y finalmente 2017, actualmente vigentes)²⁸⁻³¹. Esta evolución ha permitido simplificar el proceso diagnóstico e incrementar la sensibilidad de los criterios sin reducir la especificidad de los mismos.

La EM afecta aproximadamente a 2,8 millones de personas en todo el mundo³² y constituye la causa más frecuente de discapacidad no traumática en la población adulta joven^{33,34}. Numerosos estudios epidemiológicos recientes confirman que España es una región de prevalencia media-alta de la enfermedad. Las cifras de prevalencia han aumentado progresivamente a lo largo de las últimas décadas hasta alcanzar en la actualidad entre 80-180 casos por 100.000 habitantes, y ello ha ocurrido a expensas, en gran medida, de una mayor frecuencia de la enfermedad en las mujeres³⁵. El espectro de síntomas que surge a medida que avanza la enfermedad genera problemas de discapacidad física y cognitiva progresivas, con repercusión importante a nivel socio-laboral. Además, síntomas frecuentes como la espasticidad y las alteraciones de la marcha y destreza manual contribuyen a aumentar este impacto negativo sobre el bienestar personal³⁶ y la carga de la enfermedad³⁷, al afectar a la deambulación, interferir con las actividades de la vida diaria y exacerbar la fatiga. Así, la EM se asocia también a un impacto considerable a nivel social y económico, ya que su carácter crónico y debilitante afecta significativamente a la calidad de vida de los pacientes y de sus familias³⁸ así como su capacidad para participar en la sociedad³⁹.

Opciones terapéuticas

El manejo efectivo de los síntomas de la EM es crucial, ya que puede mejorar la calidad de vida y reducir el efecto de discapacidad sobre el desempeño de las actividades de la vida diaria. El tratamiento efectivo de los pacientes con EM precisa un enfoque múltiple con tres objetivos fundamentales: 1) controlar las crisis agudas, 2) ralentizar el empeoramiento progresivo mediante terapias modificadoras de la enfermedad (TME), y 3) remediar los síntomas incapacitantes. El tratamiento farmacológico sintomático presenta numerosos beneficios³⁷, y ha sufrido notables avances en el tratamiento de todas las formas clínicas de EM y especialmente para la enfermedad remitente-recurrente, cambiando favorablemente las perspectivas a largo plazo de muchos pacientes. No obstante, y a pesar de estas mejoras en el manejo de esta enfermedad, lo cierto es que el uso de los fármacos actualmente disponibles para la EM puede verse limitado por la eficacia parcial para controlar muchos de los síntomas incapacitantes como la espasticidad, el dolor y los déficits cognitivos, por lo que no en todos los casos consiguen modificar el curso progresivo de la EM. Este hecho, especialmente frecuente en aquellos pacientes con formas progresivas de la enfermedad pone de manifiesto, junto con la aparición de posibles efectos secundarios, la necesidad de disponer de alternativas terapéuticas⁴⁰ útiles en el manejo de los pacientes con EM.

Para dar respuesta a esta necesidad se han propuesto una serie de intervenciones no farmacológicas con un papel potencialmente beneficioso en la mejora de los síntomas físicos y cognitivos de la enfermedad. En este sentido, las técnicas de estimulación cerebral no invasivas son procedimientos relativamente nuevos que modulan la excitabilidad y actividad cortical y proporcionan un tratamiento sintomático para una amplia variedad de enfermedades neurológicas y psiquiátricas^{41,42}. Entre ellas, cobran especial relevancia la estimulación transcraneal por corriente continua y la estimulación magnética transcraneal repetitiva. La estimulación por corriente continua se ha aplicado en el campo de la neurorrehabilitación y en la mejora específica de la disfunción de pacientes con EM. Sin embargo, se trata de un procedimiento que con frecuencia es mal tolerado por el paciente debido a que conlleva el uso de corrientes elevadas para superar la impedancia del cuero cabelludo. En cambio, la estimulación magnética transcraneal (EMT; en inglés: *Transcranial Magnetic Stimulation [TMS]*) es un procedimiento no invasivo, por lo general bien tolerado, que puede desempeñar un papel importante en el tratamiento de la EM.

Descripción de la intervención

Concepto

La EMT es una técnica de neuroestimulación y neuromodulación, basada en el principio de inducción electromagnética de un campo eléctrico sobre determinadas regiones cerebrales⁴³. Este principio, enunciado por Michael Faraday en 1831, consiste en que todo flujo de corriente variable en el tiempo crea un campo magnético que, a su vez, puede inducir un campo eléctrico (y una corriente secundaria) en un medio conductor cercano. Ciento cincuenta años después de este descubrimiento, en 1985, Barker y col. describieron un método para estimular directamente la corteza motora y propusieron el primer estimulador magnético diseñado para estimular el cerebro humano a través del cráneo, sentando las bases para el uso clínico posterior de la EMT⁴⁴. Dado que esta terapia se aplica de forma transcranial, permite estimular de forma indolora e incruenta el tejido nervioso, a la vez que regula de forma controlada la actividad cerebral.

El equipo de EMT consta de un generador de pulsos de alta corriente con capacidad de producir una corriente de descarga de varios miles de amperios. Esta corriente fluye a través de una bobina de hilo conductor de cobre recubierta por una carcasa de plástico, lo que genera un pulso breve con intensidades de campo de hasta varios Teslas. Para llevar a cabo el procedimiento, la bobina se coloca sobre la cabeza del paciente y genera un campo magnético transitorio de alta intensidad. Dicho campo magnético se propaga en el espacio y atraviesa con poca atenuación los tejidos extracerebrales (cuero cabelludo, hueso craneal, meninges y líquido cefalorraquídeo). La frecuencia con la que cambia este campo magnético induce una corriente eléctrica secundaria en cualquier material conductor cercano, que en este caso es la unidad celular-funcional cerebral con actividad eléctrica (la neurona). El campo eléctrico inducido por los pulsos de EMT despolariza de forma selectiva la superficie axonal y activa las redes neuronales en la corteza cerebral que están situadas a 1,5-2 cm por debajo de la bóveda craneal. Esto promueve una serie de cambios de tipo electrofisiológico (potenciales de membrana), bioquímico (señalización, neurotransmisores, genes, etc.) y celular (crecimiento, diferenciación, etc.) con efectos locales y remotos sobre la función neuronal que finalmente conducen a cambios neuroplásticos⁴⁵. El grado de acción de la corriente generada a nivel cerebral y la naturaleza inhibitoria o estimuladora de los cambios de la función neuronal dependen de numerosos factores y parámetros físicos y biológicos. Algunos de estos factores están asociados a las características de la bobina (forma, tamaño, tipo y orientación, distancia entre la bobina y el cerebro), al campo magnético (intensidad, frecuencia, forma y duración de

los pulsos magnéticos transferidos —patrón de estimulación—, así como a la orientación de los elementos neuronales excitables en el cerebro^{43,46-48}.

En relación al tipo de bobina de estimulación, las bobinas circulares y en forma de 8 (también llamada de mariposa) son las más utilizadas y sus características se muestran en la Tabla 1. La bobina angulada en “doble C”, formada por 2 grandes bobinas circulares que forman un ángulo obtuso, es útil para alcanzar objetivos profundos como es el caso del área de la corteza motora primaria situada dentro la fisura inter-hemisférica que representa las extremidades inferiores. Otros tipos de bobinas disponibles como la “bobina Hesed” (bobina H), la “bobina de núcleo C” o “Circular corona-espiral”, entre otras, ofrecen un mejor balance entre la profundidad y la focalización, ya que reducen la atenuación de la magnitud del campo en función de la distancia^{49,50}.

Tabla 1. Tipos más frecuentes de bobinas: características^{51,52}

Características	Bobina circular	Bobina en mariposa
Radio de acción del campo eléctrico	Amplio	Focalizado (varios cm ²) y sensible a la orientación del mango de la bobina
Permite la estimulación simultánea de ambos hemisferios	Sí	No
Diámetro de la bobina		
Espira interior	41,5 mm	56 mm
Espira exterior	91,5 mm	90 mm
Diámetro medio	66,5 mm	73 mm
Número de espiras de cobre	15	9 en cada ala

Tipos de EMT

Se ha observado que las frecuencias de pulso de EMT dan como resultado efectos biológicos divergentes y pueden modular la excitabilidad cortical, ya sea disminuyéndola o incrementándola, dependiendo de los parámetros del patrón de estimulación, entre ellos, la frecuencia de estimulación que varía entre 1 y 50 Hercios (Hz). La EMT puede administrarse como un solo pulso (EMT de pulso único), como un pulso apareado (EMT de pulso apareado) y como un tren de pulsos (EMT repetitiva, EMTr). La EMT simple (de pulso único) produce un solo estímulo sobre una determinada región cerebral que despolariza neuronas corticales, mientras que la EMT de pulsos apareados genera dos estímulos de idéntica o diferente intensidad separados

por un intervalo de varios milisegundos. Ambas modalidades son las más útiles desde el punto de vista diagnóstico y de investigación, mientras que la EMT repetitiva se utiliza en el ámbito de la rehabilitación y con intención terapéutica; de hecho, constituye la modalidad más empleada con fines terapéuticos.

La EMTr consiste en la estimulación cerebral con un tren de pulsos de baja frecuencia (≤ 1 Hz, con un rango de 0,5-1 Hz) o alta frecuencia (≥ 5 Hz, con un rango de 5-20 Hz), durante tiempos muy cortos (milisegundos). Este tipo de estimulación de alta y baja frecuencia tiene la capacidad de producir cambios en la excitabilidad corticoespinal con efectos excitadores e inhibidores (respectivamente) sobre la función neuronal que permanecen durante más tiempo del que comprende la propia sesión de EMTr. Entre los tipos de EMTr cabe destacar los siguientes:

1. Estimulación de ráfagas *theta* (ERT) (*theta burst*). Entre los protocolos de EMTr desarrollados recientemente, la ERT es probablemente la más utilizada y estudiada en el contexto clínico. Se trata de una técnica modificada de EMTr en la que se aplican tres pulsos magnéticos a frecuencias ≥ 50 Hz en ráfagas cinco veces por segundo (cada 200 milisegundos) con el objetivo de imitar los ritmos *theta* endógenos⁵³. Este tipo de estimulación parece ejercer efectos más duraderos sobre la transmisión sináptica y excitabilidad de la corteza motora que la EMTr convencional a la vez que precisa un menor tiempo de estimulación (por ejemplo, 6 minutos por sesión frente a 30 a 40 minutos, respectivamente)⁵⁴. La ERT presenta dos modalidades con diferentes protocolos posibles⁵⁵: una aplicada de forma intermitente (ERTi) y otra de forma continua (ERTc). En la ERTi, de naturaleza excitatoria, se aplican 600 pulsos en 20 trenes de 2 segundos de ráfagas *theta* cada 10 s (es decir, 2 segundos de ráfagas *theta* seguidas de 8 segundos de descanso), potenciando la neuroplasticidad a largo plazo. En cambio, la ERTc conduce a una inhibición predominante y consiste en la aplicación de trenes de ráfagas *theta* (3 pulsos de 50 Hz cada 200 ms), a 5 Hz durante 20 segundos (300 pulsos en total) o 40 segundos (600 pulsos en total).
2. Estimulación de cuádruple pulso (ECP): Este tipo de EMTr se caracteriza por la repetición de trenes de 4 pulsos monofásicos separados por intervalos de 1,5-1,25 milisegundos. Este patrón de estimulación tiene un efecto sobre la corteza cerebral probablemente a través de la acción sobre circuitos excitatorios, que puede ser de tipo estimulador (cuando se utilizan intervalos interestímulos cortos) o de tipo inhibidor (si se emplean intervalos más prolongados)⁵⁶.

- 3 Estimulación de extremada baja frecuencia (EEBF): Esta modalidad de EMTr consiste en la estimulación continua a 60 Hz y 0,7 militeslas (mT) y se utiliza principalmente en el campo de la experimentación para el estudio de enfermedades neurológicas y procesos desmielinizantes⁵⁷.

La EMT convencional estimula la corteza superficial (EMT cortical superficial) y es la forma más utilizada y estudiada de EMT. Sin embargo, también se están estudiando una serie de variaciones en su aplicación que dan lugar a otras formas de EMT, que incluyen la EMT profunda, la EMT acelerada (múltiples sesiones por día durante un corto periodo de tiempo), la EMT de dosis alta (aplicación de más pulsos de lo habitual durante el mismo período de tiempo de tratamiento), y la EMT bilateral (estimulación de la corteza izquierda y derecha de forma simultánea o secuencial). En cuanto a la EMT profunda, se han desarrollado dispositivos para estimular estructuras cerebrales situadas por debajo de la corteza prefrontal superficial mediante bobinas magnéticas tipo H que pueden inducir campos magnéticos con una distribución más profunda y más amplia que las bobinas estándar^{58,59}.

Efectos y mecanismos biológicos

Los mecanismos subyacentes por los que la EMTr produce sus efectos terapéuticos están empezando a descubrirse. Se ha postulado que probablemente estén relacionados en gran parte con los procesos de plasticidad neuronal y con fenómenos de potenciación a largo plazo (PLP) y depresión a largo plazo (DLP)⁵⁸ de la transmisión sináptica producidos a su vez por los cambios celulares y moleculares que genera el campo eléctrico inducido. Estos cambios son producidos por la activación de receptores (N-metil-D-aspartato- [NMDA] y α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico[AMPA]) que permiten la entrada de calcio en la neurona y de mensajeros que participan en la neuroplasticidad, a la vez que modulan la liberación de dopamina y serotonina⁶⁰. De forma paralela, el campo magnético intrínseco de la EMTr también tiene efectos macromoleculares e influye sobre la expresión de genes que codifican el factor de crecimiento nervioso y factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, del inglés *Brain-Derived Neurotrophic Factor*) y sobre las células gliales, sobre los que actúan inhibiendo mecanismos apoptóticos y activando fenómenos neurotróficos. Además, crece la evidencia sobre el potencial efecto de la EMTr en la modificación del flujo sanguíneo cerebral, el metabolismo de la glucosa, y la excitabilidad neuronal en el área estimulada, y por ende, en las regiones cerebrales interconectadas⁶¹.

Desde perspectivas terapéuticas y rehabilitadoras, el interés de la EMTr reside en la persistencia de estos efectos clínicos más allá de la sesión de estimulación. La duración de estos efectos aumenta con el número de estímulos aplicados y puede persistir minutos, horas o incluso días tras una sesión de EMTr⁶². Los efectos terapéuticos duraderos de la EMTr vendrían determinados por la suma de la teoría de los sistemas dinámicos y la acción individual de los campos eléctrico y magnético⁶¹.

Contraindicaciones

La EMTr está contraindicada en los pacientes con epilepsia no controlada, así como en pacientes con dispositivos electrónicos corporales (incluidos estimuladores cerebrales profundos, implantes cocleares, estimuladores del nervio vago, etc.) y elementos ferromagnéticos intracraneales y/o en la superficie de 30 cm alrededor del área de tratamiento (como electrodos o estimuladores implantados, clips de aneurismas, *stents*, bisutería, etc.)⁶³. Las principales contraindicaciones relativas que tiene la EMTr son las mujeres gestantes y niños menores de 2 años⁶⁴.

Aspectos relacionados con la seguridad

La EMT se considera un procedimiento seguro^{43,65}, con escasos efectos secundarios. Los efectos secundarios de la EMTr son más comunes después de tratamientos con alta frecuencia y son descritos como leves y pasajeros, tales como molestias en el cuero cabelludo, trastornos de la audición, así como cefaleas y/o dolor cervical que, en casos raros de persistencia, se alivian mediante la toma de analgésicos convencionales^{41,43}. En lo que respecta al caso concreto de los pacientes con EM, se ha demostrado que la EMT puede aumentar el riesgo de desencadenar crisis epilépticas, por lo que debe evitarse en los pacientes con historia de epilepsia no controlada y debe usarse con precaución en pacientes con EM que presentan lesiones corticales y/o lesiones extensas yuxtacorticales⁴⁰. No obstante, estas crisis epilépticas secundarias a EMTr ocurren muy raras veces si se aplican las pautas adecuadas y los pacientes se seleccionan con precisión^{41,43}.

Aplicación y uso actual de la EMTr como herramienta terapéutica

La EMTr es generalmente un procedimiento ambulatorio y durante la sesión de tratamiento los pacientes están despiertos y sentados en una silla reclinable. No se precisa el uso de anestesia, y la duración habitual de cada sesión es de entre 30 y 40 minutos⁶³. La EMTr se puede aplicar con o sin medicación concurrente⁶⁶, aunque dado el beneficio potencial de mantener

el tratamiento farmacológico de los pacientes, su continuación es razonable siempre que se controle cuidadosamente el umbral motor para asegurarse de que la intensidad de la estimulación no excede el rango de seguridad recomendado. Las medidas de seguridad para la aplicación de la EMTr incluyen el uso de protección auditiva (como por ejemplo el uso de tapones o auriculares) y mantener disponibles medicamentos anticonvulsivos y oxígeno para el tratamiento de posibles convulsiones. Además, es recomendable que todos los profesionales que van a intervenir en el procedimiento reciban formación a través de un curso formal certificado o mediante capacitación entre pares, de forma que estén capacitados para el reconocimiento y manejo inicial de las crisis convulsivas⁶³.

En los últimos dos decenios numerosos estudios han investigado el posible papel de la EMTr como tratamiento coadyuvante en pacientes con diferentes enfermedades neuropsiquiátricas (depresión, esquizofrenia, etc.) y procesos nosológicos (dolor neuropático, dolor facial atípico, etc.)⁴¹. Su uso está aprobado, desde octubre de 2008, por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de la depresión resistente a al menos un fármaco antidepressivo⁴² y, desde 2018, para el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo⁶⁶.

El uso de la EMT en el ámbito clínico de la EM ha crecido considerablemente en la última década, en la que se han desarrollado nuevos protocolos e introducido mejoras en los dispositivos. Actualmente se están explorando combinaciones de esta intervención con otras técnicas neurofisiológicas y pruebas de imagen cerebral (como la RM funcional y el electroencefalograma), y se están estudiando los resultados utilizando un número mayor de sesiones de estimulación más largas⁴³. En el campo concreto de la EM, la evidencia apunta a que la EMTr puede ser útil para tratar determinados síntomas, en particular la espasticidad muscular y los trastornos vesicales. Sin embargo, la evidencia sobre este tema es limitada y con resultados heterogéneos, por lo que los posibles beneficios asociados al tratamiento con EMT de síntomas específicos en pacientes con EM aún están por determinar. El presente informe trata de revisar la evidencia disponible sobre la efectividad y seguridad de esta tecnología en el tratamiento de pacientes con EM.

Objetivos

El objetivo de esta revisión sistemática es evaluar la efectividad clínica y la seguridad de la EMT en el tratamiento de pacientes diagnosticados de EM.

Los objetivos específicos son:

- Evaluar el efecto del tratamiento con EMT sobre la mejora motora y funcional de los pacientes con EM, así como los posibles efectos adversos asociados a su aplicación.
- Comparar los efectos de la EMT con los obtenidos por la ausencia de tratamiento, la estimulación simulada o el tratamiento habitual de pacientes con EM.
- Identificar y explorar los factores relacionados con la intervención y el diseño del ensayo que pueden estar asociados con la efectividad de la EMT.

Estos objetivos se podrían traducir en la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es la efectividad clínica y seguridad de la EMT para la mejora motora y funcional de pacientes con diagnóstico de EM?

Este informe surge a petición de la CPAF en el proceso de identificación y priorización de necesidades de evaluación que se lleva a cabo para conformar el Plan de Trabajo Anual de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y prestaciones del SNS.

Metodología

Identificación de la evidencia

Inicialmente se llevó a cabo una primera búsqueda exploratoria para identificar síntesis de evidencia (revisiones sistemáticas, informes de evaluación de tecnologías y guías de práctica clínica basadas en evidencia) que proporcionaran una idea del volumen de literatura disponible sobre el tema de estudio y permitiera identificar los términos clave a utilizar en la estrategia de búsqueda. Posteriormente, desarrollamos estrategias de búsqueda específicas según el formato PICO (Población, Intervención, Comparación y Resultados — *Outcomes* —) empleando terminología libre y controlada para identificar los principales estudios relevantes. Las bases de datos electrónicas consultadas cubrieron un periodo de tiempo comprendido desde la creación de la base de datos hasta marzo de 2021. Las bases de datos consultadas fueron las siguientes:

- Medline: *Interface: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations*, hasta el 26 de febrero de 2021,
- EMBASE (*Evidence Based Medicine*): *Interface: Embase.com*, hasta el 3 de marzo de 2021,
- *Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)*, hasta el 3 de marzo de 2021,
- *International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal*, hasta el 3 de marzo de 2021,
- *ClinicalTrials.gov*, hasta el 3 de marzo de 2021,
- *Internacional Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)*, hasta el 3 de marzo de 2021,
- *Physiotherapy Evidence Database (PEDro)*, hasta el 3 de marzo de 2021,
- *Science Citation Index expanded (SCI) a través de la Web of Science (WOS)*, hasta el 3 de marzo de 2021.

Los detalles de las estrategias de búsqueda utilizadas en MEDLINE, EMBASE, *Cochrane* y otras bases de datos principales se muestran en el Anexo 1. Para la búsqueda en el resto de bases de datos se utilizaron

estrategias abiertas empleando texto libre. Las búsquedas no se limitaron por fecha o por idioma.

Consulta de otros recursos

Además de la consulta en estas bases de datos, se revisaron manualmente las listas de referencias de los estudios identificados en busca de estudios adicionales relacionados con intervenciones de EMT en pacientes con EM. En el caso de identificar estudios de datos no publicados y susceptibles de ser incluidos, se contactó con los correspondientes autores para intentar recuperarlos.

Selección de los estudios

Las referencias identificadas durante las búsquedas en las bases de datos electrónicas descritas se importaron en la sección de gestión de referencias de la aplicación informática Covidence (<https://www.covidence.org/>) donde se identificaron y eliminaron las referencias duplicadas. Dos revisores de forma independiente (EML y LAC) filtraron el resto de referencias por título y resumen usando los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Tipos de estudios

Se incluyeron ensayos controlados (aleatorizados y no aleatorizados) de diseño tanto paralelo como cruzado, que proporcionaran información adecuada o se pudiera obtener a través del contacto con sus autores, así como revisiones sistemáticas y metanálisis de estos estudios. Se excluyeron estudios con cualquier otro tipo de diseño, entre ellos, revisiones narrativas, comentarios, editoriales y cartas, estudios realizados en animales o cualquier estudio que no presentara detalles suficientemente claros sobre los métodos utilizados. También excluimos publicaciones repetidas procedentes de la misma institución (conservamos solo la más reciente y completa) a menos que se tratara de diferentes variables de resultado.

Tipos de participantes

Se incluyeron los estudios en los que todos los pacientes eran adultos (> 18 años de edad) y estaban diagnosticados de EM según criterios validados (McDonald *et al.*²⁸⁻³¹, Schumacher²⁵ o Poser *et al.*^{26,27}) (CIE-10: G35). Estos participantes incluyeron cualquier subgrupo diagnóstico de EM y todas las etapas de la enfermedad, como EM recurrente-remitente (R-R), primaria progresiva (PP) y secundaria progresiva (SP). No se estableció ninguna restricción con respecto al tratamiento farmacológico concomitante, sexo,

edad, grado de discapacidad basal o de intensidad de la fatiga de los pacientes incluidos y en los casos en los que estuvo disponible esta información se registró en la tabla de evidencia correspondiente.

Se incluyeron aquellos estudios primarios en los que solo una proporción de los participantes cumplía los criterios de inclusión, siempre y cuando los resultados se presentaran de forma desagregada para este subgrupo de pacientes. Se excluyeron los estudios desarrollados en población pediátrica y otras poblaciones no consideradas entre los criterios de inclusión, así como los estudios de experimentación animal.

Tipo de intervención

Se incluyeron los estudios en los que se exploraba el efecto terapéutico de la EMT, incluyendo las siguientes modalidades:

- simple (*single-pulse TMS*),
- de pulsos pareados (*paired-pulse TMS*) y
- repetitiva (*repetitive TMS*), incluyendo la EMTr en ráfagas *teta*, EMT de cuádruple pulso y EMT de extrema baja frecuencia.

Tanto las sesiones de estimulación reales como las simuladas debían estar restringidas a la región cerebral. No se estableció ninguna restricción con respecto a la frecuencia utilizada, el empleo de bobinas simples o dobles, la duración e intensidad de la sesión con la que era aplicada la EMT. Se incluyeron los estudios con intervenciones farmacológicas y/o quirúrgicas concomitantes si se administraban de la misma forma tanto en el grupo control como en el grupo tratado con EMT.

Se excluyeron de esta revisión los estudios que analizaban los efectos del uso combinado de diferentes técnicas de EMT, así como los siguientes procedimientos de estimulación nerviosa:

- estimulación magnética funcional,
- magnetoestimulación no localizada (p. ej., VIOFOR JPS) y estimulación con campos electromagnéticos
- estimulación transcraneal con corriente continua (*transcranial direct current stimulation (tDCS)*),
- estimulación cerebral profunda invasiva,
- terapia electroconvulsiva, o
- estimulación magnética transcutánea, neuromuscular o de otras localizaciones anatómicas.

Tipos de comparador

Se incluyeron los estudios en los que la intervención a comparar cumplía una de las siguientes opciones:

- Ausencia de tratamiento, considerando los grupos de pacientes descritos en los estudios como “sin tratamiento”. Dentro de esta opción también se incluyeron los estudios en los que la intervención experimental se ofreció al grupo de control una vez finalizado del estudio, de forma que el comparador fue el grupo de pacientes en lista de espera.
- Tratamiento habitual, considerando los grupos de pacientes descritos en los estudios como en tratamiento farmacológico, fisioterapéutico y/o rehabilitador. Este tratamiento estándar podía incluir diferentes tipos de intervención, como “tratamientos locales habitualmente disponibles” (por ejemplo, solo la atención médica o fisioterapéutica), “intervenciones básicas” (como por ejemplo proporcionar únicamente información) o intervenciones administradas en diferentes contextos (ambulatorio, hospitalario o domiciliario).
- EMT simulada o control activo, referido a los grupos de estudio en los que los pacientes participaban de forma activa en alguna variante diferente de la intervención experimental, normalmente con un número equivalente de sesiones de estimulación y con un protocolo de estimulación similar, pero sin ser sometidos a la estimulación planteada para la intervención de estudio.

Tipos de desenlaces

Se incluyeron los estudios que incluían suficiente información sobre los desenlaces considerados como resultados primarios y secundarios relevantes para esta revisión. Dadas las diversas presentaciones de la EM y los diferentes objetivos de tratamiento relacionados con su gravedad, identificamos diversos desenlaces y los clasificamos siguiendo la Clasificación Internacional de Funcionamiento, Discapacidad y Salud (ICF)⁶⁷. Puesto que existe una amplia variedad de medidas de resultado que se pueden utilizar para evaluar un dominio en particular, los desenlaces específicos (subjetivos u objetivos) no formaron parte de los criterios de inclusión para esta revisión. Se incluyeron los siguientes desenlaces:

Desenlaces principales

Efectividad clínica

Los desenlaces para determinar la efectividad clínica de la EMT se dividieron en los siguientes dominios:

- Dominio sobre la función o limitación de la actividad:
 - **Espasticidad**, medida con cuestionarios y escalas de medida de la espasticidad como la *Modified Ashworth Scale (MAS)*¹⁸, *Multiple Sclerosis Spasticity Scale (MSSS)*⁶⁸, y *Penn Spasm Frequency Scale (PSFS)*⁶⁹, así como el índice de amplitud H/M;
 - **Destreza manual**, medida mediante escalas como el *Box and block test (BBT)*, y *Functional system score*⁷⁰, o pruebas como el *Peg Board Task*.
- Dominio sobre los síntomas y deficiencias:
 - **Fatiga**, medida con cuestionarios y escalas de medida de frecuencia e intensidad de la fatiga como por ejemplo la *Fatigue severity scale (FSS)*²³ y la *Modified Fatigue Impact Scale (mFIS)*⁷¹.
 - **Alteraciones de la marcha y el equilibrio**, medidas con cuestionarios y escalas como la *Tinneti Balance and gait scale (TBG)*⁷² y *Berg Balance Scale (BBS)*⁷³.
- Dominio sobre la restricción en la participación:
 - **Calidad de vida**, medida con cuestionarios y escalas de medida de calidad de vida y bienestar como la *Multiple Sclerosis Quality of Life (MSQoL)*⁷⁴.

Seguridad

- **Eventos adversos:** Se consideraron eventos adversos graves cualquier convulsión o recaída de la EM, así como aquellos eventos adversos que resultaron en muerte, experiencias adversas potencialmente mortales, ingreso hospitalario, o prolongación de la hospitalización existente (durante más de 24 horas), discapacidad o daño permanente así como otros eventos médicos importantes⁷⁵.

Desenlaces secundarios

Como desenlaces secundarios se incluyeron los siguientes dominios:

- **Discapacidad general**, medida con cuestionarios y escalas de medida de la movilidad y actividades de la vida diaria (AVD), como por ejemplo el Índice de Barthel (BI)⁷⁶.
- **Función cognitiva**, medida mediante cuestionarios como el *Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT)*⁷⁷.
- **Sintomatología depresiva**, medida con cuestionarios como por ejemplo el *Beck Depression Inventory (BDI)*⁷⁸.

- **Función y síntomas vesicales**, ya fueran medidos mediante cuestionarios y escalas de medida de función vesical o bien mediante la medida de la cantidad de pérdida de orina.

Establecimos los siguientes grupos para clasificar el seguimiento de cada desenlace: a) inmediatamente después de la intervención (es decir, la primera evaluación posterior a la última sesión del tratamiento), b) a corto plazo (es decir, con un seguimiento ≤ 4 semanas), y c) a largo plazo (> 4 semanas de seguimiento). Siempre que fue posible, se escogieron los datos que procedían de cuestionarios y escalas publicadas y validadas para medir la variable en cuestión y, en caso contrario, se recopiló información sobre la validez del instrumento para decidir su aceptación.

Se obtuvieron los textos completos de los estudios potencialmente relevantes y de aquellos cuya inclusión era dudosa para comprobar que cumplían de forma explícita los criterios de inclusión/exclusión. Las discrepancias entre ambos revisores se resolvieron por consenso, contando con la participación de un tercer revisor (JBA) en los casos en los que no se llegó a un acuerdo.

Durante todo el proceso se documentó el número de registros obtenidos en la búsqueda, el número de estudios incluidos y excluidos y las razones de la exclusión. Con esta información se diseñó un diagrama de flujo siguiendo las directrices recogidas en la declaración *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)⁷⁹.

Evaluación del riesgo de sesgo

Dos revisores independientes (EML y LAC) valoraron el riesgo de sesgo de los resultados de los ensayos clínicos incluidos utilizando la herramienta *Cochrane Collaboration's Risk of Bias 2* (RoB 2.0) (versión 22, agosto de 2019)^{80,81}. Siguiendo las directrices establecidas para esta herramienta, se evaluó el riesgo de sesgo de cada estudio incluido en función de los siguientes dominios:

- Sesgo derivado del proceso de asignación al azar
- Sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas
- Sesgo secundario a la falta de datos de resultados
- Sesgo en la medición del resultado
- Sesgo debido al informe selectivo de los resultados

Para cada uno de los dominios de esta herramienta, los dos revisores valoraron las preguntas de señalización sobre las características del estudio

que eran relevantes para el riesgo de sesgo. Las posibles respuestas a las preguntas de señalización o guía fueron:

- ‘Sí’: cuando existía evidencia firme de que la pregunta se cumplía en el estudio en cuestión (es decir, el estudio tenía un riesgo bajo o alto de sesgo para la pregunta guía).
- ‘Probablemente sí’: cuando se consideró que la pregunta se cumplía en el estudio en cuestión (es decir, el estudio tenía un riesgo de sesgo bajo o alto para la pregunta guía).
- ‘No’: cuando había pruebas firmes de que la pregunta no se respondía en el estudio en cuestión (es decir, el estudio tenía un riesgo bajo o alto de sesgo para la pregunta guía).
- ‘Probablemente no’: cuando consideramos que la pregunta no se respondía en el estudio en cuestión (es decir, el estudio tenía un riesgo de sesgo bajo o alto para la pregunta guía).
- ‘Sin información’: en los casos en los que el informe del estudio no proporcionaba suficiente información para permitir la emisión de cualquier juicio sobre el riesgo de sesgo.

Usamos los algoritmos propuestos por RoB 2 para asignar a cada dominio uno de los siguientes niveles de sesgo: “bajo riesgo”, “alto riesgo” o “con ciertas inquietudes”. Posteriormente, calificamos el posible riesgo general de sesgo para cada uno de los dominios como “bajo riesgo”, “alto riesgo” o “con ciertas inquietudes” y se realizó un juicio general de ‘Riesgo de sesgo’ utilizando los siguientes criterios:

- Bajo riesgo de sesgo: Se consideró que el estudio tenía un bajo riesgo de sesgo para todos los dominios para este resultado.
- Cierta preocupación: Se consideró que el estudio planteaba algunas inquietudes en al menos un dominio para este resultado, pero sin tener un alto riesgo de sesgo en ningún dominio.
- Alto riesgo de sesgo: Se consideró que el estudio tenía un alto riesgo de sesgo en al menos un dominio para este resultado o se consideró que el estudio tenía algunas inquietudes para múltiples dominios reduciendo sustancialmente la confianza en el resultado.

Para implementar RoB 2, utilizamos la herramienta RoB 2 Excel (disponible en www.riskofbias.info) e incorporamos nuestros juicios al análisis para cada estudio y resultado evaluados. Las discrepancias se resolvieron mediante discusión y consenso y los resultados de la evaluación de los sesgos se

resumieron en una tabla y un gráfico de ‘riesgo de sesgo’ mediante el empleo de la herramienta robvis. En los casos en los que se consideró necesario, esta evaluación se hizo de forma específica para cada uno de los desenlaces primarios y, en su defecto, para los desenlaces secundarios priorizados. Incluimos un texto explicativo junto con los juicios sobre el riesgo de sesgo para brindar información de apoyo a nuestras decisiones. En los casos en los que no se dispuso de información suficiente para establecer un juicio, este hecho fue recogido explícitamente en el informe de revisión completo. Los resultados del metanálisis se interpretaron considerando los resultados en función del riesgo de sesgo general.

Siempre que fue posible, valoramos la calidad de la evidencia para los desenlaces considerados clave siguiendo las indicaciones del Sistema GRADE. Además, elaboramos una tabla de “Resumen de hallazgos” para las variables de resultado con el uso del *software* GRADEpro, que se muestra en el Anexo 2.

Extracción de los datos

Ambos revisores (EML y LAC) llevaron a cabo de forma independiente la extracción de los datos de cada ensayo clínico usando tablas diseñadas específicamente y disponibles en un formulario Excel compartido. Las tablas diseñadas para la extracción de los datos, fueron tablas *ad hoc* que recogían las principales variables incluidas en cada estudio, así como una descripción de todos los estudios incluidos. En los casos en los que faltaban datos o había dudas sobre detalles metodológicos, se contactó con los autores de los estudios originales. Se extrajo la información de cada uno de los estudios incluidos en relación a las siguientes variables:

- Detalles de la publicación: periodo de investigación/duración del estudio, país /región de procedencia.
- Métodos utilizados: diseño del estudio, ámbito, asignación al azar, cegamiento y manejo del abandono de participantes.
- Participantes: características de los participantes en cuanto a número, sexo, edad, criterios de selección, tipo de EM, duración de la enfermedad, grado de discapacidad y gravedad de la espasticidad basales y uso de medicación concomitante.
- Intervenciones: duración, intensidad, número, tipo y frecuencia de las sesiones, tanto de la EMT como de las intervenciones de control.
- Desenlaces: los resultados primarios incluyeron espasticidad, destreza manual, alteraciones de la marcha y el equilibrio, fatiga, calidad de vida y eventos adversos. Las variables de resultado

secundarias incluyeron discapacidad general, función cognitiva, sintomatología depresiva, dolor y síntomas vesicales. Los datos para cada uno de los desenlaces se extrajeron a partir del texto y las tablas incluidas en el artículo, contactando con los autores del estudio en los casos en los que no se disponía de datos suficientes a partir de estas fuentes. Cuando no se obtuvo respuesta por parte de los autores, los datos relativos a los desenlaces primarios se extrapolaron a partir de los gráficos proporcionados en el artículo publicado usando el programa *WebPlotDigitizer* (versión 4.4)⁸². Esta herramienta convierte cada curva o gráfico en un conjunto de estimaciones precisas de las coordenadas x e y utilizando un algoritmo de extracción automatizado.

- Para datos continuos, el efecto del tratamiento se midió usando la Diferencia de Medias (DM), o la diferencia de medias estandarizada (DME) en el caso de que los estudios combinaran los resultados medidos con diferentes escalas de medida, con sus respectivos Intervalos de Confianza (IC) del 95%. Para los resultados dicotómicos, el efecto de tratamiento se midió con riesgos relativos u *Odds ratios* (OR) y sus IC del 95%.
- Seguimiento: duración, pérdidas o bajas durante el seguimiento, datos no proporcionados, etc.
- Financiación del estudio y declaración de conflictos de interés.

Todas las discrepancias detectadas durante esta fase de extracción de datos se resolvieron mediante consenso. Posteriormente, todos los datos relevantes de los estudios incluidos se exportaron al *software* RevMan v 5.4.1 para su posterior análisis.

Síntesis de los datos y presentación de la evidencia

Después de registrar las características de cada ensayo clínico y su riesgo de sesgo, y siempre que los datos necesarios estuvieran disponibles, se realizó un metanálisis de los riesgos relativos (para variables binarias) y de diferencia de medias (para las variables continuas) con el *software* informático RevMan v 5.4.1. La síntesis cuantitativa de la evidencia se centró en los efectos de la EMT sobre la espasticidad, destreza manual, alteraciones de la marcha y el equilibrio, fatiga, calidad de vida y eventos adversos, clasificadas como desenlaces clave por su relevancia clínica. El análisis de otras variables de resultado, como la discapacidad general, función cognitiva, sintomatología

depresiva, dolor y síntomas vesicales u otros desenlaces que podrían verse afectados por la intervención, también se analizaron, siempre y cuando la información estuviera disponible.

Para el análisis de variables continuas, cuando los estudios utilizaron la misma medida de resultado, el metanálisis se realizó utilizando los cambios en las puntuaciones medias a los cuestionarios desde el inicio del estudio, registrando la DM entre grupos de estudio con un IC del 95%. En cambio, si el ensayo evaluaba el mismo resultado con el uso de diferentes herramientas de medida, se utilizó la DME, que es la diferencia de medias absoluta dividida por la desviación estándar combinada. En los casos en los que la Desviación Estándar (DE) para esa diferencia no estuviera disponible y en los que los autores del estudio proporcionaran medianas junto a rangos intercuartílicos en lugar de medias junto a desviaciones estándar, la DE se calculó siguiendo la propuesta de Wan *et al.*⁸³, basada en la aproximación de estos valores mediante una extensión de la fórmula dependiente del tamaño de la muestra y el rango intercuartílico. Para la interpretación de la DME (o el “tamaño del efecto”), se utilizó la siguiente escala propuesta por Cohen³⁶: 0,2 representa un efecto pequeño, 0,5 un efecto moderado y 0,8 un efecto grande. Cuando los estudios informaban de medias acompañadas de error estándar, se calculó la DE mediante *Review Manager* 5.4.1.

Para el análisis de variables dicotómicas (por ejemplo, la tasa de eventos adversos), los efectos de las intervenciones fueron expresados como Riesgo Relativo (RR) con IC del 95%.

Unidades de análisis

En los casos en los que se utilizaron múltiples medidas para medir un mismo desenlace (por ejemplo, medida de la espasticidad con las escalas MAS y MSSS), en general y siempre que estuvieran disponibles, utilizamos medidas de cuestionarios que estuvieran validados o publicados y, a ser posible, que midieran resultados globales (y no dominios específicos). En caso contrario, dimos preferencia a los datos de cuestionarios o pruebas que coincidían con la medida más utilizada por otros estudios incluidos en el análisis de la variable en cuestión.

En los estudios en los que, aun cuando los pacientes fueron tratados con la misma intervención, los resultados se presentaban de forma independiente para cada uno de los miembros tratados (derecho e izquierdo), en los análisis se incluyeron únicamente los resultados correspondientes a los miembros más afectados por la EM (por ejemplo, los miembros derechos en el caso de EM de predominio derecho).

Para el análisis de estudios de brazos múltiples, en los que se comparaba más de un grupo de tratamiento de interés para nuestra revisión,

combinamos en un único grupo los datos de todos los grupos de intervención que consideramos que se ajustaban a las diferentes modalidades de EMT. Para ello utilizamos una fórmula matemática (Figura 1) adaptada a un documento Excel donde calculamos los datos para cada una de las variables a analizar.

Figura 1. Fórmula para la combinación de grupos

Combined groups	
Sample size	$N_1 + N_2$
Mean	$\frac{N_1M_1 + N_2M_2}{N_1 + N_2}$
SD	$\sqrt{\frac{(N_1 - 1)SD_1^2 + (N_2 - 1)SD_2^2 + \frac{N_1N_2}{N_1 + N_2}(M_1^2 + M_2^2 - 2M_1M_2)}{N_1 + N_2 - 1}}$

Fórmula propuesta por Higgins et al., 2020⁸⁴

En el caso de los ensayos cruzados, para el análisis sólo se utilizaron los datos del primer período de tratamiento, es decir, los obtenidos antes del cruce.

En el caso de que el ensayo incluyera más de una evaluación posterior a la intervención y proporcionara datos repetidos durante el seguimiento, combinamos las comparaciones en grupos separados de forma que permitieran evaluar los resultados inmediatamente después de la intervención (es decir, la primera evaluación posterior a la última sesión del tratamiento), a corto plazo (es decir, con un seguimiento ≤ 4 semanas) y a más largo plazo (> 4 semanas de seguimiento). Para cada grupo formado utilizamos en el análisis los datos de la última evaluación disponible.

Cuando no se proporcionó información sobre las pérdidas de participantes durante el seguimiento, se registró el número de sujetos que comenzaron y que completaron la intervención en cada grupo (si este dato estaba disponible), y en función de ello evaluamos el riesgo derivado de la existencia de resultados incompletos.

Evaluación de la heterogeneidad

Se evaluó la heterogeneidad clínica y estadística para determinar si los datos de los estudios podrían combinarse de manera significativa e integrarse en un metanálisis. La heterogeneidad clínica se evaluó explorando la variabilidad entre los participantes, las intervenciones y los resultados, mientras que se utilizaron los estadísticos Chi^2 e I^2 para evaluar la heterogeneidad estadística entre los estudios¹⁵. Además, planteamos el diseño de *forest plot*, siempre que fuera posible, para cada uno de los análisis con la intención de facilitar la inspección visual de los resultados e ilustrar la heterogeneidad entre estudios en tales situaciones.

Para la realización de los metanálisis utilizamos el modelo de efectos aleatorios estándar como la opción predeterminada¹⁶, reservando el modelo de efectos fijos en el caso de considerar que todos los estudios estaban estimando el mismo efecto subyacente. Consideramos que había heterogeneidad cuando el estadístico Chi^2 era significativo en el nivel $p= 0,1$, o cuando I^2 indicaba que más del 40% de la variabilidad en la estimación del efecto se debía a la heterogeneidad que no podía explicarse por la diversidad metodológica o las características clínicas de los ensayos (siendo significativa entre el 50% y el 90% y considerable cuando $I^2 > 75\%$). Cuando se detectó una heterogeneidad sustancial, se planeó desarrollar exploraciones de las potenciales fuentes de heterogeneidad realizando análisis de subgrupos.

Además, para los desenlaces principales que contaban con más de 10 estudios realizamos una evaluación de la presencia de sesgo de publicación mediante un examen visual de los gráficos de embudo que muestran los efectos de los estudios pequeños y valorando la importancia de cualquier asimetría aparente.

Síntesis de los datos

Para sintetizar los datos de cada uno de los desenlaces de interés, establecimos los siguientes tiempos de seguimiento para la comparación “EMT versus EMT simulada”:

1. Inmediatamente después de la intervención (tras la última sesión de EMT),
2. A corto plazo (≤ 4 semanas de seguimiento),
3. A más largo plazo (> 4 semanas de seguimiento).

Se realizaron metanálisis con el *software* RevMan v 5.4.1 para *Windows* de cada uno de los desenlaces primarios siempre que estuvieran disponibles los datos de al menos dos ensayos clínicos. Cuando los estudios incluidos en un análisis utilizaban la misma medida de resultado, se calcularon las DM, mientras que si los estudios utilizaron diferentes medidas para un mismo desenlace se calcularon las DME. Tanto la DM como la DME se calcularon usando un modelo de efectos aleatorios con un IC del 95%. Un valor positivo de la diferencia, indicaba un efecto terapéutico a favor del grupo de intervención frente al grupo control a lo largo del tiempo. Debido a que algunos de los cuestionarios y escalas utilizados por los ensayos empleaban puntuaciones más altas para indicar un mejor rendimiento, en los casos en los que fue necesario, llevamos a cabo un ajuste del signo del valor obtenido (se invirtió).

Análisis de subgrupos

Planeamos inicialmente la realización de análisis de subgrupos para cada desenlace principal con el fin de evaluar el impacto potencial de ciertas características de los estudios que se podían asociar a la heterogeneidad detectada. De esta forma, en los casos en los que se detectó heterogeneidad estadística ($I^2 \geq 40\%$), y siempre que cada subgrupo estaba compuesto por al menos tres estudios, se plantearon los siguientes análisis de subgrupos para investigar diferencias clínicamente plausibles en el efecto de la intervención:

1. Tipo de estimulación, estableciendo dos grupos en función de la modalidad empleada para la EMT, es decir, ERTi vs rEMT.
2. Situación funcional basal de los pacientes con EM, comparando los resultados obtenidos por estudios con puntuaciones medias en la Escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS en inglés *Expanded Disability Status Scale*) ≤ 3.5 frente a estudios con puntuaciones > 3.5 .
3. Tipo de EM, considerando dos grupos en función de la forma de presentación de la enfermedad: EM remitente-recurrente versus EM secundaria progresiva.

Análisis de sensibilidad

Realizamos un análisis de sensibilidad para investigar la solidez de los resultados y determinar si el tamaño del efecto general se vio afectado por el riesgo de sesgo de los estudios incluidos. Para abordar esta posibilidad,

volvimos a realizar los análisis de los resultados de los desenlaces de interés, esta vez excluyendo los estudios con alto riesgo global de sesgo.

Calidad de la evidencia

Para describir la calidad del grueso general de evidencia utilizamos la aproximación GRADE⁸⁵, definida como el grado de confianza en las estimaciones de los beneficios y daños del tratamiento. De esta forma, para cada desenlace principal con más de dos estudios, un revisor (EML) graduó la calidad de la evidencia como ‘alta’, ‘moderada’, ‘baja’, o ‘muy baja’, en función del riesgo de sesgo, la existencia de evidencia indirecta, la inconsistencia, la imprecisión y el sesgo de publicación de los estudios que contribuyeron con datos a la estimación del resultado acumulado. A la hora de valorar la calidad de la evidencia, por lo general, seguimos los siguientes principios:

- Gradación del riesgo de sesgo: disminuimos 1 punto (riesgo de sesgo serio) cuando la diferencia en la estimación del efecto observada en el análisis de sensibilidad al eliminar los estudios clasificados como de “alto riesgo” fue de entre 0,2 y 0,3 DE y disminuimos 2 puntos (riesgo de sesgo muy serio) si esta diferencia era $> 0,3$ DE.
- Gradación de la inconsistencia: disminuimos en 1 y 2 puntos (riesgo de inconsistencia seria) si se detectó heterogeneidad cuantitativa moderada ($40\% < I^2 < 75\%$) o elevada ($I^2 > 75\%$) respectivamente, así como heterogeneidad cualitativa mediante investigación visual, que no podía ser explicada por los análisis de subgrupos.
- Gradación de evidencia indirecta: disminuimos 1 (riesgo de sesgo serio) y 2 puntos (riesgo de sesgo muy serio), cuando uno o dos de los ensayos clínicos incluidos en el análisis, respectivamente, cumplían los criterios de elegibilidad pero abordaban una versión limitada de la pregunta de revisión principal en cuanto a población, intervención, comparador o resultados.
- Gradación de la imprecisión: disminuimos 1 punto (riesgo de imprecisión serio) cuando el tamaño de la muestra de la estimación era < 400 participantes o su IC incluía un efecto potencialmente importante pero sin relevancia clínica (definido para los datos continuos como un efecto $< 0,2$ en cualquier dirección). En cambio, disminuimos 2 puntos cuando el tamaño de la muestra era < 400 participantes y el IC de la estimación incluía tanto un efecto potencialmente importante como el efecto nulo, o cuando el IC incluía todas las posibilidades relevantes (efecto positivo, efecto nulo y efecto en la dirección opuesta), independientemente del número de pacientes incluidos.

- Gradación del sesgo de publicación: planeamos valorar como “sospecha fuerte” los casos en los que al menos 10 estudios contribuyeran al desenlace en cuestión y que además, mediante inspección visual, se detectara evidencia razonable de la existencia de asimetría relevante en el gráfico en embudo.

Con toda la información obtenida, elaboramos tablas de “Resumen de hallazgos” utilizando el *software* GRADEpro GDT (GRADEpro GDT) *online* (disponible en: <https://gdt.gradepro.org/app/#projects>)⁸⁶, donde importamos todos los datos de análisis generados en RevMan y procedimos a valorar el grado de confianza en los resultados obtenidos.

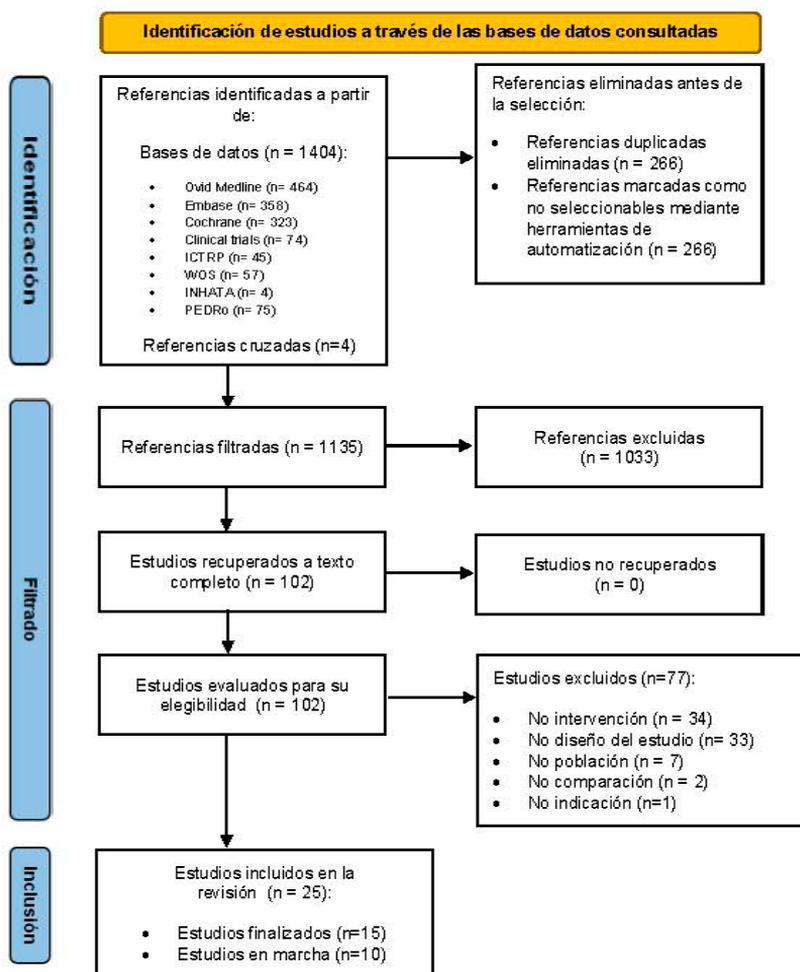
Resultados

Descripción de la evidencia disponible

Se obtuvo un total de 1.404 referencias relacionadas con la efectividad clínica y la seguridad de la EMT en el tratamiento de pacientes con EM, de las cuales 266 referencias fueron excluidas de forma automática por encontrarse duplicadas. De las 1.135 referencias restantes, 1.033 fueron excluidas según el título, las palabras clave y/o el resumen por considerarse irrelevantes (no estaban relacionadas directamente con el objeto de estudio de la presente revisión). Se obtuvieron los textos completos de un total de 102 referencias consideradas potencialmente relevantes para realizar una evaluación más detallada. Tras su valoración a texto completo, se excluyeron un total de 77 de estos estudios, principalmente, por no cumplir los criterios relacionados con la intervención o los criterios relacionados con el diseño del estudio, entre otros motivos detallados en el Anexo 3.

Finalmente se incluyeron 25 ensayos clínicos (28 referencias) que analizaban los resultados de la EMT en el tratamiento de pacientes con EM: 15 ensayos clínicos finalizados (17 referencias)⁸⁷⁻¹⁰³ y otros 10 estudios en marcha¹⁰⁴⁻¹¹⁴ (11 referencias). Los principales datos de los estudios en marcha pueden consultarse en el Anexo 4. El flujo de estudios a través del proceso de revisión se muestra en la Figura 2.

Figura 2. PRISMA 2020 Diagrama de flujo para revisiones sistemáticas que incluyeron búsquedas en bases de datos y registros



Estudios incluidos

Características de los estudios incluidos

Los 15 ensayos clínicos⁸⁷⁻¹⁰³ incluidos analizaron un total de 352 pacientes, de los cuales 207 (58,8%) fueron sometidos a alguna modalidad de EMT y 145 (41,2%) a otro tipo de intervenciones como comparadores. El diseño de la mayor parte (n=10) de los estudios incluidos fue el de ensayo clínico aleatorizado de brazos paralelos, mientras que entre los restantes 5 estudios, tres de ellos fueron no aleatorizados^{87,90,96} y dos utilizaron un diseño de ensayo clínico cruzado^{102,103}. Los estudios incluidos fueron publicados en el periodo entre 2007 y 2021 y todos fueron publicados en inglés, salvo uno de ellos que fue publicado en español⁹⁸. Los ensayos incluidos procedían de nueve países diferentes de Europa, Asia y África; entre ellos: Italia (n=5)^{90,91,93,96,103}, Egipto (n=3)^{97,99,101}, Alemania (n=1)¹⁰⁰, Francia (n=1)⁸⁸, Países Bajos (n=1)¹⁰², Irán (n=1)⁸⁷, Turquía (n=1)⁹², Rusia (n=1)⁸⁹ y España (n=1)⁹⁸. Solo en dos de los 15 estudios incluidos^{97,100} los autores declararon que los ensayos habían sido registrados públicamente de forma prospectiva, mientras que en el resto de estudios no se proporcionó información al respecto. El tamaño muestral de los estudios incluidos osciló entre los 8¹⁰³ y los 41 participantes⁸⁷, de forma que más de la mitad (n=8)^{87,89-91,97,99-101} de los estudios tenían más de 20 participantes. En ocho de los ensayos incluidos (60,0%) los autores reconocieron haber recibido financiación para llevarlo a cabo (uno de ellos⁹⁷ fue autofinanciado) y en cuatro estudios (26,7%)^{89,93,99,100} los autores negaron haber recibido ningún tipo de apoyo económico externo. En los dos ensayos restantes (13,3%)^{92,101} no se proporcionó información al respecto.

Características de la población de estudio

La edad media de los participantes incluidos en los grupos de estudio osciló entre los 23,0 años⁹⁹ y los 51,8 años⁸⁸, con una media global de 40,9 años (desviación estándar, DE, $\pm 9,1$). Más de la mitad de los pacientes incluidos (55,6%) fueron mujeres, mientras que los hombres se vieron representados en un 44,4%. La ratio de mujeres y hombres en los grupos de intervención varió en un rango entre 0,43 y 4,00 y en los grupos controles osciló entre 0,29 y 3,25. Todos los pacientes incluidos tenían diagnóstico de EM, basado en diferentes versiones de los criterios de McDonald, aunque en uno⁹² de los ensayos no se proporcionó información al respecto. La forma predominante de EM entre los participantes fue la EM remitente-recurrente (76,7%) frente a un 23,3% diagnosticado como EM secundaria progresiva. Tres de los ensayos^{88,98,100} requirieron como criterio de inclusión que los participantes estuvieran libres de recaída durante al menos uno y tres meses previos al inicio

del tratamiento en un intento de minimizar el sesgo potencial derivado de la fluctuación clínica de la EM. Otros tres ensayos^{90,97,103} limitaron la inclusión a los pacientes que se encontraran en fase de remisión de la EM o que estuvieran clínicamente estables en los 4 meses previos a su incorporación al estudio. El tiempo medio de evolución desde el diagnóstico, en los casos en los que se informó sobre este dato, fue de 24,9 (\pm 29,5) meses.

En cuanto a la situación basal de la población incluida, la puntuación media a la *EDSS* de Kurtzke⁷⁰ sobre el estado funcional de los pacientes incluidos fue de 5,5 (\pm 1,8) puntos (camina sin ayuda o descanso por espacio de unos 100 metros; la incapacidad es lo suficientemente grave como para impedirle plenamente las actividades de la vida diaria). Dos estudios proporcionaron información sobre las puntuaciones medias al Inventario de Depresión de Beck¹¹⁵ sobre la gravedad de la sintomatología depresiva, oscilando entre los 15,1 puntos⁹³ y los 17,6 puntos¹⁰¹. En relación al nivel formativo de la población incluida, el número de años de escolaridad (en los estudios en los que se facilitó esta información) osciló entre los 6,0¹⁰² y los 13,6 años⁸⁷. Por otra parte, en relación a las comorbilidades en la población incluida, tan sólo un ensayo¹⁰⁰ proporcionó información sobre el tratamiento con antidepresivos, de forma que el 64,7% estaba en terapia estable con antidepresivos, entre los que se encontraban citalopram (n=5), fluoxetina (n=2), venlafaxina (n=2), sertralina (n=1) e *Hypericum Perforatum* (n=1). En ningún otro ensayo se facilitó información sobre la presencia de comorbilidades en la población de estudio. Algunos ensayos restringieron la entrada a los participantes que no hubieran recibido tratamiento con corticoides durante el mes¹⁰⁰ o los 2 meses⁸⁸ previos a su inclusión en el estudio, o que estuvieran en tratamiento estable con antiespasmódicos^{89,98}, inmunoterápicos y antidepresivos¹⁰⁰ durante al menos los últimos 3 meses previos a su entrada en el estudio. Otros estudios, en cambio, excluyeron a pacientes que habían recibido tratamiento con corticoides en los 6¹⁰² y 12 meses⁸⁷ previos a su entrada en el estudio, así como aquellos que recibían tratamiento habitual con interferón¹⁰¹, neurolépticos y antidepresivos tricíclicos¹⁰⁰ o cualquier droga incluida en las listas 1 y 3 del Consenso de Siena⁹⁸. Los principales detalles de la población de estudio de los estudios incluidos se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Características basales de las poblaciones en los estudios incluidos

Autor, año	Grupo de intervención	Número y tipo de EM (EMRR / EMSP)	Edad, años Media (DE)	Género (Mujeres / Hombres)	Tiempo desde el diagnóstico, meses Media (DE)	EDSS Media (DE)
Azin <i>et al.</i> ⁸⁷ , 2016	ERTi	19 EMRR	30,8 (6,1)	14/5	35,9 (8,3)	NR
	ERTi simulada	17 EMRR	29,7 (7,9)	13/4	36,3 (7,8)	NR
Boutiere <i>et al.</i> ⁸⁸ , 2017	ERTi + Rehabilitación	9 (3 EMRR y 6 EMSP)	48,2 (9,4)	4/5	12,2 (8,2)	6 (4-7)*
	ERTi simulada+ Rehabilitación	8 (1 EMRR y 7 EMSP)	55,4 (11,1)	4/4	18,7 (11)	6 (6-6,5)*
Centonze <i>et al.</i> ⁹⁶ , 2007	EMTr (alta frecuencia)	12 EMRR	NR	NR	NR	NR
	EMTr simulada	7 EMRR	NR	NR	NR	NR
Darwish <i>et al.</i> ⁹⁷ , 2009	EMTr (baja frecuencia)+ Terapia física	15 EMRR	32,2 (6,72)	10/5	NR	NR
	Terapia física	15 EMRR	31,1 (7,32)	8/7	NR	NR
Dieguez-Varela <i>et al.</i> ⁹⁸ , 2019	ERTi	10 EMRR	49,0 (11,6)	6/4	NR	NR
	ERTi simulada	7 EMRR	50,4 (8,9)	4/3	NR	NR
Elzamarany <i>et al.</i> ⁹⁹ , 2016	EMTr (alta frecuencia)	10/14	22,9 (9,04)	9/15	NR	NR
	EMTr simulada					
Gaede <i>et al.</i> ¹⁰⁰ , 2017	EMTr (alta frecuencia)	9 (8 EMRR y 1 EMSP)	47 (32-51)	3/7	46 (37-110)	2.5 (2.0-3,0)
	EMTr bilateral (control)	10 (9 EMRR y 1 EMSP)	41 (39-45)	2/7	67 (38-224)	3.0 (2.5-3,0)
	EMTr simulada	9 EMRR	46 (42-48)	1/8	187 (91-258)	2,5 (2,5-3,5)
Hassan <i>et al.</i> ¹⁰¹ , 2021	EMTr (alta frecuencia)	15 EMRR	29,3 (3,7)	12/3	4,6 (2,2)	3,8 (1,4)
	Tratamiento farmacológico (ISRS)	15 EMRR	31,2 (4,7)	7/8	3,6 (1,5)	3,2 (0,9)

Tabla 2. Características basales de las poblaciones en los estudios incluidos (cont.)

Autor, año	Grupo de intervención	Número y tipo de EM (EMRR / EMSP)	Edad, años Media (DE)	Género (Mujeres / Hombres)	Tiempo desde el diagnóstico, meses Media (DE)	EDSS Media (DE)
Hulst <i>et al.</i> ¹⁰² , 2016	EMTr (alta frecuencia)	17 (13 EMRR y 4 EMSP)	43,3 (8,3)	10/7	11,9 (6,8)	3,5 (1,5-4,5)
	EMTr simulada					
Khorzova <i>et al.</i> ⁸⁹ , 2018	EMTr (alta frecuencia)	12 EMSP	38 (29-54)*	8/4	NR	6.5 (6-6.5)*
	ERTi	12 EMSP	47 (43-53)*	7/5	NR	6.5 (6-6.5)*
	EMTr simulada	10 EMSP	45 (41-47)*	5/5	NR	6.5 (6-6.5)*
Koch <i>et al.</i> ¹⁰³ , 2008	EMTr (5 Hz)	8 EMRR	18-49	5/3	NR	NR
	EMTr simulada	8 EMRR	18-49	5/3	NR	NR
Mori <i>et al.</i> ⁹⁰ , 2009	ERTi	10 EMRR	44,4 (11,7)	7/3	8,6 (9,0)	NR
	ERTi simulada	10 EMRR	44,3 (12,5)	6/4	9,0 (9,1)	NR
Mori <i>et al.</i> ⁹¹ , 2010	ERTi + Ejercicios terapéuticos	10 EMRR	39,1 (10,7)	3/7	NR	3,6 (1,2)
	ERTi	10 EMRR	37,7 (12,3)	4/6	NR	3,8 (1,6)
	ERTi simulada	10 EMRR	38,3 (11,9)	5/5	NR	3,5 (1,0)
San <i>et al.</i> ⁹² , 2019	EMTr (5 Hz) + Rehabilitación	10 (NI)	48,7 (14,2)	4/6	14,7 (7,7)	NR
	EMTr simulada+ Rehabilitación	6 (NI)	53,0 (8,7)	4/2	19,5 (10,89)	NR
Tramontano <i>et al.</i> ⁹³ , 2020	ERTi cerebellar + Rehabilitación vestibular	8 (3 EMRR y 5 EMSP)	51,9 (3,83)	6/2	18,1 (8,24)	5,8 (0,84)
	ERTi simulada+ vestibular rehabilitation	8 (4 EMRR y 4 EMSP)	51,6 (10,91)	5/3	18,7 (9,62)	5,7 (0,99)

* Datos proporcionados por los autores como medianas (rango intercuartílico).

NR: No reportado; DE: desviación estándar; EM: Esclerosis Múltiple; EMRR: EM remitente-recurrente; EMSP: EM secundaria progresiva; EMTr: Estimulación repetitiva magnética transcraneal; ERTi: Estimulación intermitente de ráfagas *theta*; ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Características generales de las intervenciones

Estimulación transcraneal magnética (EMT)

Entre los 15 ensayos incluidos que evaluaban la EMT en pacientes con EM, más de la mitad (n=9) analizaron los efectos de la modalidad EMTr^{89,92,96,97,99-103} mientras que 6 de ellos^{87,88,90,91,93,98} examinaron los resultados de la ERTi, todos ellos en comparación con simulaciones y/o con otras intervenciones alternativas. A excepción de cinco estudios que analizaron el empleo combinado de la ERTi con otras intervenciones como la rehabilitación vestibular⁹³, un programa de ejercicios físicos⁹⁰ y fisioterapia⁹⁷, o un programa estandarizado de rehabilitación^{88,92}, el resto de estudios incluidos evaluaron la terapia de EMT de forma aislada.

Las intervenciones de EMT fueron dirigidas al tratamiento de diferentes síntomas frecuentes en pacientes con EM como la espasticidad (n=11) tanto de miembros inferiores (n=9) como superiores (n=2), la dismetría de miembros superiores (n=2), la fatiga (n=1) o el deterioro cognitivo (n=1). Para tratar a estos pacientes, la EMT se aplicó dirigida a la corteza prefrontal (profunda¹⁰⁰ y dorsolateral^{101,102}), la corteza motora primaria (ya fuera de forma bilateral⁹⁹, contralateral^{87-90,98}, o dominante/ipsilateral a la lesión^{90,96}) o el cerebelo⁹³. Once ensayos utilizaron distintas versiones del dispositivo *Magstim Rapid: Magstim Rapid Stimulator (Magstim, Spring Gardens, United Kingdom)*^{93,100}, *Magstim Rapid magnetic stimulator (Magstim Company, Withland, UK)*^{90,96,99,101,103} o *Magstim Rapid 2 stimulator (Magstim Company, Whitland, Wales, UK)*^{88-90,97}; mientras que el dispositivo *MagPro X100 magnetic stimulator (MagVenture, Farum, Denmark)* fue el empleado para realizar la EMT en dos^{87,102} de los ensayos incluidos. Los autores de dos estudios^{92,98} no informaron sobre el tipo de dispositivo utilizado para este fin.

Dos tercios (n=10) de los ensayos incluidos utilizaron una bobina en forma de 8 o de mariposa; entre los cinco restantes, solo uno empleó la bobina H6¹⁰⁰ y otro la bobina *Air Film*⁸⁸, mientras que dos estudios^{90,101} no informaron sobre el tipo de bobina utilizada. Diez de los estudios incluidos describieron distintas posiciones de la bobina sobre la cabeza del paciente: de forma tangencial, a 45° con respecto al eje medio sagital y apuntando posteriormente^{87,90,96,99,103}, con una angulación diferente (60°)⁹⁰, paralelo a la sutura sagital¹⁰⁰ o determinada usando *software* de neuronavegación⁸⁸. Los autores de otros dos estudios no especificaron más allá sobre la posición de la bobina, definiéndola como “transversal”⁹⁸ o “sobre el cuero cabelludo”⁸⁹.

Los parámetros utilizados durante el procedimiento de EMT variaron ampliamente entre los estudios incluidos, principalmente en relación a tres variables: la duración del tratamiento, la frecuencia en el número de sesiones

y la intensidad aplicada. Solo ocho estudios^{89-92,99,100,102,103} informaron sobre el tiempo total de aplicación de la estimulación, el cual varió entre los 15 y 45 minutos por sesión. El número total de sesiones en los ensayos incluidos osciló entre 1 y 18 sesiones en un periodo de tiempo comprendido entre un día y 6 semanas. El patrón de aplicación de la EMT fue, en la mayoría de los estudios (66,7%), en forma de 5 sesiones por semana y, en menor proporción, 3 sesiones por semana (13,3%). En el resto de estudios la EMT se aplicó como una única sesión o dos sesiones aisladas^{99,102,103}. Solo tres estudios informaron sobre el tipo de profesional que llevó a cabo la intervención, siendo en estos casos referidos como “tres operadores”¹⁰⁰, “un investigador”⁹⁸ y “un médico”⁹⁰. En cuanto a la intensidad aplicada, ocho de los estudios incluidos utilizaron trenes de pulsos de EMTr de alta frecuencia (≥ 5 Hz)^{89,92,96,99-103} y solo un ensayo analizó los efectos de la EMTr de baja frecuencia (1 Hz)⁹⁷. Entre los estudios incluidos, la frecuencia de repetición de los trenes de estimulación osciló entre 1 Hz y 20 Hz y en 4 estudios esta frecuencia superó los 10 Hz^{89,100-102}. Para establecer la intensidad de estimulación, siete ensayos utilizaron el umbral motor en reposo (UMR)^{92,96,97,99,100,102,103} (oscilando entre el 90% y el 120% del mismo) mientras que otros siete la determinaron en base al 80% del umbral motor activo (UMA). Estos umbrales fueron definidos en 12 de los estudios incluidos siendo la definición más empleada para el UMR “la intensidad de estímulo más baja requerida para evocar un potencial motor evocado de 50 μ V en al menos cinco de diez ensayos consecutivos con el músculo objeto de estudio en reposo” y para el UMA “la intensidad de estímulo más baja para producir un potencial motor evocado con una amplitud de al menos 200 μ V en el músculo objeto de estudio en al menos 5 de 10 ensayos durante una contracción voluntaria”. En los restantes cuatro estudios, dos emplearon un número menor de ensayos (en al menos 3 o 5 intentos consecutivos)^{96,103} mientras que otros dos ensayos utilizaron métodos visuales^{97,102} para establecer los umbrales motores. Los autores de seis estudios^{88-91,98,102} describieron un plan alternativo para los casos en los que no fuera posible detectar los potenciales motores evocados, bien mediante el cambio de la intensidad de estimulación al 50%⁸⁸ u 80%^{89,102} del potencial máximo de estimulación o bien mediante una modificación en el lugar de estimulación reposicionando la bobina^{90,91,98}. El número total de estímulos aplicados en los estudios incluidos osciló entre los 100¹⁰¹ y los 3000 estímulos (en forma de pulsos bifásicos)¹⁰² con un intervalo entre los 10 y los 40 segundos, si bien no todos los estudios incluidos proporcionaron información al respecto. Los principales detalles relacionados con las características de las intervenciones de los estudios incluidos se presentan en la Tabla 3.

Comparadores

Siete de los 15 estudios incluidos compararon la EMT con la EMT simulada (uno de ellos en combinación con un programa rehabilitador)⁹², mientras seis de ellos lo hicieron frente a la ERTi simulada (dos de ellos en combinación con un programa de rehabilitación física⁸⁸ y vestibular⁹³). De los dos ensayos restantes, uno comparó los efectos de la EMT frente al tratamiento con fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)¹⁰¹ y otro estudio lo hizo en comparación con un programa fisioterapéutico⁹⁷. Tres ensayos establecieron la comparación entre tres grupos de estudio^{89,90,100}.

Los patrones y parámetros de aplicación de las intervenciones de simulación fueron similares a los empleados por la intervención experimental (EMT) (en un estudio se empleó una intensidad de estímulo menor con un 80% del UMR)¹⁰², salvo por el uso de estrategias para evitar la estimulación real del cerebro como: la inclinación de la bobina a 90° que utilizaron los autores de ocho estudios^{87,90,91,93,96,98,99,103}, cambios en la intensidad de la estimulación^{87,102}, el aumento de la distancia de la bobina al paciente⁸⁹ o la incorporación de la función de simulación en la propia bobina (H6)¹⁰⁰.

En la Tabla 3 se muestra información detallada sobre las intervenciones utilizadas como comparador e incluidas en cada uno de los ensayos.

Tabla 3. Características basales de las intervenciones en los en los estudios incluidos

Autor, año	Tipo de estimulación	Tipo de dispositivo estimulador	Tipo de bobina	Posición de la bobina	Región cerebral estimulada	Síntoma diana	Frecuencia de repetición (Hz)	Intensidad de estimulación	Número de sesiones	Periodo de tratamiento (días)	Número total de estímulos por sesión
Azin <i>et al.</i> ⁸⁷ , 2016	ERTi	MagPro®	Figura de 8 (MagVenture®, Farum, Denmark)	Tangencial, 45° al eje sagital medio	Corteza motora primaria	Espasticidad MMSS	5 Hz	80% UMA	5 / semana	14	NR
Boutiere <i>et al.</i> ⁸⁸ , 2017	ERTi	Magstim Rapid®	Air Film Coil Magstim®	Determinada por software de neuronavegación	Corteza motora primaria	Espasticidad MMII	5 Hz	80% UMA	5 / semana	17	600
Centonze <i>et al.</i> ⁹⁶ , 2007	EMTr	Magstim Rapid®	Figura de 8	Tangencial, 45° al eje sagital medio	Corteza motora primaria contralateral	Espasticidad MMII	5 Hz	100% UMA	5 / semana	14	900
Darwish <i>et al.</i> ⁹⁷ , 2009	EMTr	Magstim Rapid®	Figura de 8	NR	Corteza motora primaria ipsilateral	Espasticidad MMII	1 Hz	90% UMR	5 / semana	14	900
Dieguez-Varela <i>et al.</i> ⁹⁸ , 2019	ERTi	NR	Figura de 8 (Cool-B65 coil, Magventure®, DK)	Tangencial	Corteza motora primaria contralateral	Espasticidad MMII	5 Hz	80% UMA	5 / semana	14	600
Elzamarany <i>et al.</i> ⁹⁹ , 2016	EMTr	Magstim Rapid®	Figura de 8	Tangencial, 45° al eje sagital medio	Corteza motora primaria contralateral	Dismetría MMSS	5 Hz	100% UMR	2 sesiones	1	900
Gaede <i>et al.</i> ¹⁰⁰ , 2017	EMTr	Magstim Rapid®	H6 (Brainsway Ltd. ,Jerusalem, Israel)	Paralelo a la sutura sagital	Corteza prefrontal (profunda)	Fatiga	18 Hz	120% UMR	3 / semana	42	1800
Hassan <i>et al.</i> ¹⁰¹ , 2021	EMTr	Magstim Rapid®	NR	NR	Corteza prefrontal	Espasticidad MMSS	10 Hz	80% del umbral motor estimado	3 / semana	28	100

Tabla 3. Características basales de las intervenciones en los en los estudios incluidos (cont.)

Autor, año	Tipo de estimulación	Tipo de dispositivo estimulador	Tipo de bobina	Posición de la bobina	Región cerebral estimulada	Síntoma diana	Frecuencia de repetición (Hz)	Intensidad de estimulación	Número de sesiones	Periodo de tratamiento (días)	Número total de estímulos por sesión
Hulst <i>et al.</i> ¹⁰² , 2016	EMTr	MagPro®	Figura de 8	NR	Corteza prefrontal	Deterioro cognitivo	10 Hz	110% UMR	1 sesión	1	3000
Khorzova <i>et al.</i> ⁸⁹ , 2018	EMTr	Magstim Rapid®	Figura de 8	Referido como "en cuero cabelludo"	Corteza motora primaria	Espasticidad MMII	20 Hz	80% de la salida máxima del estimulador	5 / semana	14	1600
Koch <i>et al.</i> ¹⁰³ , 2008	EMTr	Magstim Rapid®	Figura de 8	Tangencial, 45° al eje sagital medio; apuntando posteriormente	Corteza motora primaria contralateral	Dismetría MMSS	5 Hz	100% UMR	2 sesiones	2	900
Mori <i>et al.</i> ⁹⁰ , 2009	ERTi	Magstim Rapid®	Figura de 8	Tangencial, 60° al eje sagital medio; apuntando posteriormente	Corteza motora primaria contralateral	Espasticidad MMII	5 Hz	80% UMA	5 / semana	14	600
Mori <i>et al.</i> ⁹¹ , 2010	ERTi	Magstim Rapid®	NR	Tangencial, 45° al eje sagital medio	Corteza motora primaria contralateral	Espasticidad MMII	5 Hz	80% UMA	5 / semana	21	600
San <i>et al.</i> ⁹² , 2019	EMTr	NR	Figura de 8	NR	Corteza motora primaria	Espasticidad MMII	5 Hz	110% del umbral de potencial de la unidad motora en reposo	5 / semana	14	900
Tramontano <i>et al.</i> ⁹³ , 2020	ERTi	Magstim Rapid®	Figura de 8	NR	Cerebelo	Espasticidad MMII	NR	NR	5 / semana	14	NR

EMTr: Estimulación repetitiva magnética transcranial; ERTi: Estimulación intermitente de ráfagas theta; MMII: Miembros inferiores; MMSS: Miembros superiores; NR: No reportado; UMA: Umbral motor activo; UMR: Umbral motor en reposo.

Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Evaluamos la calidad metodológica y el riesgo de sesgo de los 15 ensayos incluidos⁸⁷⁻¹⁰³ utilizando la herramienta RoB 2 para analizar el riesgo de sesgo de los desenlaces primarios. La Figura 3 resume el riesgo de sesgo para cada uno de los dominios específicos evaluados de cada uno de los ensayos incluidos.

Figura 3. Resumen del riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

Primer autor, año	Medida de desenlace	Proceso de aleatoriza	Desviaciones del prot	Falta de datos de des	Medida del desenlace	Selección del resu text	Riesgo de sesgo globa
Aziri, 2016	Peg board task	+	-	!	!	+	+
Boutiere, 2017	MAS	!	!	+	!	+	!
Cetnzer, 2007	MAS	-	-	-	+	+	-
	Amplitud H/M	-	-	-	+	+	-
Darwish, 2019	Peak torque	-	!	+	!	!	-
Dieguez-Varela, 2019	MAS	!	!	-	+	+	-
	Amplitud H/M	!	-	-	+	+	-
Eltamary, 2016	Peg board task	!	!	+	+	+	!
Goede, 2017	FSS	+	!	+	+	+	+
	Eventos adversos	+	!	+	+	+	+
Hassan, 2021	BDI-II	!	-	+	!	+	-
Hufst, 2016	Digit span	!	+	-	!	+	-
Ihorcova, 2018	MAS	!	!	+	+	+	-
Knech, 2008	Peg board task	!	!	+	!	!	!
Mori, 2009	MAS	-	!	!	+	+	-
	Amplitud H/M	-	-	!	+	+	-
Mori, 2010	MSQol	!	+	+	+	!	!
	MAS	!	+	+	+	!	!
	FSS	!	+	+	+	!	!
San, 2019	MSQol	!	-	+	!	+	-
	MAS	!	-	+	!	-	-
Tramontano, 2020	FSS	+	+	!	+	+	!



Figura 3. En la imagen superior, un signo (+) verde indica que el dominio fue evaluado como de bajo riesgo; un signo negativo rojo (-) indica que el dominio fue evaluado como de alto riesgo de sesgo; y un signo de interrogación amarillo (!) indica que existe cierta preocupación por el riesgo de sesgo de dicho dominio. De color gris se marcan los estudios que emplearon un análisis por protocolo y, con fondo blanco, los estudios que llevaron a cabo análisis por intención de tratar (ITT).

Riesgo de sesgo global de los estudios incluidos

Todos los estudios incluidos fueron descritos como ensayos aleatorizados pero tan sólo dos de ellos proporcionaron suficiente información sobre el proceso de asignación como para establecer si la secuencia fue realmente aleatoria, y por lo general utilizaron métodos de aleatorización informatizados

y remotos (mediante asignación telefónica). En general, entre los siete estudios que informaron de los resultados sobre la espasticidad medida con MAS^{88-92,96,98} calificamos el riesgo de sesgo como alto. También consideramos alto el riesgo para las variables del índice de amplitud H/M, analizada por tres estudios^{90,96,98}, y las puntuaciones al *Peg Board Task*, que proporcionaron otros tres estudios^{87,99,103}. En cambio, para el desenlace de la fatiga medida con FSS, reportada por tres estudios^{91,93,100}, consideramos que el riesgo de sesgo era incierto.

Espasticidad (medida con MAS)

Para el desenlace sobre la espasticidad medida con MAS, asumimos un alto riesgo general de sesgo, ya que solo uno de los dos ensayos tuvo un riesgo general de sesgo indeterminado mientras que en los cinco estudios restantes el riesgo de sesgo fue alto. En dos de los estudios que analizaron esta variable^{90,96} era poco probable que los métodos utilizados, tanto para la generación de la secuencia como para la asignación a los grupos de estudio, fuera realmente aleatoria por lo que los consideramos que el riesgo de sesgo derivado del proceso de asignación al azar era alto. Los restantes 5 estudios para este desenlace no proporcionaron suficiente información sobre este proceso de asignación, por lo que los consideramos como de riesgo indeterminado.

En cuanto al riesgo de sesgo por desviaciones de las intervenciones previstas, solo uno de los estudios fue considerado de bajo riesgo⁹¹, mientras que este riesgo fue indeterminado en cuatro estudios y en otros dos fue elevado^{92,96}, principalmente debido a que la información proporcionada sobre los métodos de cegamiento utilizados resultó insuficiente.

Para la mayoría de los estudios (cuatro estudios^{88,89,91,92}) el riesgo de sesgo secundario a la falta de datos sobre los desenlaces fue evaluado como bajo, mientras que en dos de ellos se consideró elevado, principalmente por motivos relacionados con el alto índice de pérdidas durante el seguimiento (22%)⁹⁸ y por la falta de información al respecto y la alta sospecha.

El riesgo de sesgo en la medición del resultado fue considerado alto tan solo para un estudio⁸⁹ en el que el conocimiento de la intervención asignada por parte del profesional sanitario podría influir en el registro de los resultados sobre la puntuación MAS. En dos estudios^{88,92} el riesgo de este sesgo se consideró incierto por falta de información al respecto, mientras que para los estudios^{90,91,96,98} restantes se evaluó como bajo.

Consideramos un riesgo bajo de sesgo derivado del informe selectivo de los resultados en cuatro estudios^{89,90,96,98} y un riesgo indeterminado en uno de ellos⁹². Solo valoramos como de riesgo elevado en este sentido en un estudio⁸⁹ por la falta de reporte de datos crudos numéricos sobre las puntuaciones MAS, los cuales fueron indicados únicamente mediante representaciones gráficas.

Espasticidad (medida con el índice de amplitud H/M)

Para el desenlace de espasticidad medida con el índice de amplitud H/M, el riesgo general de sesgo se consideró alto, ya que todos los ensayos que analizaron este desenlace mostraron un riesgo general de sesgo elevado.

Con respecto al riesgo de sesgo derivado del proceso de asignación al azar, en dos de los estudios^{90,96} se consideró elevado, ya que los autores afirmaron que se llevó a cabo una “pseudoaleatorización” y no se especificaron los métodos utilizados para ello. Los autores del restante estudio⁹⁸ para este desenlace no proporcionaron suficiente información sobre este proceso de asignación, por lo que los consideramos como de riesgo indeterminado.

Los tres estudios^{90,96,98} que contribuyeron a este desenlace fueron considerados de alto riesgo de sesgo por desviaciones de las intervenciones previstas, debido a información insuficiente sobre el tipo de cegamiento⁹⁶ o a la falta de cegamiento de los pacientes en uno de los grupos de intervención⁹⁰ y de los profesionales sanitarios⁹⁸.

Para dos de los estudios^{96,98} el riesgo de sesgo secundario a la falta de datos sobre los desenlaces fue evaluado como elevado, mientras que en dos de ellos se consideró alto, principalmente por motivos relacionados con el alto índice de pérdidas durante el seguimiento (22%)⁹⁸ y por la falta de información al respecto con alta sospecha⁹⁶.

El riesgo de sesgo tanto en la medición del resultado como en el informe selectivo de resultado se consideró bajo para los tres estudios que contribuyeron a esta variable^{90,96,98}.

Destreza manual (medida con la prueba Peg board task)

Para el desenlace sobre la destreza manual medida en función del tiempo obtenido con la prueba *Peg board task*, consideramos que el riesgo general de sesgo fue alto, ya que uno⁸⁷ de los tres ensayos que proporcionaron datos para esta variable tuvo un riesgo general de sesgo alto mientras que en los otros dos estudios restantes^{99,103} el riesgo de sesgo fue indeterminado. En uno de los estudios que analizaron esta variable^{90,96} solo fue aleatorizada una pequeña proporción de los pacientes incluidos y después de tres días de la última sesión de EMT, por lo que el riesgo de sesgo derivado del proceso de asignación al azar se consideró elevado. Los restantes dos estudios que analizaron este desenlace no proporcionaron suficiente información sobre este proceso de asignación, por lo que los consideramos como de riesgo indeterminado.

El riesgo de sesgo por desviaciones de las intervenciones previstas se consideró alto para uno de los estudios⁸⁷ que analizaron esta variable, principalmente debido a que los desequilibrios observados entre los grupos de estudio en el número de pérdidas de pacientes durante el seguimiento

(4,8% vs 7,3%) pudieron deberse a diferencias en la aplicación de las intervenciones. Este riesgo fue considerado como indeterminado para los restantes dos estudios^{99,103}.

Para dos^{87,103} de los estudios el riesgo de sesgo secundario a la falta de datos sobre los desenlaces fue evaluado como indeterminado por la falta de información al respecto, mientras que en uno de ellos⁹⁹ se consideró bajo.

En cuanto al riesgo de sesgo derivado del informe selectivo de los resultados, lo consideramos como bajo para los tres estudios^{87,99,103} que contribuyeron al análisis de esta variable.

Fatiga (medida con FSS)

El riesgo de sesgo general se consideró indeterminado para el desenlace sobre la fatiga medida con FSS, puesto que dos de los dos ensayos^{91,93} se consideraron como de riesgo general de sesgo indeterminado mientras que en otro de los estudios este riesgo se valoró como bajo¹⁰⁰.

Uno de los estudios que contribuyeron al análisis de esta variable no proporcionó suficiente información sobre este proceso de asignación, por lo que los consideramos como de riesgo indeterminado⁹¹, mientras que para los restantes dos estudios^{93,100} este riesgo se consideró bajo.

En cuanto al riesgo de sesgo por desviaciones de las intervenciones previstas, solo uno de los estudios fue considerado de riesgo indeterminado¹⁰⁰ por información insuficiente para realizar un juicio, mientras que este riesgo fue bajo en los restantes dos estudios^{91,93}.

El riesgo de sesgo secundario a la falta de datos sobre los desenlaces fue evaluado como bajo para dos de los estudios^{91,100}, mientras que en uno de ellos se consideró indeterminado, principalmente por la falta de información al respecto.

El riesgo de sesgo en la medición del resultado fue considerado bajo para los tres estudios^{91,93,100}. Consideramos un riesgo de sesgo derivado del informe selectivo de los resultados como elevado en un único ensayo⁹¹ debido a que solo se proporcionaron los datos brutos para uno de los grupos de estudio, mientras que en los otros dos estudios^{93,100} que contribuyeron a esta variable este riesgo fue considerado bajo.

Desenlaces primarios sobre efectividad clínica

Espasticidad

Los ensayos incluidos utilizaron diferentes herramientas para determinar los cambios en la espasticidad. Las escalas de medida más utilizadas fueron la escala MAS y el índice de amplitud H/M. Otros instrumentos de medida

utilizados de forma individual fueron la *Multiple Sclerosis Spasticity Scale (MAS)*, la escala numérica analógica, *Penn span frequency scale*, el periodo cortical silente, *Peak torque* y *Peak torque/Body weight* y la escala subjetiva de evaluación de la espasticidad.

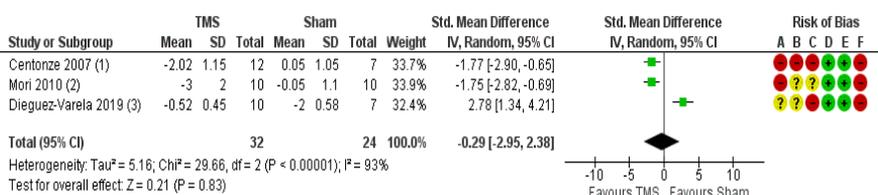
Espasticidad medida con MAS

De los siete ensayos^{88-92,96,98} que evaluaron el efecto de la EMT sobre la espasticidad de pacientes con EM mediante las puntuaciones a la escala MAS y frente a una intervención simulada, solo cinco de ellos (203 pacientes)^{89-91,96,98} proporcionaron datos sobre las puntuaciones medias a inmediato, corto y largo plazo, mientras que los dos estudios restantes^{88,92} describieron de forma narrativa estos resultados.

Inmediatamente tras el tratamiento con EMT

Tres estudios^{91,96,98} analizaron el efecto de la EMT sobre la espasticidad midiendo los cambios en las puntuaciones medias con la escala MAS desde el inicio hasta inmediatamente después de la última sesión de estimulación. El análisis acumulado de los datos proporcionados por los tres estudios no reveló diferencias significativas entre el grupo de estudio tratado con EMT y el grupo tratado con simulación durante el seguimiento inmediatamente posterior a la intervención (DME: -0,29; 95% IC: -2,95 a 2,38; 3 ensayos; 56 pacientes; $p=0,83$; $I^2=93\%$; Figura 4). La calidad de la evidencia para esta variable se consideró muy baja debido al alto riesgo de sesgo de los estudios incluidos en el análisis, la inconsistencia y a la imprecisión de los resultados obtenidos.

Figura 4. Comparación: EMT versus simulación inmediatamente tras el tratamiento; desenlace: Espasticidad medida con MAS.



- (A) Sesgo derivado del proceso de asignación al azar
- (B) Sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas
- (C) Sesgo secundario a la falta de datos de resultados
- (D) Sesgo en la medición del resultado
- (E) Sesgo debido al informe selectivo de los resultados
- (F) Riesgo de sesgo global

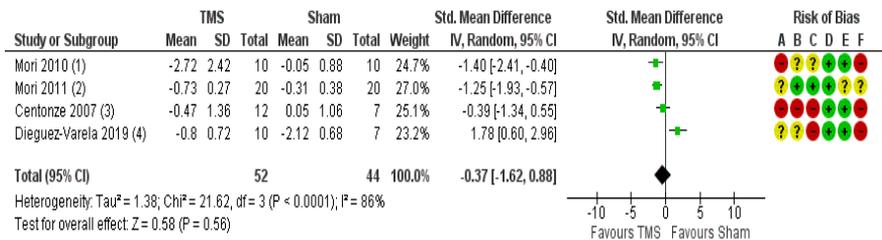
A corto plazo

El efecto a corto plazo dentro de las cuatro primeras semanas tras la EMT fue evaluado por seis de los estudios incluidos, cuatro de ellos^{90,91,96,98} proporcionaron datos para el análisis acumulado mientras que dos de ellos^{88,92} describieron de forma narrativa sus hallazgos.

En el análisis acumulado de los datos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en comparación con la simulación en las puntuaciones medias observadas con la escala MAS desde el inicio (DME: -0,37; 95% IC: -1,62 a 0,88; 4 ensayos; 96 pacientes; $p = 0,56$; $I^2 = 86\%$; Figura 5). Factores como el alto riesgo de sesgo de los estudios incluidos en el análisis, el uso de evidencia indirecta, la inconsistencia y a la imprecisión de los resultados obtenidos determinaron que la calidad de la evidencia fuera considerada muy baja para este desenlace.

Dos de los estudios incluidos describieron narrativamente el efecto observado de la EMT a corto plazo. Los autores de uno de estos ensayos⁸⁸ observaron una mejora de la espasticidad medida con MAS durante las tres semanas posteriores a la última sesión de EMT en los dos grupos de estudio, sin encontrar diferencias significativas entre ellos (datos no proporcionados). En el otro ensayo⁹², se observaron reducciones significativas en la espasticidad medida con MAS de la cadera y los abductores de ambos miembros inferiores tras un mes del tratamiento con EMTr en el grupo activo ($p = 0,005$), aunque no se encontraron estas diferencias en el grupo control ($p < 0,05$).

Figura 5. Comparación: EMT versus simulación a corto plazo (≤ 4 semanas); desenlace: Espasticidad medida con MAS.

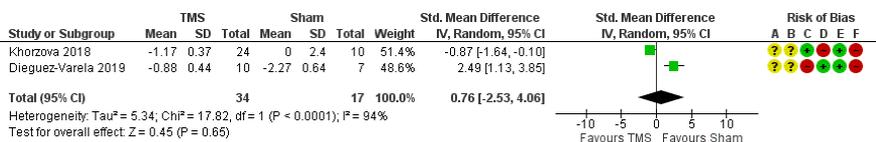


- (A) Sesgo derivado del proceso de asignación al azar
- (B) Sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas
- (C) Sesgo secundario a la falta de datos de resultados
- (D) Sesgo en la medición del resultado
- (E) Sesgo debido al informe selectivo de los resultados
- (F) Riesgo de sesgo global

A largo plazo

Dos de los estudios incluidos^{89,98} proporcionaron información sobre las puntuaciones medias a la escala MAS para la espasticidad en pacientes con EM tratados con EMT frente a simulación durante un periodo de seguimiento tras el tratamiento superior a las cuatro semanas. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en el análisis acumulado de las puntuaciones medias a la escala MAS entre el grupo de estudio tratado con EMT y el grupo tratado con simulación a largo plazo (DME: 0,76; 95% IC: -2,53 a 4,06; 2 ensayos; 51 pacientes; $p=0,65$; $I^2=94\%$; Figura 6). La calidad de la evidencia para esta variable se consideró muy baja debido a la existencia de serias dudas en relación a la consistencia y precisión y el alto riesgo de sesgo de los resultados obtenidos.

Figura 6. Comparación: EMT versus simulación a largo plazo (> 4 semanas); desenlace: Espasticidad medida con MAS.



- (A) Sesgo derivado del proceso de asignación al azar
- (B) Sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas
- (C) Sesgo secundario a la falta de datos de resultados
- (D) Sesgo en la medición del resultado
- (E) Sesgo debido al informe selectivo de los resultados
- (F) Riesgo de sesgo global

Espasticidad medida con el índice de amplitud H/M

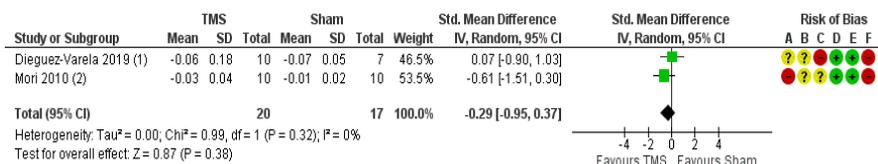
Tres de los ensayos incluidos^{90,96,98} evaluaron el efecto de la EMT sobre la espasticidad de pacientes con EM mediante el índice de amplitud H/M. De entre ellos, solo dos (37 pacientes)^{89-91,96,98} proporcionaron los valores numéricos originales para incluir en el análisis a corto plazo. Los autores de otro estudio⁹⁶ describieron de forma narrativa estos resultados.

A corto plazo

Considerando un periodo de seguimiento igual o inferior a las 4 semanas tras las intervenciones, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con EM que recibieron EMT y los que recibieron simulación en los valores medios del índice de amplitud H/M desde la situación basal (DME: -0,29; 95% IC: -0,95 a 0,37; 2 ensayos; 37 pacientes; $p=0,38$; $I^2=0\%$; Figura 7). La calidad de la evidencia para esta

variable se consideró muy baja debido al alto riesgo de sesgo de los estudios incluidos en el análisis y a la imprecisión de los resultados obtenidos.

Figura 7. Comparación: EMT versus simulación a corto plazo (≤ 4 semanas); desenlace: Espasticidad medida con el índice de amplitud H/M.



- (A) Sesgo derivado del proceso de asignación al azar
- (B) Sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas
- (C) Sesgo secundario a la falta de datos de resultados
- (D) Sesgo en la medición del resultado
- (E) Sesgo debido al informe selectivo de los resultados
- (F) Riesgo de sesgo global

Los autores de otro de los estudios incluidos⁹⁶ describieron de forma narrativa el efecto observado de la EMT a corto plazo frente a la simulación en la espasticidad medida con el índice de amplitud H/M. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el efecto de la EMTr a 5 Hz en los valores medios a este índice en comparación con la simulación a las 2 semanas del tratamiento ($p < 0,0001$) (datos originales no proporcionados).

Inmediatamente tras el tratamiento y a largo plazo

Ninguno de los estudios incluidos proporcionó datos inmediatamente tras el tratamiento o a largo plazo (> 4 semanas de seguimiento) sobre la espasticidad medida con el índice de amplitud H/M.

Destreza manual

Los ensayos incluidos utilizaron diferentes herramientas para determinar los cambios en la destreza manual de los pacientes con EM. El instrumento de medida utilizado con más frecuencia fue el tiempo necesario para desarrollar la prueba *Peg Board Task*. El uso de otras escalas como la *Functional system score*, o de pruebas como el número de bloques transferidos en la prueba de cajas y bloques o la *Hand mental rotation task*, fue restringido de forma individual a ensayos individuales.

Destreza manual medida con *Peg Board Task*

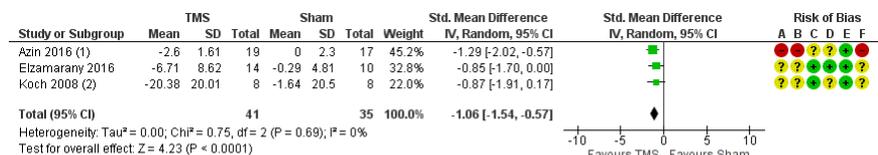
Entre los ensayos incluidos, tres estudios^{87,99,103} proporcionaron datos sobre los cambios en la destreza manual de los pacientes con EM frente

a la simulación en términos de tiempo medio necesario para completar la prueba *Peg Board Task* con nueve orificios, tanto inmediatamente después de finalizar el tratamiento como a corto plazo.

Inmediatamente tras el tratamiento con EMT

El análisis acumulado mostró un gran efecto a favor de la EMT en comparación con la simulación en términos del tiempo medio necesario para completar la prueba *Peg Board Task* inmediatamente después de finalizar el tratamiento (DME: -1,06; 95% IC de -1,54 a -0,57; 3 ensayos; 76 participantes; I²: 0%; Figura 8). No obstante, debido a la incertidumbre sobre la imprecisión y el alto riesgo de sesgo de uno de los estudios, valoramos la calidad de la evidencia como baja para este desenlace.

Figura 8. Comparación: EMT versus simulación inmediatamente tras el tratamiento; desenlace: Destreza manual medida con el tiempo a la prueba *Peg Board Task*.

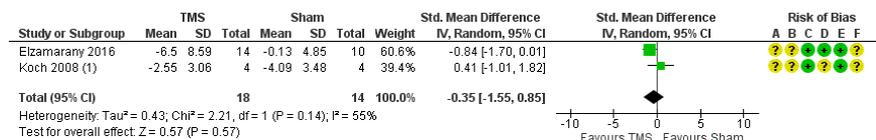


- (A) Sesgo derivado del proceso de asignación al azar
- (B) Sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas
- (C) Sesgo secundario a la falta de datos de resultados
- (D) Sesgo en la medición del resultado
- (E) Sesgo debido al informe selectivo de los resultados
- (F) Riesgo de sesgo global

A corto plazo

Dos^{99,103} de los ensayos incluidos proporcionaron datos a corto plazo sobre los tiempos medios para el desarrollo de la prueba *Peg Board Task*. El análisis acumulado de estos valores no reveló diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de estudio tratado con EMT y el grupo tratado con simulación (DME: -0,35; 95% IC: -1,55 a -0,29; 2 ensayos; 32 pacientes; $p = 0,57$; I²: 55%; Figura 9). La calidad de la evidencia para esta variable se consideró muy baja debido a aspectos relacionados con la inconsistencia y a la imprecisión de los resultados obtenidos.

Figura 9. Comparación: EMT versus simulación a corto plazo; desenlace: Destreza manual medida con el tiempo a la prueba Peg Board Task.



- (A) Sesgo derivado del proceso de asignación al azar
- (B) Sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas
- (C) Sesgo secundario a la falta de datos de resultados
- (D) Sesgo en la medición del resultado
- (E) Sesgo debido al informe selectivo de los resultados
- (F) Riesgo de sesgo global

A largo plazo

Ninguno de los estudios incluidos proporcionó datos a largo plazo (> 4 semanas de seguimiento) sobre los tiempos medios para el desarrollo de la prueba Peg Board Task.

Fatiga

Los ensayos incluidos utilizaron diferentes herramientas para determinar los cambios en la intensidad de la fatiga de los pacientes con EM. Entre los ensayos incluidos, las escalas de medida más utilizadas para medir la fatiga en los pacientes con EM fue la FSS, medida tanto a corto como a largo plazo. Otros instrumentos de medida utilizados de forma aislada fueron la *Modified Fatigue Impact Scale* y el número de eventos (episodios de fatiga).

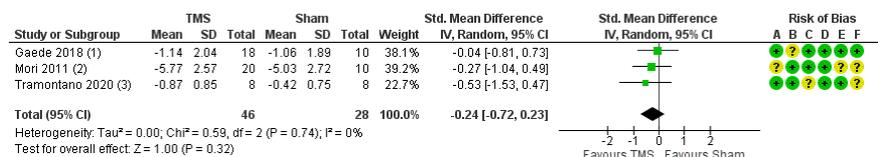
Inmediatamente tras el tratamiento

Ninguno de los estudios incluidos analizó esta variable inmediatamente después del tratamiento.

A corto plazo

Tres ensayos^{91,93,100} proporcionaron las puntuaciones medias a la escala FSS dentro de un periodo de seguimiento igual o inferior a las cuatro semanas. El análisis acumulado de estos valores no reveló diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con EM que recibieron EMT y los que recibieron simulación en términos de fatiga medida con FSS (DME: -0,24; 95% IC: -0,72 a 0,23; 3 ensayos; 74 pacientes; $p = 0,32$; $I^2 = 0\%$; Figura 10). La calidad de la evidencia para esta variable se consideró muy baja debido a la existencia de dudas sobre la posible inclusión de evidencia indirecta y a la imprecisión de los resultados obtenidos.

Figura 10. Comparación: EMT versus simulación a corto plazo; desenlace: Fatiga medida con FSS.



- (A) Sesgo derivado del proceso de asignación al azar
- (B) Sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas
- (C) Sesgo secundario a la falta de datos de resultados
- (D) Sesgo en la medición del resultado
- (E) Sesgo debido al informe selectivo de los resultados
- (F) Riesgo de sesgo global

A largo plazo

Solo un estudio¹⁰⁰ proporcionó datos sobre el efecto de la EMT sobre la intensidad de la fatiga de los pacientes con EM medida con FSS a las 6 semanas después de la finalización del tratamiento. El análisis no mostró diferencias significativas entre el tratamiento con la EMTr y la simulación (DME: -0,37; IC del 95% de -1,15 a 0,41; 1 ensayo, 28 participantes). La calidad de la evidencia para esta variable se consideró baja debido a aspectos relacionados con la imprecisión de los resultados obtenidos.

Alteraciones de la marcha y el equilibrio

Entre los estudios incluidos, se emplearon distintas pruebas para medir los cambios en la marcha y el equilibrio de los pacientes con EM. Se emplearon las pruebas del test de deambulación en dos minutos y la marcha cronometrada de 25 pies, así como las escalas BBS y TBG. Debido a la heterogeneidad en cuanto a la medida de los desenlaces, consideramos que no era apropiado desarrollar un metanálisis y presentamos los resultados para esta variable de forma narrativa.

Inmediatamente tras el tratamiento

Ninguno de los estudios incluidos analizó esta variable inmediatamente después del tratamiento.

A corto plazo

Un único estudio analizó los cambios en las alteraciones de la marcha y el equilibrio en pacientes con EM sometidos a tratamiento con EMT frente a simulación a corto plazo. A las 2 semanas de seguimiento, los autores encontraron una mejora significativa de la capacidad de equilibrio y marcha

medida con TBG a favor del grupo tratado con EMT en comparación con el sometido a simulación ($p < 0,05$) (datos crudos no proporcionados). Sin embargo, no se analizó la existencia de diferencias significativas al comparar estos grupos para el resto de desenlaces incluidos en el estudio (test de deambulación en dos minutos, marcha cronometrada de 25 pies y BBS).

A largo plazo

Ninguno de los estudios incluidos analizó esta variable a largo plazo (> 4 semanas).

Calidad de vida

Dos ensayos^{91,92} midieron la calidad de vida a corto plazo de los pacientes con EM sometidos a EMT frente a simulación con el cuestionario MSQoL. Solo uno⁹¹ de los dos estudios proporcionó datos sobre las puntuaciones medias a la calidad de vida con MSQoL, mientras que otro de los estudios describió estos resultados de forma narrativa.

El análisis del ensayo que proporcionó las puntuaciones medias no mostró diferencias significativas entre el tratamiento con EMT y la simulación en términos de calidad de vida a las 2 semanas de seguimiento en el dominio mental del cuestionario MSQoL (DME: 0,69; 95% IC: -2,09 a 3,47; 1 ensayo; 30 pacientes; $p = 0,63$), aunque sí fueron significativas en el dominio físico (DME: 2,91; 95% IC: 0,44 a 5,38; 1 ensayo; 30 pacientes; $p = 0,02$). Sin embargo, debido a que clasificamos la calidad de la evidencia como muy baja para este desenlace por aspectos relacionados con la posible existencia de evidencia indirecta y la imprecisión, no podemos determinar si la EMT tuvo un efecto real sobre la calidad de vida después de la intervención. Ninguno de los estudios incluidos facilitó resultados a más largo plazo o inmediatamente tras el tratamiento en términos de calidad de vida.

Los autores de otro de los ensayos que evaluó la calidad de vida de los pacientes con EM describieron de forma narrativa la detección de cambios significativos en el MSQOL-54, tanto en las puntuaciones totales para la calidad general de vida como de los componentes físico y mental en los pacientes sometidos a rEMT frente a los pacientes tratados con simulación ($p < 0,05$).

Sesgo de publicación y análisis de subgrupos y sensibilidad

Debido al reducido número de estudios incluidos para cada análisis (< 10 estudios) no fue posible analizar el riesgo de sesgo de publicación para ninguno de los desenlaces considerados.

Aunque se planteó la realización de análisis de subgrupos para explorar las fuentes de heterogeneidad observadas, la ausencia de un número suficiente de estudios para cada subgrupo en los casos en los que se detectó heterogeneidad estadística ($I^2 \geq 40\%$) imposibilitó la realización de los análisis de los subgrupos predeterminados para los desenlaces de espasticidad medida con MAS y de la destreza manual medida a corto plazo con *Peg Board Task*.

Los análisis de sensibilidad excluyendo aquellos estudios con alto riesgo de sesgo, revelaron resultados similares a los del análisis general al tiempo que se mantenía la baja y muy baja calidad de la evidencia.

Desenlaces primarios sobre seguridad

Seguridad y eventos adversos

Entre los ensayos incluidos, siete estudios^{87,90,92,96,98,100,102} proporcionaron información sobre la aparición de eventos adversos durante el seguimiento de los pacientes con EM tratados con EMT o simulación. Debido a la escasa frecuencia de los eventos adversos, consideramos que no era apropiado desarrollar un metanálisis y presentamos los resultados para esta variable de forma narrativa.

Solo un estudio¹⁰⁰ registró la tasa y el tipo de eventos adversos observados en los pacientes con EM sometidos a EMT frente a la simulación durante un seguimiento de 6 semanas. Los autores de este estudio no observaron eventos adversos graves en ninguno de los grupos de estudios aunque se identificó un empeoramiento en un paciente con neuralgia del trigémino conocida. El 89,2% de los pacientes notificaron al menos un evento adverso, siendo los más frecuentes la aparición de cefalea moderada en el mismo día del tratamiento (44% en grupo tratado con EMT vs 50% en grupo tratado con simulación) y la sensación de parestesias o dolor en miembros inferiores (44% vs 30%), seguido de la sensación de piernas inquietas o espasticidad durante la noche (22% vs 0%), la aparición de cefalea leve en los días siguientes al tratamiento (22% vs 10%) y el aumento de la cefalea durante el tratamiento (22% vs 10%). Los eventos adversos descritos con menor frecuencia fueron la aparición de cefalea leve o intensa en el mismo día de tratamiento (11% vs 0%) o moderada/intensa en los días siguientes al tratamiento (11% vs 0%), así como las sensación de parestesias en miembro superior (11% vs 30%), el aumento de la espasticidad de la vejiga (11% vs 0%) o la aparición de sensación inespecífica de malestar (11% vs 10%). Todos los pacientes se recuperaron completamente de estos eventos adversos en pocos días.

Otro ensayo⁹⁸ registró eventos adversos en dos pacientes: uno de ellos en tratamiento con ERTi abandonó el estudio por presentar debilidad subjetiva en el pie derecho después de la segunda sesión y una caída posterior, y otro presentó cefalea leve que remitió con antiinflamatorios no esteroideos. En otro de los estudios¹⁰² dos pacientes fueron excluidos debido a síncope vasovagales moderados y autolimitados durante el tratamiento con EMTr que los autores atribuyeron a una posible hiperextensión del cuello. Cuatro de los ensayos incluidos^{87,90,92,96} no registraron eventos adversos o complicaciones en ningún grupo de estudio durante el periodo de seguimiento.

Desenlaces secundarios

Discapacidad general

Dos^{91,93} de los ensayos incluidos proporcionaron datos acerca del efecto de la EMT sobre la discapacidad de pacientes con EM medida con el índice de Barthel. En uno de los estudios⁹¹ los autores observaron una mejora significativa entre las puntuaciones al índice Barthel previas y posteriores al tratamiento del grupo tratado con EMT ($p < 0,05$), no encontrándose diferencias en el grupo de pacientes tratados con simulación. Los autores de otro estudio⁹³ informaron de una mejora significativa en este índice durante el seguimiento ($p < 0,05$) en ambos grupos de estudio, aunque no proporcionaron información sobre los resultados al comparar ambos grupos de tratamiento.

Función cognitiva

El efecto de la EMT sobre la función cognitiva de los pacientes con EM fue analizada por dos de los ensayos incluidos^{101,102}. En uno de ellos¹⁰², los autores no encontraron diferencias significativas en la precisión a la prueba *N-back task* entre el grupo de pacientes tratados con EMTr y los tratados con simulación ($p = 0,077$). Otro de los ensayos¹⁰¹ analizó la función cognitiva medida con PASAT entre un grupo tratado con EMTr y el tratado farmacológicamente con ISRS y, aunque encontró que ambos grupos mostraron una mejora en la función cognitiva ($p < 0,001$), no realizó análisis comparativos entre ambos grupos de estudio.

Sintomatología depresiva

Dos ensayos^{100,101} analizaron la sintomatología depresiva de pacientes con EM en tratamiento con EMT y simulación. Uno de estos estudios¹⁰⁰ analizó las puntuaciones sobre sintomatología depresiva medida con BDI entre un

grupo tratado con EMTr y el tratado farmacológicamente con ISRS. Ambos grupos de pacientes mostraron una mejora en la sintomatología depresiva ($p < 0,001$), aunque los autores no realizaron los análisis comparativos entre ambos. Otro de los ensayos no encontró diferencias significativas entre el grupo de estudio tratado con EMTr y simulación (datos crudos no mostrados).

Función y síntomas vesicales

Solo uno⁹² de los ensayos incluidos analizó la cantidad de pérdidas de orina antes y después del tratamiento con EMTr y la simulación durante un mes de seguimiento. Los autores de este estudio encontraron una mejora significativa al mes de seguimiento en el grupo tratado con EMTr ($0,60 \pm 1,89$ gotas al día; $p = 0,002$), pero no en el grupo tratado con simulación ($p > 0,05$). Sin embargo, los autores no realizaron los análisis comparativos entre ambos grupos de estudio.

Discusión

El propósito de esta revisión fue evaluar la efectividad clínica y la seguridad de la EMT como tratamiento de los pacientes diagnosticados de EM. Se identificaron 15 ensayos clínicos publicados entre 2007 y 2021, procedentes de distintos países europeos. Estos ensayos, en su mayoría con un diseño de grupos paralelos, analizaron diferentes desenlaces de efectividad y seguridad de la EMT en un total de 352 pacientes con EM. Tanto el tamaño muestral como la población de estudio fueron variados e incluyeron participantes adultos con diferentes formas clínicas de EM (con predominio de EM remitente-recurrente), situaciones funcionales basales y tiempos de evolución, con una media aproximada de 25 meses. Estos ensayos evaluaron los efectos de las distintas modalidades de EMT, en su mayor parte de la modalidad EMTr no combinada con otros tratamientos. El comparador más frecuente entre los estudios incluidos fue la estimulación simulada, de forma que solo dos de ellos compararon los efectos de la EMT frente al tratamiento farmacológico con ISRS o un programa fisioterapéutico. Entre los estudios incluidos, las intervenciones de EMT fueron dirigidas al tratamiento de diferentes síntomas frecuentes en pacientes con EM como la espasticidad, la dismetría, la fatiga o el deterioro cognitivo.

Resumen de los principales resultados

Uno de los principales objetivos del tratamiento en pacientes con EM es aliviar la carga asociada a la espasticidad y la limitación asociada a las pérdidas de la destreza manual. En nuestro trabajo, los análisis acumulados no mostraron diferencias significativas entre la EMT y la simulación en términos de espasticidad medida con la escala MAS, tanto inmediatamente tras la intervención como a corto y largo plazo, ni tampoco en la espasticidad medida con el índice de amplitud H/M a corto plazo (calidad de la evidencia muy baja). Aunque encontramos diferencias a favor de un gran efecto de la EMT en comparación con la simulación en términos del tiempo medio necesario para completar la prueba *Peg Board Task* inmediatamente después de finalizar el tratamiento, estas diferencias no se mantuvieron a corto plazo y la calidad de la evidencia fue considerada como baja. Otros síntomas objetivos para el tratamiento de pacientes con EM son la fatiga, las alteraciones de la marcha o equilibrio y la calidad de vida. En términos de fatiga medida con la escala FSS, en nuestros análisis no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con EM que

recibieron EMT y los que recibieron simulación tanto a corto (calidad de la evidencia muy baja) como a largo plazo (calidad de la evidencia baja). Los resultados narrativos del único estudio que analizó a corto plazo las alteraciones de la marcha y el equilibrio mostraron una mejora significativa de la capacidad de equilibrio y marcha medida con TBG a favor del grupo tratado con EMT en comparación con el sometido a simulación. En términos de calidad de vida medida con el cuestionario MSQoL, un estudio no encontró diferencias significativas entre el tratamiento con EMT y la simulación a corto plazo en el dominio mental del cuestionario, aunque sí fueron significativas en el dominio físico (calidad de la evidencia muy baja). La ausencia de un número suficiente de estudios para cada subgrupo en los casos en los que se detectó heterogeneidad estadística imposibilitó la realización de los análisis de los subgrupos predeterminados. Los análisis de sensibilidad excluyendo aquellos estudios con alto riesgo de sesgo, revelaron resultados similares a los del análisis general. El análisis cualitativo de las variables secundarias no reveló diferencias significativas entre el tratamiento de EMT y simulación de pacientes con EM en términos de discapacidad general, función cognitiva, sintomatología depresiva y vesical.

Los datos proporcionados por los estudios incluidos sobre los eventos adversos y complicaciones de la EMT fueron escasos; de hecho, solo 7 de los 15 estudios proporcionaron algún dato al respecto, y a menudo los autores no detallaron de forma específica el momento en el que ocurrió el evento y ninguno de ellos informó sobre mortalidad. Entre los estudios incluidos el tratamiento con EMT fue reportado como bien tolerado y pareció no producir eventos adversos con repercusión clínica importante, incluso en estudios a largo plazo con un periodo de seguimiento de hasta 6 semanas. Los efectos secundarios observados con más frecuencia fueron la cefalea, la sensación de parestesias o dolor en miembros, la sensación de piernas inquietas o espasticidad durante la noche, el aumento de la espasticidad de la vejiga, así como la aparición de sensación inespecífica de malestar. Todos los pacientes se recuperaron completamente de estos eventos adversos en pocos días.

Aplicabilidad de la evidencia

La aplicabilidad de los resultados obtenidos sobre la efectividad y seguridad de la EMT en el tratamiento de los pacientes con EM es cuestionable por varias razones.

En primer lugar, los estudios incluidos utilizaron tamaños muestrales de entre 8 y 41 pacientes, por lo que los procesos de aleatorización pudieron no haber tenido la capacidad suficiente para garantizar el equilibrio entre los grupos de estudio en todas las variables. Además, aunque nuestra

revisión consideró 15 ensayos, los análisis para cada desenlace incluyeron un número reducido de estudios (en ningún caso superior a 4 ensayos) y con un tamaño muestral relativamente pequeño (con un máximo de 96 pacientes).

En segundo lugar, los protocolos y pautas empleadas para la administración de las sesiones con EMT en los estudios revisados fue heterogénea (por ejemplo, el número de sesiones osciló entre una única sesión y cinco sesiones semanales) y no disponemos de protocolos estándar que proporcionen directrices claras para el desarrollo del procedimiento de forma específica y detallada en este contexto clínico. Por otra parte, la reproductibilidad de la intervención también podría verse afectada ya que ninguno de los ensayos hizo referencia a si se hicieron cambios en el protocolo de la intervención después del reclutamiento de pacientes o si los profesionales que participaron en el desarrollo de la intervención recibieron formación específica previa, lo que también limita nuestro conocimiento sobre el impacto de estas medidas en los resultados obtenidos. Asimismo, los estudios incluidos emplearon diferentes diseños de estudio (cruzados versus grupos paralelos) y las características basales de los participantes difirieron entre los estudios (por ejemplo la puntuación al EDSS varió entre 3,5 y 8,3). En cuanto a la medida de resultados, las escalas de puntuación utilizadas en los estudios incluidos para medir un mismo desenlace con frecuencia fue variada y con diferentes enfoques. En estos casos, seguimos el método propuesto en la sección de métodos (Unidades de análisis), que aunque con limitaciones, consideramos que nos permitía reducir la probabilidad de cometer un sesgo por la selección de una determinada medida en función del tamaño del efecto.

En tercer lugar, los datos para los principales desenlaces no se analizan en todos los estudios incluidos, limitando los resultados y el desarrollo de análisis de subgrupos.

Por último, de los 15 ensayos que incluye nuestra revisión, ocho (53,3%) se han publicado en los últimos 5 años. En este contexto, el hecho de que hayamos podido identificar un número relativamente grande de estudios podría fortalecer, *a priori*, nuestra confianza en los resultados obtenidos. Por otra parte, aunque los estudios incluidos se realizaron en nueve países, seis de ellos se llevaron a cabo en Europa, especialmente en Italia. Sólo tres de los estudios incluidos se realizaron en países no europeos (Egipto, Irán y Rusia) y contribuyeron con pocos datos a los análisis por lo que desconocemos en qué medida los resultados que hemos obtenido son aplicables a individuos pertenecientes a países de otros entornos geográficos.

Otro aspecto importante a considerar a la hora de interpretar nuestros resultados es la relevancia clínica de los resultados obtenidos. Si bien es cierto que encontramos un gran efecto a favor de la EMT en comparación

con la simulación en términos del tiempo medio necesario para completar la prueba *Peg Board Task* inmediatamente después de finalizar el tratamiento, desconocemos hasta qué punto los beneficios observados son clínicamente significativos. Para interpretar los resultados utilizamos la regla empírica propuesta por Cohen et al.³⁶ para interpretar la DME (o los “tamaños del efecto”), pero también existen otras propuestas diferentes que podrían haber sido utilizadas (por ejemplo, DME < 0,41 = pequeño; 0,40 a 0,70 = moderado; > 0,70 = grande). Además, el uso de estas interpretaciones es controvertido porque la importancia que tiene un resultado para el paciente depende del contexto y no siempre se ajusta a planteamientos genéricos y teóricos.

Calidad de la evidencia

A pesar del número de desenlaces evaluados, sólo pudimos clasificar tres de ellos (destreza manual inmediatamente después del tratamiento, y fatiga y equilibrio a corto plazo) como de calidad de evidencia baja, mientras que para el resto de desenlaces la calidad de la evidencia fue muy baja.

En cuanto a la valoración del riesgo de sesgo, el criterio que utilizamos en los análisis para calificar el riesgo de sesgo global de un estudio como alto, puede parecer poco exigente ya que de esta forma sólo calificamos seis desenlaces como de alto riesgo de sesgo. Sin embargo, ninguno de los análisis de sensibilidad realizados a partir del riesgo de sesgo probó que los resultados de nuestra revisión sistemática dependieran de esta decisión.

En relación a la inconsistencia, la valoramos como muy alta ($I^2 > 75\%$) para dos desenlaces y no pudo ser explicada por los análisis de subgrupos. Esta heterogeneidad podría atribuirse a características específicas de los pacientes (como por ejemplo diferencias en cuanto al estadio de la enfermedad o comorbilidades), a los patrones de las intervenciones, así como a las escalas de medición de resultados.

Aunque en términos generales, consideramos que tanto los resultados evaluados en estos estudios como las medidas utilizadas para evaluarlos se adaptaban bien a nuestra pregunta de investigación, en determinados casos disminuimos la calidad por evidencia indirecta porque uno o dos de los estudios incluidos en el análisis incluían a pacientes con EM en remisión, abordando así una versión limitada de la pregunta de revisión principal.

En cuanto a la imprecisión, disminuimos la calidad de la evidencia por imprecisión grave o muy grave para la mayoría de los desenlaces, principalmente debido a que las estimaciones se acompañaban de grandes intervalos de confianza que, en muchos casos, incluían tanto efectos potencialmente significativos, como efectos nulos y efectos que favorecían la condición de control.

Por último y en cuanto al sesgo de publicación, en ningún caso disminuimos la calidad de la evidencia ya que no fue posible analizar este riesgo para ninguno de los análisis realizados y, aunque ocho de los estudios incluidos recibieron financiación externa, con frecuencia esta provino de estamentos públicos y fundaciones sin ánimo de lucro.

Discusión de la metodología

Para llevar a cabo nuestra revisión, realizamos una búsqueda exhaustiva de artículos sin restringir la inclusión de los estudios publicados en inglés y realizamos un riguroso procedimiento de selección, extracción de datos y evaluación del riesgo de sesgo. Todo ello fue realizado de forma independiente por dos revisores que contaron con el criterio de un tercer revisor para resolver los desacuerdos. Ninguno de los autores de la revisión participó en ninguno de los estudios incluidos y no se identificaron conflictos de interés. Para la evaluación del riesgo de sesgo se utilizaron herramientas recomendadas de forma específica para ensayos clínicos^{80,81}, en su versión más actual y con formularios adaptados. La segunda versión de esta herramienta RoB 2 refleja la comprensión actual de cómo las causas de sesgo pueden influir en los resultados del estudio, así como los métodos más adecuados de evaluar este riesgo. Además, analizamos los resultados de los 15 ensayos incluidos abordando un amplio número de desenlaces (primarios y secundarios) clínicamente relevantes para personas con EM, y los clasificamos temporalmente (inmediatamente después de la intervención, y los obtenidos a corto y largo plazo).

No obstante, nuestra revisión no está exenta de ciertas limitaciones. En primer lugar, para realizar la búsqueda sólo utilizamos un número limitado de bases de datos, lo que podría haber dado lugar a la falta de identificación de evidencia adicional y relevante. Sin embargo, cabe destacar que las bases de datos consultadas constituyen las principales fuentes de datos utilizadas en medicina y neurología, y también incluyen registros de otras fuentes publicadas y no publicadas. Asimismo, en la búsqueda se incluyeron revisiones sistemáticas y metanálisis además de ensayos clínicos, con el propósito de obtener más estudios potencialmente relevantes mediante referencias cruzadas.

En segundo lugar, el tipo de metanálisis utilizado (efectos aleatorios) ha podido no ser el adecuado para algunos desenlaces, teniendo en cuenta los problemas comentados sobre la unidad de análisis y las diferencias entre estudios en relación a las poblaciones de pacientes, las técnicas de estimulación, los comparadores, los desenlaces, la duración de la intervención y el seguimiento, así como otros aspectos relacionados con el diseño del estudio. Además, dado el pequeño número de estudios y participantes

incluidos en los metanálisis para algunos desenlaces, los resultados pueden no haber alcanzado la significación estadística debido a la falta de potencia.

En tercer lugar, en algunos ensayos los resultados numéricos para los desenlaces a analizar no estaban disponibles y no obtuvimos respuesta tras contactar con los autores. En estos casos, recurrimos a la extrapolación de los datos relativos a los desenlaces primarios a partir de los gráficos proporcionados en el artículo usando el programa *WebPlotDigitizer*. En una revisión sistemática la estimación de los datos con este método puede conllevar sesgos y dar lugar a conclusiones incorrectas, tanto de los efectos de la intervención de un estudio individual como del efecto agrupado general, ya que esta estimación puede influir en la significación estadística (intervalos de confianza variables) o en el efecto clínicamente significativo. No obstante, algunos autores¹¹⁶ han propuesto que el uso de este tipo de herramientas para estimar los datos publicados en los artículos proporciona pequeñas diferencias absolutas frente a los valores reales y muestran una excelente consistencia.

Acuerdos y desacuerdos con otros estudios y revisiones

En los últimos años se han publicado numerosas revisiones sistemáticas sobre los resultados de la EMT en personas con diferentes patologías neurológicas, tales como la esclerosis lateral amiotrófica o la epilepsia, aunque en el ámbito concreto de pacientes con EM este tipo de publicaciones es escasa. A diferencia de nuestra revisión, ninguna de las revisiones publicadas sobre estimulación cerebral hasta la realización de nuestro trabajo ha abordado de forma exclusiva el efecto de la EMT en la mejora de los síntomas de pacientes con EM. Con frecuencia la evaluación de la efectividad y seguridad de la EMT se realiza de forma conjunta a otras modalidades de estimulación cerebral, como la estimulación por corriente continua o alterna. En este sentido, son de especial relevancia los resultados obtenidos por la revisión sistemática y metanálisis llevado a cabo por Liu *et al.*¹¹⁷ tras analizar el efecto de la estimulación cerebral no invasiva sobre síntomas como la intensidad de la fatiga a corto y largo plazo en pacientes con EM. En línea con nuestros hallazgos, los autores de este estudio descubrieron, a partir de 14 estudios incluidos y 207 pacientes, que aunque hubo una tendencia a favor del tratamiento con EMT, las diferencias no fueron significativas por lo que el efecto de la EMT no fue superior al observado para la estimulación simulada a corto (DME: -0,41; IC del 95%: -1,05; 0,23; $p=0,21$) y largo plazo (DME: -0,07; IC del 95%: -0,97; 0,83; $p=0,88$). En términos generales, los eventos adversos fueron moderados y transitorios (siendo los más

comunes la cefalea, el insomnio, el dolor y la sensación de hormigueo), y comparables entre la estimulación real y simulada. No obstante, los autores concluyeron que son necesarios más estudios para confirmar estos resultados en poblaciones a gran escala e investigar la efectividad de los diferentes subtipos de estimulación cerebral no invasiva. En esta misma línea de resultados, otra revisión sistemática más reciente¹¹⁸ en la que se incluyeron dos estudios sobre EMT, mostró que la estimulación cerebral no invasiva activa se asociaba a una mejora significativa del dolor en pacientes con EM, aunque con efectos menos consistentes sobre otros síntomas como la fatiga, la cognición, la sintomatología depresiva y la calidad de vida. Siguiendo esta tendencia, una revisión sistemática¹¹⁹ desarrollada con el objetivo de evaluar la efectividad de diversas intervenciones no farmacológicas para el tratamiento de la espasticidad en adultos con EM concluyó que existe evidencia de bajo nivel para la ERTi y EMTr, con o sin terapia de ejercicio adyuvante, para mejorar la espasticidad en adultos con EM.

A diferencia de estos hallazgos, los autores de otra revisión sistemática¹²⁰ concluyeron que la EMTr de alta frecuencia puede mejorar la contracción del detrusor y/o la relajación del esfínter uretral en pacientes con EM y disfunción vesical. Sin embargo, estos resultados se apoyan en un único estudio, también incluido en nuestra revisión, con serias limitaciones en el proceso de aleatorización, lo que podría explicar las diferencias observadas con nuestros resultados.

Posibles campos de investigación detectados

Por último, hemos detectado posibles nuevos campos de investigación a desarrollar que podrían dar respuesta a las lagunas de conocimiento detectadas. En este sentido, sería preciso realizar investigaciones que comparen los resultados de la EMT frente a diferentes tratamientos convencionales y no solo frente a la estimulación simulada. Estos estudios ayudarían a identificar qué grupos de control son los más adecuados y a aclarar si los efectos identificados son atribuibles de forma específica a la EMT, o por el contrario solo están relacionados con la atención adicional y complementaria que conlleva esta intervención. Asimismo, serían necesarios más estudios que analicen diferentes combinaciones de los parámetros que conforman el patrón de estimulación de EMT en el tratamiento de pacientes con EM, y cómo estas combinaciones podrían ser integradas con las terapias convencionales. Estos estudios deberían examinar qué modalidad de EMT y con qué duración, intensidad y frecuencia es más efectiva la estimulación, así como para qué tipo de EM y con qué grado de afectación basal, recopilando más datos de seguimiento para conocer los resultados a más a largo plazo y con mayores poblaciones de pacientes.

Además, sigue siendo un objetivo importante de investigaciones futuras analizar el impacto a medio y largo plazo de la EMT sobre desenlaces clínicamente relevantes para pacientes con EM como la calidad de vida, la función motora y los eventos adversos, que confirmen y permitan conocer con precisión los efectos observados en este estudio. De esta forma, se podría construir una base de evidencia más sólida que permita a los pacientes, clínicos y gestores la toma de decisiones informada entre las distintas opciones terapéuticas para el abordaje de la EM.

Conclusiones

Con el objetivo de evaluar la efectividad clínica y la seguridad de la EMT en el tratamiento de pacientes diagnosticados de EM, identificamos 15 ensayos clínicos y 10 estudios en marcha que cumplieron nuestros criterios de inclusión.

En cuanto a la efectividad, no encontramos evidencia de un efecto significativo de la EMT frente a la estimulación simulada sobre la mejora de la espasticidad de extremidades, tanto si es medida con la escala MAS inmediatamente tras la intervención, a corto plazo (≤ 4 semanas) y a más largo plazo (> 4 semanas), como si es medida mediante el índice de amplitud H/M a corto plazo (calidad de la evidencia muy baja). Encontramos evidencia de calidad baja con un gran efecto a favor de la EMT sobre la mejora de la destreza manual medida con la prueba *Peg Board Task* inmediatamente después de finalizar el tratamiento, aunque estas diferencias no se mantienen a corto plazo (calidad de la evidencia muy baja). En relación a la intensidad de la fatiga medida con la escala FSS, no encontramos evidencia significativa entre la EMT y la estimulación simulada, ni a corto (calidad de la evidencia muy baja) ni a largo plazo (calidad de la evidencia baja). En relación al efecto de la EMT sobre otros síntomas frecuentes en personas con EM como las alteraciones de la marcha y el equilibrio y la calidad de vida, la evidencia es escasa y de tipo narrativo. Los resultados narrativos de un único ensayo muestran una mejora significativa de las alteraciones de la marcha y el equilibrio medida con la prueba TBG a favor de la EMT a corto plazo. En términos de calidad de vida, un ensayo no muestra diferencias significativas a favor de la EMT en el seguimiento a corto plazo para el dominio mental del cuestionario el cuestionario MSQoL, aunque sí para el dominio físico del mismo (calidad de la evidencia muy baja). No encontramos evidencia de un efecto significativo de la EMT en el análisis cualitativo de otros desenlaces secundarios como la discapacidad, la función cognitiva, la sintomatología depresiva y la función y síntomas vesicales.

Con respecto a la seguridad, encontramos que la EMT se describe como bien tolerada y no asociada a eventos adversos con repercusión clínica importante, incluso en estudios a largo plazo con un periodo de seguimiento de hasta 6 semanas. Los efectos secundarios observados con más frecuencia, de los que todos los pacientes se recuperaron completamente en pocos días, son la cefalea, la sensación de parestesias o dolor en miembros, la sensación de piernas inquietas o espasticidad durante la noche, el aumento de la espasticidad de la vejiga, y la aparición de sensación inespecífica de malestar.

Los análisis de sensibilidad excluyendo aquellos estudios con alto riesgo de sesgo, revelaron resultados similares a los del análisis general. La ausencia de un número suficiente de estudios imposibilitó la realización de los análisis de los subgrupos predeterminados.

En resumen, y a pesar de los resultados observados en términos de efectividad y seguridad, la evidencia incluida en esta revisión a menudo no siguió una metodología adecuada y no proporcionó datos suficientes para desarrollar los análisis de cada desenlace considerado. Esto unido a que la certeza de la evidencia para los resultados clave que abordan el objetivo principal de la revisión es limitada por los pequeños tamaños muestrales incluidos y la heterogeneidad, hace que no sea posible establecer conclusiones sólidas sobre la efectividad y seguridad de la de la EMT en pacientes con EM.

Es necesario el desarrollo futuro de ensayos, algunos de ellos ya en marcha, bien diseñados de grupos paralelos que analicen el efecto específico y estandarizado de las diferentes modalidades de EMT. Estos estudios podrían aportar resultados sustanciales sobre con qué duración, intensidad y frecuencia es más efectiva la estimulación, recopilando datos a más a largo plazo y con poblaciones más grandes y homogéneas de pacientes. De esta forma, se podría construir una base de evidencia más sólida que permita a los pacientes, clínicos y gestores la toma de decisiones informada entre las distintas opciones terapéuticas para el abordaje de la EM.

Referencias bibliográficas

1. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler J* [Internet]. 2018 [citado Jul 2022];24(2):96-120. doi: <http://doi.org/10.1177%2F1352458517751049>
2. Baecher-Allan C, Kaskow BJ, Weiner HL. Multiple Sclerosis: Mechanisms and Immunotherapy. *Neuron* [Internet]. 2018 [citado Jul 2022];97(4):742-68. doi: <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.01.021>
3. Sawcer S, Hellenthal G, Pirinen M, Spencer CCA, Patsopoulos NA, Moutsianas L, et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature* [Internet]. 2011 [citado Jul 2022];476:214-9. doi: <http://doi.org/10.1038/nature10251>
4. Calabrese M, Rinaldi F, Grossi P, Mattisi I, Bernardi V, Favaretto A, et al. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 [citado Jul 2022];343(13):938-52. doi: <http://doi.org/10.1056/NEJM200009283431307>
5. Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vécsei L, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol* [Internet]. 2006 [citado Jul 2022];13(7):700-22. doi: <http://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2006.01342.x>
6. Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis: insights to disease pathogenesis. En: Goodin DS (ed.). *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. 2014 [citado Jul 2022];122:231-66. doi: <http://doi.org/10.1016/B978-0-444-52001-2.00010-8>
7. Cottrell DA, Kremenutzky M, Rice GPA, Koopman WJ, Hader W, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis: A geographically based study: 5. The clinical features and natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Brain* [Internet]. 1999 [citado Jul 2022];122(4):625-39. doi: <http://doi.org/10.1093/brain/122.4.625>
8. Krieger SC, Cook K, de Nino S, Fletcher M. The topographical model of multiple sclerosis: A dynamic visualization of disease course. *Neurol Neuroimmunol NeuroInflammation* [Internet]. 2016 [citado Jul 2022];3(5). doi: <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000279>
9. Ayadi N, Dörr J, Motamedi S, Gawlik K, Bellmann-Strobl J, Mikolajczak J, et al. Temporal visual resolution and disease severity in MS. *Neurol Neuroimmunol NeuroInflammation* [Internet]. 2018 [citado Jul 2022];5(5). doi: <http://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000492>

10. Doble SE, Fisk JD, Fisher AG, Ritvo PG, Murray TJ. Functional competence of community-dwelling persons with multiple sclerosis using the assessment of motor and process skills. *Arch Phys Med Rehabil* [Internet]. 1994 [citado Jul 2022];75(8):843-51. doi: [http://doi.org/10.1016/0003-9993\(94\)90107-4](http://doi.org/10.1016/0003-9993(94)90107-4)
11. Hosseini B, Flora DB, Banwell BL, Till C. Age of onset as a moderator of cognitive decline in pediatric-onset multiple sclerosis. *J Int Neuropsychol Soc* [Internet]. 2014 [citado Jul 2022];20(8):796-804. doi: <http://doi.org/10.1017/S1355617714000642>
12. Conte A, Li Voti P, Pontecorvo S, Quartuccio ME, Baione V, Rocchi L, et al. Attention-related changes in short-term cortical plasticity help to explain fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler J* [Internet]. 2016 [citado Jul 2022];22(10):1359–66. doi: <http://doi.org/10.1177%2F1352458515619780>
13. Ayache SS, Chalah MA. Fatigue in multiple sclerosis – Insights into evaluation and management. *Neurophysiol Clin Neurophysiol* [Internet]. 2017 [citado Jul 2022];47(2):139–71. doi: <http://doi.org/10.1016/j.neucli.2017.02.004>
14. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology* [Internet]. 2014 [citado Jul 2022];83(3):278–86. doi: <http://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000560>
15. Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: Results of an international survey. *Neurology* [Internet]. 1996 [citado Jul 2022];46(4):907–11. doi: <http://doi.org/10.1212/WNL.46.4.907>
16. Richards RG, Sampson FC, Beard SM, Tappenden P. A review of the natural history and epidemiology of multiple sclerosis: Implications for resource allocation and health economic models. *Health Technol Assess* [Internet]. 2002 [citado Jul 2022];6(10). doi: <http://doi.org/10.3310/hta6100>
17. Rizzo MA, Hadjimichael OC, Preiningerova J, Vollmer TL. Prevalence and treatment of spasticity reported by multiple sclerosis patients. *Mult Scler* [Internet]. 2004 [citado Jul 2022];10(5):589–95. doi: <http://doi.org/10.1191%2F1352458504ms1085oa>
18. Ansari NN, Naghdi S, Hasson S, Fakhari Z, Mashayekhi M, Herasi M. Assessing the reliability of the Modified Modified Ashworth Scale between two physiotherapists in adult patients with hemiplegia. *NeuroRehabilitation* [Internet]. 2009 [citado Jul 2022];25(4):235–40. doi: <http://doi.org/10.3233/nre-2009-0520>
19. Mukherjee A, Chakravarty A. Spasticity mechanisms - for the clinician. *Front Neurol* [Internet]. 2010 [citado Jul 2022]. doi: <http://doi.org/10.3389/fneur.2010.00149>

20. Beard S, Hunn A, Wight J. Treatments for spasticity and pain in multiple sclerosis: A systematic review. *Health Technol Assess* [Internet]. 2003[citado Jul 2022];7(40). doi: <http://doi.org/10.3310/hta7400>
21. Chalah MA, Ayache SS. Cognitive behavioral therapies and multiple sclerosis fatigue: A review of literature. *J Clin Neurosci* [Internet]. 2018[citado Jul 2022];52:1–4. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jocn.2018.03.024>
22. Patejdl R, Zettl UK. Spasticity in multiple sclerosis: Contribution of inflammation, autoimmune mediated neuronal damage and therapeutic interventions. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2017 [citado Jul 2022];16(9):925–36. doi: <http://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.07.004>
23. Flachenecker P, Kümpfel T, Kallmann B, Gottschalk M, Grauer O, Rieckmann P, et al. Fatigue in multiple sclerosis: A comparison of different rating scales and correlation to clinical parameters. *Mult Scler* [Internet]. 2002 [citado Jul 2022];8(6):523–26. doi: <http://doi.org/10.1191/095223102ms839oa>
24. Tur C. Fatigue Management in Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol* [Internet]. 2016 [citado Jul 2022];18(6):26. doi: <http://doi.org/10.1007/s11940-016-0411-8>
25. Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, McDowell F, et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 1965 [citado Jul 2022];122(1):552–68. doi: <http://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1965.tb20235.x>
26. Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines for research protocols. *Ann Neurol* [Internet]. 1983 [citado Jul 2022];13(3):227–31. doi: <http://doi.org/10.1002/ana.410130302>
27. Poser CM, Brinar VV. Diagnostic criteria for multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* [Internet]. 2001 [citado Jul 2022];103(1):1-11. doi: [http://doi.org/10.1016/s0303-8467\(00\)00125-6](http://doi.org/10.1016/s0303-8467(00)00125-6)
28. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* [Internet]. 2001 [citado Jul 2022];50(1):121–7. doi: <http://doi.org/10.1002/ana.1032>
29. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 Revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* [Internet]. 2011 [citado Jul 2022];69(2):292–302. doi: <http://doi.org/10.1002/ana.22366>

30. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 Revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol* [Internet]. 2005 [citado Jul 2022];58(6):840-6. doi: <http://doi.org/10.1002/ana.20703>
31. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* [Internet]. 2018 [citado Jul 2022];17(2):162–73. doi: [http://doi.org/10.1016/s1474-4422\(17\)30470-2](http://doi.org/10.1016/s1474-4422(17)30470-2)
32. Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, et al. Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler J* [Internet]. 2020 [citado Jul 2022];26(14):1816–21. doi: <http://doi.org/10.1177%2F1352458520970841>
33. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* [Internet]. 2008 [citado Jul 2022];372(9648):1502–17. doi: [http://doi.org/10.1016/s0140-6736\(08\)61620-7](http://doi.org/10.1016/s0140-6736(08)61620-7)
34. Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol* [Internet]. 2010 [citado Jul 2022];9(5):520–32. doi: [http://doi.org/10.1016/s1474-4422\(10\)70064-8](http://doi.org/10.1016/s1474-4422(10)70064-8)
35. Pérez Carmona N, Fernández Jover E, Pérez Sempere Á. Epidemiología de la esclerosis múltiple en España. *Rev Neurol* [Internet]. 2019 [citado Jul 2022];69(1):32. doi: <http://doi.org/10.33588/rn.2909.99340>
36. Flachenecker P, Henze T, Zettl UK. Spasticity in patients with multiple sclerosis - clinical characteristics, treatment and quality of life. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 2014 [citado Jul 2022];129(3):154–62. doi: <http://doi.org/10.1111/ane.12202>
37. Kesselring J, Beer S. Symptomatic therapy and neurorehabilitation in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* [Internet]. 2005 [citado Jul 2022];4(10):643–52. doi: [http://doi.org/10.1016/s1474-4422\(05\)70193-9](http://doi.org/10.1016/s1474-4422(05)70193-9)
38. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Multiple sclerosis in adults: management [Internet]. [s.l.]: NICE; 2022 [citado Jul 2022]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng220>
39. Cerqueira JJ, Compston DAS, Galdes R, Rosa MM, Schmierer K, Thompson A, et al. Time matters in multiple sclerosis: Can early treatment and long-term follow-up ensure everyone benefits from the latest advances in multiple sclerosis?. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2018 [citado Jul 2022];89(8):844–50. doi: <http://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317509>
40. Abboud H, Hill E, Siddiqui J, Serra A, Walter B. Neuromodulation in multiple sclerosis. *Mult Scler* [Internet]. 2017 [citado Jul 2022];23(13):1663–76. doi: <http://doi.org/10.1177%2F1352458517736150>

41. Lefaucheur J-PP, André-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). *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2014 [citado Jul 2022];125(11):2150–206. doi: <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.021>
42. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2020 [citado Jul 2022];131(2):474–528. doi: <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.002>
43. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, Avanzini G, Bestmann S, et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2009 [citado Jul 2022];120(12):2008–39. doi: <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016>
44. Barker AT. The history and basic principles of magnetic nerve stimulation. *Electroencephalogr. Clin Neurophysiol Suppl.* 1999;51:3–21.
45. Paulus W, Peterchev A V., Ridding M. Transcranial electric and magnetic stimulation: Technique and paradigms. In: Lozano AM, Hallett M. *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. 2013 [citado Jul 2022];116:329-342. doi: <http://doi.org/10.1016/b978-0-444-53497-2.00027-9>
46. Fox P, Ingham R, George MS, Mayberg H, Ingham J, Roby J, et al. Imaging human intra-cerebral connectivity by PET during TMS. *Neuroreport* [Internet]. 1997 [citado Jul 2022];8(12):2787–91. doi: <http://doi.org/10.1097/00001756-199708180-00027>
47. Pascual-Leone Á, Tormos-Muñoz JM. Transcranial magnetic stimulation: The foundation and potential of modulating specific neuronal networks. *Rev Neurol* [Internet]. 2008 [citado Jul 2022];46(Supl.1):3-10. doi: <http://doi.org/10.33588/rn.46S01.2008081>
48. Medina FJ, Pascual Á, Túnez I. Mecanismos de acción en la estimulación magnética transcraneal. In: Túnez I, Pascual Á. *Estimulación magnética transcraneal y neuromodulación: presente y futuro en neurociencias* [Internet]. 2014 [citado Jul 2022]:21-30. doi: <http://doi.org/10.1016/B978-84-9022-497-7.00002-4>
49. Deng Z De, Peterchev AV, Lisanby SH. Coil design considerations for deep-brain transcranial magnetic stimulation (dTMS). In: *Proceedings of the 30th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBS'08 - "Personalized Healthcare through Technology."* [Internet] 2008 [citado Jul 2022]:5675–9. doi: <http://doi.org/10.1109/iembs.2008.4650502>

50. Roth Y, Amir A, Levkovitz Y, Zangen A. Three-dimensional distribution of the electric field induced in the brain by transcranial magnetic stimulation using figure-8 and deep H-coils. *J Clin Neurophysiol* [Internet]. 2007 [citado Jul 2022];24(1):31–8. doi: <http://doi.org/10.1097/wnp.0b013e31802fa393>
51. León Ruiz M, Sospedra M, Arce Arce S, Tejeiro-Martínez J, Benito-León J. Current evidence on the potential therapeutic applications of transcranial magnetic stimulation in multiple sclerosis: A systematic review of the literature. *Neurología* [Internet]. 2018 [citado Jul 2022]. doi: <http://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.03.023>
52. Thielscher A, Kammer T. Electric field properties of two commercial figure-8 coils in TMS: Calculation of focality and efficiency. *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2004 [citado Jul 2022];115(7):1697–708. doi: <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.02.019>
53. Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE, Feffer K, Noda Y, Giacobbe P, et al. Effectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial. *Lancet* [Internet]. 2018 [citado Jul 2022];391(10131):1683–92. doi: [http://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)30295-2](http://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)30295-2)
54. Berlim MT, McGirr A, Rodrigues dos Santos N, Tremblay S, Martins R. Efficacy of theta burst stimulation (TBS) for major depression: An exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials. *J Psychiatr Res* [Internet]. 2017 [citado Jul 2022];90:102–9. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.02.015>
55. Huang Y-Z, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta Burst Stimulation of the Human Motor Cortex. *Neuron* [Internet]. 2005 [citado Jul 2022];45(2):201–6. doi: <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.12.033>
56. Hamada M, Terao Y, Hanajima R, Shirota Y, Nakatani-Enomoto S, Furubayashi T, et al. Bidirectional long-term motor cortical plasticity and metaplasticity induced by quadripulse transcranial magnetic stimulation. *J Physiol* [Internet]. 2008 [citado Jul 2022];586(16):3927–47. doi: <http://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.152793>
57. Guerriero F, Ricevuti G. Extremely low frequency electromagnetic fields stimulation modulates autoimmunity and immune responses: a possible immuno-modulatory therapeutic effect in neurodegenerative diseases. *Neural Regen Res* [Internet]. 2016 [citado Jul 2022];11(12):1888–95. doi: <http://doi.org/10.4103/1673-5374.195277>
58. Zangen A, Roth Y, Voller B, Hallett M. Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: Evidence for efficacy of the H-Coil.

- Clin Neurophysiol [Internet]. 2005 [citado Jul 2022];116(4):775–9. doi: <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.11.008>
59. Levkovitz Y, Roth Y, Harel EV, Braw Y, Sheer A, Zangen A. A randomized controlled feasibility and safety study of deep transcranial magnetic stimulation. Clin Neurophysiol [Internet]. 2007 [citado Jul 2022];118(12):2730–44. doi: <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.09.061>
 60. Strafella AP, Paus T, Fraraccio M, Dagher A. Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. Brain [Internet]. 2003 [citado Jul 2022];126(12):2609–15. doi: <http://doi.org/10.1093/brain/awg268>
 61. Chervyakov AV, Chernyavsky AY, Sinitsyn DO, Piradov MA. Possible mechanisms underlying the therapeutic effects of transcranial magnetic stimulation. Front Hum Neurosci [Internet]. 2015 [citado Jul 2022];9:303. doi: <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00303>
 62. Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A. Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. Clin Neurophysiol [Internet]. 2000 [citado Jul 2022];111(5):800–5. doi: [http://doi.org/10.1016/s1388-2457\(99\)00323-5](http://doi.org/10.1016/s1388-2457(99)00323-5)
 63. U.S. Food and Drug Administration. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Systems - Class II Special Controls Guidance for Industry and FDA Staff [Internet]. Rockville: FDA; 2011 [citado Jul 2022]. URL: <https://www.fda.gov/medical-devices/guidance-documents-medical-devices-and-radiation-emitting-products/repetitive-transcranial-magnetic-stimulation-rtms-systems-class-ii-special-controls-guidance>
 64. León Ruiz M, Sospedra M, Arce Arce S, Tejeiro-Martínez J, Benito-León J, Leon Ruiz M, et al. Evidencias actuales sobre las potenciales aplicaciones terapéuticas de la estimulación magnética transcraneal en la esclerosis múltiple: Revisión sistemática de la literatura. Neurología [Internet]. 2018 [citado Jul 2022];37(3):199-215. doi: <http://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.03.023>
 65. Simpson M, Macdonell R. The use of transcranial magnetic stimulation in diagnosis, prognostication and treatment evaluation in multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord [Internet]. 2015 [citado Jul 2022];4(5):430–6. doi: <http://doi.org/10.1016/j.msard.2015.06.014>
 66. Perera T, George MS, Grammer G, Janicak PG, Pascual-Leone A, Wirecki TS. The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder. Brain Stimul [Internet]. 2016 [citado Jul 2022];9(3):336–46. doi: <http://doi.org/10.1016/j.brs.2016.03.010>

67. Svestková O. International classification of functioning, disability and health of World Health Organization (ICF). Prague Med Rep [Internet]. 2008 [citado Jul 2022];109(4):268–74. URL: http://pmr.cuni.cz/Data/Files/PragueMedicalReport/pmr_109_2008_04/PMR_04-2008_268.pdf
68. Hobart JC, Riazi A, Thompson AJ, Styles IM, Ingram W, Vickery PJ, et al. Getting the measure of spasticity in multiple sclerosis: The Multiple Sclerosis Spasticity Scale (MSSS-88). Brain [Internet]. 2006 [citado Jul 2022];129(1):224–34. doi: <http://doi.org/10.1093/brain/awh675>
69. Adams MM, Ginis KAM, Hicks AL. The Spinal Cord Injury Spasticity Evaluation Tool: Development and Evaluation. Arch Phys Med Rehabil [Internet]. 2007 [citado Jul 2022];88(9):1185–92. doi: <http://doi.org/10.1016/j.apmr.2007.06.012>
70. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). Neurology [Internet]. 1983 [citado Jul 2022];33(11):1444–52. doi: <http://doi.org/10.1212/wnl.33.11.1444>
71. Fisk JD, Ritvo PG, Ross L, Haase DA, Marrie TJ, Schlech WF, et al. Measuring the functional impact of fatigue: Initial validation of the fatigue impact scale. Clin Infect Dis [Internet]. 1994 [citado Jul 2022];18(Supl.1):79–83. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8148458/>. doi: [10.1093/clinids/18.supplement_1.s79](https://doi.org/10.1093/clinids/18.supplement_1.s79)
72. Tinetti ME, Franklin Williams T, Mayewski R. Fall risk index for elderly patients based on number of chronic disabilities. Am J Med [Internet]. 1986 [citado Jul 2022];80(3):429–34. doi: [http://doi.org/10.1016/0002-9343\(86\)90717-5](http://doi.org/10.1016/0002-9343(86)90717-5)
73. Krupp LB, Larocca NG, Muir Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale: Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. Arch Neurol [Internet]. 1989 [citado Jul 2022];46(10):1121–3. doi: <http://doi.org/10.1001/archneur.1989.00520460115022>
74. Vickrey BG, Hays RD, Genovese BJ, Myers LW, Ellison GW. Comparison of a generic to disease-targeted health-related quality-of-life measures for multiple sclerosis. J Clin Epidemiol [Internet]. 1997 [citado Jul 2022];50(5):557–69. doi: [http://doi.org/10.1016/S0895-4356\(97\)00001-2](http://doi.org/10.1016/S0895-4356(97)00001-2)
75. U.S. Food & Drug Administration. What is a Serious Adverse Event? [Internet]. Rockville: FDA; 2016 [citado Jul 2022]. URL: <https://www.fda.gov/safety/reporting-serious-problems-fda/what-serious-adverse-event>
76. Mahoney FI, Barthel DW. FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX A simple index of independence useful in scoring improvement in the rehabilitation of the chronically ill. Md State Med J. 1965;14:56–61.

77. Gronwall DMA. Paced auditory serial addition task: A measure of recovery from concussion. *Percept Mot Skills* [Internet]. 1977 [citado Jul 2022];44(2):367–73. doi: <http://doi.org/10.2466/pms.1977.44.2.367>
78. Beck A, Steer R, Brown G. *Manual for the Beck depression inventory-II*. San Antonio, TX,: Psychological Corporation; 1996.
79. 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. *Syst Rev* [Internet]. 2021 [citado Jul 2022];10(1):89. doi: <http://doi.org/10.1186/s13643-021-01626-4>
80. Higgins JPT, Savović J, Page MJ, Elbers RG SJ. Assessing risk of bias in a randomized trial. En: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. 2019 [citado Jul 2022]. doi: <http://doi.org/10.1002/9781119536604.ch8>
81. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* [Internet]. 2019 [citado Jul 2022];366:4898. doi: <http://doi.org/10.1136/bmj.l4898>
82. Ankit Rohatgi. *WebPlotDigitizer* [Software]. Versión 4.5. 2021c [citado Jul 2022]. URL: <http://arohatgi.info/WebPlotDigitizer/app/>
83. Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2014 [citado Jul 2022];14(1). doi: <http://doi.org/10.1186/1471-2288-14-135>
84. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. Choosing effect measures and computing estimates of effect. En: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ (eds.). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. 2020 [citado Jul 2022]. doi: <http://doi.org/10.1002/9781119536604.ch6>
85. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman AE. *GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations*. Updated October 2013. GRADE Work Group [Internet]. 2013 [citado Jul 2022]. URL: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>
86. *GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool* [Software]. McMaster University, 2020 [citado Jul 2022]. URL: www.gradepro.org
87. Azin M, Zangiabadi N, Iranmanesh F, Baneshi MR, Banihashem S. Effects of Intermittent Theta Burst Stimulation on Manual Dexterity and Motor Imagery in Patients with Multiple Sclerosis: A Quasi-Experimental Controlled Study. *Iran Red Crescent Med J* [Internet]. 2016 [citado Jul 2022];18(10):e27056. doi: <http://doi.org/10.5812/ircmj.27056>

88. Boutiere C, Rey C, Zaaoui W, Le Troter A, Rico A, Crespy L, et al. Improvement of spasticity following intermittent theta burst stimulation in multiple sclerosis is associated with modulation of resting-state functional connectivity of the primary motor cortices. *Mult Scler J* [Internet]. 2017 [citado Jul 2022];23(6):855–63. doi: <http://doi.org/10.1177%2F1352458516661640>
89. Korzhova J, Bakulin I, Sinitsyn D, Poydasheva A, Suponeva N, Zakharova M, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and intermittent theta-burst stimulation for spasticity management in secondary progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol* [Internet]. 2019 [citado Jul 2022];26(4):680–e44. doi: <http://doi.org/10.1111/ene.13877>
90. Mori F, Codecà C, Kusayanagi H, Monteleone F, Boffa L, Rimano A, et al. Effects of intermittent theta burst stimulation on spasticity in patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol* [Internet]. 2010 [citado Jul 2022];17(2):295–300. doi: <http://doi.org/10.1111/ene.13877>
91. Mori F, Ljoka C, Magni E, Codeca C, Kusayanagi H, Monteleone F, et al. Transcranial magnetic stimulation primes the effects of exercise therapy in multiple sclerosis. *J Neurol* [Internet]. 2011 [citado Jul 2022];258(7):1281–7. doi: <http://doi.org/10.1007/s00415-011-5924-1>
92. San AU, Yilmaz B, Kesikburun S, Şan AU, Yılmaz B, Kesikburun S. The Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Spasticity in Patients with Multiple Sclerosis. *J Clin Neurol* [Internet]. 2019 [citado Jul 2022];15(4):461–7. doi: <http://doi.org/10.3988/jcn.2019.15.4.461>
93. Tramontano M, Grasso MG, Soldi S, Casula EP, Bonni S, Mastrogiacomo S, et al. Cerebellar Intermittent Theta-Burst Stimulation Combined with Vestibular Rehabilitation Improves Gait and Balance in Patients with Multiple Sclerosis: a Preliminary Double-Blind Randomized Controlled Trial. *Cerebellum* [Internet]. 2020 [citado Jul 2022];19(6):897–901. doi: <http://doi.org/10.1007/s12311-020-01166-y>
94. Russian Academy of Medical Sciences. Antispastic Effect of Transcranial Magnetic Stimulation in Patients With Cerebral and Spinal Spasticity. 2013 [actualizado 2014; citado jul 2022]. En: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01786005> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01786005
95. Charite University Berlin. Repetitive Deep Transcranial Magnetic Stimulation in Multiple Sclerosis. 2010 [actualizado 2021; citado jul 2022]. En: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01106365> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01106365

96. Centonze D, Koch G, Versace V, Mori F, Rossi S, Brusa L, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex ameliorates spasticity in multiple sclerosis. *Neurology* [Internet]. 2007 [citado Jul 2022];68(13):1045–50. doi: <http://doi.org/10.1212/01.wnl.0000257818.16952.62>
97. Darwish MH, El-Tamawy MS, Basheer MA, Khalifa H, Elsharif AA. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor functions in multiple sclerosis patients: A randomized controlled trial. *Indian J Public Heal Res Dev* [Internet]. 2019 [citado Jul 2022];10(11):3368–73. doi: <http://doi.org/10.5958/0976-5506.2019.04102.0>
98. Dieguez-Varela C, Lion-Vazquez S, Fraga-Bau A, Rodriguez-Acevedo B, Rodriguez-Sanchez L, Collazo-Dieguez M, et al. Intermittent theta-burst transcranial magnetic stimulation for the treatment of spasticity in patients with recurring multiple sclerosis: the results of a double-blind randomised clinical trial. *Rev Neurol* [Internet]. 2019 [citado Jul 2022];69(2):45–52. doi: <http://doi.org/10.33588/rn.6902.2018275>
99. Elzamarany E, Afifi L, El-Fayoumy NM, Salah H, Nada M. Motor cortex rTMS improves dexterity in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg* [Internet]. 2016 [citado Jul 2022];116(2):145–50. doi: <http://doi.org/10.1007/s13760-015-0540-y>
100. Gaede G, Tiede M, Lorenz I, Brandt AU, Pfueller C, Dörr J, et al. Safety and preliminary efficacy of deep transcranial magnetic stimulation in MS-related fatigue. *Neuroimmunol Neuroinflammation* [Internet]. 2018 [citado Jul 2022];5(1). doi: <http://doi.org/10.1212/nxi.0000000000000423>
101. Hassan TA, Elkholy SF, Shehata HS, Shalaby NM, Elmazny AN, Sadek MN, et al. Fractional anisotropy measurements of the left dorsolateral prefrontal cortex for therapeutic response assessment after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in relapsing remitting multiple sclerosis patients suffering from depression. *Egypt J Radiol Nucl Med* [Internet]. 2021 [citado Jul 2022];52(1). doi: <http://doi.org/10.1186/s43055-020-00404-x>
102. Hulst HE, Goldschmidt T, Nitsche MA, de Wit SJ, Van Den Heuvel OA, Barkhof F, et al. rTMS affects working memory performance, brain activation and functional connectivity in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2017 [citado Jul 2022];88(5):386–94. doi: <http://doi.org/10.1136/jnnp-2016-314224>
103. Koch G, Rossi S, Prosperetti C, Codecà C, Monteleone F, Petrosini L, et al. Improvement of hand dexterity following motor cortex rTMS in multiple sclerosis patients with cerebellar impairment. *Mult*

- Scler J [Internet]. 2008 [citado Jul 2022];14(7):995–8. doi: <http://doi.org/10.1177%2F1352458508088710>
104. Maimónides Biomedical Research Institute of Córdoba. Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in Multiple Sclerosis. 2019 [actualizado 2019; citado Jul 2022]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04062331> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04062331
 105. NYU Langone Health. TRPMS to Improve Mobility and Depression in Multiple Sclerosis. 2020 [actualizado 2021; citado Jul 2022]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04578041> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04578041
 106. Cairo university. Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Motor Functions in Multiple Sclerosis Patients. 2019 [actualizado 2019; citado Jul 2022]. En: WHO ICTRP [Internet]. URL: <https://pactr.samrc.ac.za/TrialDisplay.aspx?TrialID=8228> ID: PACTR201907475143673.
 107. Sunnybrook Health Sciences Centre. Pilot Study of the Safety and Tolerability of L-DLPFC iTBS rTMS for MDD in MS. 2020 [actualizado 2020; citado Jul 2022]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04621708> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04621708
 108. University of Tasmania. Magnetic brain stimulation for multiple sclerosis trial. 2019 [actualizado 2019; citado Jul 2022]. En: WHO ICTRP [Internet]. URL: <https://anzctr.org.au/ACTRN12619001196134.aspx> ID: ACTRN12619001196134
 109. Kerman medical university. Study of transcranial magnetic stimulation effect on motor imagery rehabilitation and movement improvement in multiple sclerosis patients. 2013 [actualizado 2022; citado Jul 2022]. En: WHO ICTRP [Internet]. URL: <http://en.ircet.ir/trial/13034> ID: IRCT2013042313100N1
 110. Hamedan University of Medical Sciences. Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) add-on therapy to Standard treatment in Multiple sclerosis Patients with Depression Symptoms. 2021 [actualizado 2021; citado Jul 2022]. En: WHO ICTRP [Internet]. URL: <http://en.ircet.ir/trial/54245> ID: IRCT20160523028008N11
 111. Clermont-Ferrand University Hospital. Analgesic Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for Central Neuropathic Pain in Multiple Sclerosis. 2014 [actualizado 2021; citado Jul 2022]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library

- of Medicine. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02059096>
ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02059096
112. University of Belgrade. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Lower Limb Spasticity in Multiple Sclerosis Patients. 2016 [actualizado 2021; citado Jul 2022]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02747914> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02747914
 113. Maimónides Biomedical Research Institute of Córdoba. Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in Multiple Sclerosis. 2019. In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine; 2019. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04062331> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04062331
 114. Sun Yat-Sen University. iTBS Study for Depression in Patients With Multiple Sclerosis. 2020 [actualizado 2020; citado Jul 2022]. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04524039> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04524039
 115. Beck AT, Steer RA. Internal consistencies of the original and revised beck depression inventory. *J Clin Psychol* [Internet]. 1984 [citado Jul 2022];40:1365–67. doi: [https://doi.org/10.1002/1097-4679\(198411\)40:6<1365::AID-JCLP2270400615>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/1097-4679(198411)40:6<1365::AID-JCLP2270400615>3.0.CO;2-D)
 116. Burda BU, O'Connor EA, Webber EM, Redmond N, Perdue LA. Estimating data from figures with a Web-based program: Considerations for a systematic review. *Res Synth Methods* [Internet]. 2017 [citado Jul 2022];8(3):258–62. doi: <http://doi.org/10.1002/jrsm.1232>
 117. Liu M, Fan S, Xu Y, Cui L. Non-invasive brain stimulation for fatigue in multiple sclerosis patients: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2019 [citado Jul 2022];36:101375. doi: <http://doi.org/10.1016/j.msard.2019.08.017>
 118. Zucchella C, Mantovani E, De Icco R, Tassorelli C, Sandrini G, Tamburin S. Non-invasive Brain and Spinal Stimulation for Pain and Related Symptoms in Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Front Neurosci* [Internet]. 2020 [citado Jul 2022];14:547069. doi: <http://doi.org/10.3389/fnins.2020.547069>
 119. Amatya B, Khan F, La Mantia L, Demetrios M, Wade DT. Non pharmacological interventions for spasticity in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013 [citado Jul 2022];2013(2). doi: <http://doi.org/10.1002/14651858.cd009974.pub2>
 120. Nardone R, Versace V, Sebastianelli L, Brigo F, Golaszewski S, Christova M, et al. Transcranial magnetic stimulation and bladder function:

- A systematic review. *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2019 [citado Jul 2022];130(11):2032–7. doi: <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.08.020>
121. Abdel Naseer M, Shehata H, Hassan A, Elmazny A, Hatem G, Shalaby N. Effects of multi-focal intermittent theta burst stimulation on spasticity and endurance in patients with progressive multiple sclerosis. *Mult Scler J* [Internet]. 2019 [citado Jul 2022];25:882. doi: <http://doi.org/10.1177/1352458519872904>
 122. Agüera E, Caballero-Villarraso J, Feijoo M, Escribano BM, Conde C, Bahamonde MC, et al. Clinical and Neurochemical Effects of Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in Multiple Sclerosis: A Study Protocol for a Randomized Clinical Trial. *Front Neurol* [Internet]. 2020 [citado Jul 2022];11:750. doi: <http://doi.org/10.3389/fneur.2020.00750>
 123. Agüera E, Caballero-Villarraso J, Feijoo M, Escribano BM, Bahamonde MC, Conde C, et al. Impact of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Neurocognition and Oxidative Stress in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: A Case Report. *Front Neurol* [Internet]. 2020 [citado Jul 2022];11. doi: <http://doi.org/10.3389/fneur.2020.00817>
 124. Alali D, Ballard K, Bogaardt H. Treatment Effects for Dysphagia in Adults with Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Dysphagia* [Internet]. 2016 [citado Jul 2022];31(5):610–8. doi: <http://doi.org/10.1007/s00455-016-9738-2>
 125. Amatya B, Khan F, Demetrios LLMM, Wade DT. Effectiveness and safety of non-pharmacological interventions for spasticity in multiple sclerosis: A systematic review. *PM R* [Internet]. 2014 [citado Jul 2022];6(8):S107. doi: <http://doi.org/10.1016/j.pmrj.2014.08.196>
 126. Begemann MJ, Brand BA, Čurčić-Blake B, Aleman A, Sommer IE. Efficacy of non-invasive brain stimulation on cognitive functioning in brain disorders: A meta-Analysis. *Psychol Med* [Internet]. 2020 [citado Jul 2022];50(15):2465–86. doi: <http://doi.org/10.1017/s0033291720003670>
 127. Boniface SJ, Mills KR, Schubert M. Responses of single spinal motoneurons to magnetic brain stimulation in healthy subjects and patients with multiple sclerosis. *Brain* [Internet]. 1991 [citado Jul 2022];114(Pt1):643–62. doi: <http://doi.org/10.1093/brain/114.1.643>
 128. Boniface SJ, Schubert M, Mills KR. Suppression and long latency excitation of single spinal motoneurons by transcranial magnetic stimulation in health, multiple sclerosis, and stroke. *Muscle Nerve* [Internet]. 1994 [citado Jul 2022];17(6):642–6. doi: <http://doi.org/10.1002/mus.880170612>

129. Broła W, Węgrzyn W, Czernicki J. [Effect of variable magnetic field on motor impairment and quality of life in patients with multiple sclerosis]. *Wiad Lek.* 2002;55(3–4):136–43.
130. Cassani R, Novak GS, Falk TH, Oliveira AA. Virtual reality and non-invasive brain stimulation for rehabilitation applications: a systematic review. *J Neuroeng Rehabil* [Internet]. 2020 [citado Jul 2022];17(1):147. doi: <http://doi.org/10.1186/s12984-020-00780-5>
131. Centonze D, Petta F, Versace V, Rossi S, Torelli F, Prosperetti C, et al. Effects of motor cortex rTMS on lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis. *Mult Scler J* [Internet]. 2007 [citado Jul 2022];13(2):269–71. doi: <http://doi.org/10.1177%2F1352458506070729>
132. Chen ML, Yao L, Boger J, Mercer K, Thompson B, Jiang N. Non-invasive brain stimulation interventions for management of chronic central neuropathic pain: a scoping review protocol. *BMJ Open* [Internet]. 2017 [citado Jul 2022];7(10):e016002. doi: <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016002>
133. Colnaghi S, Mallucci G, Mazzoleni V, Sandrini G, Bergamaschi R. Neuromodulation Strategies to Enhance the Effects of Gait Rehabilitation in Multiple Sclerosis Patients with Cerebellar Ataxia Preliminary Data. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2018 [citado Jul 2022];26:266. doi: <http://doi.org/10.1016/j.msard.2018.10.106>
134. Congiu M, Pisa M, Gelibter S, Fichera M, Comola M, Comi G, et al. Intensive neurorehabilitation is associated with improved fatigue and depression in patients with progressive MS. *Mult Scler J* [Internet]. 2017 [citado Jul 2022];23(3):287. doi: <http://doi.org/10.1177/1352458517731404>
135. Cotterill N, Sullivan A, Norton C, Wilkins A, Weir I, Kilonzo M, et al. Conservative interventions for urinary or faecal incontinence, or both, in adults with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018 [citado Jul 2022];2018(10). doi: <http://doi.org/10.1002/14651858.CD013150>
136. Cragg JJ, Warner FM, Finnerup NB, Jensen MP, Mercier C, Richards JS, et al. Meta-analysis of placebo responses in central neuropathic pain. *Pain* [Internet]. 2016 [citado Jul 2022];157(3):530–40. doi: <http://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000431>
137. Crivelli D, Pedulla L, Bisio A, Rueda MDS, Brichetto G, Bove M, et al. When “Extraneous” Becomes “Mine”: Neurophysiological Evidence of Sensorimotor Integration During Observation of Suboptimal Movement Patterns Performed by People with Multiple Sclerosis. *Neuroscience* [Internet]. 2018 [citado Jul 2022];386:326–38. doi: <http://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.07.003>

138. De Carvalho MLL, Motta R, Konrad G, Battaglia MA, Brichetto G, et al. A randomized placebo-controlled cross-over study using a low frequency magnetic field in the treatment of fatigue in multiple sclerosis. *Mult Scler J* [Internet]. 2012 [citado Jul 2022];18(1):82–9. doi: <http://doi.org/10.1177/1352458511415748>
139. Dieguez Varela C, Ribeiro SJ, Lion Vazquez S, Midaglia L, Pereira-Martinez MN, Fraga Bau A, et al. Intermittent theta-burst transcranial magnetic stimulation for spasticity in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2014 [citado Jul 2022];125:S203. doi: [http://doi.org/10.1016/s1388-2457\(14\)50665-7](http://doi.org/10.1016/s1388-2457(14)50665-7)
140. Di Sapio A, Bertolotto A, Melillo F, Malucchi S, Berchiaglia P, Sperli F, et al. Short term follow up of central motor conduction failure in relapsing multiple sclerosis patients undergoing high dose steroids treatment. *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2014 [citado Jul 2022];125:S205–6. doi: [http://doi.org/10.1016/s1388-2457\(14\)50674-8](http://doi.org/10.1016/s1388-2457(14)50674-8)
141. El-Habashy H, Nada MM, Maher EA, Shamloul R, Maged M, Abdelazim MS. The effect of cortical versus sacral repetitive magnetic stimulation on lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Acta Neurol Belg* [Internet]. 2020 [citado Jul 2022];120(1):141–7. doi: <http://doi.org/10.1007/s13760-019-01257-6>
142. Fakolade A, Bisson EJ, Petrin J, Lamarre J, Finlayson M. Effect of Comorbidities on Outcomes of Neurorehabilitation Interventions in Multiple Sclerosis: A Scoping Review. *Int J MS Care* [Internet]. 2016 [citado Jul 2022];18(6):282–90. doi: <http://doi.org/10.7224/1537-2073.2016-015>
143. Fierro B, Salemi G, Brighina F, Buffa D, Conte S, Bua V La, et al. A transcranial magnetic stimulation study evaluating methylprednisolone treatment in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 2002 [citado Jul 2022];105(3):152–7. doi: <http://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2002.10369.x>
144. Gaede G, Tiede M, Lorenz I, Pfueller CF, Doerr J, Bellmann-Strobl J, et al. Deep transcranial magnet stimulation improves depression and fatigue in multiple sclerosis. *Eur Psychiatry* [Internet]. 2013 [citado Jul 2022];28:1. doi: [http://doi.org/10.1016/s0924-9338\(13\)76769-5](http://doi.org/10.1016/s0924-9338(13)76769-5)
145. Gaspard L, Tombal B, Castille Y, Opsomer RJ, Detrembleur C. Pelvic floor muscles training, electrical stimulation, bladder training and lifestyle interventions to manage lower urinary tract dysfunction in multiple sclerosis: A systematic review. *Prog Urol* [Internet]. 2014 [citado Jul 2022];24(4):222–8. doi: <http://doi.org/10.1016/j.purol.2013.11.004>

146. Gaspard L, Tombal B, Castille Y, Opsomer R-J, Detrembleur C. Troubles du bas appareil urinaire chez des patients atteints de la sclérose en plaques et kinésithérapie pelvi-périnéale : revue systématique. *Progrès en Urologie* [Internet]. Elsevier BV; 2014 [citado Jul 2022];24(4):222–8. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.purol.2013.11.004>
147. Guseo A. Pulsing Electromagnetic Field Therapy of Multiple Sclerosis by the Gyuling-BordÁcs Device: Double-Blind, Cross-Over and Open Studies. *Electromagnetic Biology and Medicine* [Internet]. 1987;6(1):23–35. doi: <http://doi.org/10.3109/15368378709027726>
148. Henkin RI, Potolicchio SJ, Levy LM, Moharram R, Velicu I, Martin BM. Carbonic anhydrase I, II, and VI, blood plasma, erythrocyte and saliva zinc and copper increase after repetitive transcranial magnetic stimulation. *Am J Med Sci* [Internet]. 2010 [citado Jul 2022];339(3):249–57. doi: <http://doi.org/10.1097/maj.0b013e3181cda0e3>
149. Henze T, Albrecht H, Feneberg W, König N, Pollmann W, Starck M, et al. Symptomatic treatment for multiple sclerosis. *Nervenarzt* [Internet]. 2004 [citado Jul 2022];75:S2–39.
150. Ho KH, Lee M, Nithi K, Palace J, Mills K. Changes in motor evoked potentials to short-interval paired transcranial magnetic stimuli in multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol* [Internet]. 1999 [citado Jul 2022];110(4):712–9. doi: [http://doi.org/10.1016/s1388-2457\(98\)00048-0](http://doi.org/10.1016/s1388-2457(98)00048-0)
151. Hochsprung A, Escudero-Uribe S, Ibáñez-Vera AJ, Izquierdo-Ayuso G. Effectiveness of monopolar dielectric transmission of pulsed electromagnetic fields for multiple sclerosis-related pain: A pilot study. *Neurologia* [Internet]. 2021 [citado Jul 2022];36(6):433-9. doi: <http://doi.org/10.1016/j.nrleng.2018.03.003>
152. Huntley A, Ernst E. Complementary and alternative therapies for treating multiple sclerosis symptoms: a systematic review. *Complement Ther Med* [Internet]. 2000 [citado Jul 2022];8(2):97–105. doi: <http://doi.org/10.1054/ctim.2000.0366>
153. Kermanshah University of Medical Sciences and Health Services. Effects of exposure to a pulsetile magnetic field on the treatment of Multiple Sclerotic patients with paresthesia. 2013 [actualizado 2022; citado Jul 2022]. En: WHO ICTRP [Internet]. URL: <http://en.irct.ir/trial/11782> ID: IRCT2012112511573N1
154. Jagtap P, Chawa M, Pasovic V, Gautam M. A review of non-invasive brain stimulation for cognitive impairment: Evidence for novel and widespread applications. *Neuromodulation* [Internet]. 2020 [citado Jul 2022];23(3):7–8. doi: <http://doi.org/10.1111/ner.13133>

155. Jrouysl KL. Alternative approach: a systematic review of non-pharmacological non-spastic and non-trigeminal pain management in multiple sclerosis. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2014;50(5):567-77.
156. Korzhova JE, Chervyakov A V, Poydasheva AG, Kochergin IA, Peresedova A V, Zakharova MN, et al. The application of high-frequency and iTBS transcranial magnetic stimulation for the treatment of spasticity in the patients presenting with secondary progressive multiple sclerosis [Internet]. 2016 [citado Jul 2022];93(5):8–13. doi: <http://doi.org/10.17116/kurort201658-13>
157. Korzhova I, Poydasheva A, Chervyakov A, Zakharova M. Comparing the efficacy of different types of repetitive navigated transcranial magnetic stimulation in treatment of pharmacoresistant spasticity in patients with multiple sclerosis: 20Hz rTMS, iTBS or placebo. *Eur J Neurol* [Internet]. 2016 [citado Jul 2022];23:457-8. doi: <http://doi.org/10.1111/ene.13093>
158. Korzhova J, Chervyakov A, Bakulin I, Zakharova M, Poydasheva A, Suponeva N, et al. Neuroplasticity changes after rTMS in patient with secondary-progressive multiple sclerosis and severe spasticity. *Brain Stimul* [Internet]. 2017 [citado Jul 2022];10(2):476-7. doi: <http://doi.org/10.1016/j.brs.2017.01.395>
159. Korzhova I, Bakulin I, Chervyakov A, Zakharova M, Poydasheva A, Suponeva N, et al. Neurotransmitters changes after rTMS treatment in patients with secondary progressive multiple sclerosis and severe spasticity. *Eur J Neurol* [Internet]. 2017 [citado Jul 2022];24:218. doi: <http://doi.org/10.1111/ene.13367>
160. Lappin MS, Lawrie FW, Richards TL, Kramer ED. Effects of a pulsed electromagnetic therapy on multiple sclerosis fatigue and quality of life: a double-blind, placebo controlled trial. *Altern Ther Health Med.* 2003;9(4):38–48.
161. Leocani L, Nuara A, Formenti A, Rossi P, Zangen A, Comola M, et al. Deep rTMS with H-Coil associated with rehabilitation enhances improvement of walking abilities in patients with progressive multiple sclerosis: randomized, controlled, double blind study. *Neurology* [Internet]. 2012 [citado Jul 2022];78(1). doi: <http://doi.org/10.1212/WNL.78.1>
162. Leocani L, Nuara A, Formenti A, Rossi P, Zangen A, Comola M, et al. Deep rTMS with H-coil enhances improvement of walking abilities in patients with progressive multiple sclerosis undergoing rehabilitation: a randomised, placebo-ontrolled, double-blind study. *J Neurol* [Internet]. 2012 [citado Jul 2022];259(Supl.1):S22-S23. doi: <http://doi.org/10.1007/s00415-012-6524-4>

163. Leocani L, Formenti A, Nuara A, Rossi P, Martinelli Boneschi F, Zangen A, et al. Walking improvement after deep rTMS with H-coil associated with rehabilitation in patients with progressive multiple sclerosis: a randomised, controlled, double-blind study. *Mult Scler* [Internet]. 2012 [citado Jul 2022];18(Supl.1):52. doi: <http://doi.org/10.1177/1352458512459018>
164. Masur H, Papke K, Oberwittler C. Suppression of visual perception by transcranial magnetic stimulation-experimental findings in healthy subjects and patients with optic neuritis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* [Internet]. 1993 [citado Jul 2022];86(4):259–67. doi: [http://doi.org/10.1016/0013-4694\(93\)90107-7](http://doi.org/10.1016/0013-4694(93)90107-7)
165. Midaglia L, Fraga A, Rodriguez Acevedo B, Lion S, Ribeiro S, Dieguez C, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in refractory spasticity treatment in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* [Internet]. 2013 [citado Jul 2022];19(Supl.1):279-80. doi: <http://doi.org/10.1177/1352458513502429>
166. Mohy AB, Hatem AK, Kadoori HG, Hamdan FB. Motor disability in patients with multiple sclerosis: transcranial magnetic stimulation study. *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg* [Internet]. 2020 [citado Jul 2022];56(1):117. doi: <http://doi.org/10.1186/s41983-020-00255-3>
167. Moschou M, Kimiskidis V, Notas K, Haidich A-B, Orologas A. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on spasticity: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Neurol* [Internet]. 2017 [citado Jul 2022];24:66(Supl.1). doi: <http://doi.org/10.1111/ene.13366>
168. Mostert S, Kesselring J. Effect of pulsed magnetic field therapy on the level of fatigue in patients with multiple sclerosis--a randomized controlled trial. *Mult Scler* [Internet]. 2005 [citado Jul 2022];11(3)302-5. doi: <http://doi.org/10.1191/1352458505ms1156oa>
169. University of Wisconsin. Exploring the Use of Non-invasive Neuromodulation Combined With Exercise in People With Advanced Multiple Sclerosis (MS). 2014 [actualizado 2019; citado Jul 2022]. En: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02252666> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02252666
170. Nielsen JF, Sinkjaer T, Jakobsen J. Treatment of spasticity with repetitive magnetic stimulation; a double-blind placebo-controlled study. *Mult Scler J* [Internet]. 1996 [citado Jul 2022];2(5):227–32. doi: <http://doi.org/10.1177/135245859600200503>
171. Nuara A, Saraceno L, Elise H, Chieffo R, Di Maggio G, Coppi E, et al. Corticospinal reserve predicts the effect of deep repetitive brain

- stimulation with h-coil and neurorehabilitation on walking impairment in progressive multiple sclerosis: results from two randomized, double blind studies. *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2014 [citado Jul 2022];125:S202-S203. doi: [http://doi.org/10.1016/s1388-2457\(14\)50663-3](http://doi.org/10.1016/s1388-2457(14)50663-3)
172. Nuara A, Saraceno L, Houdayer E, Chieffo R, Di Maggio G, Coppi E, et al. Corticospinal reserve predicts walking improvement in progressive multiple sclerosis patients undergoing neurorehabilitation and deep rTMS with H-coil. *Mult Scler* [Internet]. 2014 [citado Jul 2022];20(Supl.1):421-2. doi: [http://doi.org/10.1016/s1388-2457\(14\)50663-3](http://doi.org/10.1016/s1388-2457(14)50663-3)
 173. Nuara A, Saraceno L, Houdayer E, Chieffo R, Di Maggio G, Coppi E, et al. Corticospinal reserve predicts walking improvement to deep rTMS with H-coil in people with progressive multiple sclerosis. *J Neurol* [Internet]. 2014 [citado Jul 2022];261:S154. doi: <http://doi.org/10.1007/s00415-014-7337-4>
 174. Nuara A, Chieffo R, Fichera M, Esposito F, Martinelli Boneschi FG, Radaelli M, et al. Corticospinal reserve and disability predict efficacy of repetitive transcranial stimulation on walking abilities in people with progressive multiple sclerosis undergoing rehabilitation. *Eur J Neurol* [Internet]. 2016 [citado Jul 2022];23:274. doi: <http://doi.org/10.1111/ene.13092>
 175. Piatkowski J, Kern S, Ziemssen T. Effect of BEMER Magnetic Field Therapy on the Level of Fatigue in Patients with Multiple Sclerosis: A Randomized, Double-Blind Controlled Trial. *J Altern Complement Med* [Internet]. 2009 [citado Jul 2022];15(5):507–11. doi: <http://doi.org/10.1089/acm.2008.0501>
 176. Richards TL, Lappin MS, Acosta-Urquidi J, Kraft GH, Heide AC, Lawrie FW, et al. Double-blind study of pulsing magnetic field effects on multiple sclerosis. *J Altern Complement Med* [Internet]. 1997 [citado Jul 2022];3(1):21–9. doi: <http://doi.org/10.1089/acm.1997.3.21>
 177. Ruii E, Dubbioso R, Madsen KH, Svolgaard O, Raffin E, Andersen KW, et al. Probing Context-Dependent Modulations of Ipsilateral Premotor-Motor Connectivity in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Front Neurol* [Internet]. 2020 [citado Jul 2022];11:193. doi: <http://doi.org/10.3389/fneur.2020.00193>
 178. Sackeim HA. Acute Continuation and Maintenance Treatment of Major Depressive Episodes with Transcranial Magnetic Stimulation. *Brain Stimul* [Internet]. 2016 [citado Jul 2022];9(3):313–9. doi: <http://doi.org/10.1016/j.brs.2016.03.006>
 179. Seada YI, Nofel R, Sayed HM. Comparison between Trans-Cranial Electromagnetic Stimulation and Low-Level Laser on Modulation

- of Trigeminal Neuralgia. *J Phys Ther Sci* [Internet]. 2013 [citado Jul 2022];25(8):911–4. doi: <http://doi.org/10.1589/jpts.25.911>
180. Shehata HS, Shalaby NM, Elmazny A. Effects of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on gait and balance in patients with chronic multiple sclerosis. *Mult Scler* [Internet]. 2016 [citado Jul 2022];22:389. doi: <http://doi.org/10.1177/1352458516663081>
 181. Shehata H, Elmazny A, Shalaby N. Effects of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on gait and balance in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *Mult Scler J* [Internet]. 2017 [citado Jul 2022];23(3):58. doi: <http://doi.org/10.1177/1352458517731283>
 182. Shehata H, Hamdy S, Abdel-Naseer M, Yassine I, Hassan T, Sherbiny M, et al. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) can improve balance and white matter integrity in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. A long term follow up study. *Mult Scler J* [Internet]. 2018 [citado Jul 2022];24(2):724-5. doi: <http://doi.org/10.1177/1352458518798591>
 183. Sieron A, Cieslar G, Matuszczyk J, Zmudzinski J. A trial use of the variable magnetic field in the symptomatic treatment of multiple sclerosis. *Pol Tyg Lek*. 1996;51(6–9):113–5.
 184. Willems LM, Vriezekolk JE, Schouffoer AA, Poole JL, Stamm TA, Boström C, et al. Effectiveness of Nonpharmacologic Interventions in Systemic Sclerosis: A Systematic Review. *Arthritis Care Res (Hoboken)* [Internet]. 2015 [citado Jul 2022];67(10):1426–39. doi: <http://doi.org/10.1002/acr.22595>

Anexos

Anexo 1. Estrategias de búsqueda utilizadas

A. Medline

Interface: OVID

Fecha de búsqueda: Marzo 2021

Database: Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions(R) <1946 to February 26, 2021> Search Strategy:

- 1 multiple sclerosis/ or multiple sclerosis, chronic progressive/ or multiple sclerosis, relapsing-remitting/
- 2 ((multiple or multiplex or disseminat*) adj2 Sclerosis).ti,ab.
- 3 1 or 2
- 4 demyelinating diseases/ or demyelinating autoimmune diseases, cns/ or encephalomyelitis, acute disseminated/ or myelitis, transverse/ or Optic Neuritis/
- 5 ((neuromyelitis adj2 optic*) or (devic adj2 diseases*) or encephalomyelitis).ti,ab.
- 6 4 or 5
- 7 3 or 6
- 8 Transcranial Magnetic Stimulation/
- 9 Magnetics/
- 10 limit 9 to yr="1988 - 2005"
- 11 Transcranial Direct Current Stimulation/
- 12 electric stimulation therapy/ or transcutaneous electric nerve stimulation/
- 13 limit 12 to yr="2002 - 2014"
- 14 electric stimulation/
- 15 (transcranial adj2 stimulat*).ti,ab.
- 16 (electric adj2 stimulat*).ti,ab.
- 17 ((theta adj1 burst adj1 stimulat*) or 'itbs' or 'ctbs').ti,ab.

- 18 ('tms' or 'rtms' or 'tdcs' or 'trns' or 'tacs' or 'nibs').ti,ab.
- 19 ((brain or cortex or cortical or transcranial* or cranial or magneti* or noninvasive or non-invasive) and (stimulat* or electrostim* or electrostim* or electrotherap* or electro-therap*)).ti,ab.
- 20 or/ 8-19
- 21 7 and 20
- 22 randomized controlled trial.pt.
- 23 controlled clinical trial.pt.
- 24 randomized.ab.
- 25 placebo.ab.
- 26 drug therapy.fs.
- 27 randomly.ab.
- 28 trial.ab.
- 29 groups.ab.
- 30 or/22-29
- 31 exp animals/ not humans.sh.
- 32 30 not 31
- 33 21 and 32
- 34 meta-analysis.pt.
- 35 meta-analysis/ or systematic review/ or meta-analysis as topic/ or "meta analysis (topic)"/ or "systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/
- 36 ((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab,kf,kw.
- 37 ((quantitative adj3 (review* or overview* or synthes*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab,kf,kw.
- 38 ((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab,kf,kw.
- 39 (data synthes* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab,kf,kw.
- 40 (handsearch* or hand search*).ti,ab,kf,kw.
- 41 (mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab,kf,kw.
- 42 (met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab,kf,kw.
- 43 (meta regression* or metaregression*).ti,ab,kf,kw.

- 44 (meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*). mp,hw.
- 45 (medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl). ti,ab,hw.
- 46 (cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.
- 47 (comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab,kf,kw.
- 48 (outcomes research or relative effectiveness).ti,ab,kf,kw.
- 49 ((indirect or indirect treatment or mixed-treatment) adj comparison*). ti,ab,kf,kw.
- 50 or/34-49
- 51 21 and 50

B. EMBASE

Revisiónes sistemáticas

Interface: EMBASE.COM

Fecha de Búsqueda: 3 marzo 2021

- #1 'multiple sclerosis'/exp
- #2 ((multiple OR multiplex OR disseminat*) NEAR/2 sclerosis):ti,ab
- #3 demyelinating disease'/exp OR 'acute disseminated encephalomyelitis'/exp OR 'myelitis'/de OR 'optic neuritis'/exp
- #4 'neuritis'/exp AND [<1966-2005]/py
- #5 'encephalomyelitis'/de AND [<1966-2009]/py
- #6 ((neuromyelitis NEAR/2 optic*):ti,ab) OR ((devic* NEAR/2 diseas*):ti,ab) OR encephalomyelitis:ti,ab
- #7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
- #8 'transcranial magnetic stimulation'/exp
- #9 transcranial direct current stimulation'/exp OR 'nerve stimulation'/exp OR 'electrotherapy'/de
- #10 'electrostimulation'/exp
- #11 ((transcranial OR electric) NEAR/2 stimulat*):ti,ab
- #12 ((theta NEAR/1 burst):ti,ab) AND stimulat*:ti,ab OR 'itbs':ti,ab OR 'ctbs':ti,ab

- #13 'tms':ti,ab OR 'rtms':ti,ab OR 'tdcs':ti,ab OR 'trns':ti,ab OR 'tacs':ti,ab OR 'nibs':ti,ab
- #14 (brain:ti,ab OR cortex:ti,ab OR cortical:ti,ab ORtranscranial*:ti,ab OR cranial:ti,ab ORmagneti*:ti,ab OR noninvasive:ti,ab OR 'noninvasive':ti,ab) AND (stimulat*:ti,ab ORelectrostim*:ti,ab OR 'electro stim*':ti,ab ORelectrotherap*:ti,ab OR 'electro therap*':ti,ab)
- #15 #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14
- #16 #7 AND #15
- #17 #16 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)
- #18 #17 AND ('evidence based emergency medicine'/deOR 'evidence based medicine'/de OR 'metaanalysis'/de OR 'meta analysis topic'/de OR'systematic review'/de OR 'systematic review topic'/de)
- #19 'meta analysis'/exp OR 'meta analysis topic'/deOR 'meta analysis (topic)'/exp OR 'systematicreview'/exp OR 'systematic review (topic)'/exp OR'biomedical technology assessment'/exp
- #20 ((systematic* NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab,kw) OR ((methodologic* NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab,kw)
- #21 ((quantitativeNEAR/3(review* ORoverview* ORsynthes*)):ti,ab,kw) OR ((research NEAR/3 (integrati* OR overview*)):ti,ab,kw)
- #22 ((integrative NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab,kw) OR ((collaborative NEAR/3 (review* OR overview*)):ti,ab,kw) OR ((pool* NEAR/3 analy*):ti,ab,kw)
- #23 (data NEAR/1 (synthes* OR extraction* OR abstraction*)):ti,ab,kw
- #24 handsearch*:ti,ab,kw OR ((hand NEAR/1 search*):ti,ab,kw)
- #25 matel haenzel':ti,ab,kw OR peto:ti,ab,kw OR 'der simonian':ti,ab,kw OR 'dersimonian':ti,ab,kw OR ((fixed NEAR/1 effect*):ti,ab,kw) OR ((latin NEAR/1 square*):ti,ab,kw)
- #26 meta analy*':ti,ab,kw OR metanaly*':ti,ab,kw OR 'technology assessment*':ti,ab,kw OR hta:ti,ab,kw OR htas:ti,ab,kw OR ((technology NEAR/1 (overview* OR appraisal*)):ti,ab,kw)
- #27 meta regression*':ti,ab,kw OR metaregression*':ti,ab,kw
- #28 medline:ti,ab,kw OR cochrane:ti,ab,kw OR pubmed:ti,ab,kw OR medlars:ti,ab,kw OR embase:ti,ab,kw OR cinahl:ti,ab,kw
- #29 cochrane:jt OR ((health NEAR/2 'technology asseessment'):jt) OR 'evidence report':jt
- #30 (comparative NEAR/3 (efficacy OR effectiveness)):ti,ab,kw
- #31 outcomes reseach':ti,ab,kw OR 'relative effectiveness':ti,ab,kw

- #32 ((indirect OR 'indirect treatment' OR 'mixed-treatment') NEAR/1 comparison*):ti,ab,kw
 #33 #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32
 #34 #17 AND #33
 #35 #18 OR #34

Ensayos clínicos

Interface: EMBASE.COM

Fecha de Búsqueda: 3 marzo 2021

- #1 'multiple sclerosis'/exp
 #2 ((multiple OR multiplex OR disseminat*) NEAR/2 sclerosis):ti,ab
 #3 'demyelinating disease'/exp OR 'acutedisseminated encephalomyelitis'/exp OR 'myelitis'/de OR 'optic neuritis'/exp
 #4 'neuritis'/exp AND [<1966-2005]/py
 #5 'encephalomyelitis'/de AND [<1966-2009]/py
 #6 ((neuromyelitis NEAR/2 optic*):ti,ab) OR ((devic* NEAR/2 diseases*):ti,ab) OR encephalomyelitis:ti,ab
 #7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6
 #8 'transcranial magnetic stimulation'/exp
 #9 transcranial direct current stimulation'/exp OR 'nerve stimulation'/exp OR 'electrotherapy'/de
 #10 'electrostimulation'/exp
 #11 ((transcranial OR electric) NEAR/2 stimulat*):ti,ab
 #12 ((*theta* NEAR/1 burst):ti,ab) AND stimulat*':ti,ab OR 'itbs':ti,ab OR 'ctbs':ti,ab
 #13 tms':ti,ab OR 'rtms':ti,ab OR 'tdcs':ti,ab OR 'trns':ti,ab OR 'tacs':ti,ab OR 'nibs':ti,ab
 #14 (brain:ti,ab OR cortex:ti,ab OR cortical:ti,ab ORtranscranial*':ti,ab OR cranial:ti,ab ORmagneti*':ti,ab OR noninvasive:ti,ab OR 'noninvasive':ti,ab) AND (stimulat*':ti,ab ORelectrostim*':ti,ab OR 'electro stim*':ti,ab ORelectrotherap*':ti,ab OR 'electro therap*':ti,ab)
 #15 #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14
 #16 #7 AND #15
 #17 #16 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

- #18 #17 AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)
- #19 randomized:ab OR placebo:ab OR randomly:ab OR trial:ab OR groups:ab
- #20 'drug therapy':lnk
- #21 #19 OR #20
- #22 #17 AND #21
- #23 #18 OR #22
- #24 #23 AND ('Conference Abstract'/it OR 'Conference Paper'/it OR 'Conference Review'/it)
- #25 #23 NOT ('conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it)

C. Cochrane

Interface: Cochrane Library

Fecha de Búsqueda: 3 marzo 2021

- #1 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis] explode all trees
- #2 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Chronic Progressive] explode all trees
- #3 MeSH descriptor: [Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting] explode all trees
- #4 MeSH descriptor: [Demyelinating Diseases] this term only
- #5 MeSH descriptor: [Demyelinating Autoimmune Diseases, CNS] explode all trees
- #6 MeSH descriptor: [Encephalomyelitis, Acute Disseminated] this term only
- #7 MeSH descriptor: [Myelitis, Transverse] this term only
- #8 MeSH descriptor: [Optic Neuritis] explode all trees
- #9 ((multiple or multiplex or disseminat*) NEAR/2 Sclerosis):ti,ab
- #10 ((neuromyelitis NEAR/2 optic*) or (devic NEAR/2 diseas*) or encephalomyelitis):ti,ab
- #11 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10
- #12 MeSH descriptor: [Transcranial Magnetic Stimulation] explode all trees
- #13 MeSH descriptor: [Transcranial Direct Current Stimulation] this term only

- #14 MeSH descriptor: [Electric Stimulation Therapy] this term only
- #15 MeSH descriptor: [Transcutaneous Electric Nerve Stimulation] this term only
- #16 MeSH descriptor: [Electric Stimulation] this term only
- #17 (transcranial near/2 stimulat*):ti,ab
- #18 (electric NEAR/2 stimulat*):ti,ab
- #19 ((theta NEAR/1 burst NEAR/1 stimulat*) or 'itbs' or 'ctbs'):ti,ab
- #20 ('tms' or 'rtms' or 'tdcs' or 'trns' or 'tacs' or 'nibs'):ti,ab
- #21 ((brain or cortex or cortical or transcranial* or cranial or magneti* or noninvasive or non-invasive) and (stimulat* or electrostim* or electrostim* or electrotherap* or electro-therap*)):ti,ab
- #22 #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21
- #23 #11 AND #22 in Cochrane Reviews, Cochrane Protocols, Trials

D. INAHTA

Interface: INAHTA

Fecha de Búsqueda: 3 marzo 2021

- #1. (((“Multiple Sclerosis”[mh])) OR (multiple sclerosis)) AND (stimulation)
- #2. ((“Multiple Sclerosis”[mh])) OR (multiple sclerosis)
- #3. (multiple sclerosis) AND (electric stimulation)
- #4. (multiple sclerosis) AND (magnetic stimulation)

E. WOS

Interface: WOS

Fecha de Búsqueda: 3 marzo 2021

- # 1 TS=((multiple or multiplex or disseminat*) NEAR/2 Sclerosis)
- # 2 TS=((neuromyelitis NEAR/2 optic*) or (devic NEAR/2 diseas*) or encephalomyelitis)
- # 3 #2 OR #1
- # 4 TS=(transcranial NEAR/2 stimulat*)

- # 5 TS=(electric near/2 stimulat*)
- # 6 TS=((*theta* NEAR/1 burst NEAR/1 stimulat*) or <itbs> or <ctbs>)
- # 7 TS=('tms' or 'rtms' or 'tdcs' or 'trns' or 'tacs' or nibs')
- # 8 TS=((brain or cortex or cortical or transcranial* or cranial or magneti* or noninvasive or non-invasive) and (stimulat* or electrostim* or electro-stim* or electrotherap* or electro-therap*))
- # 9 #8 OR #7 OR #6 OR #5 OR #4
- # 10 #9 AND #3
- # 11 #9 AND #3
- Refinado por: [excluyendo] Bases de datos: (MEDLINE)
- # 12 #9 AND #3
- Refinado por: [excluyendo] Bases de datos: (MEDLINE) AND [excluyendo] TIPOS DE DOCUMENTOS: (PATENT OR ABSTRACT OR MEETING)
- # 13 TS=(random* or placebo or trial or groups or "drug therapy")
- # 14 #13 AND #12
- # 15 TS=((systematic* or methodologic*) NEAR/3 (review* or overview*))
- # 16 TS=((quantitative NEAR/3 (review* or overview* or synthes*)) Or (integrative NEAR/3 (review* or overview*)))
- # 17 TS=(meta-analy* Or meta-analy* OR (meta NEAR/1 analys*))
- # 18 TS=((comparative NEAR/3 (efficacy or effectiveness)) OR (comparison* NEAR (indirect OR treatment*)))
- # 19 #18 OR #17 OR #16 OR #15
- # 20 #19 AND #12

Anexo 2. Tabla resumen de hallazgos GRADE

Evaluación de certeza							Nº de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	TMS	Sham	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
MAS score, Immediately after ending treatment												
3	ensayos aleatorios	serio ^a	muy serio ^b	no es serio	muy serio ^c	ninguno	32	24	-	SMD 0.29 menor (2.95 menor a 2.38 más alto.)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
MAS score, Short-term (≤4 weeks)												
4	ensayos aleatorios	muy serio ^a	muy serio ^b	serio ^a	muy serio ^c	ninguno	52	44	-	SMD 0.37 menor (1.62 menor a 0.88 más alto.)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
MAS score, Long-term (>4 weeks)												
2	ensayos aleatorios	muy serio ^d	muy serio ^b	no es serio	muy serio ^c	ninguno	34	17	-	SMD 0.76 más alto. (2.53 menor a 4.06 más alto.)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
H/M ratio, Short-term (≤4 weeks)												
2	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	muy serio ^c	ninguno	20	17	-	SMD 0.29 menor (0.95 menor a 0.27 más alto.)	⊕○○○ Muy baja	IMPORTANTE
Peg Board Task, Immediately after ending treatment												
3	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^f	ninguno	41	35	-	SMD 1.06 menor (1.54 menor a 0.57 menor)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Peg Board Task, Short-term (≤4 weeks)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	serio ^g	no es serio	muy serio ^c	ninguno	22	18	-	SMD 0.18 menor (1.08 menor a 0.71 más alto.)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
FSS, Short-term (≤4 weeks)												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^e	muy serio ^c	ninguno	46	28	-	SMD 0.24 menor (0.72 menor a 0.23 más alto.)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
FSS, Long-term (>4 weeks)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^c	ninguno	18	10	-	SMD 0.37 menor (1.15 menor a 0.41 más alto.)	⊕⊕○○ Baja	CRÍTICO
Short-term MSQoL (≤4 weeks) - Physical domain												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	muy serio ^h	muy serio ^c	ninguno	20	10	-	MD 2.91 más alto. (0.44 más alto, a 5.38 más alto.)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
Short-term MSQoL (≤4 weeks) - Mental domain												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	muy serio ^h	muy serio ^c	ninguno	20	10	-	MD 0.69 más alto. (2.09 menor a 3.47 más alto.)	⊕○○○ Muy baja	CRÍTICO
BSS (Berg Balance Scale)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio ^c	ninguno	8	8	-	MD 0.57 más alto. (6.5 menor a 7.64 más alto.)	⊕⊕○○ Baja	

Pregunta: EMT comparado con simulación para pacientes con Esclerosis Múltiple

CI: Intervalo de confianza; **SMD:** Diferencia media estandarizada; **MD:** Diferencia media

Explicaciones

a. Disminuimos 1 punto (riesgo de sesgo serio) porque la diferencia en la estimación del efecto observada en el análisis de sensibilidad al eliminar los estudios clasificados como de "alto riesgo" fue de entre 0,2 y 0,3 DE

- b. Disminuimos 2 puntos (riesgo de inconsistencia muy seria) debido a que se detectó heterogeneidad elevada ($I^2 > 75\%$), que no podía ser explicada por los análisis de subgrupos.
- c. Disminuimos 2 puntos (riesgo de imprecisión muy serio) porque el tamaño de la muestra fue < 400 participantes y el IC de la estimación incluía tanto un efecto potencialmente importante como el efecto nulo
- d. Disminuimos 2 puntos (riesgo de sesgo muy serio) porque la diferencia en la estimación del efecto observada en el análisis de sensibilidad al eliminar los estudios clasificados como de "alto riesgo" fue $> 0,3$ DE
- e. Disminuimos 1 punto (riesgo de sesgo serio) porque uno de los ensayos clínicos (Mori 2011) incluidos en el análisis cumplían los criterios de elegibilidad pero abordaban una versión limitada de la pregunta de revisión principal en cuanto a la población (incluyó a pacientes con EM en remisión).
- f. Disminuimos 1 punto (riesgo de imprecisión serio) porque el tamaño de la muestra de la estimación fue < 400 participantes.
- g. Disminuimos 1 punto (riesgo de inconsistencia seria) debido a que se detectó heterogeneidad moderada ($40\% < I^2 < 75\%$), que no podía ser explicada por los análisis de subgrupos.
- h. Disminuimos 2 puntos (riesgo de sesgo serio) porque el único ensayo clínico (Mori 2011) incluido en el análisis cumplían los criterios de elegibilidad pero abordaban una versión limitada de la pregunta de revisión principal en cuanto a la población (incluyó a pacientes con EM en remisión).

Anexo 3. Estudios excluidos

Autor año	Motivo de exclusión
Abboud 2017 ⁴⁰	No cumple criterios de diseño
AbdelNaseer 2019 ¹²¹	No cumple criterios de diseño
Aguera 2020 ¹²²	No cumple criterios de diseño
Agüera 2020 ¹²³	No cumple criterios de diseño
Alali 2016 ¹²⁴	No cumple criterios de intervención
Amatya 2013 ¹¹⁹	No cumple criterios de intervención
Amatya 2013 ¹¹⁹	No cumple criterios de intervención
Amatya 2014 ¹²⁵	No cumple criterios de intervención
Begemann 2020 ¹²⁶	No cumple criterios de intervención
Boniface 1991 ¹²⁷	No cumple criterios de intervención
Boniface 1991 ¹²⁷	No cumple criterios de intervención
Boniface 1994 ¹²⁸	No cumple criterios de intervención
Brola 2002 ¹²⁹	No cumple criterios de intervención
Cassani 2020 ¹³⁰	No cumple criterios de intervención
Centonze 2007 ¹³¹	No cumple criterios de diseño
Chen 2017 ¹³²	No cumple criterios de diseño
Colnaghi 2018 ¹³³	No cumple criterios de diseño
Congiu 2017 ¹³⁴	No cumple criterios de diseño
Cotterill 2018 ¹³⁵	No cumple criterios de intervención
Cragg 2016 ¹³⁶	No cumple criterios de población
Crivelli 2018 ¹³⁷	No cumple criterios de población
deCarvalho 2012 ¹³⁸	No cumple criterios de intervención
DieguezVarela 2014 ¹³⁹	No cumple criterios de diseño
DiSapio 2014 ¹⁴⁰	No cumple criterios de intervención
El-Habashy 2020 ¹⁴¹	No cumple criterios de comparación
Fakolade 2016 ¹⁴²	No cumple criterios de intervención
Fierro 2002 ¹⁴³	No cumple criterios de intervención
Gaede 2013 ¹⁴⁴	No cumple criterios de diseño
Gaspard 2014 ¹⁴⁵	No cumple criterios de intervención
Gaspard 2014 ¹⁴⁶	No cumple criterios de intervención
Guseo 1987 ¹⁴⁷	No cumple criterios de intervención

Autor año	Motivo de exclusión
Henkin 2010 ¹⁴⁸	No cumple criterios de población
Henze 2004 ¹⁴⁹	No cumple criterios de intervención
Ho 1999 ¹⁵⁰	No cumple criterios de diseño
Hochsprung 2018 ¹⁵¹	No cumple criterios de intervención
Huntley 2000 ¹⁵²	No cumple criterios de intervención
IRCT2012112511573N1 2013 ¹⁵³	No cumple criterios de intervención
Jagtap 2020 ¹⁵⁴	No cumple criterios de diseño
Jawahar 2014 ¹⁵⁵	No cumple criterios de intervención
Korzhova 2016 ¹⁵⁶	No cumple criterios de diseño
Korzhova 2016 ¹⁵⁷	No cumple criterios de diseño
Korzhova 2017 ¹⁵⁸	No cumple criterios de diseño
Korzhova 2017 ¹⁵⁹	No cumple criterios de diseño
Lappin 2003 ¹⁶⁰	No cumple criterios de intervención
Leocani 2012 ¹⁶¹	No cumple criterios de diseño
Leocani 2012 ¹⁶²	No cumple criterios de diseño
Leocani 2012 ¹⁶³	No cumple criterios de diseño
LeonRuiz 2018 ⁵¹	No cumple criterios de diseño
Liu 2019 ¹¹⁷	No cumple criterios de intervención
Masur 1993 ¹⁶⁴	No cumple criterios de población
Midaglia 2013 ¹⁶⁵	No cumple criterios de diseño
Mohy 2020 ¹⁶⁶	No cumple criterios de población
Moschou 2017 ¹⁶⁷	No cumple criterios de diseño
Mostert 2005 ¹⁶⁸	No cumple criterios de intervención
Nardone 2019 ¹²⁰	No cumple criterios de intervención
NCT01786005 ⁹⁴	No cumple criterios de población
NCT02252666 ¹⁶⁹	No cumple criterios de intervención
NCT04062331 ¹¹³	No cumple criterios de diseño
Nielsen 1996 ¹⁷⁰	No cumple criterios de intervención
Nuara 2014 ¹⁷¹	No cumple criterios de diseño
Nuara 2014 ¹⁷¹	No cumple criterios de diseño
Nuara 2014 ¹⁷²	No cumple criterios de diseño
Nuara 2014 ¹⁷³	No cumple criterios de diseño
Nuara 2016 ¹⁷⁴	No cumple criterios de diseño

Autor año	Motivo de exclusión
Nuara 2016 ¹⁷⁴	No cumple criterios de diseño
Piatkowski 2009 ¹⁷⁵	No cumple criterios de intervención
Richards 1997 ¹⁷⁶ EDSS	No cumple criterios de intervención
Ruiu 2020 ¹⁷⁷	No cumple criterios de intervención
Sackeim 2016 ¹⁷⁸	No cumple criterios de población
Seada 2013 ¹⁷⁹	No cumple criterios de comparación
Shehata 2016 ¹⁸⁰	No cumple criterios de diseño
Shehata 2017 ¹⁸¹	No cumple criterios de diseño
Shehata 2018 ¹⁸²	No cumple criterios de diseño
Sieron 1996 ¹⁸³	No cumple criterios de intervención
Willems 2015 ¹⁸⁴	No cumple criterios de población
Zucchella 2020 ¹¹⁸	No cumple criterios de intervención

Anexo 4. Estudios en marcha

Nombre de prueba o el título	Código	Métodos / Objetivos	Criterios de inclusión de los Participantes	Intervenciones	Fecha de inicio	Información del contacto
<i>Study of transcranial magnetic stimulation effect on motor imagery rehabilitation and movement improvement in multiple sclerosis patients</i> ¹⁰⁹	IRCT2013042313100N1	Sin información	<p>Criterios de inclusión: Todos los pacientes (20 a 40 años de edad) que cumplen los criterios de Mc Donald para el diagnóstico de EM. Todos ellos pertenecen al subgrupo remitente-recidivante.</p> <p>Criterios de exclusión: pacientes con EDSS> 3,5; nuevo ataque clínico durante 3 meses antes del estudio; otras enfermedades neurológicas (ictus, convulsiones, etc.); traumatismo craneal, trastorno psiquiátrico crónico. Los pacientes eran diestros en base al Lateral Edimburgo. La fatiga puntuación basada en la fatiga cuestionario Escala de gravedad debe ser inferior a 37. Depresión de Beck puntuación basada en cuestionario de depresión debe ser inferior a 21. El resultado del examen Minimental debe ser más de 24</p>	<p>Control: sin tratamiento</p> <p>Intervención 1: Intervención: estimulación magnética transcraneal</p> <p>Duración: 10 sesiones (5 sesiones en una semana y otros 5 sesiones en la próxima semana)</p> <p>Intervención 2: Control: sin tratamiento</p> <p>Rehabilitación</p>	31 de marzo de 2019	Sin información. Más información disponible en: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01805100/full
<i>Analgesic Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for Central Neuropathic Pain in Multiple Sclerosis</i> ¹¹¹	NCT02059096	El objetivo de este estudio es comparar los efectos analgésicos de dos tipos de EMT repetitiva de la corteza motora primaria (M1), a saber, 10Hz y prolongados continuos Burst- <i>Theta</i> de estimulación (pcTBS), con estimulación simulada	<p>Criterios de inclusión: EM Recaída-remisión 18 a 60 años; Dolor neuropático central con una puntuación DN4 de 4 o más de los 10; Dolor promedio de al menos 4/10; Presencia de dolor al menos 4 días por semana; Presencia de dolor durante al menos 3 meses; Tratamiento analgésico estable</p> <p>Criterios de exclusión:Recaída durante los 30 días anteriores; Contraindicación para la estimulación magnética transcraneal repetitiva; Dolor neuropático periférico; Depresión severa; Epilepsia; Umbral motor en reposo por encima de 75%</p>	<p>Experimental: EMT repetitiva (rTMS)</p> <p>Estimulación <i>Theta-Burst</i> (pcTBS)</p> <p>Experimental: EMT repetitiva (rTMS) placebo</p>	11 de febrero, 2014	Lise LACLAUTRE 04 73 75 4963 promo_interne_drcl@chu-clermontferrand.fr

Nombre de prueba o el título	Código	Métodos / Objetivos	Criterios de inclusión de los Participantes	Intervenciones	Fecha de inicio	Información del contacto
Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Lower Limb Spasticity in Multiple Sclerosis Patients ¹¹²	NCT02747914	El objetivo de este estudio es explorar si la EMTr potenciada por el tratamiento con ejercicios puede traer más mejoras en la espasticidad de las extremidades que el tratamiento TE sola en estos pacientes	<p>Criterios de inclusión: Confirmado forma clínica de la EMSP y EMPP (establecido sobre la base de los criterios revisados de McDonald); EDDS puntuación 2-6,5 inferior espasticidad de las extremidades causada por la EM; 18 años \geq age del paciente \leq 65. Años</p> <p>Criterio de exclusión: empeoramiento clínico de la enfermedad en los últimos 30 días, la presencia de embarazo, la demencia, el alcoholismo, la historia de la pérdida de la conciencia, los objetos de la epilepsia, de metal en la cabeza, marcapasos y otros dispositivos electrónicos en el cuerpo a una distancia de 20 cm desde la parte superior de los pacientes cabeza, enfermedades asociadas graves (malignidad, cardiopatía)</p>	<p>Dispositivo: la estimulación magnética transcraneal</p> <p>Otros: el ejercicio convencional</p>	22 de abril de 2016	No hay contactos o locales proporcionados. Más información disponible en: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01595396/full
Magnetic brain stimulation for multiple sclerosis trial ¹⁰⁸	ACTRN12619001196134	Sin información	Criterios de inclusión: EM definida 18-65 años de edad, ya sea secundaria progresiva o recidivante MS remitentes; Capaz de tener una resonancia magnética; EDDS \leq 6; Al menos moderar MS cerebrales carga de placa según lo determinado por el neurólogo juicio; Capaz de dar su consentimiento informado; No embarazada; No en contra medicamentos antipsicóticos epiléptica y sin dispositivos metálicos o cuerpos extraños	EMT de baja intensidad <i>theta</i> de 10Hz o la estimulación simulada sobre la región de la zona cefálica frontal durante 6 minutos a la vez durante 20 sesiones (una por semana día) más de 4 semanas	30 de septiembre de 2019	Sin información. Más información disponible en: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01972887/full

Nombre de prueba o el título	Código	Métodos / Objetivos	Criterios de inclusión de los Participantes	Intervenciones	Fecha de inicio	Información del contacto
<p>Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) in Multiple Sclerosis Status^{104,113}</p>	NCT04062331	<p>El objetivo general será el de demostrar la efectividad de la EMT en términos de seguridad y la mejoría clínica, así como para observar los cambios moleculares en relación con el tratamiento</p> <p>Métodos y diseño: Fase I de ensayos clínicos, unicéntrico, controlado, aleatorizado, simple ciego</p>	<p>Criterios de inclusión: pacientes diagnosticados con EMRR en sus formas inflamatorias que han completado un tratamiento de 14 dosis con natalizumab; parámetros analíticos normales, definidas por: Leucocitos > 3000 / mcl, neutrófilos > 1500 / mcl, plaquetas > 100.000 / mcl, AST / ALT < 2,5 UI / L, creatinina < 2,5 mg / dl; pacientes de ambos sexos y edades comprendidas entre los 18 y los 60 años; EDSS: entre 3,0 y 6,5 puntos; pacientes que dan su consentimiento informado para la participación en el ensayo clínico</p> <p>Criterio de exclusión: Cualquier infección activa o crónica, incluyendo la infección por VIH o hepatitis B o C; Historia de la neoplasia (carcinoma de células basales de la piel y carcinoma in situ en remisión están excluidos por más de un año); La esperanza de vida muy limitada por otras comorbilidades endocrinas; Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; enfermedades psiquiátricas graves, Hepática o renal, o la disfunción cardíaca (incluyendo la enfermedad cardíaca coronaria e insuficiencia cardíaca); anemia crónica; embarazo o riesgo de embarazo (incluyendo el rechazo a la anticoncepción); mujeres en período de lactancia; incapacidad para someterse a imágenes por resonancia magnética o para otorgar el consentimiento informado por escrito; pacientes en tratamiento con fármacos hipolipemiantes y suplementos vitamínicos; El tratamiento con esteroides y / o anti-inflamatorios no esteroideos, o la ingesta de alcohol 40 horas antes de la extracción de sangre y / o el desarrollo de las diferentes pruebas; alcoholismo crónico y / o abuso de drogas de abuso (esporádica o crónica); pacientes con implantes metálicos en la cabeza o dispositivo de marcapasos cardíaco</p>	<p>Comparador de placebo: Este grupo estará bajo terapia estándar (natalizumab), además de la estimulación magnética transcraneal sin ningún tipo de frecuencia (dispositivo no se ejecuta, sino que significa, dispositivo de apagado), pero la misma duración de las sesiones</p> <p>Experimental: Grupo bajo tratamiento EMT 1 Hertz 1 grupo Hertz (1 Hertz) estará bajo terapia estándar (natalizumab) más Estimulación Magnética Transcraneal (TMS) a una frecuencia de 1 Hertz</p>	20 de agosto de, 2019	No hay contactos o locales proporcionados. Más información disponible en: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04062331

Nombre de prueba o el título	Código	Métodos / Objetivos	Criterios de inclusión de los Participantes	Intervenciones	Fecha de inicio	Información del contacto
<i>Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Motor Functions in Multiple Sclerosis Patients</i> ¹⁰⁶	PACTR201907 475143673	Sin información	Criterios de inclusión: 1) diagnóstico definitivo de la esclerosis múltiple con recaídas y remisiones, cumplieron los criterios de McDonald revisados para el diagnóstico de la esclerosis múltiple 2010 (Polman et al, 2011); 2) Una puntuación de 2,0 a 4,0 en la Escala Ampliada del Estado de Discapacidad (EDSS); 3) La edad oscila entre 20 a 40 años de edad; 4) Todos los pacientes están en el período de remisión; 5) Por último ataque se produce al menos desde dos meses; 6) Todos los pacientes son ambulatorios; 7) Todos los pacientes reciben el mismo tratamiento médico; 8) Los pacientes son médicamente estable; 9) Capacidad para entender y seguir instrucciones; 10) Los pacientes están libres de complicaciones secundarias tales como contracturas o deformidades; 11) Los pacientes reclutados con el consentimiento informado	EMT repetitiva Programa de terapia física seleccionado	30 de septiembre de 2019	Sin información. Más información disponible en: https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01970331/full
<i>tTBS Study for Depression in Patients With Multiple Sclerosis</i> ¹¹⁴	NCT04524039	En este estudio, los pacientes con EM se asignaron al azar en el grupo de tratamiento simulado o estimulación <i>theta</i> en ráfaga intermitente para la intervención del estudio. Los pacientes y los evaluadores de los resultados estarán enmascarados a la asignación del tratamiento	Criterios de inclusión: 1) Edad 18 a 65 años; 2) pacientes masculinos y femeninos con EM clínicamente definida de acuerdo con criterios de McDonald 2017; 3) EDSS 0 a 6; 4) puntuación entre 11 y 30 en la valoración de la depresión de Montgomery-Asberg (MADRS) y la terapia de antidepresivos estable > 1 mes antes de la inscripción y durante el período de seguimiento; 5) El consentimiento informado de los pacientes Criterio de exclusión: 1) Antecedentes de convulsiones (personales o familiares) 2) comedicación con neurolépticos o antidepresivos tricíclicos; 3) trastorno bipolar 4) Presencia de otras enfermedades del sistema nervioso (antecedentes de accidente cerebrovascular, lesión cerebral, tumor cerebral, aumento de la presión intracraneal); 5) neurológica significativa, psiquiátricas, cardiovasculares, hepáticas, renales, gastrointestinales, metabólicos, o otras comorbilidades sistémicas; 6) La historia de abuso de drogas o alcohol; 7) Los marcapasos cardíacos; 8) implante de metal en la cabeza; 9) Embarazo	Estimulación <i>theta</i> en ráfaga intermitente usando un Magpro X100 Simulación de estimulación intermitente en ráfagas <i>theta</i> usando un Magpro X100	24 de agosto de, 2020	Wei Qiu, MD / Ph.D +8615899968330 qiwei120@vip.163.com

Nombre de prueba o el título	Código	Métodos / Objetivos	Criterios de inclusión de los Participantes	Intervenciones	Fecha de inicio	Información del contacto
<p>TRPMS to Improve Mobility and Depression in Multiple Sclerosis¹⁰⁵</p>	<p>NCT04578041</p>	<p>Este estudio tiene como objetivo poner a prueba la eficacia de 10 sesiones de Estimulación Magnética transcraneal giratoria Permanente (TRPMS) combinada con ejercicio aeróbico o de entrenamiento cognitivo computarizado (CT) en los síntomas de depresión y de movilidad en 40 individuos afectados por la esclerosis múltiple (EM)</p>	<p>Criterios de inclusión para el grupo 1: edad de 18 – 70; SDMT z-score \geq -3.0; Amplia gama Achievement Test-cuarta edición (WRAT-4); El reconocimiento de lectura a escala puntuación \geq 85; diagnóstico EM definida según lo evaluado por un médico con licencia (todos los subtipos - EMRR, PPEM, SPMS); Escala Ampliada del Estado de Discapacidad (EDSS) \leq 6,5; curso de la enfermedad clínicamente estable con ausencia de recaída dentro de los últimos 30 días; Capaz de entender el proceso de consentimiento informado y dar su consentimiento para participar en el estudio; El cuestionario de selección EMT</p> <p>Capaz de comprometerse a estudiar plazo Clínicamente significativas desviaciones de compuerta (T25-FW> 5,0 segundos); Capaz de caminar de forma independiente con o sin dispositivo de ayuda (es decir, bastón, muletas, o marcos de pie) para la distancia media; Capaz de ejercer con la máquina elíptica sentado;</p> <p>Para el grupo 2: edad de 18 – 70; SDMT z-score \geq -3.0; Amplia gama Achievement Test-cuarta edición (WRAT-4); reconocimiento de lectura a escala puntuación \geq 85; diagnóstico EM definido según lo evaluado por un médico con licencia (todos los subtipos - EMRR, EMPP, EMSP); Escala Ampliada del Estado de Discapacidad (EDSS) \leq 6,5; curso de la enfermedad clínicamente estable con ausencia de recaída dentro de los últimos 30 días; Capaz de entender el proceso de consentimiento informado y dar su consentimiento para participar en el estudio y el cuestionario de selección EMT; Capaz de comprometerse a estudiar plazo síntomas de la depresión elevada como se determina por BDI de \geq 4</p>	<p>Dispositivo: TRPMS (estimulación transcraneal magnética giratoria permanente)</p> <p>Otros: programa de ejercicio aeróbico</p> <p>Otros: Entrenamiento cognitivo computarizado</p>	<p>8 de octubre de, 2020</p>	<p>Leigh Charvet, PhD 929-455-5141 Leigh.charvet@nyulangone.org</p>

Nombre de prueba o el título	Código	Métodos / Objetivos	Criterios de inclusión de los Participantes	Intervenciones	Fecha de inicio	Información del contacto
<p>TRPMS to Improve Mobility and Depression in Multiple Sclerosis¹⁰⁵</p>		<p>Participantes en el Grupo 1 completarán 10x40 minutos sesiones diarias de TRPMS + ejercicio aeróbico. Participantes en el Grupo 2 completarán TRPMS + TC computarizado. Los resultados primarios para ambos brazos serán evaluados al inicio del estudio, al final del tratamiento y después de 4 semanas a partir del final del tratamiento (seguimiento)</p>	<p>Criterio de exclusión: déficits visuales, auditivos o motoras que puedan influir en la seguridad del participante según lo evaluado por un médico con licencia; Antecedentes de convulsiones o antecedentes de epilepsia según lo evaluado por el médico con licencia</p> <p>Medicamentos que reducen significativamente el umbral de convulsiones como se evaluó por el médico con licencia</p> <p>trastorno psiquiátrico primario que influyen en la capacidad de participar; dolores de cabeza y la migraña sin control o los recientes cambios en la tasa o la gravedad de la presión de cabeza, dolor de cabeza o migraña en las últimas dos semanas; Historia de accidente cerebrovascular o trauma en la cabeza (por ejemplo, lesión en la cabeza, cirugía del cerebro) o el dispositivo médico implantado en la cabeza (por ejemplo cerebral profunda Estimulador) o en el cuello (por ejemplo, nervio vago estimulador); Historia de la hipertensión no controlada o lábil; Otra condición médica grave no controlada o traumas médicos recientes; La presencia de implantes metálicos o electrónicos en el cuerpo contraindicado para TMS; Alcohol u otro trastorno de uso de sustancias; Embarazo o la lactancia; Historia de anomalías clínicamente significativas en el electrocardiograma (ECG) (Grupo 1 solamente); La presencia de una enfermedad médica crónica y / o ataxia severa (Brazo 1 solamente); cirugía funcional para miembro inferior en los últimos 6 meses (por ejemplo, reemplazo de cadera o rodilla) (Brazo 1 solamente); Miembro inferior botulínica inyección de toxina en los últimos 2 meses (Grupo 1 solamente)</p>			

Nombre de prueba o el título	Código	Métodos / Objetivos	Criterios de inclusión de los Participantes	Intervenciones	Fecha de inicio	Información del contacto
<p><i>Pilot Study of the Safety and Tolerability of L-DLPFC iTBS rTMS for MDD in MS</i>¹⁰⁷</p>	<p>NCT04621708</p>	<p>El objetivo principal de este estudio es investigar la seguridad y tolerabilidad de la estimulación intermitente <i>Burst Theta</i> (ITB), su eficacia en el alivio de los síntomas depresivos, síntomas neuropsiquiátricos concomitantes tales como la ansiedad y la fatiga en personas con EM, así como sus efectos sobre la cognición</p>	<p>Criterios de inclusión: hombres y mujeres ≥ 18 y ≤ 70 años de edad, ambos inclusive; Historia de la EM confirmado por un neurólogo; pacientes que son capaces y están dispuestos a dar su consentimiento y capaces de adherirse a programar el tratamiento y acudir a las visitas de estudio, según lo determinado por el psiquiatra estudio; DSM-V diagnóstico de Trastorno Depresivo Mayor (MDD); gravedad moderada con un Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) al menos 16; pacientes que no han tenido ningún aumento o la iniciación de cualquier medicación psicotrópica en las 4 semanas anteriores a la selección; pasar el cuestionario de detección de seguridad TMS; mujeres en edad fértil deben estar de acuerdo en usar un método de barrera anticonceptivos durante todo el estudio</p> <p>Criterios de exclusión: abuso o dependencia de sustancias activas en los últimos tres meses, excepto la nicotina; intento de suicidio activo; Actualmente embarazada (según lo determinado por la historia y HCG en suero) o en periodo de lactancia; diagnóstico de trastorno bipolar; historia de síntomas psicóticos pasados o actuales; diagnóstico de trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de estrés post-traumático (actual o en el último año), evaluado por un investigador del estudio a ser primaria y causando deterioro mayor que MDD; alteraciones de laboratorio clínicamente significativas en opinión del investigador; enfermedad médica inestable</p> <p>Contraindicación para la rTMS, por ejemplo presencia de marcapasos cardíaco, implante intracraneal, o metal en el cráneo; actualmente en más de 2 mg de lorazepam o equivalente; Antecedentes de convulsiones, o actualmente en anticonvulsivo para las convulsiones; uso concurrente de un medicamento que puede disminuir el umbral de convulsiones, en la opinión del investigador, por ejemplo, estimulante</p>	<p>Experimental: EMT repetitiva de la corteza prefrontal dorsolateral izquierda intermitente</p>	<p>09 de noviembre 2020</p>	<p>Anusha Baskaran, PhD 416-480-6100 ext 1650 anusha.baskaran@sunnybrook.ca</p>

Nombre de prueba o el título	Código	Métodos / Objetivos	Criterios de inclusión de los Participantes	Intervenciones	Fecha de inicio	Información del contacto
Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) add-on therapy to Standard treatment in Multiple sclerosis Patients with Depression Symptoms ¹¹⁰	IRCT20160523028008N11	No información	Criterios de inclusión: Estar de acuerdo en participar en el estudio de pacientes con esclerosis múltiple de cualquier tipo y con depresión moderada y grave; no haber recibido estimulación magnética transcranial repetitiva y terapia electroconvulsiva en los últimos dos meses	Intervención 1: 10 sesiones de 20 minutos de estimulación por corriente continua craneal trans con 2 mA Intervención 2: 10 sesiones inactivas de 20 minutos con el mismo dispositivo	31 de marzo de 2021	Sin información. Más información disponible en: https://www.who.int/trialssearch/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20160523028008N11

EM; Esclerosis múltiple; EDSS: Escala ampliada del estado de discapacidad; EMT: Estimulación magnética transcranial; rEMT: Estimulación magnética transcranial repetitiva; EMPP: Esclerosis múltiple primaria progresiva; EMRR: Esclerosis múltiple recidivante-recurrente; EMSP: Esclerosis múltiple secundaria progresiva; TRPMS: Estimulación transcranial magnética giratoria permanente; VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

