

# Eficacia y seguridad de la estimulación magnética transcraneal en el tratamiento de la ataxia espinocerebelosa

Revisión sistemática

*Transcranial magnetic  
stimulation on cerebellar  
ataxia: efficacy and safety.  
A systematic review*

INFORME DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETSA



# Eficacia y seguridad de la estimulación magnética transcraneal en el tratamiento de la ataxia espinocerebelosa

Revisión sistemática

*Transcranial magnetic  
stimulation on cerebellar  
ataxia: efficacy and safety.  
A systematic review*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETSA



Martín López, Juliana Ester

Eficacia y seguridad de la estimulación magnética transcraneal en el tratamiento de la ataxia espinocerebelosa. Revisión sistemática / Juliana Ester Martín López, Alba Ruiz Ramos, María Piedad Rosario Lozano, Juan Antonio Blasco Amaro. — Sevilla: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, Madrid: Ministerio de Sanidad, 2025.

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

1. Ataxias Espinocerebelosas 2. Degeneraciones Espinocerebelosas 3. Estimulación Magnética Transcraneal I. Ruiz Ramos, Alba II. Rosario Lozano, María Piedad III. Blasco Amaro, Juan Antonio IV. Andalucía. AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía IV. España. Ministerio de Sanidad.

Autores: Juliana Ester Martín-López, Alba Ruiz-Ramos,  
María Piedad Rosario-Lozano y Juan Antonio Blasco-Amaro

Este documento ha sido realizado por la 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 el 23 de junio de 2023

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

**Junta de Andalucía**

Avda. de la Innovación n.º 5. Edificio ARENA 1. Planta baja

41020 Sevilla. España – Spain

aetsa.csalud@juntadeandalucia.es

www.aetsa.org

MINISTERIO DE SANIDAD

Paseo del Prado 18-20. 28014 Madrid. España

**Depósito legal:** SE 2201-2025

**NIPO:** 133-25-115-5

**DOI:** <http://doi.org/10.52766/CUVK5385>



Eficacia y seguridad de la estimulación magnética transcraneal en el tratamiento de la ataxia espinocerebelosa. Revisión sistemática. © 2025 de Juliana Ester Martín López esta obra está bajo licencia CC BY 4.0. <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Cita sugerida:

Martín-López JE, Ruiz-Ramos A, Rosario-Lozano MP, Blasco-Amaro JA. Eficacia y seguridad de la estimulación magnética transcraneal en el tratamiento de la ataxia espinocerebelosa. Revisión sistemática. Sevilla: Madrid: AETSA, Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; Ministerio de Sanidad; 2025.



# Eficacia y seguridad de la estimulación magnética transcraneal en el tratamiento de la ataxia espinocerebelosa

Revisión sistemática

*Transcranial magnetic  
stimulation on cerebellar  
ataxia: efficacy and safety.  
A systematic review*

INFORMES DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS  
AETSA



# 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.



# Autoría

- Juliana Ester Martín López. Evaluadora.
- Alba Ruiz Ramos. Evaluadora.
- María Piedad Rosario Lozano. Documentalista.
- Juan Antonio Blasco Amaro. Coordinador.

Este manuscrito ha sido leído y aprobado por todos los autores.

# Agradecimientos

Este trabajo ha sido revisado por Astrid Daniela Adarmes Gómez, de la Unidad de Trastornos del Movimiento. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Universidad de Sevilla.

AETSA y los autores agradecen a los revisores de este texto el esfuerzo realizado, su dedicación y sus aportaciones.

Los contenidos del informe son responsabilidad de los autores, procediendo la eximente habitual en el caso de los revisores.



# Índice

Índice de tablas y figuras .....	15
Listado de abreviaturas .....	17
Resumen estructurado .....	19
Executive summary .....	23
Justificación .....	27
Introducción .....	29
Descripción del problema de salud y uso actual de la tecnología.....	29
Descripción de la tecnología.....	33
Objetivo .....	45
Metodología .....	47
1. Tipo de estudio .....	47
2. Búsqueda.....	47
3. Criterios de selección de los artículos recuperados .....	49
4. Selección de los estudios y extracción de los datos .....	56
5. Evaluación de la calidad metodológica .....	58
6. Síntesis de los resultados y presentación de la evidencia.....	60
7. Evaluación de la certeza de la evidencia .....	67
Resultado .....	69
Resultado de la búsqueda .....	69
Descripción y calidad de los artículos .....	70
Riesgo de sesgo de los estudios incluidos.....	77
Eficacia: principales resultados .....	81
Seguridad: principales resultados .....	90
Estudios en marcha .....	95

Discusión.....	97
Resumen de los principales resultados .....	97
Integridad y aplicabilidad generales de la evidencia .....	99
Acuerdos y desacuerdos con otros estudios similares .....	103
Limitaciones y fortalezas de este trabajo.....	105
Lagunas de conocimiento detectadas y posibles campos de investigación.....	108
Conclusiones.....	111
Referencias.....	113
Anexos .....	137
Anexo 1. Estrategia de búsqueda utilizadas.....	137
Anexo 2. Diagrama de flujo.....	148
Anexo 3. Estudios excluidos a texto completo.....	149
Anexo 4. Estudios en marcha .....	150
Anexo 5. Tabla GRADE de resumen de hallazgos .....	161

# Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de las poblaciones incluidas .....	73
Tabla 2. Características de las intervenciones en los estudios incluidos .....	76
Figura 1. Fórmula para la combinación de grupos.....	62
Figura 2. Distribución geográfica de estudios incluidos.....	71
Figura 3. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos .....	78
Figura 4. Comparación: EMTr versus EMTr simulada: Cambios desde el inicio en la gravedad de la sintomatología asociada a SCA medida con la escala SARA .....	82
Figura 5. Comparación: EMTr versus EMTr simulada: Cambios desde el inicio en la gravedad de la sintomatología asociada a SCA medida con la escala ICARS .....	84
Figura 6. Comparación: EMTr versus EMTr simulada: cambios desde el inicio en afectación de la postura y la marcha asociada a SCA medida con el subdominio específico de la escala ICARS (PG-ICARS).....	86
Figura 7. Comparación: EMTr versus EMTr simulada: Cambios desde el inicio en la ataxia de miembros asociada a SCA medida con el subdominio específico de la escala ICARS .....	87
Figura 8. Comparación: EMTr versus EMTr simulada: Cambios desde el inicio en la disartria asociada a SCA medida con el subdominio específico de la escala ICARS (Speech-ICARS).....	88
Figura 9. Comparación: EMTr versus EMTr simulada: Cambios desde el inicio en la función oculomotora asociada a SCA medida con el subdominio específico de la escala ICARS (Oculomotor-ICARS) ....	89
Figura 10. Comparación: EMTr versus EMTr simulada: Número de abandonos durante el periodo de estudio activo .....	91
Figura 11. Comparación: EMTr versus EMTr simulada: número de eventos adversos durante el periodo de estudio activo .....	92



# Listado de abreviaturas

AETSA: Área de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro (*brain-derived neurotrophic factor*).

CCFS: puntuación compuesta de gravedad funcional cerebelosa (*composite cerebellar functional severity score*).

CPAF: Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación (CPAF).

CRISPR: edición de genes con repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente espaciadas (*clustered regularly interspaced short palindromic repeats*).

DE: desviación estándar.

DM: diferencia de medias.

DME: diferencia de medias estandarizada.

DR: diferencia de riesgo.

EMT: estimulación magnética transcraneal.

ETS: Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (*Food and Drug Administration*).

FMA: *Fugl-Meyer Assessment* (Evaluación de Fugl-Meyer).

FMA-UE: *Fugl-Meyer Assessment-Upper extremity* (Evaluación de Fugl-Meyer-Extremidad Superior).

HR: *hazard ratio*.

IC: intervalo de confianza.

ICARS: escala cooperativa internacional para la calificación de la ataxia.

ITT: análisis por intención de tratar.

KF-ICARS: subdominio específico de ICARS para la función de las extremidades (*International Cooperative Ataxia Rating Scale-limb kinetic function*).

MDS: Sociedad Internacional de Parkinson y Trastornos del Movimiento (*International Parkinson and Movement Disorder Society*).

MJD: Enfermedad Machado-Joseph (*Machado-Joseph Disease*) (ataxia espinocerebelosa tipo 3 o SCA3).

MWT 10-m: prueba de la caminata de 10 m (*10 minute walk test*).

NESSCA: escala de examen neurológico para la evaluación de ataxias espinocerebelosas (*neurological examination score for the assessment of spinocerebellar ataxias*).

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OR: *odds ratio*.

PG-ICARS: Subdominio específico de ICARS para la postura y la marcha (*International Cooperative Ataxia Rating Scale-postural and gait*).

PRISMA: *preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses* (elementos de informes preferidos para revisiones sistemáticas y metanálisis).

PRT: prueba de evaluación PATA (*PATA rate test*).

RR: riesgo relativo.

SARA: escala para la evaluación y calificación de la ataxia (*scale for the assessment and rating of ataxia*).

SCA: ataxia espinocerebelosa (*spinocerebelous ataxia*).

SCAFI: escala para la evaluación y calificación de la ataxia como el índice funcional de la ataxia cerebral (*scale for the assessment and rating of ataxia and the sca functional index*).

tDCS: estimulación transcraneal de corriente directa (*transcranial direct current stimulation*).

UMI: umbral motor individual.

UMR: umbral motor en reposo.

WHOQOL-BREF: Escala de Calidad de Vida de la Organización Mundial de la Salud (*World Health Organization Quality of Life Scale*).

# Resumen estructurado

**Título:** Eficacia y seguridad de la estimulación magnética transcraneal en el tratamiento de la ataxia espinocerebelosa. Revisión sistemática.

**Autores:** Juliana Ester Martín López, Alba Ruiz Ramos, María Piedad Rosario Lozano y Juan Antonio Blasco Amaro.

## Introducción

Las ataxias espinocerebelosas (SCA) son un grupo de enfermedades genéticas neurodegenerativas caracterizadas por degeneración cerebelosa y que se transmiten mediante herencia autosómica dominante. Esta degeneración provoca una pérdida progresiva de la coordinación de los movimientos, lo que dificulta realizar tareas cotidianas como caminar y hablar. Los síntomas suelen aparecer en la edad adulta y empeoran con el tiempo, aunque cada tipo de SCA tiene sus propias características y velocidad de progresión. La SCA carece de un tratamiento curativo, por lo que se están desarrollando enfoques de investigación de nuevas vías terapéuticas. En este sentido, la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) es un procedimiento no invasivo que puede desempeñar un papel importante en el tratamiento de pacientes con SCA.

## Objetivo

Evaluar la eficacia y seguridad de la EMTr en pacientes con SCA.

## Método

Para identificar estudios relevantes se desarrollaron estrategias de búsqueda específicas y se consultaron las siguientes bases de datos electrónicas: *Medline (Ovid)*, *Embase (Excerpta Medica DataBase)*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)*, *Physiotherapy Evidence Database (PEDRO)*, *WOS (SCI Science Citation Index expanded)*, *Cumulative Index of Nursing and Allied Literature Complete (CINHAL)*, e *INAHTA (International HTA Database)*. Por otro lado, se consultaron recursos como *TripDataBase*, así como las principales webs de agencias europeas: *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)* y la Red española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS (RedETS), así como los registros de ensayos clínicos: *International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)* y *ClinicalTrials.gov*. Se incluyeron ensayos clínicos publicados en cualquier idioma, que analizaran

el efecto de la EMTr sobre resultados de eficacia (cambios desde el inicio en la ataxia, el control postural, la marcha y la calidad de vida) y seguridad (tolerancia o aceptabilidad al tratamiento y efectos adversos) en personas con SCA y comparadas con el tratamiento convencional o la EMTr simulada. 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

Se incluyeron 9 ensayos clínicos publicados entre 2018 y 2024 y realizados en distintos países de Asia, América y Europa que analizaron un total de 300 pacientes. La edad media de los participantes osciló entre los 34 y los 53 años y la puntuación media basal de gravedad de la ataxia fue de 13,3 ( $\pm 6,4$ ) y 34,7 ( $\pm 18,0$ ) puntos, medida con las escalas SARA e ICARS, respectivamente. Los estudios incluidos evaluaron diferentes modalidades de EMTr y con distintos parámetros clave de estimulación (intensidad, duración y número de sesiones). Todos ellos utilizaron como comparador la EMTr simulada. El seguimiento de los pacientes en los estudios incluidos osciló entre el periodo inmediatamente posterior a la finalización del tratamiento hasta las 4 semanas posteriores al tratamiento. Como resultado, en términos de eficacia, los análisis acumulados mostraron diferencias significativas a favor de la EMTr en comparación con la simulación en términos de mejora global de los síntomas de ataxia (DM: -1,55; 95 %; IC del 95 % de -2,65 a -0,44; 7 ensayos; 263 participantes;  $p = 0,006$ ;  $I^2$ : 91 % para la escala SARA-certeza muy baja- y DM: -4,07; 95 %; IC del 95 % de -5,50 a -2,64; 5 ensayos; 207 participantes;  $p < 0,00001$ ;  $I^2$ : 56 % para la escala ICARS-certeza baja-), así como para la mejora de los subdominios específicos de la escala ICARS sobre la postura y marcha (DM: -1,53; 95 %; IC del 95 % de -1,98 a -1,09; 4 ensayos; 163 participantes;  $p < 0,00001$ ;  $I^2$ : 0 %-certeza moderada-), la función de extremidades (DM: -3,59; 95 %; IC del 95 % de -4,49 a -2,68; 4 ensayos; 163 participantes;  $p < 0,00001$ ;  $I^2$ : 14 %-certeza moderada-) y los trastornos oculomotores ((DM: -0,44; 95 %; IC del 95 % de -0,60 a -0,29; 4 ensayos; 163 participantes;  $p < 0,00001$ ;  $I^2$ : 84 %-certeza muy baja)) inmediatamente después de la intervención. Sin embargo, la certeza es muy baja sobre el efecto de la EMTr en la mejora de las puntuaciones al subdominio de ICARS que evalúa la mejora de los trastornos oculomotores. No identificamos ningún impacto consistente y significativo para factores como el tipo de EMTr o el tiempo total de estimulación en los análisis de

subgrupos realizados. Identificamos un efecto de subgrupos cualitativo que sugiere un potencial beneficio restringido al subgrupo de pacientes con SCA3 de la EMTr en la mejora de la ataxia medida con la escala SARA, pero la validez de estos resultados es incierta debido a la presencia de una heterogeneidad sustancial no explicada y desequilibrios entre los subgrupos. Los análisis de sensibilidad revelaron resultados similares a los del análisis general. En términos de seguridad, no encontramos evidencia de un efecto significativo de la EMTr frente a la estimulación simulada con relación al número de abandonos/pérdidas (evidencia de certeza baja) (RR: 1,21; 95 %; IC del 95 % de 0,49 a 3,03; 7 ensayos; 282 pacientes;  $p = 0,68$ ;  $I^2: 0$  %). Por lo general, la EMTr se describió como un procedimiento bien tolerado y no asociado a eventos adversos con repercusión clínica importante. En los pacientes tratados con EMTr los eventos adversos más frecuentes fueron la cefalea de ligera intensidad y las náuseas. Ninguno de los estudios incluidos notificó la existencia de algún evento adverso grave.

## **Conclusiones**

Evidencia de certeza baja/muy baja, indica que la EMTr, en comparación con la EMTr simulada, puede mejorar ligeramente la gravedad de la ataxia, así como la postura, la marcha y la función de las extremidades de pacientes con SCA, inmediatamente después de finalizar el programa de estimulación, mostrando resultados comparables en cuanto a tolerabilidad y seguridad. No obstante, evidencia de calidad baja no muestra diferencias significativas a favor de la EMTr en cuanto a la mejora específica de los subdominios relacionados con los trastornos del habla. La evidencia es insuficiente para evaluar los efectos de la EMTr en desenlaces como la calidad de vida y durante un seguimiento a largo plazo. Son necesarios más estudios con métodos rigurosos que minimicen los riesgos de sesgo y proporcionen un seguimiento a más largo plazo.



# Executive summary

**Title:** Transcranial magnetic stimulation on cerebellar ataxia: efficacy and safety. A systematic review.

**Authors:** Juliana Ester Martín López, Alba Ruiz Ramos, María Piedad Rosario Lozano y Juan Antonio Blasco Amaro.

## Introduction

Spinocerebellar ataxias (SCA) are a group of neurodegenerative genetic diseases characterized by cerebellar degeneration and transmitted through autosomal dominant inheritance. This degeneration causes a progressive loss of coordination of movements, making it difficult to walk, speak, and perform daily tasks. Symptoms usually appear in adulthood and worsen over time, although each type of SCA has its own characteristics and rate of progression. SCA lacks a definitive cure, so research approaches for new therapeutic pathways are being developed. In this regard, repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a non-invasive procedure that can play an important role in the treatment of patients with SCA.

## Objective

To assess the efficacy and safety of rTMS in patients with SCA.

## Methods

To identify relevant studies, specific search strategies were developed and the following electronic databases were consulted: Ovid MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Physiotherapy Evidence Database (PEDRO), Science Citation Index expanded (SCI), Cumulative Index of Nursing and Allied Literature Complete (CINHAL), The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH), Agency for Health Care Research and Quality (AHRQ), Spanish Network of Agencies for Health Technology Assessment and National Health System Benefits (RedETS), Trip medical database, International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal, and clinicalTrials.gov. Clinical trials published in any language were included, analyzing the effect of NMES on efficacy outcomes (changes from baseline in ataxia, postural control, gait, and quality of life) and safety (tolerance or acceptability of treatment and adverse effects) in people with SCA and

compared with conventional treatment or simulated NMES. Two independent reviewers conducted the selection of studies and the extraction of relevant data, while also assessing the risk of bias using the Cochrane Collaboration's Risk of Bias (version 2) tool for clinical trials. Whenever possible, a meta-analysis of the treatment effects was conducted using a random-effects model, and statistical heterogeneity was estimated. The GradePro tool was used to assess the quality of the evidence.

## Results

Nine clinical trials published between 2018 and 2024 and conducted in various countries in Asia, America, and Europe were included, analyzing a total of 300 patients. The mean age of the participants ranged from 34 to 53 years, and the mean score on the baseline severity level of ataxia was 13.3 ( $\pm 6.4$ ) and 34.7 ( $\pm 18.0$ ) points as measured by the SARA and ICARS questionnaires, respectively. The included studies evaluated different modalities of rTMS and with various key stimulation parameters (intensity, duration, and number of sessions). All of them used sham rTMS as a comparator. The follow-up of patients in the included studies ranged from the period immediately after the completion of treatment to 4 weeks post-treatment. As a result, in terms of efficacy, the accumulated analyses showed significant differences in favor of EMTr compared to the simulation in terms of overall improvement of ataxia symptoms (MD: -1.55; 95 % CI: -2.65 to -0.44; 7 trials; 263 participants;  $p = 0.006$ ;  $I^2$ : 91 % for the SARA scale-very low certainty- and MD: -4.07; 95 % CI: -5.50 to -2.64; 5 trials; 207 participants;  $p < 0.00001$ ;  $I^2$ : 56 % for the ICARS scale-low certainty), as well as for the improvement of specific subdomains of the ICARS scale on posture and gait (MD: -1.53; 95 % CI: -1.98 to -1.09; 4 trials; 163 participants;  $p < 0.00001$ ;  $I^2$ : 0 %-moderate certainty), limb function (MD: -3.59; 95 % CI: -4.49 to -2.68; 4 trials; 163 participants;  $p < 0.00001$ ;  $I^2$ : 14 %- moderate certainty), and oculomotor disorders (MD: -0.44; 95 % CI: -0.60 to -0.29; 4 trials; 163 participants;  $p < 0.00001$ ;  $I^2$ : 84 %-very low certainty) immediately after the intervention. However, the certainty is very low regarding the effect of rTMS on the improvement of scores in the ICARS subdomain that evaluates the improvement of oculomotor disorders. We did not identify any consistent and significant impact for factors such as the type of rTMS or the total stimulation time in the subgroup analyses conducted. We identified a qualitative subgroup effect suggesting a potential benefit restricted to the SCA3 subgroup of patients from EMTr in the improvement of ataxia measured with the SARA questionnaire, but the validity of these results is uncertain due to the presence of substantial unexplained heterogeneity and imbalances between the subgroups. Sensitivity analyses revealed results similar to those of the overall analysis. In terms of safety, we found no

evidence of a significant effect of rTMS compared to sham stimulation regarding the number of dropouts/losses (low-certainty evidence) (RR: 1.21; 95 % CI: 0.49 to 3.03; 7 trials; 282 patients;  $p = 0.68$ ;  $I^2: 0 \%$ ). Overall, rTMS was described as a well-tolerated procedure and not associated with clinically significant adverse events. In patients treated with EMTr, more common adverse events reported were mild headache and nausea. None of the included studies reported the occurrence of any serious adverse event.

## **Conclusions**

Low/very low certainty evidence indicates that rTMS, compared to sham rTMS, may slightly improve the severity of ataxia, as well as posture, gait, and limb function in patients with SCA, immediately after completing the stimulation program with comparable results in terms of tolerability and safety. However, low-quality evidence does not show significant differences in favor of rTMS for particular subdomains related to speech problems. The evidence is insufficient to evaluate the effects of rTMS on outcomes such as quality of life and during long-term follow-up. More studies with rigorous methods that minimize the risk of bias and provide long-term follow-up are needed.



# Justificación

La estimulación magnética transcraneal (EMT) es una técnica neurofisiológica no invasiva que, mediante la inducción de una corriente en el cerebro, puede modular la actividad cerebral en determinadas regiones corticales y los circuitos neuronales asociados. Desde su incorporación a la práctica clínica, se ha producido un rápido incremento en las aplicaciones de la EMT en el ámbito asistencial y de la investigación, tanto como complemento de otros métodos neurocientíficos en el estudio de vías motoras centrales, así como para el estudio de la excitabilidad cortical y el mapeo de funciones cerebrales corticales. En el campo concreto de la ataxia espinocerebelosa, se ha demostrado que la EMTr dirigida a las estructuras cerebelosas induce cambios en la excitabilidad de las vías cerebelosa tálamo-cortical, sugiriendo su potencial uso como herramienta terapéutica para el tratamiento de pacientes con esta patología. Aunque varios estudios apuntan a que la EMTr puede conducir a mejoras clínicas significativas en el tratamiento de pacientes con diferentes tipos de ataxia, concretamente sobre la marcha, la postura y la función cinética de las extremidades, la evidencia sobre este tema es limitada y los posibles beneficios asociados al tratamiento con EMTr de síntomas específicos de pacientes con ataxia espinocerebelosa aún están por determinar, lo que unido al continuo avance de esta tecnología, justifican la necesidad de evaluar esta intervención.

Este informe surge a petición de la Comisión de Prestaciones, Aseguramiento y Financiación (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 Sistema Nacional de Salud.



# Introducción

## Descripción del problema de salud y uso actual de la tecnología

Las ataxias espinocerebelosas, conocidas principalmente por su denominación en inglés, *spinocerebellar ataxia* (SCA), son un grupo heterogéneo de trastornos neurodegenerativos progresivos caracterizados por degeneración cerebelosa y que se transmiten mediante herencia autosómica dominante (1). Actualmente se han identificado más de 40 tipos diferentes de SCA, con sistemas de clasificación y nomenclatura complicados que han evolucionado con el tiempo. Aunque originalmente las SCA se clasificaron según criterios de fenotipo (clasificación de Harding), posteriormente se categorizaron siguiendo el orden de identificación de sus *loci* genéticos (clasificación numérica). Recientemente han surgido otras propuestas como las de la Sociedad Internacional de Parkinson y Trastornos del Movimiento (MDS) que propuso una clasificación basada en el trastorno del movimiento principal y el nombre del gen (2). Aunque todos los tipos de SCA comparten la ataxia como característica clínica central derivada de la disfunción y degeneración progresiva del cerebelo, se trata de un grupo de trastornos sintomáticamente muy heterogéneos con un espectro genotípico y fenotípico complejo y en las que la degeneración cerebelosa puede verse acompañada de la afectación de otras regiones relacionadas, incluido el tronco del encéfalo y las conexiones neurológicas asociadas (2). De hecho, en los análisis neuropatológicos se pueden observar, además de la neurodegeneración en el cerebelo, la afectación de estructuras como el tronco del encéfalo, la médula espinal, los nervios periféricos, los ganglios basales y el sistema nervioso autónomo (3). Por ello, aunque la tríada principal de síntomas de las SCA incluye ataxia e incoordinación de la marcha, alteraciones oculomotoras y disartria, los pacientes afectados también pueden presentar otro tipo de manifestaciones clínicas (1). Estas manifestaciones son variables y específicas del tipo de SCA, e incluyen signos piramidales, extrapiramidales, oftalmoplejía, convulsiones y síntomas asociados al deterioro cognitivo como disfunción ejecutiva, depresión y alteraciones de la fluidez verbal y la memoria (4). La aparición de estos síntomas generalmente ocurre en pacientes de mediana edad, aunque también puede manifestarse durante la infancia o a edades avanzadas (5). Existen varias escalas que se utilizan para evaluar la gravedad sintomática, así como la progresión general de la enfermedad en pacientes con SCA. Las más utilizadas, son la Escala para la Evaluación y Calificación de la Ataxia (en inglés, *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia* -SARA-) (6) y la Escala Cooperativa Internacional para la

Calificación de la Ataxia (en inglés, *International Cooperative Ataxia Rating Scale -ICARS-*) (7). Aunque estas son las más utilizadas, existen otras herramientas diseñadas para evaluar aspectos específicos: algunas se centran en alteraciones del movimiento no atáxicas, como la Escala de Examen Neurológico para la evaluación de Ataxias Espinocerebelosas, en inglés (*Assessment of Spinocerebellar Ataxia -NESSCA-*); mientras que otras evalúan el desempeño funcional y la coordinación, como la Puntuación Compuesta de Gravedad Funcional Cerebelosa (en inglés, *Composite Cerebellar Functional Severity Score -CCFS-*) o el Índice Funcional de la Ataxia Cerebral (SCAFI), este último derivado de la Escala para la Evaluación y Calificación de la Ataxia (en inglés, *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia and the SCA Functional Index -SCAFI-*) (8).

La SCA está causado por mutaciones en genes específicos que provocan un daño progresivo de la función cerebelosa, aunque sólo entre el 60 % y el 75 % de los pacientes con SCA presentan mutaciones en los *loci* conocidos (9). Se han descrito varios tipos de mutaciones en pacientes con SCA. Genéticamente, las SCA se dividen en dos grupos principales: aquellas causadas por mutaciones dinámicas de expansión repetida (SCA de expansión repetida) y aquellas causadas por mutaciones no repetidas como las mutaciones puntuales, deleciones, inserciones y duplicaciones. Las SCA más frecuentes están causadas por expansiones de repeticiones en tándem de nucleótidos CAG que codifican la proteína poliglutamina tóxica en los genes respectivos (SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7 y SCA17) (10). Si bien el papel exacto de estas expansiones no está claro, se ha observado que la conformación disfuncional de la estructura de la poliglutamina causa estrés neuronal y altera la homeostasis celular (11). Las SCA con expansiones repetidas de poliglutamina (SCA 1, 2, 3, 6, 7 y 17) tienden a exhibir "anticipación", de modo que las generaciones siguientes sufren una aparición más temprana y síntomas más graves (3). La longitud de las repeticiones de poliglutamina en estos tipos de SCA se correlaciona directamente con la agregación familiar e inversamente con la edad de aparición (3). No obstante, otros tipos de SCA en los que no está involucrada la poliglutamina también pueden presentar una función proteica alterada a través de mutaciones puntuales y expansiones repetidas en regiones no codificantes. Esto hace pensar que la proteotoxicidad desempeña un papel fundamental en la patogénesis de la enfermedad (12). Según el tipo de SCA, la expansión de repeticiones también puede afectar a otros trinucleótidos (a veces CTA/CTG) (11), así como a pentanucleótidos y hexanucleótidos (SCA 10, 37 y 36) (13). Además de estos mecanismos fisiopatológicos, se ha propuesto que otros factores como la disfunción mitocondrial y la disfunción de los canales iónicos dependientes de voltaje de las neuronas cerebelosas, también contribuyen a la fisiopatología de la SCA (1,14). El diagnóstico de SCA se realiza en base a la presentación clínica con ataxia progresiva, la ausencia de evidencia de

una causa adquirida y una prueba genética positiva para un genotipo de SCA. Además, la existencia a antecedentes de un trastorno similar en la generación anterior puede apoyar el diagnóstico. Otros procedimientos de diagnóstico, como la resonancia magnética, el estudio electrofisiológico y los cuestionarios de evaluación cognitiva y de autonomía, pueden ayudar a identificar manifestaciones clínicas y descartar otras patologías (3).

## Carga de la enfermedad

Se estima que la prevalencia mundial de SCA oscila entre 0 y 5,6 casos por 100.000 personas, con un promedio de 2,7 casos por 100.000 personas (15), aunque la frecuencia relativa de los diferentes subtipos de SCA está sujeta a una marcada variabilidad geográfica y étnica (16,17). Actualmente, las SCA de poliglutamina (SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA17 y DRPLA) son las formas genéticas de SCA más comúnmente reconocidas (18). El tipo más frecuente de SCA en todo el mundo es la SCA3 (que afecta al 20-50 % de las familias con SCA (19)), seguida del SCA2 (13 – 18 %, con frecuencias registradas en España de hasta el 33 %) y el SCA6 (13 – 15 %) (16), mientras otros subtipos específicos como el SCA7 o el SCA6 son más frecuentes en países como Venezuela (19) o el norte de Inglaterra, respectivamente. En Inglaterra la prevalencia global de SCA6 es de 5,2 por 100.000 habitantes (20). En cambio, otros tipos de SCA, como el SCA8, SCA23, SCA35, SCA36 y SCA42, son poco frecuentes, con prevalencias de cada uno de ellos, inferior al 1 % de las SCA no diagnosticadas (21,22). En España, la ataxia hereditaria dominante más frecuente es la SCA3 (23).

A pesar de su baja prevalencia, la naturaleza neurodegenerativa y progresiva de la SCA y sus síntomas asociados a menudo llevan a un deterioro significativo en la calidad de vida de las personas afectadas. Sin embargo, el conocimiento sobre el alcance, la variabilidad y los predictores del deterioro es insuficiente debido al reducido número de estudios disponibles y la ausencia de herramientas de calidad de vida específicas para determinar el impacto de la ataxia (3). Aunque este impacto varía entre los diferentes subtipos genéticos de SCA (los pacientes con SCA12 exhiben una mejor calidad de vida en comparación con aquellos con SCA1 y SCA2 (24)), la enfermedad tiene un impacto importante en varios aspectos de la calidad de vida, incluyendo la funcionalidad física del paciente, el riesgo de caídas, la gravedad de la ataxia y la independencia funcional (25). Casi todos los pacientes afectados por SCA manifiestan limitaciones en su movilidad, así como dolor e incomodidad, depresión y ansiedad y problemas para desarrollar tareas habituales, incluido el autocuidado (26). Además, todos las SCA a menudo conducen a discapacidad y muerte prematura (27,28), especialmente en algunos tipos concretos de SCA, como las SCA1, SCA2 y SCA3 (27), para los que las respectivas tasas de supervivencia a 10 años se

estiman en el 57 %, el 74 % y el 73 %. Otros tipos de SCA, si bien no se asocian con una muerte prematura, sí provocan una morbilidad importante. De hecho, aunque en algunos tipos de SCA los pacientes pueden desarrollar su actividad habitual, en la mayoría de ellos la discapacidad progresa durante una o dos décadas en promedio (5). Además, cada vez hay más evidencia que sugiere la aparición de problemas emocionales y trastornos sociales en pacientes con diversos tipos de SCA que afectan su calidad de su vida social (29,30).

## Tecnología alternativa en uso

La SCA es una enfermedad genética que carece de una cura definitiva (31), por lo que se están desarrollando nuevos enfoques de investigación basados en intervenciones dirigidas a suprimir la neurotoxicidad de la poliglutamina (1). Así, tratamientos futuros de las SCA pueden incluir terapia génica, edición de genes con repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente espaciadas (en inglés, *clustered regularly interspaced short palindromic repeats-CRISPR-*), terapia con células madre, oligonucleótidos antisentido y nuevos tratamientos farmacológicos (31).

Actualmente el tratamiento de pacientes con SCA es principalmente sintomático y su objetivo es aliviar los síntomas asociados como las convulsiones (anticoliciales), temblores (betabloqueantes y primidona), distonía (toxina botulínica), depresión (antidepresivos), y síntomas oculares. Además del tratamiento farmacológico, otras intervenciones como la neurorrehabilitación y la fisioterapia tienen un papel crucial en el tratamiento de la SCA a la hora de mejorar las funciones motoras y aumentar la calidad de vida (32,33). La fisioterapia se centra en recuperar y mantener el equilibrio postural, la marcha y la fuerza física de los pacientes, lo que les ayuda a conservar su independencia. Las terapias ocupacionales facilitan la vida diaria de pacientes con SCA mediante el empleo de dispositivos de adaptación y soporte (como silla de ruedas, muletas, andador o apoyos para la escritura y alimentación), lo que favorece la autonomía del paciente y reduce la dependencia. La logopedia también es fundamental, ya que la disfagia que aparece en algunos pacientes puede provocar aspiración. Además, la dieta y la nutrición pueden jugar un papel fundamental en el bienestar general y la calidad de vida de los pacientes con SCA (12). Sin embargo, aunque estas terapias proporcionan beneficios, su eficacia específica en pacientes con SCA aún no está clara (31), por lo que no existen tratamientos sintomáticos o neuroprotectores que hayan sido aprobados por las principales agencias reguladoras para SCA (12). Estas limitaciones de la terapia habitual de estos pacientes han llevado a que exista un interés creciente en encontrar enfoques terapéuticos innovadores para mejorar los síntomas clínicos en pacientes con este espectro de trastornos. Actualmente, la mayoría de las

ataxias degenerativas carecen de fármacos modificadores de la enfermedad eficaces y la investigación de nuevos tratamientos efectivos para estos pacientes se ha expandido sustancialmente en la última década.

Para el tratamiento de la disfunción cerebelosa se está prestando cada vez mayor atención dentro de la comunidad científica a métodos no farmacológicos basados en la estimulación y considerados dentro del ámbito de la neuromodulación. Este tipo de terapia emplea técnicas no invasivas que pueden modular la plasticidad neuronal independientemente de la enfermedad subyacente y pueden adaptarse a las necesidades individuales de cada paciente (34). En este sentido, se ha demostrado que intervenciones como la estimulación transcraneal de corriente directa (en inglés, *transcranial direct current stimulation* -tDCS-) y la estimulación magnética transcraneal (EMT) pueden tener efectos positivos sobre las funciones cerebelosas (motoras, afectivas y cognitivas) de pacientes con SCA (35). Estas terapias ayudan a modular la excitabilidad cerebelosa mediante la regulación de las vías de conexión entre la corteza motora primaria y el cerebelo (35). La tDCS ha revelado un potencial beneficio terapéutico en el tratamiento de SCA y otras ataxias hereditarias, sin embargo, algunos ensayos clínicos no han demostrado que esta intervención produzca una mejora significativa de síntomas como la ataxia (36,37), por lo que precisa de una investigación más exhaustiva de sus efectos específicamente en este tipo de pacientes. En cuanto a la EMT, varios estudios han mostrado resultados prometedores para el tratamiento de pacientes con diferentes tipos de ataxia, concretamente sobre variables como el patrón de la marcha, la postura y la cinética de las extremidades (38-40), pudiendo desempeñar un papel importante en el tratamiento de pacientes con SCA.

## Descripción de la tecnología

La EMT es un procedimiento de estimulación cerebral no invasiva que consiste en la aplicación de pulsos magnéticos repetidos para generar una corriente eléctrica transitoria en determinadas regiones cerebrales con efectos electrofisiológicos que modifican la excitabilidad neuronal, tanto en el área objetivo como en las redes cerebrales interrelacionadas (41,42). La EMT se basa en los principios fundamentales de la inducción electromagnética: una bobina situada en el cuero cabelludo genera una corriente breve y de alta amplitud que induce un campo magnético, el cual a su vez produce una corriente eléctrica en las regiones del cerebro que están bajo la bobina estimulante. Esta corriente eléctrica conduce a la generación de potenciales de acción en las células y tractos corticoespinales descendentes que hacen contacto sináptico con las motoneuronas alfa en la materia gris espinal, provocando a su vez potenciales de acción y, finalmente, la activación muscular.

Esta activación muscular puede registrarse como potenciales evocados motores mediante electromiografía de superficie (43).

El efecto terapéutico de la EMT en pacientes con trastornos neurológicos y psiquiátricos, depende del lugar donde se realice la estimulación cerebral, así como de los parámetros utilizados para su aplicación (44). Durante el tratamiento con EMT los pacientes realizan sesiones repetidas de terapia a diario, generalmente durante una serie de 2 a 4 semanas, y con frecuencia van seguidas de un período corto de disminución gradual de la estimulación. Durante cada una de estas sesiones, los pulsos de EMT se aplican a una región cerebral definida de forma específica, que generalmente se sitúa en regiones situadas alrededor de la protuberancia occipital externa (inion), aunque algunos ensayos han dirigido la estimulación entorno a la línea media de uno de los dos hemisferios cerebelosos o a dos zonas cerebrales distintas, de forma secuencial o simultánea (45,46).

El equipo de EMT consta de un generador de pulsos de alta corriente con capacidad para 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 varias 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 activando las redes neuronales 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 la plasticidad neuronal (47). Dado que esta terapia se aplica de forma transcraneal, permite estimular el tejido nervioso de forma indolora e incruenta, a la vez que regula de forma controlada la actividad cerebral.

El grado de acción de la corriente generada a nivel cerebral y los efectos de esta estimulación sobre 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 del pulso, duración del tren, intervalo entre trenes y número de

pulsos por sesión), así como a la orientación de los elementos neuronales excitables en el cerebro (48-51).

En relación al tipo de bobina, las aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (*Food and Drug Administration -FDA-*) para el tratamiento con EMT en pacientes en los que está indicado su uso incluyen las bobinas en forma de ocho (con o sin un núcleo de hierro) (52) o las bobinas en forma de H (53), mientras que las bobinas con otras geometrías se emplean en el ámbito de la investigación. Las bobinas en forma de ocho producen una estimulación relativamente focal en la corteza prefrontal (con un "punto caliente" debajo de la intersección de las dos "alas" redondas) con una profundidad de 1 – 2 cm (54). Las bobinas de doble cono (o en doble ángulo / mariposa) son una versión más grande de las bobinas en forma de 8 donde las dos ondas circulares están en ángulo hacia la cabeza del sujeto para aumentar la intensidad del campo magnético en profundidad, así como la eficiencia eléctrica. En consecuencia, el campo electromagnético de este tipo de bobina de doble cono penetra más profundamente y es menos focal que las bobinas convencionales en forma de 8 (55). En este sentido, se han utilizado bobinas de doble cono para estimular diversas regiones del cerebro que pueden ser difíciles de alcanzar con bobinas estándar en forma de 8, como el área motora de la pierna o la corteza prefrontal medial, y pueden alcanzar eficazmente el cíngulo, la ínsula y el cerebelo. Otro tipo de bobinas, las bobinas H, están diseñadas para inducir un campo electromagnético que penetra con más profundidad en el cerebro que las típicas bobinas en forma de 8 (56). Aunque a expensas de una focalidad reducida, las bobinas H producen una estimulación bilateral en amplias regiones de la corteza frontal y permiten una caída más lenta en la intensidad del campo magnético (57). En el ámbito concreto de la estimulación cerebelosa, una limitación importante es que la distancia del cuero cabelludo a la corteza cerebelosa es más de tres veces más larga y más variable que la distancia desde el cuero cabelludo a las áreas de estimulación cerebral convencionales. Esto conlleva a una focalización deficiente en la población neuronal cerebelosa (58). De hecho, algunos autores han descubierto que las bobinas más pequeñas no pueden activar el tejido nervioso cerebeloso porque sus campos no penetran con la suficiente profundidad por debajo del cuero cabelludo (59). Aunque para contrarrestar esta limitación, se ha propuesto el empleo de bobinas grandes (como la bobina de doble cono) para una estimulación cerebelosa con mayor profundidad (60), estas soluciones plantean problemas. Estas bobinas son menos cómodas porque producen una fuerte contracción de los músculos del cuello y activan los axones aferentes en los nervios del plexo cervicobraquial (61). Además, la estimulación no focal también puede activar el lóbulo occipital vecino y dar como resultado una coactivación anti y ortodrómica de los grandes axones mielinizados en el tracto corticoespinal u otros tractos de fibras ascendentes importantes en el tronco del encéfalo. Para abordar estos problemas, se han propuesto dos

métodos: uno es ajustar la intensidad de la estimulación de acuerdo con la distancia individual entre el cuero cabelludo y el objetivo cerebeloso (62), mientras que el otro es identificar la intensidad necesaria para activar los axones del tracto piramidal en el tronco del encéfalo debajo del cerebelo. La estimulación cerebelosa limitada a intensidades inferiores a este umbral reduciría la activación del tronco encefálico y tendría la ventaja adicional de evitar la conducción antidrómica de los impulsos del tracto piramidal de regreso a las áreas motoras (63).

En cuanto a los métodos de posicionamiento de la bobina de EMT y la localización de los elementos neuronales excitables, es importante determinar la posición del cuero cabelludo y la orientación de la bobina para obtener efectos terapéuticos óptimos. Para ello se han empleado diversas técnicas con distintos grados de precisión, incluyendo la colocación de la bobina 5, 5,5 o 6 cm por delante de la corteza motora, el sistema internacional 10–20, los marcos estereotácticos, y las tecnologías de posicionamiento sin marco guiadas por neuroimagen (64). Con respecto al modelado concreto de los campos eléctricos en áreas cerebelosas, aún no está claro si muestran una dependencia direccional similar a la que se muestra para las circunvoluciones corticales de la neocorteza. En el cerebro, los efectos de dirección específica dependen de los ventrículos bilaterales que contienen el líquido cefalorraquídeo a ambos lados de la corona del giro, pero la situación puede ser muy diferente en el cerebelo en el que sus lóbulos están densamente empaquetados (65).

La intensidad del campo magnético que se emplea como tratamiento depende del nivel de excitabilidad cortical o umbral motor en reposo (UMR) propio de cada paciente. Este umbral se define como la intensidad de estimulación mínima requerida para producir un pequeño potencial motor evocado en un músculo en reposo o durante una contracción muscular (66). El UMR es una medida de la excitabilidad cortical y se establece mediante la aplicación de pulsos de EMT únicos a la corteza motora en el lugar del tratamiento y la evaluación de la intensidad mínima de estimulación necesaria para producir una contracción muscular regular en la mano. De esta forma se establece en cada paciente la localización óptima para obtener una respuesta motora y el umbral motor individual (UMI). Esto se puede evaluar mediante electrofisiología, pero generalmente se evalúa mediante inspección visual. Puesto que se ha observado que la combinación de breves períodos de pulsos de EMT con intervalos entre trenes relativamente largos maximiza la seguridad, el número de pulsos por sesión autorizado por la FDA es de 3.000 para la bobina en forma de ocho (67) y de 1.980 para la bobina H1 (68).

## Evolución de la tecnología

La EMT es una técnica de neuroestimulación y neuromodulación, basada en el principio de inducción electromagnética de un campo eléctrico sobre determinadas regiones cerebrales (50). 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. La primera idea de usar la estimulación magnética de forma transcraneal, o algo similar, para alterar la función neuronal se remonta a principios del siglo XX. En 1902, dos psiquiatras de Viena, Pollacsek y Beer, presentaron una patente dirigida al tratamiento de la depresión y las neurosis mediante un dispositivo electromagnético con un parecido sorprendente a los dispositivos actuales de EMT. Ochenta y tres años después de este descubrimiento, en 1985, Barker y sus colaboradores (69,70) crearon un dispositivo electromagnético con suficiente potencia para inducir corrientes a nivel focal en la columna vertebral. Rápidamente sus desarrolladores se dieron cuenta de que su dispositivo también podía estimular de forma directa y no invasiva el cerebro humano a través del cráneo y propusieron el primer estimulador magnético, dando lugar al inicio de la era moderna de la EMT y sentando las bases para su uso clínico posterior (71).

Desde entonces la EMT ha evolucionado de manera muy dinámica hasta convertirse en una herramienta valiosa para la neurociencia básica y clínica, así como para la terapia de trastornos neurológicos y psiquiátricos (66,72,73). La EMT se introdujo por primera vez en modalidad terapéutica potencial para el tratamiento del trastorno depresivo mayor tras su aprobación por la FDA en 2008. Posteriormente se aprobó para su uso para otras indicaciones como el tratamiento de las migrañas en 2013 y el trastorno obsesivo compulsivo (TOC) en 2018. Sin embargo, hasta el momento de la redacción del presente informe, la EMT no cuenta con aprobación regulatoria específica para la ataxia por parte de los principales organismos reguladores de los Estados Unidos (FDA), Europa (*European Medicines Agency* -EMA-) o Japón (*Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* -PMDA-). Sin embargo, el panorama de la investigación está evolucionando y algunos resultados prometedores sugieren su posible aplicación futura.

El uso de la EMTr en el ámbito clínico ha crecido considerablemente en la última década, en la que se han desarrollado nuevos protocolos e introducido mejoras en los dispositivos de estimulación. Actualmente se están explorando combinaciones de EMTr con otras técnicas neurofisiológicas y pruebas de imagen cerebral (como la resonancia magnética funcional y el electroencefalograma), y se están estudiando los resultados derivados de utilizar un número mayor de sesiones con una estimulación más larga (50).

## EMT: modalidades

Las modalidades de EMT utilizadas con más frecuencia son la EMT de pulso único, la EMT de pulso pareado y la EMT repetitiva (EMTr). La EMT simple (de pulso único) consiste en la aplicación de pulsos únicos separados por intervalos de al menos 4 segundos sobre una determinada región cerebral (74), mientras que la EMT de pulsos pareados genera dos estímulos de idéntica o diferente intensidad separados por un intervalo variable de varios milisegundos (65). Ambas modalidades son las más útiles desde el punto de vista diagnóstico y de investigación, mientras que la EMTr 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 trenes de pulsos a diferentes frecuencias y repetidos durante intervalos de tiempo muy cortos (milisegundos). Este tipo de estimulación tiene la capacidad de modificar y modular la excitabilidad corticoespinal y de inducir efectos excitadores e inhibidores sobre la función neuronal a largo plazo que permanecen durante más tiempo del que comprende el período de estimulación (75). La EMTr se puede aplicar en varias frecuencias de estimulación o como un tren de pulsos modelado de forma que, dependiendo de la frecuencia de estimulación, esta modalidad puede provocar la activación o supresión de la actividad neuronal del área estimulada y de las redes conectadas. En la mayoría de los individuos y en la mayoría de las condiciones, aunque se ha documentado una variabilidad interindividual sustancial (76), la estimulación de baja frecuencia ( $\leq 1$  Hz, con un rango de 0,5 – 1 Hz) da como resultado la supresión de la actividad en la región objetivo, mientras que la estimulación de alta frecuencia ( $\geq 5$  Hz, con un rango de 5 – 20 Hz) es predominantemente facilitadora (77). Además, la EMTr se puede utilizar de diversas maneras, tanto en regiones cerebrales motoras como no motoras, mostrando efectos locales y no locales sobre la actividad cerebral (66). Así, los efectos duraderos de los protocolos EMTr no se limitan a las áreas corticales motoras, sino que también se han observado en otras regiones cerebrales, como la visual (78), parietal (79) y temporal (80), así como el cerebelosas (81). Por lo tanto, la capacidad de inducir efectos neuromoduladores duraderos en el cerebro ha conferido a la EMTr un valor cada vez más importante como enfoque terapéutico significativo para los trastornos neurológicos (72).

Dentro del ámbito terapéutico de la EMTr se han desarrollado diferentes variaciones en su aplicación que dan lugar a nuevos protocolos modelados y nuevas modalidades de EMTr que persiguen inducir una modulación más duradera de la excitabilidad cortical con un menor número de estímulos. Entre los diferentes patrones de estimulación de las nuevas modalidades de EMTr propuestas en la práctica clínica, se incluyen principalmente las siguientes:

1. Estimulación de ráfagas *theta* (ERT) (*theta burst*). Entre los protocolos de EMTr desarrollados recientemente, la ERT es la modalidad más estudiada en el contexto clínico (82). Se trata de una técnica modificada de EMTr en la que se aplican ráfagas de tres pulsos magnéticos de alta frecuencia ( $\geq 50$  Hz) a una frecuencia de 5 Hz y una intensidad del 80 % del umbral motor activo (83), con el objetivo de imitar los ritmos *theta* endógenos (84). 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) (85). La ERT se considera una herramienta terapéutica prometedora porque requiere bajas intensidades de estímulo y tiempos de estimulación cortos, pero, como ocurre con otros protocolos de EMT, su uso en la práctica clínica está limitado por una alta intervariabilidad de la respuesta entre sujetos (86). La ERT presenta dos modalidades con diferentes protocolos posibles (87): 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 predominantemente a una inhibición nerviosa 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) (88). Otro subtipo dentro de esta modalidad de estimulación es la ERT con frecuencia de ráfaga ajustada en la que se utilizan frecuencias de ráfagas distintas de 50 Hz, por ejemplo, con 20 Hz (ERT-20 Hz).
2. EMTr/ERTi acelerado e intensivo. Se trata de modalidades con protocolos “comprimidos” en los que se aplican múltiples sesiones de tratamiento de EMTr / ERTi al día (2 a 5 sesiones) durante varios días (2 a 6 días) o en un período corto de tiempo (10 días), de forma que el número total de sesiones de tratamiento es similar al curso estándar de EMTr (89,90). La diferencia entre el tratamiento intensivo y acelerado es que el primero se centra en proporcionar la misma respuesta clínica que el ciclo completo del protocolo estándar de EMTr en menos días de tratamiento, pero el segundo se centra en proporcionar respuestas más rápidas (89). Otro protocolo más agresivo, llamado ERTi espaciado (ERTip), consiste en la estimulación con ERTi estándar triple (ERTip, 1.800 pulsos por sesión) aplicando 10 sesiones por día durante cinco días consecutivos (91).

3. 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 el tejido 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 inhibitor (si se emplean intervalos más prolongados) (92).
4. EMT de cebado (EMTc). Se trata de una variante de la EMT de baja frecuencia, y consiste en un protocolo específico en el que se practica en primer lugar una EMT de baja intensidad y alta frecuencia (conocido como "estimulación de cebado"), seguido del tratamiento principal con EMTr de baja frecuencia en la CPFLD derecha (93).

También se están investigando otras modalidades sustancialmente diferentes a la forma de aplicación estándar de la EMT, entre ellas la EMT profunda, que permite estimular volúmenes cerebrales más profundos y extensos que la EMTr convencional, la EMTr de dosis alta (se aplican más pulsos de lo habitual durante el mismo período de tiempo de tratamiento, p. ej., 6.000 pulsos por sesión), la EMTr bilateral y la EMTr sincronizada (la estimulación está sincronizada con la frecuencia alfa de un individuo, lo que permite el uso de una energía de campo magnético más baja que conduce a una mayor comodidad del paciente durante la estimulación).

## Efectos y mecanismos biológicos

A nivel neurológico, cuando la EMT emite un estímulo transcraneal induce un campo eléctrico en el cerebro, variable en el tiempo, capaz de provocar potenciales de acción en las neuronas corticales. El campo eléctrico inducido está influenciado por las propiedades conductoras de los compartimentos tisulares, de forma que la despolarización axonal producida es más fuerte en las partes superficiales de las circunvoluciones corticales objetivo y en la sustancia blanca subyacente. A su vez, la propensión de los axones individuales a disparar un potencial de acción en respuesta a la EMT depende de su geometría, mielinización y relación espacial con el campo eléctrico impuesto y el estado fisiológico de la neurona. La excitación neuronal se propaga orto y antidrómicamente a lo largo de los axones estimulados provocando una excitación secundaria de poblaciones neuronales conectadas dentro de microcircuitos intracorticales locales en el área objetivo (94). Además, la EMT también provoca una coestimulación directa sustancial del sistema nervioso periférico. La coexcitación periférica se propaga centralmente en las redes auditivas y somatosensoriales, pero también produce respuestas cerebrales en otras redes que sirven a la integración, orientación o excitación multisensorial (94).

Los mecanismos que subyacen a los efectos terapéuticos de la estimulación cerebelosa con EMTr están empezando a descubrirse. Con base en los estudios dirigidos a la estimulación cerebral, se ha propuesto que podrían estar implicados en gran parte los procesos de plasticidad neuronal y fenómenos de potenciación y depresión a largo plazo de la transmisión sináptica producidos a su vez por los cambios celulares y moleculares que genera el campo eléctrico inducido (95). Estos cambios son producidos por la activación de receptores (N-metil-D-aspartato–NMDA- y  $\alpha$ -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 serotonina (96). 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, la excitabilidad neuronal en el área estimulada, así como en las regiones cerebrales interconectadas (97).

En el caso concreto de pacientes con ataxia, el mecanismo de acción de la EMTr cerebelosa se desconoce y constituye un área principal de investigación (34). El cerebelo es funcionalmente complejo y tiene relaciones directas o indirectas con casi todo el sistema nervioso central. Al igual que en el caso de la estimulación cerebral, se ha postulado que los mecanismos que subyacen a la EMTr cerebelosa probablemente estén relacionados en gran parte con la modulación de la vía cerebelosa-tálamo-cortical, así como otros mecanismos complejos como la inducción de la expresión génica, la regulación de la actividad de los neurotransmisores y su influencia sobre las vías de transducción de señales (34), aunque se han encontrado algunos aspectos diferenciales con la EMTr cerebral. Los resultados obtenidos por los escasos estudios que han analizado los efectos de la EMTr en los sistemas de neurotransmisores, han analizado los cambios de plasticidad similares a la potenciación y depresión a largo plazo dependientes de NMDA a nivel cerebral a partir de experimentos con cortes de hipocampo (98), pero parece que el proceso de generación de plasticidad cerebelosa puede ser muy diferente al observado en la corteza motora. De hecho, la estimulación a 1 Hz de las fibras paralelas cerebelosas, induce una potenciación a largo plazo que es independiente de la activación de receptores NMDAR (99). Además, la activación simultánea de las fibras trepadoras, o de las propias células de Purkinje, así como de las fibras paralelas, en realidad conduce a depresión a largo plazo, mientras que un protocolo similar aplicado a la corteza cerebral normalmente causa potenciación a largo plazo (99). Además, en términos

generales la dirección de los cambios de plasticidad por estimulación cerebelosa podría ser muy diferente, o incluso opuesta, a la visión clásica de la potenciación a largo plazo dependiente de NMDAR aplicable a la corteza cerebral (34). El efecto positivo de la EMTr en el tratamiento de pacientes con SCA parece deberse a su acción sobre el cerebelo, donde induce cambios duraderos en la excitabilidad de la vía cerebelosa-tálamo-cortical y aumenta el flujo sanguíneo en el hemisferio cerebeloso o suprime el estrés oxidativo (100). Por una parte, el aumento del flujo sanguíneo cerebral puede activar las funciones cerebelosas, que se han visto disminuidas. Así lo demuestran las investigaciones de Shimizu *et al.* (101) y Shiga *et al.* (102), en las que los pacientes presentaron un aumento del flujo sanguíneo en el cerebelo y la protuberancia acompañado de una mejoría de la ataxia de la marcha tras el tratamiento con EMTr. Por otra parte, la EMTr puede inhibir la excitabilidad del área motora cortical al actuar sobre la corteza cerebelosa, bien mediante la activación de las células de Purkinje, o bien compensando los déficits de efecto inhibitor del núcleo cerebeloso secundarios al deterioro funcional o la ausencia de las células de Purkinje. Esto produce una facilitación transitoria de las neuronas inhibitoras (103) que podría llevar a la mejora de síntomas como los trastornos de la marcha, ayudando así a los pacientes a controlar los movimientos descoordinados y a la regulación de las funciones motoras. No obstante, aún existen limitaciones significativas en el conocimiento sobre cómo la estimulación cerebelosa modula los circuitos cerebelo-tálamo-corticales. En este sentido, todavía no está claro qué estructuras neurales de la corteza cerebelosa son más susceptibles a la estimulación y en qué medida se pueden estimular eficazmente las fibras de sustancia blanca subyacentes. Se requiere más investigación en modelos animales y humanos para determinar el mecanismo de acción preciso de la EMTr en pacientes con SCA.

## Aspectos relacionados con la seguridad y contraindicaciones

En términos generales, la EMTr se considera un procedimiento seguro (50,104) y con escasos efectos secundarios. Los efectos secundarios de la EMTr son más frecuentes después de tratamientos con alta frecuencia y son descritos como leves y pasajeros, tales como molestias y espasmos transitorios en el cuero cabelludo durante la estimulación, así como cefaleas y/o dolor cervical que, en casos raros de persistencia, se alivian mediante la toma de analgésicos convencionales (50,105) o productos analgésicos tópicos antes del tratamiento (64). El riesgo de sufrir un síncope y convulsiones tónico-clónicas, son eventos poco frecuentes durante la EMTr. El síncope suele ocurrir por respuesta vasovagal al dolor durante o después de la sesión

de EMTr, particularmente en el contexto de un aumento de la ansiedad, hipoglucemia, hiperventilación o deshidratación. El riesgo de convulsiones con el uso de parámetros de estimulación tradicionales y bobinas focales es bajo, incluso en poblaciones de pacientes en tratamiento con psicofármacos (106), y está relacionado con la estimulación directa de la corteza motora o la estimulación de áreas cerebrales adyacentes con propagación de la excitación neuronal a la corteza motora (64). El calentamiento excesivo de la bobina es un evento raro que se asocia principalmente con el uso continuo del dispositivo con trenes largos y alta intensidad, y que puede provocar incomodidad en el paciente e incluso quemaduras superficiales del cuero cabelludo debido a un mal funcionamiento de la bobina (107). También se han descrito otros efectos secundarios menos frecuentes como la inducción de episodios de manía o hipomanía y los trastornos de la audición, si bien se ha observado que con el uso de protección auditiva de un mínimo de hasta 30 dB la audición no se ve afectada por la EMTr. Aunque se han propuesto potenciales efectos perjudiciales de la EMTr sobre la cognición, guías de procedimiento recientes han concluido que no parece causar efectos adversos aparentemente duraderos a nivel cognitivo o perceptivo en sujetos sanos (106).

La EMTr está contraindicada en los pacientes con epilepsia no controlada, así como en pacientes con dispositivos electrónicos corporales (estimuladores cerebrales profundos, implantes cocleares, estimuladores del nervio vago, etc.) y elementos ferromagnéticos o magnéticos intracraneales y/o superficiales en los 30 cm alrededor del área de tratamiento (electrodos o estimuladores implantados, clips de aneurismas, *stents*, bisutería, etc.) (108). Esto es debido a que las corrientes de Foucault que induce el campo magnético de EMTr en los objetos metálicos generan el movimiento y calentamiento de los mismos, con el consecuente riesgo de lesiones térmicas en los tejidos adyacentes (109). Los niños menores de 2 años, los adolescentes y las mujeres embarazadas representan poblaciones especiales que necesitan una consideración especial (110), aunque se ha concluido que la EMTr presenta un riesgo mínimo para la madre y el niño y no se han encontrado datos de efectos adversos en el feto o el recién nacido (106).

## Difusión y uso actual de la EMT como herramienta terapéutica

En la práctica clínica, ante un paciente candidato a tratamiento con EMTr se realiza una revisión exhaustiva de su estado de salud y una exploración física adecuada, ambas dirigidas a identificar posibles factores de riesgo asociados a un mayor riesgo de inducción de convulsiones durante la EMTr de alta frecuencia (64). Tras esta primera evaluación, y tras ser informado sobre el procedimiento, los efectos del tratamiento y los efectos adversos

esperados (111), el paciente recibe una primera sesión de tratamiento de EMTr en la que se establece la localización óptima para obtener una respuesta motora y el UMI.

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 minutos (108). La EMTr se puede aplicar con o sin medicación concurrente (112), 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), así como la disponibilidad de 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 certificada o capacitación entre pares, de forma que estén preparados para el reconocimiento y manejo inicial de las crisis convulsivas (108).

Numerosos estudios han investigado el uso terapéutico y beneficio clínico de la EMTr en pacientes con diferentes trastornos neuropsiquiátricos, incluyendo los trastornos del estado de ánimo (113), depresión perinatal (114), trastorno bipolar (115), trastorno de pánico (116), trastorno de despersonalización (117), trastorno de estrés postraumático (118), y esquizofrenia (119). En el ámbito concreto de la ataxia cerebelosa, varios estudios han investigado la eficacia y seguridad de la EMTr como tratamiento de pacientes con diferentes formas de ataxia cerebelosa hereditaria, mostrando resultados positivos en ámbitos como los trastornos de la postura, la marcha y la bipedestación de estos pacientes (38-40). Si bien los resultados preliminares parecen prometedores, en muchos casos estos estudios tienen un limitado poder estadístico derivado del empleo de pequeños tamaños muestrales y con periodos de seguimiento cortos. Esto, unido al continuo avance de esta tecnología y el empleo de diferentes parámetros de estimulación y protocolos de tratamiento hace que no dispongamos de evidencia sólida que resuma la eficacia y seguridad del tratamiento con EMTr para pacientes con SCA y justifican la necesidad de evaluar esta tecnología. Por esta razón, y con el objetivo de resumir la mejor evidencia disponible sobre el tema, el presente trabajo persigue realizar una revisión sistemática actualizada sobre la eficacia y seguridad de la EMTr en pacientes con SCA.

# Objetivo

El objetivo principal de esta revisión sistemática es evaluar la eficacia y seguridad de la EMTr en pacientes con SCA.

Los objetivos específicos son:

- Evaluar el efecto de la EMTr para la mejora de la ataxia, el control postural, la marcha y la calidad de vida de pacientes con SCA, así como los posibles efectos adversos asociados a su aplicación.
- Comparar los efectos de la EMTr con los obtenidos por la EMTr simulada utilizada para mejorar la ataxia, el control postural, la marcha y la calidad de vida de pacientes con SCA.
- Identificar y explorar los factores relacionados con los pacientes y la intervención que pueden estar asociados con la eficacia de la EMTr en estos pacientes.

Estos objetivos se podrían traducir en la siguiente pregunta de investigación:

***¿Cuál es la eficacia (en términos de mejora de la ataxia, el control postural, la marcha y la calidad de vida) y seguridad de la EMTr (en términos de aceptabilidad y efectos adversos) en pacientes con SCA?***



# Metodología

## 1. Tipo de estudio

El presente informe está basado en una revisión sistemática de la literatura científica elaborada de acuerdo a las recomendaciones recogidas en el manual Cochrane para revisiones sistemáticas y metanálisis (120), y redactada según las directrices de la declaración *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (121). La certeza de la evidencia para cada uno de los resultados claves se ha evaluado siguiendo la metodología del Sistema GRADE (122).

## 2. Búsqueda

### Identificación de la evidencia

Inicialmente se llevó a cabo una primera búsqueda exploratoria para identificar evidencia que proporcionara una idea del volumen y tipo de literatura disponible sobre el tema de estudio y, que a la vez, permitiera identificar los términos clave a utilizar en la estrategia de búsqueda. Posteriormente desarrollamos estrategias de búsqueda específicas según el formato PICO (población, intervención, comparador y resultados *-outcomes-*) para identificar los principales estudios relevantes que cumplieran con los criterios de selección de la presente evaluación.

Se realizó una búsqueda bibliográfica empleando terminología libre y controlada de ensayos clínicos publicados desde la creación de la base de datos hasta abril de 2024. Las bases de datos electrónicas consultadas fueron las siguientes:

- *Medline: Ovid MEDLINE(R) ALL*, hasta el 12 de marzo de 2024.
- *EMBASE (Excerpta Medica DataBase): Interface: embase.com*, hasta el 8 de abril de 2024.
- *Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)*, hasta el 8 de abril de 2024.
- *Physiotherapy Evidence Database (PEDRO)*, hasta el 15 de abril de 2024.
- *Science Citation Index (SCI) a través de la Web of Science (WOS)*, hasta el 9 de abril de 2024.

- *Cumulative Index of Nursing and Allied Literature Complete (CINHAL)*, hasta el 12 de abril de 2024.
- *International*.
- *HTA Database (INAHTA)*, hasta el 9 de abril de 2024.

La búsqueda se complementó con la consulta en las siguientes bases de datos y recursos adicionales mediante estrategias abiertas empleando texto libre, hasta el 16 de abril de 2024:

- *Agency for Health Care Research and Quality (AHRQ)*.
- *Canada's Drug and Health Technology Agency (CADTH)*.
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*.
- Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud (RedETS).
- *Trip medical database*.

Además, para la identificación de ensayos clínicos en marcha se consultaron también los siguientes recursos:

- *International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal*, hasta el 16 de abril de 2024.
- *ClinicalTrials.gov*, hasta el 16 de abril de 2024.

Las búsquedas no se limitaron por fecha o por idioma. Los detalles de las estrategias de búsqueda utilizadas en las principales bases de datos se muestran en el Anexo 1.

## 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 que estuvieran relacionados con el objetivo de nuestro estudio. En el caso de identificar estudios de datos no publicados y susceptibles de ser incluidos, se identificaron los textos completos y, en los casos en los que el texto completo no estuvo disponible, se contactó con los correspondientes autores para intentar recuperarlos.

### 3. Criterios de selección de los artículos recuperados

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 los registros duplicados. Dos revisores de forma independiente (EML y ARR) filtraron este listado de referencias por título y resumen usando los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

#### Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión se especificaron según el tipo de estudio, los participantes, la intervención, el comparador y los desenlaces objeto de estudio.

#### Tipos de estudios

Se incluyeron ensayos controlados aleatorizados de grupos paralelos que evaluaban la eficacia y/o seguridad de la EMTr en pacientes con SCA y que proporcionaran información adecuada sobre nuestra pregunta de investigación o dicha información se pudiera obtener a través del contacto con sus autores. También incluimos ensayos cruzados (ensayos en los que los participantes se someten a múltiples intervenciones de forma secuencial) siempre que pudiéramos obtener datos transcurrida la primera fase del estudio. Se incluyeron todos los ensayos elegibles, independientemente del idioma y el estado de publicación. Se excluyeron los ensayos cuasialeatorizados (ensayos que utilizan un método de asignación de intervención que no fue verdaderamente aleatorio, como la asignación por fecha de nacimiento, días alternos u orden de reclutamiento).

#### Tipos de participantes

Entre los distintos subtipos de SCA los más frecuentes son SCA1, SCA2, SCA3, SCA6 y SCA31 (123). Estas enfermedades surgen principalmente con un inicio más tardío, por lo que son raras en pacientes menores de 18 años. Por ello, establecimos que el rango de edad cubierto por esta revisión sistemática se restringiera a mayores de 18 años. Se incluyeron los estudios con poblaciones de pacientes adultos ( $\geq 18$  años de edad), de cualquier sexo, con diagnóstico de ataxia hereditaria (CIE-10-ES: G11.9) espinocerebelosa autosómica dominante, incluyendo cualquiera de los síndromes recogidos en la base de datos de la *Online Mendelian Inheritance in Man (Online Mendelian Inheritance in Man)* (124) y la Sociedad Internacional de

Parkinson y Trastornos del Movimiento (*International Parkinson and Movement Disorders Society*) (125). El diagnóstico debía haberse establecido en base a los datos de la historia clínica y el estudio neurológico del paciente, y/o debía haberse confirmado mediante un diagnóstico genético de ataxia hereditaria, a menos que los estudios se hubieran realizado antes del descubrimiento del gen específico de la enfermedad (por ejemplo, el Orr 1993 para SCA1). No se estableció ninguna restricción con respecto al género, la etnia, la nacionalidad o el entorno de tratamiento, ni a la duración, gravedad y o etapa de la enfermedad.

En el caso de que los estudios incluyeran poblaciones mixtas en las que solo una proporción de los participantes cumplía nuestros criterios de inclusión (por ejemplo, SCA y ataxia secundaria a patología cerebral vascular isquémica), dichos estudios fueron incluidos siempre y cuando los resultados se presentaran de forma desagregada para el subconjunto relevante de pacientes que cumplía los criterios de inclusión de nuestro estudio y el porcentaje de pacientes con SCA fuera superior al 50 % del total de participantes.

### Tipo de intervención

Se incluyeron los estudios en los que se exploraba el efecto terapéutico de la EMTr, tanto en su aplicación unilateral como bilateral, y siempre y cuando las sesiones de estimulación reales como las simuladas estuvieran restringidas a las regiones cerebral y cerebelosa.

No se estableció ninguna restricción con respecto a la frecuencia, duración, número de sesiones, e intensidad de estimulación con la que era aplicada la EMTr, la ubicación objetivo, el tipo de bobina utilizada, o su combinación o no con la terapia convencional. Se incluyeron los estudios con intervenciones farmacológicas y/o quirúrgicas concomitantes.

### Tipos de comparador

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

- Tratamiento habitual, considerando los grupos de pacientes descritos por los estudios como en tratamiento farmacológico, así como con otras intervenciones como la neurorrehabilitación y la fisioterapia.
- EMTr simulada (EMTr no activa), referida a los grupos de estudio en los que los pacientes participaban 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 al componente activo de la intervención de estudio (campo eléctrico inducido en el tejido cerebral situado bajo el lugar de estimulación).

## Tipos de desenlaces

Se incluyeron los estudios que incluían suficiente información sobre los desenlaces relevantes para esta revisión, y que fueron clasificados como principales y secundarios según se describe a continuación.

## Desenlaces principales

### **Eficacia clínica**

La selección de las variables a analizar se realizó explorando los objetivos y medidas de resultado relevantes para los pacientes con SCA. Para ello la evidencia clínica se complementó con información adicional sobre experiencias, valores y perspectivas de la población afectada por el problema o la tecnología a evaluar y se priorizó teniendo en cuenta las preferencias de los pacientes recogidas (126,127) a partir de la consulta de literatura científica en las principales bases de datos y el análisis de las páginas web de las asociaciones o federaciones de pacientes. De esta forma, para determinar la eficacia clínica de la EMTr en pacientes con SCA se consideraron los siguientes desenlaces:

- **Cambio desde el inicio en la puntuación global a las escalas de evaluación de la ataxia**, expresado como la diferencia entre la última puntuación sobre esta variable durante el seguimiento con respecto a las puntuaciones basales previas a la intervención con EMTr. Existen varias escalas que se utilizan para evaluar la gravedad sintomática, así como la progresión general de la enfermedad en pacientes con SCA. Para recopilar y analizar la información sobre la mejora sintomática de los pacientes con ataxia, y en un intento de evitar los inconvenientes de comparar los resultados con datos continuos a través de diferentes escalas de medida, utilizamos el método más homogéneo posible analizando los estudios que utilizaron el mismo instrumento de medida. Así, sobre la base de que las escalas *ICARS* y *SARA*, en sus diferentes versiones, son las escalas de ataxia más utilizadas y recomendadas en la literatura para su empleo en pacientes con SCA (128), ambas herramientas fueron consideradas como medidas de resultado de elección para cuantificar los cambios de puntuación. *ICARS* tiene 19 dominios con 4 subgrupos que miden las alteraciones de la postura y la marcha, la disartria, la ataxia de las extremidades y los trastornos oculomotores (129). Por su parte, la escala *SARA* consta de ocho dominios que miden la marcha, la postura (prueba de Romberg), la disartria, el temblor, la prueba dedo-nariz, la disimetría, la prueba talón-rodilla y la ataxia del tronco. Ambas herramientas están recomendadas para la evaluación de los síntomas de ataxia

cerebelosa como medida de resultado informada por el médico y se consideran medidas continuas, para las que una reducción absoluta en sus puntuaciones indica un buen resultado. No obstante, aunque establecimos estas escalas como medidas de resultado primarias de preferencia siempre que estuvieran disponibles, la información sobre estas variables depende de los datos proporcionados por los estudios. Por lo tanto, cuando no se proporcionaban las puntuaciones a ninguna de las escalas citadas anteriormente también consideramos otros instrumentos relevantes, como, por ejemplo, la Escala compuesta funcional de ataxia (en inglés, *Ataxia Functional Composite Scale -AFCS-*), la Puntuación compuesta de gravedad funcional cerebelosa (en inglés, *Composite Cerebellar Functional Severity Score -CCFS-*) (130), o el Índice funcional SCA (en inglés, *SCA Functional Index -SCAFI-*) (131).

- **Cambios desde el inicio en la calidad de vida**, entendida como la diferencia entre la última puntuación para esta variable durante el seguimiento con respecto a las puntuaciones basales previas a la intervención con EMTr. Como medida de esta variable aceptamos cuestionarios y escalas específicas como la Escala de calidad de vida de la Organización Mundial de la Salud (en inglés, *World Health Organization Quality of Life Scale [WHOQOL-BREF]*), así como escalas y versiones equivalentes cuando los datos sobre estas escalas no estaban disponibles. Esta escala está diseñada para ser sensible a los cambios en la calidad de vida a lo largo del tiempo y para comparar la calidad de vida entre diferentes grupos de personas.

## Seguridad

Los desenlaces para determinar la seguridad de la EMTr en pacientes con SCA fueron los siguientes:

- **Tolerancia o aceptabilidad al tratamiento**, medida como el número de pacientes que abandonó o interrumpió el tratamiento con EMTr antes de su finalización por cualquier causa (incluyendo la muerte) durante el desarrollo de la intervención o el seguimiento de los pacientes.
- **Efectos adversos**, medida el número de participantes que informaron uno o más eventos adversos que ocurrieron durante el período de tratamiento activo o simulado, como por ejemplo síncope, malestar o dolor en el cuero cabelludo, inducción transitoria de hipomanía, pérdida transitoria de la audición, cefalea, espasmos faciales, vértigo, insomnio / somnolencia relacionados con el dispositivo o la confusión leve, entre otros.

- **Efectos adversos graves**, medida como el número de participantes que informaron uno o más eventos adversos graves que ocurrieron durante el período de tratamiento activo o simulado. Definimos "eventos adversos graves" de acuerdo con las pautas establecidas por la FDA como eventos potencialmente mortales o eventos que requieren intervención médica; por ejemplo, convulsión, episodio maniaco, deterioro cognitivo o inducción de corrientes en dispositivos implantados, así como aquellos eventos adversos que resultaron en muerte, experiencias adversas potencialmente mortales, ingreso hospitalario, prolongación de la hospitalización existente (durante más de 24 horas), discapacidad o daño permanente, así como otros eventos médicos importantes (132,133).

## Desenlaces secundarios

- **Cambios desde el inicio en el control postural y la marcha**, entendida como la diferencia entre la última puntuación sobre esta variable durante el seguimiento con respecto a las puntuaciones basales previas a la intervención con EMTr. Para ello dimos prioridad a los datos medidos con el subdominio específico de la escala *ICARS* (en inglés, *Postural and Gait [PG-ICARS]*), puesto que se trata de una escala ampliamente utilizada por los estudios publicados sobre este campo. No obstante, cuando los datos para esta escala no estaban disponibles, también consideramos la información medida con otras escalas que medían el control postural y la marcha como la prueba *Timed Up and Go Test (TUG)* (prueba que mide el tiempo que tarda una persona en levantarse de una silla, caminar una corta distancia, girar, volver a la silla y sentarse) (134) y la prueba la evaluación de la marcha de los 10 minutos (prueba que mide la distancia que una persona puede caminar en diez minutos). 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.
- **Cambios desde el inicio en la función de las extremidades**, entendida como la diferencia entre la última puntuación para esta variable durante el seguimiento con respecto a las puntuaciones basales previas a la intervención con EMTr. Como medida de esta variable, aceptamos el subdominio específico de la escala *ICARS* (en inglés, *Limb Kinetic Function [KF-ICARS]*), así como escalas y versiones equivalentes cuando los datos sobre estas escalas no estaban disponibles, como la Prueba de *Nine Hole Peg (9HPT)* (mide la velocidad y la destreza manual fina del paciente al colocar clavijas pequeñas en agujeros) o la escala para la Función Motora del

Miembro Superior (FMA-UE) (evalúa la capacidad de realizar movimientos específicos del miembro superior).

- **Cambios desde el inicio en la disartria**, entendida como la diferencia entre la última puntuación para esta variable durante el seguimiento con respecto a las puntuaciones basales previas a la intervención con EMTr. Como medida de esta variable aceptamos el dominio específico de la escala ICARS (en inglés, *speech [speech-ICARS]*), así como escalas y versiones equivalentes cuando los datos sobre estas escalas no estaban disponibles, como el PATA *rate test (PRT)* (135), una prueba cuantitativa utilizada para medir la gravedad de la disartria.
- **Cambios desde el inicio en los trastornos oculomotores**, entendida como la diferencia entre la última puntuación para esta variable durante el seguimiento con respecto a las puntuaciones basales previas a la intervención con EMTr. Como medida de esta variable aceptamos el subdominio específico oculomotor de la escala ICARS (en inglés, *oculomotor disorders-ICARS*), que mide la gravedad de la disfunción oculomotora en pacientes con ataxia.

### **Duración del seguimiento**

En cuanto a los puntos de corte de seguimiento para medir estas variables, se resumieron los resultados proporcionados al final del seguimiento. Cuando fue apropiado, y si los datos lo permitían, nuestra intención fue clasificar el seguimiento para cada desenlace estableciendo los siguientes grupos para cada variable de resultado:

- a) Al final del tratamiento, es decir, inmediatamente después de finalizar las sesiones de tratamiento con EMTr.
- b) Al final del seguimiento, es decir, considerando la última medida tomada durante el seguimiento posterior a la finalización del tratamiento con EMTr.

# Criterios de exclusión

## Tipo de estudios

Se excluyeron estudios con cualquier otro tipo de diseño diferente del de ensayo clínico aleatorizado, entre ellos, revisiones narrativas, comentarios, editoriales y cartas, resúmenes a congreso, estudios de un solo brazo, protocolos de investigación, 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.

## Tipo de participantes

Se excluyeron los estudios desarrollados en población pediátrica y otras poblaciones no consideradas entre los criterios de inclusión, así como estudios de experimentación animal. Asimismo, se excluyeron los estudios en pacientes con comorbilidades neurológicas o con ataxias de origen genético no autosómicas dominantes o secundarias a otras causas, así como aquellos que únicamente incluyeron pacientes sanos.

En los casos en los que solo una proporción de los participantes cumplían la condición diagnóstica, los estudios fueron incluidos siempre y cuando los resultados se presentaban de forma desagregada para este subgrupo de pacientes.

## Tipo de intervención

Se excluyeron de la presente revisión los estudios con propósitos distintos a los terapéuticos o que analizaban de forma específica los efectos de otras modalidades de EMT como la estimulación magnética funcional, la tDCS, la estimulación cerebral profunda (eléctrica, DBS) o la estimulación magnética transcutánea, neuromuscular o de otras localizaciones anatómicas. De forma similar, los estudios que analizaban los efectos del uso combinado de diferentes técnicas de EMT o de la aplicación de sesiones combinadas de EMT junto a otras intervenciones, fueron excluidos.

## Tipo de comparador

Se excluyeron de esta revisión los estudios que comparaban los efectos entre diferentes modalidades de EMT, la estimulación nerviosa o muscular, o cualquier otra intervención no descrita dentro de los criterios de inclusión.

## 4. Selección de los estudios y extracción de los datos

Tras la selección de un listado inicial de referencias, se obtuvieron los textos completos de los estudios potencialmente relevantes que proporcionaban información clínica relevante sobre los efectos de la EMTr y cumplían los criterios de inclusión según su título y resumen. Asimismo, también recuperamos los textos completos en los casos para los que su inclusión era dudosa, para comprobar de esta forma que cumplían de forma explícita los criterios de inclusión establecidos. Las discrepancias entre las decisiones de ambos revisores se resolvieron mediante 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 PRISMA (121).

Dos revisoras (EML y ARR) llevaron a cabo la extracción de los datos de cada ensayo clínico de forma independiente. Para ello se utilizaron formularios diseñados específicamente y disponibles en un documento Excel que fue compartido en línea entre ambas revisoras. El formulario y sistema de recopilación de datos se sometieron a pruebas piloto exhaustivas antes de su lanzamiento por ambas revisoras mediante la extracción de datos de dos de los artículos incluidos seleccionados al azar. Las tablas diseñadas para la extracción de los datos, fueron tablas *ad hoc* y 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 y métodos utilizados: autores, fecha de publicación, diseño del estudio, número de participantes, país /región de procedencia, ámbito, asignación al azar, cegamiento y manejo del abandono de participantes.

- Características clínicas de las poblaciones de estudio: género, edad, índice de masa corporal, criterios de selección, tipo de SCA, criterios diagnósticos de SCA, edad de inicio de la enfermedad, tiempo transcurrido desde el diagnóstico, presencia de genotipo BDNF, polineuropatía o repetición de la expansión CAG, puntuaciones basales (medidas con las escalas *SARA*, *ICARS*, *MICARS* y sus subdominios, así como *WHOQOL-BREF*, *TUG*, *9-Hole Peg Test*, y *PRT* siempre que esta información estuviera disponible), comorbilidades y tratamientos concomitantes.
- Parámetros técnicos de las intervenciones y los comparadores: tipo y método de estimulación, tipo de bobina, número total de estímulos, frecuencia de repetición, intervalo de estimulaciones, método para determinación de la posición de la bobina en el cuero cabelludo, área cerebral objetivo, intensidad de la estimulación, número de sesiones y período de tratamiento, definición del UMR, duración del estímulo, duración total de la sesión. También recogimos información sobre el tipo de profesional que realizaba la intervención, los detalles sobre los métodos y el protocolo de simulación y el entorno en el que se desarrollaron las intervenciones.
- Desenlaces: los resultados primarios incluyeron la diferencia media (y su correspondiente medida de dispersión) en las puntuaciones a las escalas *SARA* e *ICARS* (y correspondientes subdominios) para la evaluación de la ataxia, así como en las puntuaciones a los cuestionarios sobre calidad de vida, así como la aceptabilidad y los efectos adversos relacionados con el empleo EMTr. 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 para extraer los datos 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 la aplicación online *WebPlotDigitizer* (versión 5.0) (136). 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. 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.

- Aspectos metodológicos: diseño del estudio, unidad de asignación, puntos temporales de seguimiento, dominios de riesgo de sesgo.
- Medidas de resultado: momento de la evaluación de los resultados, instrumento utilizado para la evaluación, designación de los resultados como primarios y secundarios, número de abandonos o pérdidas durante el seguimiento, etc.
- Metodología estadística: modelos estadísticos utilizados, manejo de datos faltantes.
- 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 v5.4.1 para su posterior análisis.

## 5. Evaluación de la calidad metodológica

Dos revisoras (EML y ARR) evaluaron de forma independiente el riesgo de sesgo de los resultados de los ensayos clínicos incluidos utilizando la herramienta *Cochrane Collaboration's Risk of Bias versión 2.0* (RoB 2) para ensayos de grupos paralelos (versión 22, agosto de 2019) (137,138). En relación a los ensayos cruzados, en los casos en los que únicamente se seleccionó el análisis del primer período antes del cruce, utilizamos dicha herramienta añadiendo la consideración adicional sobre la posibilidad de que los datos del primer período hubieran podido ser seleccionadas porque se identificó un riesgo de efecto de arrastre (*carry-over*), alertando de esta forma del posible impacto de la presentación selectiva de los datos del primer período si se informan solo cuando los investigadores detectan un arrastre de datos. En cambio, en los casos en los que se prefirió realizar un análisis basado en los resultados de ambos períodos (antes y después del cruce), utilizamos la herramienta RoB 2.0 con consideraciones adicionales para ensayos cruzados (139) (versión 18, marzo 2021).

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.

Utilizamos las preguntas de señalización y los algoritmos proporcionados por la herramienta 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 el sitio web [www.riskofbias.info](http://www.riskofbias.info)) e incorporamos nuestros juicios al análisis de 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. En los casos en los que se consideró

necesario, esta evaluación se hizo de forma específica para cada uno de los desenlaces primarios. 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. Se elaboró un gráfico resumen con los principales resultados de la evaluación del riesgo de sesgo empleando la herramienta Robvis (140) (disponible en <https://mcguinlu.shinyapps.io/robvis/>). Los resultados del metanálisis se interpretaron considerando los resultados en función del riesgo de sesgo general.

Siempre que fue posible, valoramos la certeza 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.

## 6. Síntesis de los resultados y presentación de la evidencia

Después de registrar las características de cada ensayo clínico y su riesgo de sesgo, y siempre que consideramos que los participantes, las intervenciones y los comparadores eran suficientemente homogéneos entre dos o más ensayos para garantizar una síntesis estadística clínicamente significativa, se realizó un metanálisis de los riesgos relativos (para variables binarias) y de diferencia de medias (DM) (para las variables continuas) con el *software* informático RevMan v5.4.1. La síntesis cuantitativa de la evidencia se centró en los efectos de la EMTr sobre los cambios para el paciente en las puntuaciones a escalas de evaluación de la ataxia (SARA e ICARS global y subdominios), y calidad de vida con respecto a las puntuaciones basales. Otras variables de resultado, como la aceptabilidad del tratamiento y los efectos adversos relacionados con la aplicación de la EMTr u otros desenlaces que pudieran verse afectados por la intervención, también se analizaron, siempre y cuando la información estuviera disponible. Describimos narrativamente (síntesis cualitativa) los resultados que no fueron apropiados para el desarrollo de un metanálisis.

### Medidas del efecto del tratamiento

#### Datos continuos

Para el análisis de variables continuas (puntuaciones a los cuestionarios de calidad de vida y evaluación de la ataxia y subdominios), el metanálisis se realizó utilizando los cambios en las puntuaciones medias a los cuestionarios

y escalas desde el inicio del estudio, registrando la DM entre grupos de estudio con un IC del 95 %. En los casos en los que la desviación estándar (DE) no estaba disponible, su valor se calculó siguiendo la propuesta de Wan *et al.* (141), quienes proponen una fórmula basada en el tamaño de la muestra y el rango intercuartílico. Cuando los estudios utilizaron diferentes escalas para medir una misma variable de resultado, el efecto del tratamiento de una intervención se calculó mediante la combinación de la diferencia de medias estandarizada (DME) con el intervalo de confianza (IC) del 95 % en lugar de la DM. En el caso de que algunos de los instrumentos de medida utilizados por los ensayos emplearan puntuaciones más altas para indicar un peor rendimiento, llevamos a cabo un ajuste del signo del valor obtenido (se invirtió). Si solo obtuvimos los datos completos de los estudios incluidos con respecto a los cambios desde el inicio hasta el final del estudio, imputamos los datos como cambios medios con la correspondiente DE de los cambios.

## Datos dicotómicos

Para el análisis de variables dicotómicas (aceptabilidad de la intervención y eventos adversos), los efectos de las intervenciones fueron expresados como Riesgo Relativo (RR) con IC del 95 %. En el caso de los eventos adversos, si alguno de los estudios no informaba de la ocurrencia de eventos, agrupamos los datos disponibles y calculamos las diferencias de riesgo (DR) con el correspondiente IC del 95 %, en lugar del RR. Realizamos un análisis por intención de tratar siempre que los datos estuvieran disponibles de forma que todos los participantes asignados al azar se analizaron en los grupos a los que fueron asignados originalmente. De este modo, incluimos en nuestros análisis todos los abandonos acontecidos después de la aleatorización, acercándonos más de esta forma a la práctica clínica. No se hicieron suposiciones acerca de las pérdidas durante el seguimiento para los datos continuos, de forma que analizamos los resultados de aquellos que completaron el ensayo.

## Unidades de análisis

En los casos en los que se utilizaron múltiples herramientas, escalas o cuestionarios para medir un mismo resultado (por ejemplo, medida del control de la postura y la marcha con el subdominio específico de ICARS y TUG), en general y siempre que estuviera disponible, imputamos los datos siguiendo la siguiente jerarquía: (en orden de prioridad):

- 1) Priorizamos medidas de cuestionarios o escalas que estuvieran validados o publicados.
- 2) Priorizamos los datos de las escalas calificadas por el observador (frente a otro tipo de datos como los cuestionarios autoinformados).
- 3) Priorizamos las medidas de resultado utilizadas con mayor frecuencia en los estudios incluidos.

En caso contrario, dimos preferencia a los datos de cuestionarios o escalas que coincidían con la medida más utilizada por otros estudios incluidos en el análisis de la variable en cuestión.

En el caso de los ensayos que incluyeron múltiples grupos de tratamiento (brazos múltiples) en los que se comparaba más de un grupo de tratamiento con estimulación magnética (por ejemplo, un grupo de estudio fue sometido a EMTr convencional y otro grupo a la modalidad ERTi), combinamos en un único grupo los datos de todos los grupos de intervención que consideramos que eran suficientemente similares y se ajustaban a nuestra definición de estimulación magnética. Para ello, y siguiendo los métodos recomendados en el Manual Cochrane (142), 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**

<b>Combined groups</b>	
<b>Sample size</b>	$N_1 + N_2$
<b>Mean</b>	$\frac{N_1 M_1 + N_2 M_2}{N_1 + N_2}$
<b>SD</b>	$\sqrt{\frac{(N_1 - 1)SD_1^2 + (N_2 - 1)SD_2^2 + \frac{N_1 N_2}{N_1 + N_2} (M_1^2 + M_2^2 - 2M_1 M_2)}{N_1 + N_2 - 1}}$

Fórmulas utilizadas para combinar estadísticos resumen entre dos grupos: Grupo 1 (con tamaño de muestra =  $N_1$ , media =  $M_1$  y SD =  $SD_1$ ) y Grupo 2 (con tamaño de muestra =  $N_2$ , media =  $M_2$  y SD =  $SD_2$ ) (142)

Para los ensayos cruzados, se requirió un "tiempo de lavado" de al menos una semana para considerar que el efecto del tratamiento previo había desaparecido. En aquellos estudios sin efectos de arrastre (donde se garantizó la eliminación del efecto de la intervención antes del cruce), solo se incluyeron en el análisis los datos del primer período de tratamiento (antes del intercambio

de intervenciones entre los grupos). Esta decisión se basó en la naturaleza crónica y degenerativa de la SCA, la cual limita la idoneidad del diseño cruzado para evaluar este tipo de resultados (143).

Para las variables de tipo continuo, se incluyeron en los análisis únicamente las puntuaciones de cambio, en vez de las puntuaciones finales. Cuando los resultados se observaron repetidamente durante el seguimiento de los participantes (p.ej., en el momento inmediatamente posterior a la finalización de la intervención y a la semana y a las cuatro semanas), se imputaron las medidas de la última evaluación disponible en cada estudio dentro de cada grupo establecido para cada variable de resultado (es decir, al final del tratamiento y al final del seguimiento).

Por lo general realizamos metanálisis de resultados continuos y dicotómicos utilizando datos de análisis por intención de tratar (ITT), es decir, nuestros metanálisis incluyeron resultados para los cuales se incluyeron datos de todos los participantes asignados al azar según la asignación aleatoria del tratamiento (es decir, independientemente del incumplimiento o abandono). La única excepción fueron los eventos adversos graves, para los cuales utilizamos la población total con datos sobre seguridad (en lugar de la muestra ITT) para el metanálisis, de acuerdo con las prácticas estándar para analizar los resultados relacionados con la seguridad (144). En los casos de ensayos con más del 40 % de deserción, revisamos narrativamente los ensayos, en lugar de incluir estos ensayos en la síntesis metanalítica, ya que consideramos esperable que el análisis ITT tuviera una validez limitada más allá de este nivel de deserción (145). En cambio, en los ensayos con menos del 40 % de datos faltantes, se justificaron los datos faltantes mediante métodos de imputación adecuados (última observación registrada, la imputación de la media del otro grupo, la imputación múltiple y los modelos de efectos mixtos de medidas repetidas). Cuando no se proporcionó información sobre el número de abandonos de participantes durante el seguimiento o el tipo de análisis empleado, 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 metaanálisis. La heterogeneidad clínica se evaluó explorando la variabilidad entre los participantes, las intervenciones y los resultados, mientras que la heterogeneidad estadística entre los estudios se analizó mediante:

- a) La inspección visual del *forest plot* de cada análisis comparativo, siempre que fuera posible, de forma que inferimos la existencia de heterogeneidad por la ausencia de superposición de los intervalos de confianza del 95 %.
- b) El cálculo del estadístico  $\text{Chi}^2$  e  $I^2$  (146), considerando que había heterogeneidad cuando el estadístico  $\text{Chi}^2$  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 40 % y el 75 % y considerable cuando  $I^2 > 75$  %) (146).

En los casos en los que se detectó una heterogeneidad sustancial, se planeó desarrollar exploraciones de las potenciales fuentes de heterogeneidad realizando análisis de subgrupos. Además, buscamos la presencia de potenciales valores atípicos extremos en los *forests plots* obtenidos para ver si había algo diferente en los ensayos con resultados marcadamente diferentes de los demás.

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

## Síntesis de los datos

Se agruparon los resultados de todos los estudios incluidos para presentar una estimación general del efecto de la EMTr comparado con la EMTr simulada (metaanálisis). Para ello, se realizaron metaanálisis para cada uno de los desenlaces con el *software* RevMan v5.4.1 para *Windows*, siempre que estuvieran disponibles los datos de al menos dos ensayos clínicos. En términos generales, para la realización de los metaanálisis seleccionamos un modelo de efectos aleatorios en lugar de un modelo de efectos fijos como la opción predeterminada, dado que asumimos que el verdadero tamaño del efecto variaba entre los estudios incluidos y que existe heterogeneidad clínica de los diferentes protocolos de EMTr y poblaciones de participantes.

Para los resultados continuos, se utilizó el método estadístico del inverso de la varianza con la DM como medida del efecto. En cambio, si el ensayo evaluaba el mismo resultado con el uso de diferentes herramientas de medida, se utilizó la DME (también conocida en ciencias sociales como *g de Hedges* ajustada), que es la diferencia de medias absoluta dividida por la desviación estándar combinada. Para la interpretación de la DME (o el “tamaño del efecto”), se utilizó la siguiente escala propuesta por Cohen (147,148): 0,2 representa un efecto pequeño, 0,5 un efecto moderado y 0,8 un efecto grande.

Para los resultados discretos, los valores acumulados del RR y de la DM se calcularon usando un modelo de efectos aleatorios con un IC del 95 % (independientemente del grado de heterogeneidad) y con significación estadística establecida en un valor  $p \leq 0,05$ . Un valor negativo de la diferencia indicaba un efecto terapéutico a favor del grupo de intervención (EMTr) frente al grupo de control (EMTr simulada) a lo largo del tiempo.

Consideramos un efecto del tratamiento clínicamente relevante sobre la gravedad de la ataxia cuando los valores de la DM eran  $\geq 1,1$  puntos en la escala SARA (149). Con respecto a la herramienta ICARS, aunque no encontramos un punto de corte de diferencia mínima clínicamente importante que estuviera acordado de forma universal para la escala ICARS, consideramos  $\geq 1,2$  puntos en la escala ICARS, dado el alto grado de correlación entre ambas herramientas ( $\rho$  Spearman bilateral,  $\alpha < 0,05$ , ICARS y SARA de 0,94) (150).

## Análisis de sensibilidad

Realizamos análisis de sensibilidad de los desenlaces principales para investigar la solidez de los resultados y determinar si el tamaño del efecto general se pudo ver afectado por factores relacionados con el riesgo de sesgo de los estudios incluidos o las características metodológicas específicas del diseño del estudio. Para abordar esta posibilidad, volvimos a desarrollar los análisis de los desenlaces de interés en términos de eficacia, esta vez excluyendo los siguientes tipos de estudios:

- a) Estudios evaluados con alto riesgo global de sesgo, principalmente derivado de del procedimiento de asignación al azar y las desviaciones del protocolo de intervención previsto.
- b) Ensayos clínicos con un diseño cruzado. Si bien los diseños cruzados pueden ser apropiados para evaluar intervenciones con efectos temporales en enfermedades crónicas estables, pueden considerarse no aptos para la SCA debido a su naturaleza degenerativa y curso clínico progresivo. En este tipo de enfermedades, los efectos de las intervenciones pueden ser duraderos y acumulativos, lo que dificulta la diferenciación entre el efecto real de la intervención y el efecto de arrastre de la intervención previa en un diseño cruzado.

## Análisis de subgrupos

Realizamos análisis de subgrupos utilizando la prueba formal para diferencias de subgrupos en RevMan v5.4.1. El empleo de EMTr en SCA es un área de estudio relativamente nueva y en rápido desarrollo, lo que da como resultado que muchos parámetros de tratamiento no estén estandarizados y no estén

sujetos a una evaluación rigurosa. Sin embargo, otras revisiones sistemáticas previas se han centrado en el análisis del impacto de factores como la frecuencia de estimulación (45) o la modalidad empleadas (46). Además, se ha identificado que factores clínicos, en particular el tipo de SCA, pueden influir significativamente en la complejidad y la persistencia de los síntomas. La variabilidad en las mutaciones genéticas, los síntomas iniciales y las presentaciones clínicas podrían contribuir a esta complejidad y la persistencia de los síntomas y, por lo tanto, pueden afectar la eficacia del tratamiento con EMTr (151-153). Por lo tanto, planeamos la realización de análisis de subgrupos para cada desenlace principal con el fin de evaluar el impacto potencial de ciertas características de las intervenciones y/o poblaciones, las cuales podrían estar asociadas a la eficacia del tratamiento y explicar 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 estuviera compuesto por al menos tres estudios, se plantearon los siguientes análisis de potenciales modificadores de efecto para investigar diferencias clínicamente plausibles en el efecto de la intervención:

- **Tipo de SCA**, estratificando los resultados en dos grupos en función del subtipo de SCA de la población incluida en el estudio: a) estudios que incluían exclusivamente pacientes con SCA3 o, b) estudios que incluyeron poblaciones mixtas de pacientes con diferentes subtipos de SCA. Planteamos este tipo de análisis porque consideramos que la capacidad de respuesta a la terapia podría diferir en función de en qué tipo de SCA y la toma de decisiones clínicas se podría beneficiar de esta información.
- **Tipo de estimulación**, estableciendo dos grupos en función de la frecuencia empleada para la EMTr: a) EMTr de alta frecuencia ( $\geq 5$  Hz); y b) EMTr de baja frecuencia (1 Hz).
- **Tiempo total de estimulación**, considerando dos grupos en función del tiempo total de aplicación de la EMTr (número y duración total de sesiones en las que fue aplicada la EMTr): a)  $\leq 5$  horas y b)  $> 5$  horas. Para calcular el tiempo total de estimulación en cada estudio multiplicamos el número de sesiones por el tiempo de duración de cada una de ellas.

## 7. Evaluación de la certeza de la evidencia

Para describir la certeza del grueso general de la evidencia utilizamos la aproximación GRADE (154), definida como el grado de confianza en las estimaciones de los beneficios y daños del tratamiento. De esta forma, para cada desenlace con más de dos estudios, un revisor (EML) graduó la certeza 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 certeza de la evidencia, por lo general, seguimos los siguientes principios:

- Graduación del riesgo de sesgo: Para los desenlaces continuos 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 con un riesgo de sesgo global de "alto riesgo" se situaba entre 1,0 y 1,2 puntos para las escalas SARA e ICARS, y/o la DME resultó entre 0,2 y 0,3 DE. Disminuimos 2 puntos (riesgo de sesgo muy serio) si esta diferencia era  $> 1,2$  puntos para estas escalas y/o la DME  $> 0,3$  (149,150).
- Graduación de la inconsistencia: disminuimos en 1 (riesgo de inconsistencia seria) y 2 puntos (riesgo de inconsistencia muy 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.
- Graduación 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 selección, pero abordaban una versión limitada de la pregunta de revisión principal en cuanto a población, intervención, comparador o resultados.
- Graduación de la imprecisión: disminuimos 1 punto (riesgo de imprecisión serio) cuando el tamaño de la muestra de la estimación era  $< 400$  participantes o su intervalo de confianza (IC) incluía un efecto potencialmente importante, pero sin relevancia clínica (definido para los datos continuos como un efecto  $< 1,0$  en cualquier dirección). En cambio, disminuimos 2 puntos 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.

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

Las comparaciones de resultados se incluyeron independientemente de la calificación del riesgo de sesgo. Para los resultados dicotómicos, además de la razón de probabilidades y el IC del 95 % correspondiente, proporcionamos una estimación del riesgo de intervención asumido (simulado) por 1.000 y el riesgo de intervención correspondiente (tratamiento activo) por 1.000 (y el IC del 95 %). Basamos la estimación del riesgo para el grupo simulado en la estimación agrupada de los grupos de control de todos los estudios incluidos. Calculamos la estimación del riesgo para el grupo de tratamiento utilizando las fórmulas proporcionadas en el Manual Cochrane sobre la base del riesgo asumido en el grupo de control y la estimación del riesgo relativo y evaluamos la certeza de la evidencia siguiendo los métodos y recomendaciones delineados por Schünemann 2021 (154). 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>) (155), donde importamos todos los datos de análisis generados en RevMan y procedimos a valorar el grado de confianza en los resultados obtenidos.

# Resultado

## Resultado de la búsqueda

Como resultado de las búsquedas electrónicas realizadas hasta abril de 2024, se obtuvo un total de 826 referencias relacionadas con la eficacia clínica y seguridad de la EMTr en pacientes con SCA. Todas estas referencias fueron importadas a una base de datos de la plataforma Covidence, donde se excluyeron 207 referencias de forma automática y una de forma manual por encontrarse duplicadas. De las 618 referencias restantes, 572 fueron excluidas según el título, las palabras clave y/o el resumen por considerarse irrelevantes. Se obtuvieron los textos completos de un total de 46 referencias consideradas potencialmente relevantes para realizar una evaluación más detallada. El diagrama de flujo que resume el proceso de revisión para los estudios de síntesis se muestra en la Figura A1 del Anexo 2.

Tras su valoración a texto completo, se excluyeron 23 de estos estudios, principalmente, por no cumplir los criterios relacionados con la población de estudio ( $n = 12$ ) o el diseño ( $n = 9$ ), entre otros motivos detallados en el Anexo 3. No obstante, es preciso señalar nuestra decisión de excluir uno de los estudios identificados. Elegimos excluir el ensayo cruzado realizado por Shiga *et al.*, 2002 (38) porque la información disponible sugirió que los participantes se sometieron a una asignación cuasialeatoria en lugar de aleatoria. Basamos esta decisión en la ausencia en la publicación de una descripción exhaustiva de "asignación aleatoria" o "aleatorio", así como en la declaración por parte de los autores de que los grupos de estudio para someterse a estimulación simulada o activa se establecieron "según la fecha de ingreso hospitalario" (Shiga *et al.*, 2002, pág. 125). Creemos que, por su naturaleza, los diseños cuasialeatorios podrían no proporcionar el mismo nivel de evidencia que los ensayos clínicos aleatorizados, ya que es probable que los sesgos potenciales sean mayores en estos estudios en comparación con los ensayos aleatorios cuando se evalúan los efectos de las intervenciones (156).

En los casos en los que para un mismo ensayo clínico existían varias publicaciones, se extrajo la mayor cantidad de datos de estas publicaciones posteriores y se incluyeron como parte de la publicación inicial. Así, se combinaron como un mismo estudio las publicaciones de Sikandar *et al.* (2023) (157) y Liu *et al.* (2024) (158). Finalmente se incluyeron 9 ensayos clínicos finalizados (10 referencias) (39,157-165) y 13 publicaciones de estudios en marcha (9 ensayos *ongoing* (166-174)) que analizaban los resultados de la EMTr en el tratamiento de pacientes con SCA. Los principales datos de los estudios en marcha identificados pueden consultarse en el Anexo 4.

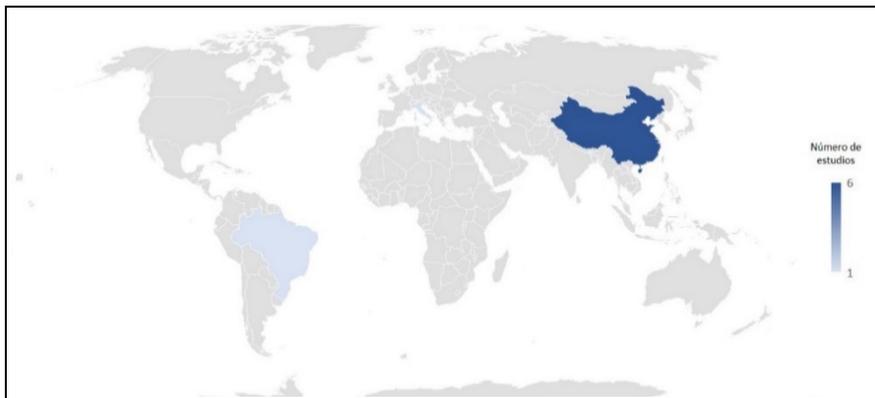
# Descripción y calidad de los artículos

## Características de los estudios incluidos

Los nueve ensayos clínicos incluidos aleatorizaron un total de 300 pacientes, de los cuales 188 (62,7 %) fueron asignados a alguna modalidad de EMTr y 112 (37,3 %) a otro tipo de intervención como comparador (EMTr simulada). El tamaño muestral de los estudios incluidos osciló entre los 6 (161) y los 120 participantes (160), de forma que más de dos de las terceras partes de los estudios incluidos ( $n = 9$ ) tenían más de 20 participantes. El diseño de la mayor parte de los estudios incluidos fue el de ensayo clínico aleatorizado de brazos paralelos ( $n = 7$ ), mientras que dos de ellos presentaron un diseño cruzado (161,163). Seis de estos ensayos (66,6 %) se llevaron a cabo bajo el método de doble ciego, dos de ellos emplearon el simple ciego (pacientes) (160,165) y en un caso no se detalló información específica referente al cegamiento (164). Los estudios incluidos fueron publicados en un periodo de tiempo comprendido entre 2018 (164) y 2024 (157-159) y el idioma de publicación fue mayoritariamente el inglés, a excepción de dos de ellos publicados en chino (164,165).

Los ensayos incluidos fueron desarrollados en centros únicos de cuatro países diferentes localizados en Asia, América y Europa; entre ellos: China ( $n = 6$ ; 66,7 %) (157-160,162,164,165); Estados Unidos ( $n = 1$ ; 11,1 %) (39), Brasil ( $n = 1$ ; 11,1 %) (163) e Italia ( $n = 1$ ; 11,1 %) (161). La Figura 2 resume de forma gráfica un mapa de frecuencias con la distribución geográfica de los estudios incluidos. En todos los estudios incluidos los autores declararon que el protocolo de los ensayos había sido registrado públicamente de forma prospectiva, a excepción de tres estudios en los que no se proporcionó información al respecto (161,164,165). En cuanto a la financiación, siete de los ensayos incluidos (77,7 %) recibieron financiación, siendo en todos los casos de carácter público. En los dos ensayos restantes (22,2 %) (164,165) no se proporcionó información al respecto.

**Figura 2. Distribución geográfica de estudios incluidos**



## Características de la población de estudio

La edad media de los participantes en los grupos de estudio osciló entre los 33,8 años (164) y los 53,0 años (39), con una media global de 41,2 años (DE,  $\pm 13,6$ ). Más de la mitad de los pacientes incluidos ( $n = 146$ ; 50,9 %) fueron mujeres, mientras que los hombres se vieron representados en un 49,1 %. Ningún estudio informó la inclusión de participantes trans, intersexuales, no binarios u otros participantes de género diverso. Ninguno de los estudios proporcionó información sobre la raza o etnia de los participantes. Cinco estudios (157,159-162) proporcionaron información sobre la edad de diagnóstico de SCA de los pacientes incluidos, con un rango entre los 40,8 y los 30,0 años. La duración media de la enfermedad desde el diagnóstico varió ampliamente entre los participantes, oscilando entre los 6 meses y los 9,7 años, con una media de 5,7 ( $\pm 2,6$ ) años. El diagnóstico de SCA se llevó a cabo utilizando criterios clínicos ( $n = 4$ ) y/o genéticos ( $n = 6$ ). Las manifestaciones clínicas más frecuentes en los dos estudios (157,161) que proporcionaron información al respecto fueron la espasticidad (13 pacientes), el temblor esencial (2 pacientes), la distonía (2 pacientes) y la polineuropatía (1 paciente). En cuanto a los subtipos de SCA, el diagnóstico mayoritario fue el de SCA3, presente en el 94,9 % de los pacientes, seguidos con mucha menor prevalencia de SCA38 (2,3 %) y SCA6 (1,2 %), si bien uno de los ensayos incluidos no proporcionó información específica al respecto. Los subtipos SCA1, SCA2, SCA8 y SCA14 presentaron una baja incidencia, representando únicamente el 0,4 % del total de los participantes. Solo cuatro estudios (175-178) proporcionaron datos sobre el tipo mutaciones presentes entre los participantes con SCA, de forma que en 109 pacientes (36,3 %) presentaba expansiones de repeticiones CAG, con una media de 74,1 ( $\pm 1,91$ ) repeticiones. Cinco ensayos (39,157,160,163,165) informaron sobre la presencia de tratamientos concomitantes realizados por la población de estudio. Tres de

estos estudios (39,160,163) permitieron la administración simultánea de medicación específica y/o dispositivos de rehabilitación o asistencia, excepto para la sedestación, en un total de 68 pacientes. Por el contrario, en dos de los estudios (157,165) se solicitó a los pacientes que suspendieran su medicación para SCA (buspirona, D-cicloserina, entre otros) 24 horas antes de la primera sesión de EMTr y que permanecieran sin medicación durante la terapia de estimulación. De esta forma, los autores de los estudios pretendían eliminar la influencia de la terapia médica en los resultados experimentales. Ninguno de los autores de los estudios incluidos proporcionó información precisa sobre los fármacos empleados como cotratamiento.

En cuanto a la situación basal de la población incluida, todos los ensayos analizados proporcionaron datos sobre el nivel de gravedad de la ataxia empleando distintas escalas: siete de ellos mediante SARA (39,157-160,163-165) y cinco estudios mediante ICARS (157,159,160,162,163). La puntuación media sobre el nivel basal de gravedad de la ataxia fue de 13,3 ( $\pm 6,4$ ) puntos (ataxia moderada), donde sólo el 4,0 % de los pacientes presentaban ataxia leve (SARA < 10 puntos) (179). La gravedad de la ataxia medida con ICARS también mostró valores medios de 34,7 ( $\pm 18,0$ ) compatibles con ataxia moderada y solo el 10,6 % de los pacientes presentaba un grado leve de ataxia (ICARS  $\leq$  30 puntos) en el momento de la entrada en el estudio. Con respecto a los criterios de inclusión, los ensayos restringieron la entrada a los participantes con diagnóstico clínico de SCA (sin especificar criterios) (n = 4; 44,4 %) y/o su confirmación mediante pruebas genéticas (n = 6; 66,6 %), en un rango de edad comprendido entre los 18 y los 80 años (n = 8; 88,8 %). También utilizaron otros criterios como una puntuación basal a la escala SARA > 2 puntos (n = 4; 44,4 %), la refractariedad al tratamiento clínico habitual (n = 2; 22,2 %) o el empleo de medicación estable (n = 2; 22,2 %). Entre los principales criterios de exclusión destacaron la historia de episodios previos de accidentes isquémicos cerebrales, la presencia de comorbilidades (entre las más comunes, la epilepsia o deterioro cognitivo (Minimal test  $\leq$  25 puntos), la existencia de otros diagnósticos (como enfermedades psiquiátricas, migraña, etc.), y la presencia de implantes ferromagnéticos. Los principales detalles de la población de estudio de los estudios incluidos se presentan en la Tabla 1.

**Tabla 1. Características demográficas y clínicas de las poblaciones incluidas**

Autor y año	Brazos de estudio	n (aleatorizado / final)	Edad, media (DE)	Género (Mujer/Hombre)	Tipo de SCA	Duración de la enfermedad en años, media (DE)	Puntuación basal (SARA), media (DE)
Chen, 2022 (162)	EMTr	9/9	37,78 (9,28)	5/4	SCA3 (n = 9)	6,33 (3,39)	NR
	EMTr simulada	9/9	41,78 (9,18)	5/4	SCA3 (n = 9)	6,22 (4,15)	NR
Franca, 2020 (163)	EMTr	14/13	40 (7,8)	7/2 (pacientes SCA)	SCA3 (n = 3)	NR (> 6 meses)	13,5 (*)
	EMTr simulada	12/11			SCA3 (n = 6)		
Manor, 2019 (39)	EMTr	10/10	53 (9)	6/4	SCA3 (n = 8) SCA6 (n = 2)	NR	13,7 (2,8)
	EMTr simulada	10/10	49 (4)	8/2	SCA3 (n = 5) SCA1 (n = 1) SCA6 (n = 1) SCA2 (n = 1) SCA8 (n = 1) SCA14 (n = 1)	NR	17,1 (4,5)
Sanna, 2022 (161)	ERTi	6/6	50,3 (4,9)	3/3	SCA38 (n = 6)	NR	NR
	EMTr simulada	6/6					
Shi, 2023 (160)	EMTr	40/38	40,85 (10,28)	26/14	SCA3 (n = 38)	7,43 (2,94)	12,69 (3,69)
	ERTi	40/34	42,23 (10,19)	20/20	SCA3 (n = 34)	7,65 (3,61)	12,93 (3,97)
	EMTr simulada	40/37	43,78 (7,99)	17/23	SCA3 (n = 37)	7,33 (3,95)	12,71 (4,39)
Sikandar, 2023 (157) Liu, 2024 (158)	EMTr	23/22	37,00 (9,27)	10/12	SCA3 (n = 22)	9,05 (3,32)	13,64 (5,99)
	EMTr simulada	23/22	41,84 (10,07)	10/12	SCA3 (n = 22)	9,70 (4,83)	11,66 (4,44)
Zhou, 2024 (159)	EMTr	11/9	39,44 (10,10)	4/5	SCA3 (n = 9)	6,11 (1,62)	11,39 (3,95)
	EMTr simulada	9/7	40 (10,18)	2/5	SCA3 (n = 7)	7,29 (3,35)	12,07 (5,83)
Huan-an, 2018 (164)	EMTr 10 Hz	12/10	33,8 (7,2)	5/5	SCA3 (10)	4,6 (2,7)	10,89 (4,62)
	EMTr 5 Hz	12/12	36,4 (5,5)	6/6	SCA3 (12)	5,2 (2,1)	10,62 (3,42)
	EMTr simulada	12/12	39,4 (4,7)	5/7	SCA3 (12)	3,7 (2,2)	9,48 (4,57)
Qianhui, 2020 (165)	EMTr	11/11	40,64 (10,09)	4/7	NR	2,36 (1,10)	18,82 ± 4,47
	EMTr simulada	9/9	35,11 (6,43)	3/6	NR	2,26 (0,87)	18,11 ± 4,17

DE: Desviación estándar; EMTr: Estimulación magnética transcraneal repetitiva; ERTi: Estimulación magnética transcraneal de ráfagas *theta* intermitente; n: número de pacientes; NR: No reportado; SARA: Escala para la Evaluación y Calificación de la Ataxia (del inglés, *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia*); SCA: Ataxia espinocerebelosa (del inglés, *Spinocerebelous Ataxia*)

(\*) DE no facilitada por los autores del estudio

## Características de las intervenciones

### EMTr

Entre los nueve ensayos clínicos incluidos que evaluaban los resultados de la EMTr en pacientes con SCA, ocho (88,8 %) analizaron los efectos de la EMTr en sus modalidades de alta (159,160,164,165) o baja frecuencia (157,160,162,163) y dos estudios examinaron los resultados de la ERTi (160,161). Todos ellos utilizaron como comparador la EMTr simulada (referida por los autores como “sham”). El seguimiento de los pacientes (entendido como el marco temporal en el que se aplicó la intervención experimental) fue heterogéneo y comprendió el momento inmediatamente posterior a la intervención (entre 5 y 28 días) y el seguimiento posterior a la intervención (hasta las 4 semanas posteriores al tratamiento (39)).

En todos los ensayos incluidos se aplicó la EMTr dirigida a la región cerebelosa, en su mayoría de forma bilateral (izquierda y derecha) (n = 8; 88,8 %), aunque un estudio lo hizo de forma unilateral (n = 1, 11,1 %) aplicando la estimulación de forma contralateral al lado de mayor afectación. En cuanto al tipo de dispositivo de estimulación utilizado, los estudios incluidos describieron y utilizaron cinco tipos diferentes para llevar a cabo la EMTr en la población de estudio. Los autores de cuatro estudios analizaron los efectos el dispositivo *Magstim*<sup>®</sup> en alguna de sus modalidades (*Magstim Rapid*<sup>2</sup> (160,161,164) y *MagstimM200*<sup>2</sup> (39)), mientras los estudios restantes examinaron los resultados de otros dispositivos de estimulación como S-100 (159,165), CCY-I (157,162) y MagPROX100<sup>®</sup> (163). Un tercio de los ensayos incluidos utilizaron una bobina en forma de 8 (160,161,165); entre los restantes, dos emplearon una bobina circular de 14 cm de diámetro externo (39,157), dos una bobina de doble cono (159,163), y uno la bobina doble P/N3110-00 (164). Uno de los estudios incluidos (162) no informó sobre el tipo de bobina utilizada. Con respecto a la colocación de la bobina, los siete ensayos que proporcionaron información al respecto (157-159,161-165) y describieron una posición tangencial de la bobina sobre la cabeza del paciente a la hora de aplicar la estimulación. Para conocer el punto de colocación óptima de la bobina los estudios incluidos describieron el uso de distintos métodos. El más utilizado fue el consistente con el empleo del inion o la protuberancia occipital externa del cráneo como puntos de referencia y aplicando 4 cm a ambos lados izquierdo y derecho (157,162,164,165), si bien otros autores emplearon otras distancias (1 cm inferior y 3 cm laterales a la izquierda y derecha del inion (160,161)). Otros métodos utilizados fueron descritos de forma más imprecisa como la aplicación de “3 objetivos, comenzando por el cerebelo derecho, seguido por el vermis y el cerebelo izquierdo”. Uno de los ensayos (39) utilizó además imágenes por resonancia magnética estructural

y de técnicas de neuronavegación para localizar y marcar de forma precisa cada región objetivo de la EMTr, con el objetivo de garantizar que todos los estímulos para una región determinada fueran dirigidas a las mismas regiones cerebelosas. Dos de los ensayos incluidos no informaron sobre el método utilizado para la colocación de la bobina (39,163).

Los parámetros clave de estimulación utilizados durante el procedimiento de EMTr variaron ampliamente entre los ensayos incluidos, principalmente en relación a tres variables: la duración del tratamiento, la frecuencia en el número de sesiones y la intensidad aplicada. Solo seis (157-159,162-165) de los nueve estudios proporcionaron datos sobre el tiempo total de aplicación de la estimulación, el cual osciló entre los 18 y 60 minutos por sesión, con un tiempo medio de 29,7 ( $\pm 19,4$ ) minutos. El número total de sesiones también fue variable entre los ensayos incluidos y osciló entre las 5 y las 20 sesiones en un periodo de tiempo comprendido entre 5 y 28 días. El patrón de aplicación de la EMTr fue, en la mayoría de los estudios ( $n = 6$ ; 66,6 %), en forma de 5 sesiones por semana y, en menor proporción, 5 sesiones bisemanales ( $n = 1$ ; 11,1 %) o 7 por semana ( $n = 1$ ; 11,1 %). Ninguno de los ensayos incluidos informó sobre el tipo de profesional que llevó a cabo la intervención. Para establecer la intensidad de estimulación, seis ensayos utilizaron el UMR (157-162,164,165), aplicando intensidades por debajo del mismo al 90 % (163) y 100 % (157-160,162,164,165). Los autores de dos ensayos emplearon otros umbrales de intensidad, entre ellos, el umbral motor activo con una intensidad del 80 %, o el 100 % de la intensidad máxima de salida del estimulador. Estos umbrales fueron definidos en nueve de los estudios incluidos, siendo la definición más empleada la descrita como “la intensidad mínima, que podría provocar potenciales evocados motores de más de 50  $\mu\text{V}$  de amplitud en al menos 5 de cada 10 estímulos” (157,159,160). Entre los restantes estudios incluidos, los autores únicamente proporcionaron información sobre el uso de métodos visuales para establecer los umbrales motores (observación de movimientos musculares involuntarios) (163) o el empleo de una amplitud mayor de potenciales evocados (1 mV) (161). El número total de estímulos aplicados en los estudios incluidos osciló entre los 30 (39) y los 2.400 pulsos (159) con un intervalo entre los 0 (157) y los 28 segundos (164), si bien uno de los estudios incluidos no proporcionó información al respecto (162). La duración media del estímulo varió entre 1 (165) y 60 segundos (163), aunque dos ensayos (39,162) no proporcionaron datos específicos para esta variable. En cuanto al entorno clínico en el que se practicó la EMTr, tres estudios pidieron al paciente que se mantuviera relajado durante la intervención (159,161,165) y la mayoría de los pacientes se encontraban reclinados / sentados en un sillón (159,163) o acostados / tumbados en decúbito prono en la cama (39,157). Los principales detalles relacionados con las características de las intervenciones de los estudios incluidos se presentan en la Tabla 2.

**Tabla 2. Características de las intervenciones en los estudios incluidos**

Autor y año	Tipo de dispositivo	Tipo de bobina	Región anatómica estimulada	Frecuencia (Hz)	Número de sesiones y duración del tratamiento	Número total de pulsos
<b>Chen, 2022 (162)</b>	CCY-I (Yiruide Medical Equipment)	NR	Cerebelo (4 cm a cada lado del inion)	1 Hz	15 sesiones durante 15 días	900
<b>Franca, 2020 (163)</b>	MagPROX100 (Magventure® Tonika Elektronik, Farum, Dinamarca)	Bobina fría de doble cono en mariposa (D-B80)	Cerebelo (contralateral al lado más afectado)	1 Hz	5 sesiones durante 5 días	1.200
<b>Manor, 2019 (39)</b>	Magstim 200 (Reino Unido)	Bobina circular (14 cm de diámetro)	NR	NR	20 sesiones durante 20 días	30
<b>Sanna, 2022 (161)</b>	Magstim Super Rapid <sup>2</sup> (The Magstim Company Ltd., Whitland, Reino Unido)	Bobina en figura de ocho	Cerebelo (1 cm inferior; 3 cm a la izquierda y derecha del inion)	50 Hz	10 sesiones durante 14 días	600
<b>Shi, 2023 (160)</b>	Magstim Rapid <sup>2</sup> (Reino Unido)	Bobina en figura de ocho	Cerebelo (1 cm inferior a izquierda/derecha del inion; 3 cm lateral al inion)	1 Hz y 10 Hz	10 sesiones durante 14 días	1.200
<b>Sikandar, 2023 (157) Liu, 2024 (158)</b>	CCY-I (Yiruide Medical Equipment New Technology Co., Ltd., Wuhan, China)	Bobina circular (14 cm de diámetro)	Cerebelo (4 cm lateral a la izquierda del inion)	0	10 sesiones durante 15 días	1.800
<b>Zhou, 2024 (159)</b>	CS-100 (Yingzhi)	Bobina en doble cono	Cerebelo (hemisferio derecho; vermis; hemisferio izquierdo)	10 Hz	5 sesiones durante 14 días	2.400
<b>Huan-an, 2018 (164)</b>	Magstim Rapid <sup>2</sup> (Reino Unido)	Bobina doble P/N3110-00	Cerebelo (4 cm a la izquierda / derecha de la tuberosidad occipital)	10 Hz y 5 Hz	20 sesiones durante 28 días	NR
<b>Qianhui, 2020 (165)</b>	S-100	Bobina en figura de ocho	Cerebelo (4 cm a la izquierda / derecha de la tuberosidad occipital)	5 Hz	10 sesiones durante 12 días	1.800

Hz: Herzios; NR: No reportado; SARA: Escala para la Evaluación y Calificación de la Ataxia (del inglés, *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia*); SCA: Ataxia espinocerebelosa (del inglés, *Spinocerebellous Ataxia*)

## Comparador: EMTr simulada

Todos los estudios incluidos establecieron dos grupos de estudio para comparar la EMTr con la EMTr simulada. Dos ensayos incluyeron tres grupos de estudio, estableciendo un grupo comparador adicional a la simulación (160,164). Entre los grupos comparadores adicionales a la EMTr simulada considerados por dos de los estudios incluidos figuraron: el empleo de distintas frecuencias de estimulación (alta y baja frecuencia) (164) y la estimulación en alguna de las modalidades de EMT (ERTi) (160). Ninguno de los estudios comparó los resultados de la EMTr frente al tratamiento convencional de los pacientes con SCA.

Los patrones y parámetros de aplicación de las intervenciones de simulación fueron similares a los empleados por la intervención experimental (EMTr), salvo por el uso de determinadas estrategias para evitar la estimulación real del cerebro. Entre estas estrategias, la más utilizada por los estudios incluidos fue la inclinación de la bobina a 90° respecto al cuero cabelludo del paciente, induciendo cambios no mensurables en la excitabilidad del cerebelo (39,157,161,162). Otros autores emplearon bobinas especialmente diseñadas que incorporan la función de simulación en la propia bobina (muy similares a las originales, pero sin estimulación magnética significativa) (160,163,164), o bobinas desconectadas acopladas a otra bobina activa colocada detrás del participante que imitaba los efectos de sonido de estimulación real (159). Otras estrategias de simulación menos utilizadas incluyeron la disminución de la potencia de estimulación al 40 % del umbral motor activo (161) o la colocación del reverso de la bobina de forma paralela a la superficie de estimulación y fijada al cuero cabelludo (165).

## Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

Utilizamos la herramienta RoB2 para evaluar la calidad metodológica y el riesgo de sesgo de los nueve ensayos incluidos (39,157,159-165) para los desenlaces primarios. Puesto que los desenlaces primarios estaban interrelacionados entre sí (la mejora de la ataxia venía definida por el cambio desde el inicio en la puntuación global a las escalas de evaluación de la ataxia SARA e ICARS) y las evaluaciones del riesgo de sesgo eran muy similares para todos ellos, evaluamos el riesgo de sesgo de forma conjunta para los desenlaces principales sobre eficacia. 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. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos**

<u>Autor, año</u>	<u>Desenlace</u>	Proceso de aleatorización	Desviaciones del protocolo de intervención	Ausencia de datos sobre desenlaces	Medida de los desenlaces	Información selectiva de los resultados	Riesgo de sesgo global
		D1	D2	D3	D4	D5	Global
Shi, 2023	SARA, ICARS y subdominios	+	!	!	!	+	!
Chen, 2022	SARA, ICARS y subdominios	!	+	+	+	+	!
Manor, 2019	SARA, ICARS y subdominios	!	+	+	+	+	!
Zhou, 2024	SARA, ICARS y subdominios	!	!	!	+	+	!
Sikandar, 2023 y Liu, 2024	SARA, ICARS y subdominios	!	!	+	+	+	!
Franca, 2020	SARA, ICARS y subdominios	+	+	+	+	+	+
Sanna, 2022	SARA, ICARS y subdominios	!	!	!	+	+	!
Huan-an, 2018	SARA, ICARS y subdominios	!	-	-	-	+	-
Qianhui, 2020	SARA, ICARS y subdominios	+	+	+	!	+	!

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 la existencia de riesgo de sesgo de dicho dominio. SARA: *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia* (Escala para la Evaluación y Calificación de la Ataxia); ICARS: *International Cooperative Ataxia Rating Scale* (Escala Cooperativa Internacional para la Calificación de la Ataxia)

## Dominio 1. Proceso de asignación al azar

En general, asumimos un riesgo indeterminado de sesgo asociado al proceso de asignación al azar, ya que, aunque todos los estudios incluidos fueron descritos como ensayos aleatorizados por sus autores, tan sólo tres de ellos (33,3 %) (160,163,165) proporcionaron suficiente información sobre el proceso de asignación como para determinar si la secuencia era realmente aleatoria. Estos tres ensayos fueron clasificados como de riesgo de sesgo bajo, ya que en términos generales utilizaron métodos de aleatorización informatizados (generando códigos de secuencias de números aleatorios y bloques permutados).

## **Dominio 2. Desviaciones en los protocolos de la intervención**

El riesgo de sesgos derivados de posibles desviaciones en los protocolos de las intervenciones fue considerado indeterminado en cuatro de los estudios incluidos (44,4 % del total) debido a que la información proporcionada sobre los métodos de cegamiento utilizados resultó insuficiente para determinar si los pacientes y/o los profesionales encargados de realizar la rehabilitación robótica conocían la intervención que les había sido asignada. Este riesgo de sesgo fue evaluado como alto en uno de los ensayos incluidos (164) debido a la ausencia total de información sobre si se utilizó cegamiento o los métodos utilizados para ello y consideramos que esto podría tener un potencial impacto en los resultados obtenidos. Para los restantes cuatro ensayos, el riesgo de sesgo derivado de cambios en el protocolo de la intervención fue considerado bajo ya que emplearon métodos adecuados de cegamiento e implementación de las intervenciones.

## **Dominio 3. Falta de datos sobre desenlaces**

En general, consideramos que el riesgo de sesgo derivado de la falta de resultados fue bajo, ya que para la mayoría de los estudios ( $n = 5$ , 55,5 % del total) los datos estuvieron disponibles para prácticamente todos los participantes aleatorizados. Sin embargo, este riesgo de sesgo fue evaluado como alto en uno de los estudios (164), debido a que el número de pacientes (un 5,8 % del total) que abandonaron el estudio por la aparición de cefaleas leves en la primera semana de tratamiento pudo tener un impacto en los resultados obtenidos. Por otra parte, en dos de los tres de los estudios incluidos no hubo una descripción apropiada sobre cómo se manejaron los resultados incompletos (159-161); por lo que se consideró que tenían un riesgo de sesgo incierto para este dominio de sesgo.

## **Dominio 4. Medida de resultados**

En términos generales, el riesgo de sesgos derivados del método de medida de los desenlaces fue considerado bajo, puesto que seis de los nueve estudios incluidos (66,6 % del total) utilizaron métodos de medida de resultados apropiados para los desenlaces propuestos, es decir, todos ellos emplearon cuestionarios y escalas validadas y sensibles a los efectos de la intervención. Se evaluó este sesgo como alto en uno (177) de los estudios en el que, debido a la falta de información sobre si hubo algún tipo de cegamiento, consideramos que podría existir conocimiento del estado de la intervención y este podría haber influido en la evaluación de los resultados que implican

algún juicio por el propio observador. Si bien es cierto que el empleo de escalas funcionales para medir los resultados (como en nuestro estudio) disminuye el impacto esperable de este sesgo, consideramos que el riesgo de este sesgo era alto. En dos estudios (160,165) el riesgo de este sesgo se consideró incierto porque consideramos que la falta de cegamiento del personal investigador podría influir en los resultados informados por el observador que implican cierto juicio.

## Dominio 5. Informe selectivo de los resultados

Para todos los ensayos incluidos se consideró que el riesgo de sesgo derivado de un posible informe selectivo de los resultados era bajo, ya que prácticamente todos los ensayos incluidos analizaron los resultados de acuerdo al plan de análisis preestablecido y lo finalizaron antes de que se descubriera el cegamiento de los datos.

## Riesgo de sesgo global

El riesgo de sesgo fue, en términos generales, indeterminado, es decir, 7 estudios (77,7 % del total) planteaban cierta preocupación en al menos un dominio para el desenlace analizado, pero sin alcanzar alto riesgo de sesgo para ninguno de los dominios. El riesgo global de sesgo resultó alto en un ensayo (164) (11,1 % del total), considerándose que o bien este estudio presentaba un alto riesgo de sesgo en al menos un dominio para este resultado o bien que el estudio planteaba cierta preocupación en múltiples dominios de manera que reduce sustancialmente la confianza en el resultado. Por último, solo en uno de los estudios incluidos (163) (11,1 % del total) el riesgo de sesgo global se evaluó como bajo partiendo de que dicho estudio presentaba bajo riesgo de sesgo en todos los dominios para el desenlace analizado.

En cuanto a la certeza de la evidencia, la tabla de "Resumen de hallazgos" GRADE elaborada para las variables de resultado se muestra en el Anexo 5.

# Eficacia: principales resultados

## Comparación 1: EMTr frente a EMTr simulada

### Desenlaces principales

#### **Cambios desde el inicio en la puntuación global a las escalas de evaluación de la ataxia**

Los ensayos incluidos utilizaron diferentes herramientas para determinar los cambios en la gravedad y la progresión de los síntomas asociados a la SCA. La escala de medida más utilizada fue la escala ICARS (66,6 % del total), seguida de la escala SARA (55,5 % del total). Otros instrumentos de medida utilizados de forma individual por los estudios incluidos para medir de forma específica determinados subdominios como la escala ICARS (postura y marcha, disartria, ataxia de las extremidades y los trastornos oculomotores), BBS (equilibrio y marcha), test de caminata de 10 Metros (10MWT) (velocidad de la marcha) o el TUG (movilidad funcional).

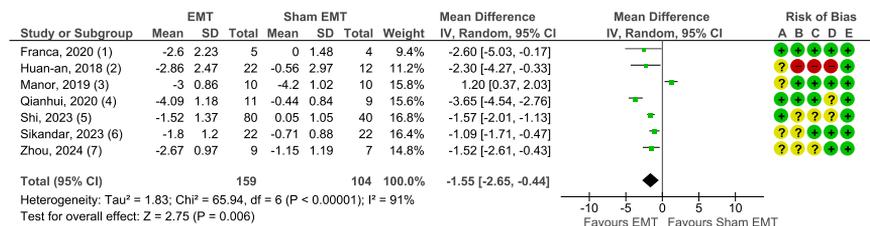
#### ***Gravedad de la ataxia medida con la escala SARA***

##### *Resultados inmediatamente después de finalizar la intervención*

Siete (39,157,159,160,163-165) de los nueve ensayos incluidos evaluaron el efecto de la EMTr sobre la gravedad de la ataxia en pacientes con SCA mediante puntuaciones medias a la escala SARA. Estos estudios establecieron la comparación frente a una intervención simulada y siguieron a los pacientes entre los 5 y 28 días inmediatamente posteriores a la intervención. Para conocer el efecto de la EMTr sobre el cambio en las puntuaciones sobre SCA al final de la fase de tratamiento combinamos los datos de estos estudios.

El análisis acumulado de los datos proporcionados por estos estudios reveló diferencias significativas a favor del grupo de pacientes tratados con EMTr frente al grupo tratado con EMTr simulada (DM: -1,55; IC del 95 % de -2,65 a -0,44; 7 ensayos; 263 participantes;  $p = 0,006$ ;  $I^2: 91 \%$ ; Figura 4). La certeza de la evidencia para esta variable se consideró muy baja por inconsistencia, derivada una alta heterogeneidad estadística entre los estudios incluidos en el análisis ( $I^2 > 75 \%$ ) e imprecisión (tamaño de la muestra  $< 400$  participantes y/o su IC incluía un efecto sin relevancia clínica). No pudimos analizar la existencia de sesgo de publicación debido a que el número de estudios incluidos en este metaanálisis fue inferior a 10 ensayos.

**Figura 4. Comparación: EMTr versus EMTr simulada: Cambios desde el inicio en la gravedad de la sintomatología asociada a SCA medida con la escala SARA**



- (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

### Análisis de sensibilidad

Llevamos a cabo análisis de sensibilidad para explorar la solidez de los resultados obtenidos para este desenlace y para ello excluimos del metaanálisis aquellos estudios con alto riesgo de sesgo (DM: -1,46; IC del 95 % de -2,65 a -0,26;  $p = 0,02$ , 6 ensayos; 229 participantes), así como los estudios con un diseño cruzado (DM: -1,44; IC del 95 % de -2,61 a -0,27;  $p = 0,02$ ; 6 ensayos; 254 participantes). En todos estos análisis, independientemente de la exclusión de dichos estudios, las personas tratadas con EMTr obtuvieron puntuaciones de sintomatología asociada a SCA medidas con la escala SARA más bajas que las tratadas con EMTr simulada inmediatamente después de la finalización del tratamiento.

### Análisis de subgrupos

Se realizó un análisis de subgrupos para comprobar si ciertos factores relacionados con el diagnóstico (subtipo de SCA) o la intervención (frecuencia o tiempo total de estimulación) modificaban el efecto de la EMTr en comparación con la simulación y podían explicar la heterogeneidad observada. No encontramos un efecto de subgrupo estadísticamente significativo, lo que sugiere que factores como la frecuencia de EMTr empleada ( $p = 0,87$ ) o el tiempo total de estimulación aplicado ( $p = 0,47$ ), no modifican el efecto de la EMTr en comparación con la simulación. Sin embargo, es necesario señalar que para los subgrupos de estudios que utilizaron EMTr de baja frecuencia el número de ensayos y participantes que proporcionaron datos para los análisis fue menor, de igual forma que para el subgrupo de estudios en los que se aplicó la estimulación con una duración total > 5 horas, de forma que nuestros análisis pueden no haber tenido la capacidad suficiente para detectar diferencias entre subgrupos y es poco probable que el análisis produzca resultados útiles.

En cuanto al análisis de subgrupos realizado según el diagnóstico de SCA de la población incluida, la prueba de diferencias entre subgrupos sugirió un efecto de subgrupo estadísticamente significativo ( $p = 0,00001$ ), lo que significa que el tipo de SCA modifica significativamente el efecto de la EMTr en comparación con la EMTr simulada. La EMTr resultó favorecida sobre la simulación para los pacientes con SCA tipo 3, mientras que la EMTr simulada se vio favorecida sobre la EMTr para poblaciones de estudio que incluían otros subtipos de SCA (como el SCA1, SCA2, SCA6, SCA8 y SCA14); por lo que encontramos un efecto de subgrupo cualitativo. Sin embargo, el número de ensayos y participantes que aportaron datos al subgrupo de población mixta (1 ensayo, 20 participantes) fue mucho menor que en el subgrupo de población con diagnóstico exclusivo de SCA3 (6 ensayos, 193 participantes), lo que significa que es poco probable que el análisis produzca resultados útiles. Además, encontramos heterogeneidad sustancial no explicada entre los ensayos dentro de cada uno de estos subgrupos (población SCA3 exclusiva:  $I^2 = 79\%$ ; población mixta:  $I^2 =$  no aplicable). Por lo tanto, la validez de la estimación del efecto del tratamiento para cada subgrupo es incierta, ya que los resultados de los ensayos individuales son inconsistentes.

#### *Resultados durante el seguimiento posterior*

Tan solo uno (39) de los estudios incluidos evaluó el efecto de la EMTr sobre la gravedad de la ataxia medida con SARA a un mayor largo plazo, realizando un seguimiento tras las 4 semanas posteriores a la finalización del tratamiento con la EMTr. Aunque debido a que tan solo un estudio proporcionó información al respecto no pudimos llevar a cabo el metaanálisis, sus autores observaron que la intervención con EMTr, en comparación con la simulación, indujo una mayor disminución porcentual en las puntuaciones totales de SARA desde el inicio hasta el seguimiento de 1 mes (DM: -1,50; IC del 95 % de -2,21 a -0,79; 20 participantes;  $p = 0,008$ ). Según refirieron los autores del estudio en base a los análisis realizados, este efecto fue independiente de la edad, el sexo y el cumplimiento de la intervención.

#### ***Gravedad de la ataxia medida con la escala ICARS***

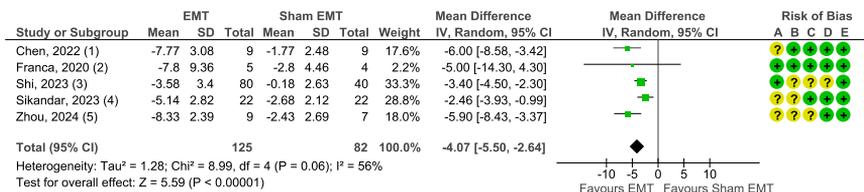
##### *Resultados inmediatamente después de finalizar la intervención*

Seis (157,159-163) de los nueve ensayos incluidos evaluaron el efecto de la EMTr sobre la gravedad de la ataxia en pacientes con SCA mediante puntuaciones medias a distintas versiones de la escala ICARS (versión original y modificada). Estos estudios establecieron la comparación frente a una intervención simulada y siguieron a los pacientes entre los 5 y 15 días inmediatamente posteriores a la intervención. Para conocer el efecto de la

EMTr sobre el cambio en las puntuaciones sobre SCA al final de la fase de tratamiento combinamos los datos de los cinco estudios que utilizaron versiones originales (157,159,160,162,163).

El análisis acumulado de los datos proporcionados por estos estudios reveló diferencias significativas a favor del grupo de pacientes tratados con EMTr frente al grupo tratado con EMTr simulada (DM: -4,07; 95 %; IC del 95 % de -5,50 a -2,64; 5 ensayos; 207 participantes;  $p < 0,00001$ ;  $I^2 = 56$  %; Figura 5). La certeza de la evidencia para esta variable se consideró baja por inconsistencia derivada de heterogeneidad estadística moderada entre los estudios incluidos en el análisis ( $40\% < I^2 < 75\%$ ), y la imprecisión (tamaño de la muestra  $< 400$  participantes y con un IC que incluía un efecto sin relevancia clínica). Debido a que el número de estudios incluidos en este metaanálisis fue inferior a 10 ensayos no pudimos analizar la existencia de sesgo de publicación.

**Figura 5. Comparación: EMTr versus EMTr simulada: Cambios desde el inicio en la gravedad de la sintomatología asociada a SCA medida con la escala ICARS**



- (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

### Análisis de sensibilidad

Llevamos a cabo análisis de sensibilidad para explorar la solidez de los resultados obtenidos para este desenlace y para ello excluimos del metaanálisis aquellos estudios con un diseño cruzado (DM: -4,09; IC del 95 % de -5,63 a -2,56;  $p < 0,00001$ ; 4 ensayos; 198 participantes). Como resultado, independientemente de la exclusión de dichos estudios, las personas tratadas con EMTr obtuvieron puntuaciones de sintomatología asociada a SCA más bajas que las tratadas con EMTr simulada inmediatamente después de la finalización del tratamiento. No realizamos análisis de sensibilidad en función del riesgo de sesgo ya que ninguno de los estudios incluidos en este análisis fue evaluado con alto riesgo de sesgo.

### *Análisis de subgrupos*

Se realizó un análisis de subgrupos para comprobar si ciertos factores relacionados con la intervención (frecuencia o tiempo total de estimulación) modificaban el efecto de la EMTr en comparación con la simulación y podían explicar la heterogeneidad observada. No realizamos un análisis de subgrupos según el tipo de SCA de la población incluida puesto que todos los estudios incluidos en este análisis incluyeron exclusivamente población con diagnóstico de SCA3. No encontramos un efecto de subgrupo estadísticamente significativo, lo que sugiere que factores como la frecuencia empleada de EMTr ( $p = 0,13$ ) o el tiempo total de estimulación aplicado ( $p = 0,10$ ), no modifican el efecto de la EMTr en comparación con la simulación. Sin embargo, para los subgrupos de estudios que utilizaron EMTr de alta frecuencia el número de ensayos y participantes que proporcionaron datos para los análisis fue menor, de igual forma que para el subgrupo de estudios en los que se aplicó la estimulación con una duración total  $> 5$  horas, de forma que es posible que nuestros análisis no hayan tenido la capacidad suficiente para detectar diferencias entre subgrupos y que, por tanto, el análisis produzca resultados útiles.

### *Resultados durante el seguimiento posterior*

Ninguno de los estudios incluidos proporcionó datos sobre cambios en las puntuaciones a la escala SARA más allá del periodo inmediatamente posterior a la realización de la intervención.

### **Calidad de vida**

#### *Resultados inmediatamente después de finalizar la intervención*

Solo uno (163) de los nueve ensayos incluidos evaluaron el efecto de la EMTr sobre la calidad de vida de los pacientes con SCA mediante puntuaciones medias a la versión abreviada de la Escala de calidad de vida de la Organización Mundial de la Salud (en inglés, *World Health Organization Quality of Life scale*). Este estudio estableció la comparación frente a una intervención simulada y siguió a los pacientes durante 5 días midiendo las puntuaciones inmediatamente posteriores a la finalización de la intervención. Aunque los autores de este estudio no proporcionaron datos específicos para el subgrupo de pacientes con SCA, no encontraron mejoras significativas entre las puntuaciones basales a dicha escala y las obtenidas al finalizar el tratamiento en la población de sujetos incluidos en el estudio. La falta de datos sobre esta variable imposibilitó la realización del metanálisis y la correspondiente evaluación de la certeza de la evidencia para esta variable.

## Resultados durante el seguimiento posterior

Ninguno de los estudios incluidos proporcionó datos sobre cambios en las puntuaciones a la calidad de vida más allá del periodo inmediatamente posterior a la realización de la intervención.

## Desenlaces secundarios

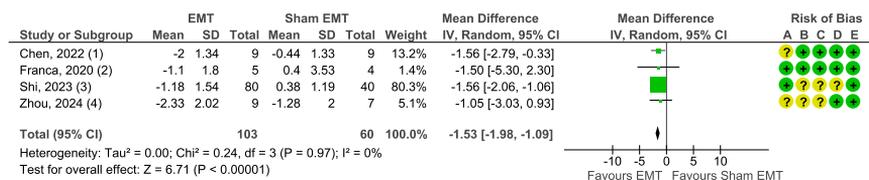
### Postura y marcha medida con el subdominio específico de la escala ICARS

#### Resultados inmediatamente después de finalizar la intervención

Cuatro (159,160,162,163) de los nueve ensayos incluidos evaluaron el efecto de la EMTr sobre la afectación de la postura y la marcha en pacientes con SCA mediante puntuaciones medias al dominio específico de la escala ICARS (PG-ICARS). Estos estudios establecieron la comparación frente a una intervención simulada y siguieron a los pacientes entre los 5 y 14 días inmediatamente posteriores a la intervención. Para conocer el efecto de la EMTr sobre el cambio en las puntuaciones sobre SCA al final de la fase de tratamiento combinamos los datos de estos estudios.

El análisis acumulado de los datos proporcionados por estos estudios reveló diferencias significativas a favor del grupo de pacientes tratados con EMTr frente al grupo tratado con EMTr simulada (DM: -1,53; IC del 95 % de -1,98 a -1,09; 4 ensayos; 163 participantes;  $p < 0,00001$ ;  $I^2: 0 \%$ ; Figura 6). La certeza de la evidencia para esta variable se consideró moderada y fue disminuida por motivos relacionados con la inconsistencia (pequeño tamaño muestral). Debido a que el número de estudios incluidos en este metaanálisis fue inferior a 10 ensayos no pudimos analizar la existencia de sesgo de publicación.

**Figura 6. Comparación: EMTr versus EMTr simulada: cambios desde el inicio en afectación de la postura y la marcha asociada a SCA medida con el subdominio específico de la escala ICARS (PG-ICARS)**



- (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

### Resultados durante el seguimiento posterior

Ninguno de los estudios incluidos proporcionó datos sobre cambios en las puntuaciones al subdominio que evalúa la postura y la marcha de la escala ICARS más allá del periodo inmediatamente posterior a la realización de la intervención.

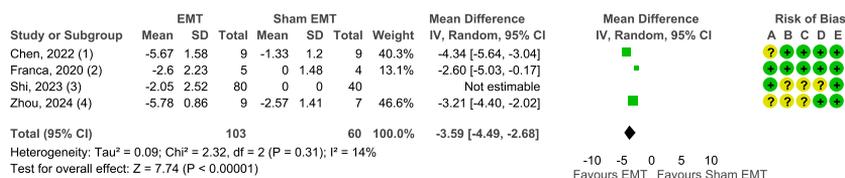
### Ataxia de extremidades medida con el subdominio específico de la escala ICARS

#### Resultados inmediatamente después de finalizar la intervención

Cuatro (159,160,162,163) de los nueve ensayos incluidos evaluaron el efecto de la EMTr sobre la ataxia de miembros en pacientes con SCA mediante puntuaciones medias al dominio específico de la escala ICARS (KF-ICARS). Estos estudios establecieron la comparación frente a una intervención simulada y siguieron a los pacientes entre los 5 y 15 días inmediatamente posteriores a la intervención. Para conocer el efecto de la EMTr sobre el cambio en las puntuaciones sobre SCA al final de la fase de tratamiento combinamos los datos de estos estudios.

El análisis acumulado de los datos proporcionados por estos estudios reveló diferencias significativas a favor del grupo de pacientes tratados con EMTr frente al grupo tratado con EMTr simulada (DM: -3,59; IC del 95 % de -4,49 a -2,68; 4 ensayos; 163 participantes;  $p < 0,00001$ ;  $I^2$ : 14 %; Figura 7). La certeza de la evidencia para esta variable se consideró moderada y fue disminuida por motivos relacionados con la inconsistencia (pequeño tamaño muestral). Debido a que el número de estudios incluidos en este metaanálisis fue inferior a 10 ensayos no pudimos analizar la existencia de sesgo de publicación.

**Figura 7. Comparación: EMTr versus EMTr simulada: Cambios desde el inicio en la ataxia de miembros asociada a SCA medida con el subdominio específico de la escala ICARS**



- (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

*Resultados durante el seguimiento posterior*

Ninguno de los estudios incluidos proporcionó datos sobre cambios en las puntuaciones al subdominio que evalúa la ataxia de miembros de la escala ICARS más allá del periodo inmediatamente posterior a la realización de la intervención.

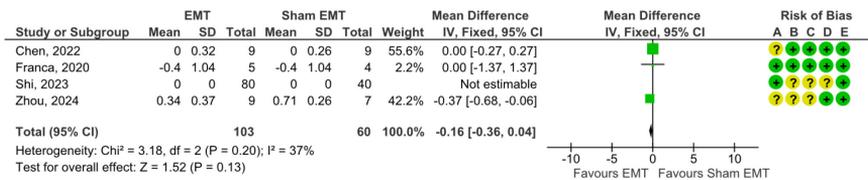
**Disartria medida con el subdominio específico de la escala ICARS**

*Resultados inmediatamente después de finalizar la intervención*

Cuatro (159,160,162,163) de los nueve ensayos incluidos evaluaron el efecto de la EMTr sobre la disartria en pacientes con SCA mediante puntuaciones medias al dominio específico de la escala ICARS (*Speech-ICARS*). Estos estudios establecieron la comparación frente a una intervención simulada y siguieron a los pacientes entre los 5 y 15 días inmediatamente posteriores a la intervención. Para conocer el efecto de la EMTr sobre el cambio en las puntuaciones sobre SCA al final de la fase de tratamiento combinamos los datos de estos estudios.

El análisis acumulado de los datos proporcionados por estos estudios no reveló diferencias significativas a favor del grupo de pacientes tratados con EMTr frente al grupo tratado con EMTr simulada (DM: -0,16; IC del 95 % de -0,36 a -0,04; 4 ensayos; 163 participantes;  $p = 0,13$ ;  $I^2 = 37\%$ ; Figura 8). La certeza de la evidencia para esta variable se consideró baja por motivos relacionados con la inconsistencia (el IC incluía todas las posibilidades relevantes: efecto positivo, efecto nulo y efecto en la dirección opuesta). Debido a que el número de estudios incluidos en este metaanálisis fue inferior a 10 ensayos no pudimos analizar la existencia de sesgo de publicación.

**Figura 8. Comparación: EMTr versus EMTr simulada: Cambios desde el inicio en la disartria asociada a SCA medida con el subdominio específico de la escala ICARS (*Speech-ICARS*)**



- (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

## Resultados durante el seguimiento posterior

Ninguno de los estudios incluidos proporcionó datos sobre cambios en las puntuaciones al subdominio que evalúa la disartria de la escala ICARS más allá del periodo inmediatamente posterior a la realización de la intervención.

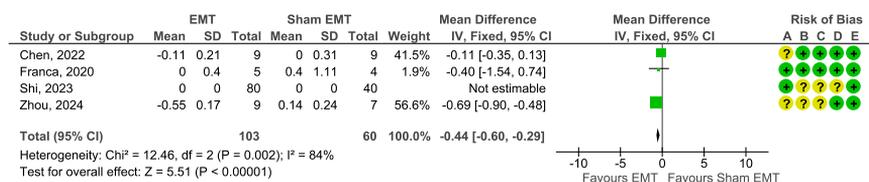
## Trastornos oculomotores medidos con el subdominio específico de la escala ICARS

### Resultados inmediatamente después de finalizar la intervención

Cuatro (159,160,162,163) de los nueve ensayos incluidos evaluaron el efecto de la EMTr sobre la función oculomotora en pacientes con SCA mediante puntuaciones medias al dominio específico de la escala ICARS (*Oculomotor-ICARS*). Estos estudios establecieron la comparación frente a una intervención simulada y siguieron a los pacientes entre los 5 y 15 días inmediatamente posteriores a la intervención. Para conocer el efecto de la EMTr sobre el cambio en las puntuaciones sobre SCA al final de la fase de tratamiento combinamos los datos de estos estudios.

El análisis acumulado de los datos proporcionados por estos estudios reveló diferencias significativas a favor del grupo de pacientes tratados con EMTr frente al grupo tratado con EMTr simulada (DM: -0,44; IC del 95 % de -0,60 a -0,29; 4 ensayos; 163 participantes;  $p < 0,00001$ ;  $I^2$ : 84 %; Figura 9). La certeza de la evidencia para esta variable se consideró muy baja por motivos relacionados con la inconsistencia y la elevada heterogeneidad ( $I^2 > 75$  %). Debido a que el número de estudios incluidos en este metaanálisis fue inferior a 10 ensayos no pudimos analizar la existencia de sesgo de publicación.

**Figura 9. Comparación: EMTr versus EMTr simulada: Cambios desde el inicio en la función oculomotora asociada a SCA medida con el subdominio específico de la escala ICARS (Oculomotor-ICARS)**



- (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

### *Resultados durante el seguimiento posterior*

Ninguno de los estudios incluidos proporcionó datos sobre cambios en las puntuaciones al subdominio que evalúa la disartria de la escala ICARS más allá del periodo inmediatamente posterior a la realización de la intervención.

## Seguridad: principales resultados

### Comparación 1: EMTr frente a simulación

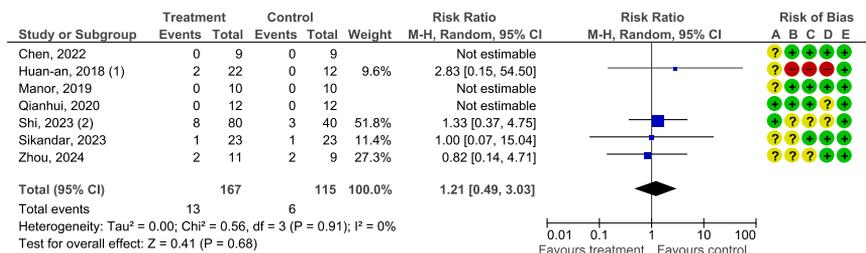
#### Desenlaces principales

#### **Tolerancia o aceptabilidad al tratamiento**

Siete (39,157,159,160,162,164,165) de los nueve ensayos incluidos en esta revisión proporcionaron información suficiente sobre el número de abandonos durante el período de estudio activo entre 282 participantes que fueron seguidos entre los 7 y los 28 días posteriores al tratamiento. Entre los estudios incluidos, dos (161,163) no informaron ningún abandono en ninguno de los grupos y, por lo tanto, no se incluyeron en nuestra síntesis cuantitativa principal para este resultado. Entre los cuatro estudios incluidos en el análisis que notificaron al menos un abandono, las tasas variaron del 4,3 % (157) al 20 % (159). Los dos estudios con las tasas de abandono más altas (20 % (159) y 9,2 % (160)) implicaron un tratamiento con EMTr de alta frecuencia (10 Hz).

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en el análisis acumulado del número de abandonos/pérdidas entre el grupo de participantes tratados con EMTr (con una tasa de abandonos del 9,6 %) y el grupo tratado con simulación (con una tasa de abandonos del 7,1 %) (RR: 1,21; IC del 95 % de 0,49 a 3,03; 7 ensayos; 282 pacientes;  $p = 0,68$ ;  $I^2: 0$  %; Figura 10). La certeza de la evidencia para este desenlace fue considerada baja por razones de imprecisión. Para facilitar la interpretación de estos resultados, convertimos esta estimación del efecto relativo en estimaciones del efecto absoluto para ambos grupos comparadores, tanto para EMTr activa como la simulada. Como estimación de la incidencia inicial, utilizamos la tasa de abandono entre los participantes de la EMTr simulada en los 7 estudios (6/115). Esto se tradujo en una estimación de 52 abandonos por cada 1.000 participantes en el grupo de EMTr simulada (IC del 95 % de 12 a 93) y 78 abandonos por cada 1.000 participantes en el grupo activo (IC del 95 % de 37 a 118).

**Figura 10. Comparación: EMTr versus EMTr simulada: Número de abandonos durante el periodo de estudio activo**



- (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

Entre las causas de los abandonos, tres estudios (157,159,164) informaron de la presencia de complicaciones médicas como cefaleas leves (n = 2) y náuseas (n = 2), pérdidas durante el seguimiento del estudio (n = 2), así como motivos personales (n = 2). Los restantes cuatro estudios incluidos en el análisis no especificaron las causas concretas de los abandonos. Ningún estudio informó de la existencia de muertes como causa de abandono durante el período de tratamiento en ninguno de los grupos de estudio.

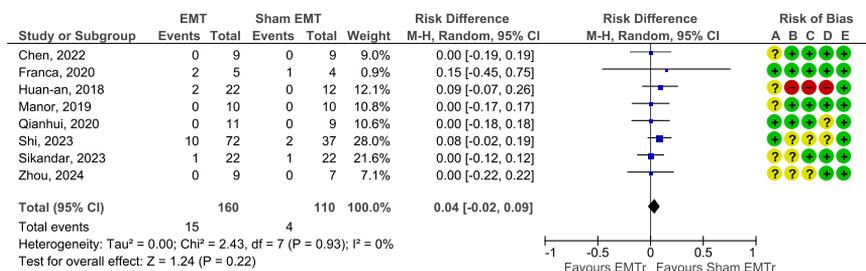
## Efectos adversos

Cuatro estudios (39,159,162,165) informaron de la ausencia de eventos adversos o efectos secundarios de la EMTr activa o simulada. Entre los ensayos incluidos, tres estudios (157,160,163) proporcionaron información suficiente sobre las tasas de eventos adversos que ocurrieron durante la aplicación de la intervención y/o el período de estudio activo para ser evaluados para este resultado. Sin embargo, uno de los estudios (161) incluidos no proporcionó ninguna información al respecto y, por lo tanto, no se incluyó en nuestra síntesis acumulada.

En nuestro análisis acumulado no encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la incidencia de eventos adversos entre el grupo de participantes tratados con EMTr (con una tasa de 9,4 %) y el grupo tratado con simulación (con una tasa del 3,6 %) (DR: 0,04; IC del 95 % de -0,02 a 0,09; 8 ensayos; 270 pacientes;  $p = 0,22$ ;  $I^2: 0 \%$ ; Figura 11). Para ayudar aún más a la interpretación, convertimos esta estimación del efecto relativo en estimaciones del efecto absoluto, utilizando para ello la incidencia de eventos adversos entre los participantes sometidos a simulación como la estimación de riesgo basal (4/110). Este análisis se tradujo en una estimación de 36 eventos adversos por cada 1000 participantes en el grupo de tratamiento simulado y 94 eventos adversos graves por cada 1.000 participantes

en el grupo activo. La certeza de la evidencia, calificada según los criterios GRADE, fue baja por riesgo de sesgo relacionado con la imprecisión.

**Figura 11. Comparación: EMTr versus EMTr simulada: número de eventos adversos durante el periodo de estudio activo**



- (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

No obstante, debido a la escasa frecuencia de eventos adversos observada entre los estudios incluidos, obtener una estimación confiable de la aparición de eventos raros como eventos adversos puede suponer un desafío. Por tanto, y para dar contexto a los tipos de eventos adversos registrados, proporcionamos una revisión narrativa para complementar las estimaciones acumuladas proporcionadas. En términos generales, los eventos adversos fueron similares entre los grupos EMTr activa y simulada. El 7,0 % de los participantes notificaron al menos un evento adverso, siendo la mayoría eventos menores. Entre los nueve estudios incluidos en esta revisión, se informó un total de 19 eventos adversos en cuatro estudios (157,160,163). Un total de 15 de estos eventos ocurrieron en el brazo de tratamiento activo, mientras que 4 de ellos lo hicieron en el brazo simulado. Los eventos adversos reportados entre los participantes que recibieron estimulación EMTr fueron la aparición de cefalea (n = 4, 2,5 % del total de pacientes), descrita como de ligera intensidad, y náuseas (n = 1, 0,6 % del total). En los restantes 10 pacientes no se reportó el tipo de evento adverso sufrido. Por otra parte, entre los participantes sometidos a la EMTr simulada se registró un caso de náuseas (157) y un caso de sensación de incomodidad durante las sesiones de estimulación (163), si bien el tipo de eventos adversos no se reportó en dos de los casos (160).

## **Efectos adversos graves**

Ninguno de los estudios incluidos notificó la existencia de algún evento adverso grave, definido como cualquier evento potencialmente mortal o que precise de intervención médica (por ejemplo, convulsión, episodio maniaco, deterioro cognitivo o inducción de corrientes en dispositivos implantados, así como aquellos eventos adversos que resultaron en muerte, experiencias adversas potencialmente mortales, ingreso hospitalario, prolongación de la hospitalización, discapacidad o daño permanente, así como otros eventos médicos importantes. Dos estudios (160,163) notificaron de forma explícita la ausencia de efectos adversos de carácter grave.



# Estudios en marcha

En el Anexo 4, se recogen las principales características de los ensayos clínicos en marcha que hemos identificado en las búsquedas realizadas.



# Discusión

El propósito de esta revisión fue determinar si la EMTr resulta más eficaz que la EMTr simulada para mejorar la calidad de vida de los pacientes con SCA y reducir la gravedad de los síntomas asociados, inmediatamente después del tratamiento y/o durante el seguimiento posterior, y si había alguna diferencia en la aparición de eventos adversos graves entre los dos grupos. Además de los 9 ensayos en marcha (166-174), se identificaron 9 ensayos clínicos finalizados (10 referencias) (39,157-165), publicados entre 2018 y 2024 y procedentes de distintos países de Asia, América y Europa. Estos ensayos, en su mayoría con un diseño de grupos paralelos, analizaron diferentes desenlaces de efectividad y seguridad de la EMTr en un total de 300 pacientes con SCA con un seguimiento de hasta 4 semanas posteriores a la finalización de la estimulación. Tanto el tamaño muestral como la población de estudio fueron variados e incluyeron participantes adultos con diferentes tipos de SCA, distintas situaciones funcionales basales y tiempos de evolución de la enfermedad, con una media cercana a los 6 años de duración. Estos ensayos evaluaron los efectos de las distintas modalidades de EMTr, en su mayor parte de la modalidad EMTr de alta y baja frecuencia, aunque también abordaron los resultados de la ERTi. El comparador utilizado por los estudios incluidos fue la estimulación simulada. Los parámetros de estimulación utilizados durante el procedimiento de EMTr variaron entre los estudios incluidos, principalmente en relación a la duración del tratamiento, la frecuencia en el número de sesiones y la intensidad aplicada.

## Resumen de los principales resultados

En términos de eficacia, uno de los principales objetivos del tratamiento en pacientes con SCA es el alivio de la ataxia de la marcha y extremidades y los síntomas asociados (entre otros, los temblores, distonía, depresión, y síntomas oculares), mejorando así la funcionalidad del paciente. En comparación con la EMTr simulada, nuestros análisis acumulados mostraron diferencias significativas a favor de la EMTr en términos de mejora global de los síntomas (puntuaciones medias medidas con las escalas SARA e ICARS), así como para la mejora de los subdominios específicos de la escala ICARS sobre la postura y marcha, la función de extremidades y los trastornos oculomotores durante un seguimiento a corto plazo (seguimiento  $\leq$  4 semanas posteriores a la finalización del tratamiento). En cuanto a la intensidad de la sintomatología asociada a SCA, la EMTr mostró una reducción estadísticamente significativa de más de 1 y 4 puntos en las escalas SARA e ICARS, respectivamente,

con respecto a la simulación, superando el efecto del tratamiento considerado como clínicamente relevante ( $DM \geq 1,1$  y  $1,2$ , respectivamente) (149,150). Nuestra evaluación GRADE de la certeza de la evidencia para ambos desenlaces se derivó de la síntesis cuantitativa de estudios con riesgo de sesgo alto/indeterminado, así como diferentes diseños (cruzado y paralelo), lo que podría limitar la fuerza de confianza en esta estimación. Sin embargo, los análisis de sensibilidad excluyendo estudios con alto riesgo de sesgo y ensayos con diseños cruzados revelaron estimaciones consistentes con la existencia de diferencias a favor de la EMTr activa versus simulada en la mejora de la puntuación global asociada al SCA inmediatamente después de finalizar el tratamiento medida con estas escalas. La heterogeneidad estadística entre los estudios que contribuyeron a estas evaluaciones fue moderada/alta. En los análisis por subgrupos que realizamos en estos casos, por lo general, no encontramos un efecto de subgrupo estadísticamente significativo, lo que sugiere que factores como la frecuencia y tiempo total de la estimulación aplicadas podrían no modificar el efecto de la EMTr en comparación con la EMTr simulada para los desenlaces sobre la mejora sintomática global medida con las escalas SARA e ICARS. En cambio, sí encontramos un efecto de subgrupo estadísticamente significativo en los análisis de subgrupos realizados según el diagnóstico de SCA de la población incluida. En este sentido, los análisis de subgrupos sugirieron que dividir los estudios según el subtipo de SCA diagnosticado en la población incluida, redujo la heterogeneidad. El análisis acumulado del subgrupo de estudios que incluían únicamente a pacientes con diagnóstico de SCA3 favoreció el tratamiento con EMTr activa, mientras que el subgrupo de estudios que incluían poblaciones con otros subtipos de SCA favoreció a la estimulación simulada. Esto significa que el tipo de SCA modifica significativamente el efecto de la EMTr en comparación con la EMTr simulada. Sin embargo, estos resultados de subgrupos fueron exploratorios y poco potentes de acuerdo con las recomendaciones para los números de estudios requeridos para el análisis de subgrupos. En el caso de los resultados para los subdominios específicos de la escala ICARS, los relacionados con la postura y la marcha y la funcionalidad de las extremidades, las diferencias en las puntuaciones medias también superaron el efecto de tratamiento considerado clínicamente relevante ( $> 1$  y  $3$  puntos, respectivamente). En cambio, las diferencias en las puntuaciones medias para el dominio sobre trastornos oculomotores, aunque sí fueron estadísticamente significativas, no superaron el valor establecido como diferencia clínicamente relevante ( $-0,4$  puntos). No podemos conocer el impacto de la EMTr en períodos de seguimiento más prolongados después del tratamiento (más allá de cuatro semanas después del tratamiento) o sobre otros desenlaces de interés como la calidad de vida de los pacientes con SCA, debido a que pocos o ningún estudio proporcionó resultados susceptibles de ser evaluados mediante metanálisis.

Por lo que respecta a los eventos adversos, los datos proporcionados por los estudios incluidos fueron escasos, a menudo los autores no detallaron de forma específica el momento en el que ocurrió el evento y ninguno de ellos informó sobre datos de mortalidad. No obstante, en términos generales, las tasas notificadas de eventos adversos graves fueron bajas y similares entre los grupos de estudio de EMTr y simulación, de forma que por lo general el tratamiento con EMTr fue reportado como bien tolerado y no pareció estar asociado a eventos adversos con repercusión clínica importante hasta un máximo de 4 semanas postratamiento que duró el seguimiento en los estudios incluidos. No obstante, nuestra estimación se basó en evidencia de certeza baja y el margen de error de nuestros resultados también incluyó la posibilidad de que haya una disminución de las probabilidades de eventos adversos para la EMTr activa en comparación con el tratamiento simulado. Los eventos adversos notificados en pacientes sometidos a estimulación activa fueron la cefalea de intensidad ligera y las náuseas, ambos de carácter autolimitado, mientras en el grupo de la estimulación simulada fueron las náuseas y la sensación de incomodidad. Ninguno de los estudios incluidos reportó la aparición de ningún efecto adverso grave. En relación a la tolerabilidad al tratamiento, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en las probabilidades de abandono durante el período de tratamiento para la EMTr activa versus simulada (certeza de la evidencia baja).

## Integridad y aplicabilidad generales de la evidencia

Es necesario considerar una serie de aspectos a la hora de interpretar nuestros resultados y de establecer su aplicabilidad al tratamiento de pacientes con SCA en la práctica clínica.

En primer lugar, los estudios incluidos en esta revisión variaron considerablemente en términos de características del estudio y la intervención (ubicación del estudio, entorno, parámetros de tratamiento, entre otros) y las características de los participantes (nacionalidad, estatus basal, duración de la enfermedad, etc.). También los protocolos y pautas de estimulación empleadas para la administración de las sesiones con EMTr en los estudios revisados fueron heterogéneos (por ejemplo, el número de sesiones osciló entre 5 y 20 sesiones en un periodo de tiempo comprendido entre 5 días y 28 días) y no disponemos de protocolos estándar que proporcionen directrices claras para el desarrollo del procedimiento de forma específica y detallada en este contexto clínico. Además, algunos de los estudios incluidos, utilizaron sistemas de neuronavegación para optimizar el posicionamiento de la bobina en un objetivo definido, integrando así imágenes cerebelares anatómicas

o funcionales de los pacientes. Sin embargo, el empleo de estas técnicas necesita ser evaluado más a fondo, tanto en términos de relación riesgo-beneficio como de efectividad terapéutica (180). Los métodos utilizados para determinar el posicionamiento de la bobina y el número de objetivos diana también fue diverso entre los estudios incluidos. En este sentido, estrategias usadas con frecuencia como la medida de 4 cm a la derecha e izquierda de la tuberosidad occipital, puede plantear cuestiones de inexactitud de forma que la ubicación exacta a estimular haya quedado indeterminada. La duración del seguimiento de los estudios incluidos fue breve (entre 5 días y 4 semanas) y los ensayos incluidos con frecuencia establecían criterios de inclusión basados en criterios clínicos y puntuaciones medias de corte determinadas al inicio (reflejando una sintomatología más grave), y no siempre informaban sobre el tratamiento farmacológico que seguían los participantes. Si bien este alto índice de heterogeneidad clínica sugiere un buen grado de validez externa de nuestros resultados, lo cierto es que la existencia de factores heterogéneos en algunos dominios, como los parámetros de tratamiento, puede haber limitado nuestra capacidad para detectar efectos potencialmente importantes del tratamiento. Si bien ninguno de los estudios informó sobre el lugar de residencia o la entidad étnica o racial de los participantes, seis de los nueve estudios incluidos se realizaron en China, lo que supone que la procedencia de un 90,0 % de la población incluida presumiblemente fuera asiática. Por tanto, la composición de las muestras para estos estudios podría implicar discrepancias en comparación con la demografía del país y el entorno en el que se aplican los resultados. La raza y la etnia son factores importantes que influyen en la presentación clínica, la gravedad de la enfermedad y los resultados generales del paciente, de forma que las diferencias étnicas pueden afectar significativamente a la forma en que se manifiesta y progresa la enfermedad en diferentes poblaciones (181). Por ejemplo, los pacientes asiáticos tienden a tener una edad de aparición más tardía en comparación con los afroamericanos y los caucásicos (181). Sólo uno de los nueve estudios incluidos se realizó en un país europeo (Italia), por lo que desconocemos en qué medida los resultados que hemos obtenido son aplicables a individuos pertenecientes a países de nuestro entorno geográfico. La inconsistencia derivada de esta heterogeneidad clínica inevitable puede afectar la validez de los resultados y la reproducibilidad del estudio.

En segundo lugar, la decisión de restringir nuestra revisión a estudios con un diseño de ensayo clínico aleatorizado puede haber introducido algunas limitaciones a nuestro análisis sobre eventos adversos. Esta decisión respondía a que nuestro objetivo principal de revisión era examinar la eficacia de la EMTr en pacientes con SCA, no obstante, incluimos medidas de seguridad (eventos adversos) o tolerabilidad también para proporcionar una imagen más holística de los efectos de la intervención (182) y porque consideramos que constituyen variables de resultado importantes tanto para

los pacientes, los agentes implicados y los investigadores. Las revisiones sistemáticas sobre eficacia de una intervención se centran en los ensayos clínicos aleatorizados para reducir el riesgo potencial de sesgo, pero esto no se considera óptimo cuando se analizan los resultados de seguridad y tolerabilidad. En estos casos, las directrices metodológicas apuntan a que las revisiones de eventos adversos también incluyan otros diseños de estudios (informes de casos/series, estudios abiertos, informes de estudios clínicos e incluso información de los sitios web de las agencias reguladoras) (182), ya que la omisión de estas fuentes de datos puede suponer una limitación, incluida la presente revisión. Pero, por otro lado, una revisión que incluya informes de casos o series podría ser propensa a sobrestimar la ocurrencia de eventos adversos graves, ya que la naturaleza de los informes de casos implica la descripción de eventos inusuales. Restringir nuestro análisis a los ensayos clínicos aleatorizados neutraliza este sesgo de publicación.

En tercer lugar, nuestra revisión se centró en los resultados evaluados inmediatamente después del tratamiento y en el periodo de seguimiento posterior. Elegimos este enfoque, ya que anticipamos que estos probablemente serían los momentos para los cuales habría la cantidad máxima de datos para la síntesis. Esta predicción fue precisa, ya que todos los estudios informaron de resultados evaluados en el periodo inmediatamente posterior a la finalización del tratamiento, y solo un estudio informó resultados evaluados dentro del seguimiento posterior (más allá de las 4 semanas después del finalizar el tratamiento con EMTr). Sin embargo, cabe la posibilidad de que nuestro énfasis en el período de tiempo inmediatamente posterior al tratamiento pueda subestimar la efectividad del tratamiento con EMTr para pacientes con SCA, ya que existe evidencia de que los beneficios del tratamiento con este tipo de estimulación puedan extenderse más allá del período inmediatamente posterior al tratamiento. Por ejemplo, en un estudio piloto que combinaba la EMTr con fisioterapia intensiva demostró una mejora en las puntuaciones clínicas de pacientes con SCA que persistieron hasta 12 semanas después del tratamiento (183). Esto indica que, si bien la respuesta inicial a la EMTr puede ser significativa, sus efectos terapéuticos podrían continuar después del período de tratamiento activo, ya que el aprendizaje y el cambio de comportamiento refuerzan nuevos patrones de activación de los circuitos neuronales (184,185). Sin embargo, en nuestro estudio, la escasez de resultados disponibles en puntos de tiempo de seguimiento más largos nos impidió explorar los posibles efectos a más largo plazo. Además, es crucial considerar que la fisioterapia intensiva podría haber contribuido significativamente a los resultados observados en dicho estudio piloto. También debemos señalar que el único estudio (39) que proporcionó resultados más allá del periodo inmediatamente posterior a la finalización de la intervención fue un caso atípico, ya que fue el único estudio que no informó de un beneficio potencial de la EMTr activa en comparación con la

simulada inmediatamente después de finalizar el tratamiento para la puntuación global con la escala SARA pero sí transcurridas las 4 semanas de seguimiento posterior. Los autores del estudio justificaron este efecto positivo de corta duración de la EMTr en el grupo de tratamiento simulado como reflejo de un efecto placebo de la intervención, un efecto también documentado en otros estudios con pacientes con degeneración cerebelosa (186) así como a la permanencia de una proporción de participantes de cada brazo dentro del Centro de Investigación Clínica del hospital durante la duración del estudio con la consecuente supervisión clínica continua del personal de investigación (probablemente mayor a la atención habitual). Los autores de este estudio señalaron la posibilidad de que esta mayor atención, junto con el potencial de un efecto placebo significativo dentro de esta población, pudieran haber confundido los efectos iniciales de la intervención. En quinto lugar, nuestra exploración de la tolerabilidad del tratamiento fue limitada. Analizamos las probabilidades de abandono, pero se ha demostrado que el abandono es una métrica defectuosa de la tolerabilidad (182). Hubo una variación sustancial en las tasas de abandono entre los estudios, que oscilaron entre el 0 % (39,158,161-163,165) y el 20 % (159). En conjunto, el porcentaje de abandono fue aproximadamente equivalente en los grupos de tratamiento activo y simulado: en Zhou 2024 (159), los porcentajes fueron del 18 % y el 22 % para los grupos activo y simulado, respectivamente; y en Huan-an 2018 (164), el abandono fue ligeramente mayor en el grupo activo (9 %) en comparación con el grupo simulado (0 %). Esto es consistente con los resultados de nuestro análisis de los siete estudios, que indicaron poca o ninguna diferencia en las probabilidades de abandono para el tratamiento simulado versus activo con EMTr. Pero es necesario destacar que, incluso en ausencia de un desequilibrio en los abandonos entre los grupos, es posible que las razones del abandono difirieran entre ellos. Específicamente, uno (160) de los cinco estudios incluidos en este análisis no recopiló sistemáticamente información sobre los motivos del abandono.

Otro aspecto importante a considerar a la hora de interpretar nuestros resultados es la relevancia clínica de los resultados obtenidos. En términos de eficacia, si bien es cierto que encontramos un efecto relevante a favor de la EMTr en comparación con la simulación en las puntuaciones de cambio desde el inicio a las escalas SARA e ICARS, desconocemos hasta qué punto los beneficios observados son clínicamente significativos. A pesar de que fijamos un valor de referencia para evaluar la relevancia clínica de nuestros resultados, el uso de estas interpretaciones es controvertido porque la importancia que tiene una determinada puntuación para el paciente depende del contexto y no siempre se ajusta a planteamientos genéricos y teóricos.

Todos estos factores limitan nuestras estimaciones sobre una posible mejora sintomática a corto plazo a la EMTr. 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.

## Acuerdos y desacuerdos con otros estudios similares

Nuestra revisión tuvo como objetivo proporcionar una síntesis integral de los ensayos clínicos que han investigado la seguridad y eficacia de la EMTr para adultos con SCA. En los últimos años se han publicado varias revisiones sistemáticas y metanálisis sobre este tema, aunque en el ámbito concreto de pacientes con SCA este tipo de publicaciones es muy escaso. Con frecuencia la evaluación de esta tecnología se realiza en poblaciones de pacientes con “ataxia cerebelosa” sin diferenciar la etiología (hereditaria vs otras causas) o el subtipo de SCA de la población incluida. Uno de estos estudios fue el desarrollado por Gong *et al.* (46) quienes realizaron una revisión sistemática y meta-análisis para investigar la eficacia y la seguridad de la estimulación cerebral no invasiva (incluyendo EMTr y tDCS) en el tratamiento de pacientes con ataxia cerebelosa. Los análisis para el subgrupo específico de la EMTr mostraron que esta terapia fue segura y efectiva para reducir las puntuaciones en la escala SARA (DM: -6,38; IC 95 %: -9,31 a -3,46) en pacientes con SCA en comparación con la EMTr simulada. Sin embargo, no se encontraron diferencias entre ambos grupos de estudio a la hora de mejorar las puntuaciones a la escala ICARS. Sus autores atribuyeron la eficacia variable de la EMTr en pacientes con ataxia cerebelosa según ambas escalas a las grandes diferencias en los tipos de lesiones que presentaban los pacientes incluidos en cada estudio. En línea con nuestros resultados de análisis de subgrupos, sus autores detectaron que la eficacia de la estimulación cerebral no invasiva variaba en el tratamiento de diferentes tipos de ataxia cerebelosa.

Considerando los estudios centrados en analizar los resultados específicos de la EMTr son de especial relevancia los resultados de la revisión sistemática realizada por Yin *et al.* (45) y publicada en 2023 con el objetivo de determinar la eficacia de la EMT para mejorar la ataxia cerebelosa frente a la EMTr simulada en personas con SCA. Los investigadores de este estudio analizaron 8 ensayos clínicos con 278 participantes y, en línea con nuestros hallazgos, encontraron que la EMTr mejoró significativamente la gravedad clínica de la enfermedad (DM: -2,00; IC del 95 % de -3,97 a -0,02;  $p = 0,05$ , medida con la escala SARA), la disfunción cerebelosa (DM: -3,96; IC de 95 % de -5,51 a -2,40;  $p < 0,00001$ , medida con ICARS), la movilidad funcional

(TUG), la capacidad de caminar (WMT10-m) y la función de equilibrio (BBS) de los pacientes con SCA. Sin embargo, los autores no encontraron ningún efecto evidente en el tiempo de caminata (WMT10-m) de estos pacientes. Además, el estudio demostró que la EMTr era segura, ya que no se asoció a efectos adversos graves más allá de dolor leve y náuseas. Los análisis de subgrupos mostraron que este efecto favorable podría verse modificado por la intensidad (alta/baja) de la estimulación. En esta misma línea de hallazgos, otro metanálisis desarrollado por Wang *et al.* (187), con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad de la EMT en pacientes con ataxia cerebelosa, mostró efectos significativos a favor de este tipo de estimulación para la mejora de los síntomas de ataxia cerebelosa, evaluados mediante las escalas ICARS (DM: -7,38; IC del 95 % de -10,64 a -4,13;  $p < 0,01$ ), SARA (DM: -2,60; IC del 95 % de -0,99 a 4,12;  $p = 0,002$ ), BBS y la prueba TUG. A diferencia del estudio descrito previamente, los análisis de subgrupos mostraron que la frecuencia de estimulación (baja o alta) parecía no afectar significativamente los resultados, pero sí podría verse influenciado por factores etiológicos de la ataxia cerebelosa (SCA vs. ataxia cerebelosa de causa isquémica).

Otra revisión sistemática y metanálisis, esta vez centrada en evaluar la eficacia de la EMTr en el tratamiento de pacientes con diagnóstico específico de SCA3, fue la desarrollada por Qiu *et al.* (188) y publicada en 2023. En ella analizaron seis ensayos controlados aleatorizados con un total de 175 participantes. Siguiendo la línea de nuestros resultados, observaron una reducción estadísticamente significativa en las puntuaciones medias a las escalas ICARS (DM: -3,88; IC del 95 % de -7,46 a -0,30;  $p = 0,03$ ) y SARA (DM: -1,59; IC del 95 % de -2,99 a -0,19;  $p = 0,03$ ) con el empleo de la EMTr frente a la EMTr simulada. No se observaron reacciones adversas graves y concluyeron que la EMTr muestra eficacia para aliviar tanto los síntomas atáxicos como ciertos aspectos de la función motora en SCA3.

En general, nuestra revisión indica resultados similares para la EMTr en pacientes con SCA en comparación con los metanálisis anteriores. Estos estudios mostraron un efecto similar de la EMTr sobre la mejora de la gravedad de los síntomas al obtenido en nuestro trabajo (DM entre -1,5 y -2,6 para las puntuaciones a la escala SARA y entre -3,96 y -7,38), si bien observamos pequeñas diferencias cuantitativas. Sospechamos que estas diferencias puedan atribuirse a que empleamos métodos más conservadores en nuestra revisión, como la restricción del metanálisis a los resultados por intención de tratar de los ensayos clínicos incluidos. Optamos por un enfoque conservador para protegernos contra las estimaciones demasiado optimistas que a veces pueden surgir en nuevas áreas de investigación cuando muchos ensayos de muestra pequeña dominan la literatura (189). Aunque en consonancia con nuestros métodos, estos estudios también restringieron su revisión a los ensayos clínicos aleatorizados, no especificaron si sus análisis se centraron en los resultados evaluados inmediatamente

después del tratamiento o incluyeron los datos del último seguimiento en los análisis. En el estudio liderado por Wang *et al.* (187) el análisis acumulado se centró en las puntuaciones finales, mientras que en nuestro estudio analizamos el cambio desde las puntuaciones iniciales, lo que podría explicar las ligeras diferencias observadas en comparación con nuestros resultados.

## Limitaciones y fortalezas de este trabajo

Para llevar a cabo nuestra revisión, realizamos una búsqueda exhaustiva de artículos, sin restringir la inclusión únicamente a estudios publicados en inglés, y realizamos un riguroso procedimiento de selección, extracción de datos y evaluación del riesgo de sesgo. Todo ello fue realizado siguiendo las principales pautas metodológicas recomendadas y por dos revisores independientes 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 (125,126), en su versión más actual y con formularios adaptados. La segunda versión de esta herramienta RoB2 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 9 ensayos incluidos abordando desenlaces clínicamente relevantes y con un uso extendido en el ámbito de la evaluación del tratamiento en personas con ataxia cerebelosa.

A pesar de ello, nuestra revisión no está exenta de ciertas limitaciones que deben tenerse en cuenta. En primer lugar, durante el desarrollo de las búsquedas sólo utilizamos un número limitado de bases de datos, lo que podría haber dado lugar a deficiencias en la 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. Además, una vez analizadas las coincidencias de los estudios primarios con los incluidos en las revisiones sistemáticas publicadas previamente y localizadas durante la búsqueda, creemos que identificamos la mayoría de los ensayos clínicos existentes que examinan la eficacia y seguridad de la EMTr. En segundo lugar, restringimos nuestra revisión a estudios con diseño de ensayo clínico aleatorizado, ya que estos diseños de estudio brindan la evidencia de mayor calidad. No incluimos en nuestros análisis los ensayos clínicos en marcha identificados durante las búsquedas porque, aunque proporcionaban algunos datos, no facilitaban detalles metodológicos suficientes para comprender el diseño del estudio y el riesgo potencial de sesgo. Sin embargo, todo esto redujo sustancialmente el número

de estudios susceptibles de inclusión, limitación que se vio favorecida por la ausencia en el reporte de datos para algunas de las principales variables de resultado. Nos comunicamos con los autores de los estudios para obtener aclaraciones y solicitar resultados no publicados según fuera necesario, sin embargo, no recibimos respuestas para ninguna de nuestras consultas. Además, nuestras estimaciones principales se derivaron de estudios con tamaños muestrales relativamente pequeños (entre 6 y 120 participantes), lo que pudo haber limitado la eficacia de los procesos de aleatorización para garantizar el equilibrio entre los grupos de estudio en todas las variables analizadas, sesgando la evaluación de los efectos observados del tratamiento con EMTr. Pero, además, una colección de estudios pequeños puede ser una señal de advertencia de posible sesgo de publicación, ya que los ensayos pequeños con resultados positivos con frecuencia se publican antes de que se puedan financiar estudios más grandes, y tienden a tener resultados de mayor tamaño del efecto (190). Sin embargo, si bien es cierto que no pudimos evaluar el sesgo de publicación derivado de la inclusión de un número escaso de estudios disponibles para la síntesis cuantitativa, la poca diferencia observada entre el efecto el tratamiento activo y simulado no sugieren una fuerte indicación de sesgo de publicación. Con respecto a las fuentes de financiación, también encontramos poca evidencia de sesgo derivado asociado, ya que todos los estudios para los que se reportó esta información fueron financiados por subvenciones o entidades públicas de investigación. En tercer lugar, el tipo de metanálisis utilizado (efectos aleatorios) ha podido no ser el adecuado para algunos desenlaces, teniendo en cuenta los problemas ya comentados sobre la heterogeneidad 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, aunque seguimos los métodos y fórmulas de imputación proporcionados en el Manual Cochrane y comúnmente aceptados para la imputación de la DE en el punto final y para el cambio desde el inicio hasta el punto final (142), estos métodos implican hacer suposiciones sobre datos desconocidos y, por lo tanto, es recomendable que se utilicen con moderación. En cuarto lugar, las escalas de puntuación utilizadas en los estudios incluidos para medir un mismo desenlace con frecuencia fueron variadas e incluyeron diferentes versiones de una misma escala o cuestionario. Para aproximar nuestros análisis a un escenario lo más ideal posible, incluimos todos los estudios que utilizaban la misma versión de las escalas ICARS y SARA (excluyendo las versiones modificadas), si bien esto redujo sustancialmente el tamaño muestral. Por otra parte, se ha discutido la idoneidad de ICARS como herramienta de medida en este contexto ya que, aunque ha mostrado presentar una excelente confiabilidad entre evaluadores/intraevaluadores para pacientes con SCA, es posible que esta herramienta no sea lo suficientemente sensible como para detectar

cambios en un período de evaluación corto. Por su parte, SARA, aunque es una escala ampliamente utilizada en este ámbito clínico, generalmente no se considera una herramienta útil para ensayos clínicos (191). En relación a los subdominios de estas escalas, se ha documentado que los elementos que componen la escala SARA contribuyen de manera diferencial a las puntuaciones globales y tienen diferente sensibilidad al cambio durante el seguimiento (192). En quinto lugar, los estudios incluidos analizaron los efectos de la EMTr en una población afectada mayoritariamente por el subtipo SCA3 (MJD). Si bien es cierto que se trata de un subtipo muy concreto, es muy frecuente en regiones de nuestro entorno como Portugal (58–74 % de las familias con SCA) y, en particular, en las islas Azores, de las cuales la prevalencia más alta se da en la isla de Flores (1 de cada 239 individuos) (193). La SCA3/MJD también es frecuente en Brasil (69–92 % de las familias con SCA), China (48–49 %), los Países Bajos (44 %), Alemania (42 %) y Japón (28–63 %). Por el contrario, la SCA3/MJD es menos frecuente en los EE. UU. y Canadá (21–24 % de las familias con SCA), Francia (20 %), México (12 %), Australia (12 %) e India (5–14 %). Es muy rara en Sudáfrica (4 % de las familias con SCA) e Italia (1 %) (194). En sexto lugar, los estudios han confirmado que el cerebelo desempeña un papel fundamental en muchas funciones cognitivas y afectivas, lo que da lugar a déficits cognitivos y sociales entre los pacientes con SCA que pueden afectar significativamente su calidad de vida. Sin embargo, apenas se mencionaron en ninguno de los estudios incluidos datos sobre el efecto de la intervención sobre la actividad cognitiva y esta variable no fue incluida como resultado clínico en nuestra revisión. No creemos que exista en la literatura una cantidad suficiente de artículos que arrojen datos sobre este desenlace como para realizar una síntesis confiable en el momento de esta revisión, pero es probable que se trate de resultados de interés para las partes interesadas y las personas con SCA y sería recomendable su inclusión en futuras revisiones sistemáticas y metanálisis sobre este tema. Por último, investigaciones previas han informado de la existencia de un efecto placebo del tratamiento con EMTr simulada en pacientes con SCA, pero en nuestra revisión todos los estudios incluidos compararon los resultados de la EMTr con la EMTr simulada. No obstante, la idoneidad de la simulación como grupo control es un tema que genera controversia. En los estudios incluidos cabe la posibilidad de que los pacientes sí pudieran distinguir si se encontraban en el grupo de la simulación o de la intervención, ya que mientras algunos pacientes sometidos a EMTr pueden percibir la vibración de la bobina electromagnética, los pacientes asignados al grupo simulado no pueden experimentar este efecto y esto podría sesgar los resultados a favor de la EMTr. Según esta hipótesis, el que todos los estudios incluidos en nuestra revisión emplearan una intervención simulada como comparador no puede erradicar por completo la existencia de un posible efecto placebo (180).

## Lagunas de conocimiento detectadas y posibles campos de investigación

Durante el desarrollo del presente trabajo hemos detectado posibles nuevos campos de investigación y lagunas de conocimiento susceptibles de exploración futura.

El desarrollo de mejores diseños de ensayos clínicos con grupos homogéneos ayudaría a aclarar qué parámetros de tratamiento clave pueden ser relevantes a la hora de tratar a pacientes con SCA. Para ello, sería preciso que futuras investigaciones sobre EMTr se diseñen de forma rigurosa en términos de un tamaño de muestra adecuado, una orientación precisa y una ventana de tiempo de intervención óptima para garantizar la calidad de la evidencia. Además, deberían proporcionar información detallada sobre los métodos de ocultación de la asignación y el cegamiento, mejorando el diseño de la simulación para mitigar aún más el efecto placebo y realizando un seguimiento no intervencionista más prolongado para aclarar la eficacia a largo plazo de la EMTr. De forma complementaria a los diseños experimentales, aún se necesitan estudios de cohorte a gran escala y análisis de datos exhaustivos que contribuyan a establecer el régimen de EMTr óptimo para tratar los síntomas asociados a la SCA.

Por otra parte, sería necesario promover investigaciones que comparen de forma directa los resultados de la EMTr frente a diferentes tratamientos convencionales (como el tratamiento farmacológico, la neurorehabilitación o la fisioterapia) 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 EMTr, o por el contrario solo están relacionados con la atención adicional y complementaria que conlleva esta intervención. Pero además de las mejoras en el diseño, en investigaciones futuras también será necesario concretar otros detalles para aclarar el uso de EMTr en pacientes con SCA. Entre estos detalles cabe destacar la aplicación de criterios consistentes para el diagnóstico de SCA o la determinación de la estrategia terapéutica utilizada con la EMTr (complementaria o de sustitución). Esto ayudaría a establecer parámetros de estimulación óptimos y protocolos de tratamiento específicamente para diferentes tipos de ataxia. Asimismo, estos estudios deberán analizar diferentes combinaciones de los parámetros que conforman el patrón de estimulación de EMTr en el tratamiento de pacientes con SCA, y cómo estas combinaciones podrían ser integradas con las terapias convencionales. Aunque existen muchos parámetros que afectan al tratamiento con EMTr, los valores óptimos para estos parámetros de tratamiento aún no se han determinado en este tipo concreto de pacientes. Estos estudios deberían examinar qué modalidad de EMTr y con qué duración, intensidad y frecuencia

es más efectiva la estimulación, así como para qué subtipo diagnóstico de SCA 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. Aunque en nuestro trabajo no pudimos realizar una metarregresión para explorar una posible relación entre la dosis y los efectos del tratamiento, el análisis de esta relación puede ser de utilidad para futuras revisiones. Los patrones de efecto encontrados en la literatura en otros entornos clínicos relacionados de estimulación cerebral (195), junto con las impresiones de investigadores que realizan estudios de EMTr, sugieren que puede estar justificada la exploración de dosis más grandes y una duración más prolongada de EMTr para pacientes con SCA. Además, probar y optimizar la configuración de estos parámetros y explorar el efecto del mantenimiento de la EMTr una vez realizado el tratamiento constituye uno de los retos de los ensayos clínicos aleatorizados que están por venir. Futuros estudios deberán también tener en cuenta qué cuestionarios y escalas son los más idóneos para la medida de los desenlaces, así como considerar otras variables que puedan afectar la respuesta individual a la EMTr identificando predictores de respuesta tanto clínicos como biológicos. Por ejemplo, la existencia de polimorfismo del gen BDNF se ha asociado a una respuesta individual reducida a la estimulación cerebral, aunque la eficacia de la EMTr no se ha probado de forma precisa en estos pacientes. En nuestra revisión, no pudimos concretar el impacto de la EMTr en períodos de seguimiento prolongados (más allá de cuatro semanas después del tratamiento) o sobre variables como la calidad de vida o los efectos sobre la cognición de los pacientes con SCA, debido a que pocos o ningún estudio proporcionó resultados susceptibles de metanálisis. Por tanto, otro de los desafíos sería evaluar los efectos a largo plazo de la EMTr en pacientes con SCA debido a los estudios limitados que proporcionaron resultados de seguimiento, un aspecto especialmente relevante teniendo en cuenta que la naturaleza degenerativa de la condición médica de los pacientes con SCA evoluciona con el tiempo.

Por último, sigue siendo un objetivo importante de investigaciones futuras analizar el impacto a medio y largo plazo de la EMTr sobre desenlaces clínicamente relevantes para pacientes con SCA como la calidad de vida, los resultados cognitivos y los eventos adversos, que confirmen y permitan conocer con precisión los efectos observados en nuestra revisión. 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 pacientes con SCA ayudando así a mejorar su calidad de vida.



# Conclusiones

Realizamos una revisión sistemática con el objetivo de evaluar la eficacia clínica y la seguridad de la EMTr en el tratamiento de pacientes diagnosticados de SCA. Identificamos 9 ensayos clínicos y 13 publicaciones de estudios en marcha que cumplieron nuestros criterios de inclusión. Los 9 estudios finalizados compararon la EMTr con la EMTr simulada con un seguimiento de hasta 4 semanas posteriores al tratamiento. Ninguno de los estudios comparó los resultados de la EMTr frente al tratamiento convencional de los pacientes con SCA.

En relación a la eficacia, evidencia de certeza baja muestra que la EMTr, en comparación con la estimulación simulada, podría reducir la gravedad de la sintomatología en los pacientes con SCA con un descenso medio de más de 4 puntos en las puntuaciones medias a la escala ICARS y de más de 1 punto en las puntuaciones medias a la escala SARA (certeza muy baja). De forma específica para cada uno de los subdominios de la escala ICARS, evidencia de certeza moderada, indica que la EMTr probablemente resulta en mejores puntuaciones en comparación con la estimulación simulada en los subdominios ICARS que evalúan la postura y la marcha y aquellos que analizan la ataxia de extremidades, aumentando la posibilidad de mejoría sintomática en más de 1 y 3 puntos de media, respectivamente. La evidencia es muy incierta para el efecto de la EMTr sobre la mejora de las puntuaciones al subdominio de ICARS que evalúa la mejora de los trastornos oculomotores (certeza muy baja), con descensos en las puntuaciones medias inferiores a 1 punto en comparación con la EMTr simulada. No encontramos diferencias en los efectos de la EMTr en relación a dominios específicos que evalúan los trastornos de habla frente a la EMTr simulada. En los análisis de subgrupos realizados para explorar posibles modificadores del efecto, no identificamos ningún impacto consistente y significativo para factores como el tipo de EMTr o el tiempo total de estimulación. A pesar de que identificamos un efecto de subgrupos cualitativo que sugiere un potencial beneficio restringido al subgrupo de pacientes con SCA3 de la EMTr en la mejora de la ataxia medida con la escala SARA, la validez de estos resultados es incierta debido a la presencia de una heterogeneidad sustancial no explicada y de desequilibrios entre los subgrupos. Los análisis de sensibilidad excluyendo aquellos estudios con alto riesgo de sesgo y los ensayos con un diseño cruzado, revelan resultados similares a los del análisis general.

En términos de seguridad, no encontramos evidencia de un efecto significativo de la EMTr frente a la estimulación simulada sobre el número de abandonos/pérdidas y la tasa de eventos adversos (evidencia de certeza baja). Por lo general, la EMTr se describe como un procedimiento bien tolerado y no asociado a eventos adversos con repercusión clínica importante durante un máximo de 4 semanas que perduró el seguimiento. Los efectos secundarios descritos con más frecuencia en los pacientes tratados con EMTr fueron la cefalea de ligera intensidad y las náuseas. Ninguno de los estudios incluidos notificó la existencia de algún evento adverso grave.

En resumen, los resultados de esta revisión sugieren que la EMTr puede representar una alternativa terapéutica prometedora para mejorar la sintomatología de los pacientes con SCA. Sin embargo, es fundamental interpretar estos hallazgos con cautela debido a las limitaciones metodológicas identificadas en los estudios incluidos, como el tamaño muestral reducido, la duración limitada del seguimiento y la heterogeneidad en los protocolos de tratamiento. Si bien los datos disponibles apuntan a un efecto beneficioso a corto plazo, se requiere evidencia adicional de ensayos clínicos a gran escala y de mayor duración para confirmar estos resultados y determinar la efectividad a largo plazo de la EMTr. Además, futuras investigaciones deberían explorar los parámetros óptimos de estimulación (frecuencia, intensidad, localización) para maximizar los beneficios terapéuticos y minimizar los efectos adversos asociados a esta intervención.

# Referencias

1. Sullivan R, Yau WY, O'Connor E, Houlden H. Spinocerebellar ataxia: an update. *J Neurol.* 2019;266 (2):533-44. doi: <http://doi.org/10.1007/s00415-018-9076-4>
2. Ashizawa T, Öz G, Paulson HL. Spinocerebellar ataxias: prospects and challenges for therapy development. *Nat Rev Neurol.* 2018;14 (10):590-605. doi: <http://doi.org/10.1038/s41582-018-0051-6>. Erratum in: *Nat Rev Neurol.* 2018;14 (12):749. doi: <http://doi.org/10.1038/s41582-018-0102-z>
3. Klockgether T, Mariotti C, Paulson HL. Spinocerebellar ataxia. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5 (1):24. doi: <http://doi.org/10.1038/s41572-019-0074-3>
4. Almeida-Silva UC, Hallak JEC, Júnior WM, Osório F de L. Association between spinocerebellar ataxias caused by glutamine expansion and psychiatric and neuropsychological signals: a literature review. *Am J Neurodegener Dis.* 2013;2 (2):57-69.
5. Perlman S. Hereditary Ataxia Overview. 1998 Oct 28 [actualizado 20 feb 2025]. En: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington; 1993 [citado feb 2024]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1138/>
6. Schmitz-Hübsch T, Du Montcel ST, Baliko L, Berciano J, Boesch S, Depondt C, et al. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology.* 2006;66 (11):1717-20. doi: <http://doi.org/10.1212/01.wnl.0000219042.60538.92>
7. Trouillas P, Takayanagi T, Hallett M, Currier RD, Subramony SH, Wessel K, et al. International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. *J Neurol Sci.* 1997;145 (2):205-11. doi: [http://doi.org/10.1016/s0022-510x\(96\)00231-6](http://doi.org/10.1016/s0022-510x(96)00231-6)
8. Chen ML, Lin CC, Rosenthal LS, Opal P, Kuo SH. Rating scales and biomarkers for CAG-repeat spinocerebellar ataxias: implications for therapy development. *J Neurol Sci.* 2021;424:117417. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jns.2021.117417>
9. Manto MU. The wide spectrum of spinocerebellar ataxias (SCAs). *Cerebellum.* 2005;4 (1):2-6. doi: <http://doi.org/10.1080/14734220510007914>
10. Paulson HL, Shakkottai VG, Clark HB, Orr HT. Polyglutamine spinocerebellar ataxias—from genes to potential treatments. *Nat Rev Neurosci.* 2017;18 (10):613-26. doi: <http://doi.org/10.1038/nrn.2017.92>

11. Buijsen RAM, Toonen LJA, Gardiner SL, van Roon-Mom WMC. Genetics, mechanisms, and therapeutic progress in polyglutamine spinocerebellar ataxias. *Neurotherapeutics*. 2019;16 (2):263-86. doi: <http://doi.org/10.1007/s13311-018-00696-y>
12. Ghanekar SD, Kuo SH, Staffetti JS, Zesiewicz TA. Current and emerging treatment modalities for spinocerebellar ataxias. *Expert Rev Neurother*. 2022;22 (2):101-14. doi: <http://doi.org/10.1080/14737175.2022.2029703>
13. Seixas AI, Loureiro JR, Costa C, Ordóñez-Ugalde A, Marcelino H, Oliveira CL, et al. A pentanucleotide ATTTTC repeat insertion in the non-coding region of DAB1, mapping to SCA37, causes spinocerebellar ataxia. *Am J Hum Genet*. 2017;101 (1):87-103. doi: <http://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.06.007>
14. Bushart DD, Shakkottai VG. Ion channel dysfunction in cerebellar ataxia. *Neurosci Lett*. 2019;688:41-8. doi: <http://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.02.005>
15. Ruano L, Melo C, Silva MC, Coutinho P. The global epidemiology of hereditary ataxia and spastic paraplegia: a systematic review of prevalence studies. *Neuroepidemiology*. 2014;42 (3):174-83. doi: <http://doi.org/10.1159/000358801>
16. Hersheson J, Haworth A, Houlden H. The inherited ataxias: genetic heterogeneity, mutation databases, and future directions in research and clinical diagnostics. *Hum Mutat*. 2012;33 (9):1324-32. doi: <http://doi.org/10.1002/humu.22132>
17. Sequeiros J, Martins S, Silveira I. Epidemiology and population genetics of degenerative ataxias. *Handb Clin Neurol*. 2012;103:227-51. doi: <http://doi.org/10.1016/B978-0-444-51892-7.00014-0>
18. Schöls L, Bauer P, Schmidt T, Schulte T, Riess O. Autosomal dominant cerebellar ataxias: clinical features, genetics, and pathogenesis. *Lancet Neurol*. 2004;3 (5):291-304. doi: [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00737-9](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00737-9)
19. Paradisi I, Ikonomu V, Arias S. Spinocerebellar ataxias in Venezuela: genetic epidemiology and their most likely ethnic descent. *J Hum Genet*. 2016;61 (3):215-22. doi: <http://doi.org/10.1038/jhg.2015.131>
20. Bargiela D, Yu-Wai-Man P, Keogh M, Horvath R, Chinnery PF. Prevalence of neurogenetic disorders in the North of England. *Neurology*. 2015;85 (14):1195-201. doi: <http://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001995>
21. Obayashi M, Stevanin G, Synofzik M, Monin ML, Duyckaerts C, Sato N, et al. Spinocerebellar ataxia type 36 exists in diverse populations and can be caused by a short hexanucleotide GGCCTG repeat expansion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86 (9):986-95. doi: <http://doi.org/10.1136/jnnp-2014-309153>

22. Valera JM, Diaz T, Petty LE, Quintáns B, Yáñez Z, Boerwinkle E, et al. Prevalence of spinocerebellar ataxia 36 in a US population. *Neurol Genet.* 2017;3 (4):e174. doi: <http://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000174>
23. Ortega Suero G, Abenza Abildúa MJ, Serrano Munuera C, Rouco Axpe I, Arpa Gutiérrez FJ, Adarmes Gómez AD, et al. Epidemiology of ataxia and hereditary spastic paraplegia in Spain: A cross-sectional study. *Neurologia (Engl Ed).* 2023;38 (6):379-86. doi: <http://doi.org/10.1016/j.nrleng.2023.04.003>
24. Dabla S, Garg D, Aggarwal R, Kumar N, Faruq M, Rajan R, et al. Spinocerebellar Ataxia 12 Patients have better Quality of Life than Spinocerebellar Ataxia 1 and 2. *Ann Indian Acad Neurol.* 2022;25 (4):647-53. doi: [http://doi.org/10.4103/aian.aian\\_611\\_21](http://doi.org/10.4103/aian.aian_611_21)
25. Sánchez-López CR, Perestelo-Pérez L, Escobar A, López-Bastida J, Serrano-Aguilar P. Health-related quality of life in patients with spinocerebellar ataxia. *Neurologia.* 2017;32 (3):143-51. doi: <http://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.09.002>
26. Schmitz-Hübsch T, Coudert M, Giunti P, Globas C, Baliko L, Fancellu R, et al. Self-rated health status in spinocerebellar ataxia—results from a European multicenter study. *Mov Disord.* 2010;25 (5):587-95. doi: <http://doi.org/10.1002/mds.22740>
27. Diallo A, Jacobi H, Cook A, Labrum R, Durr A, Brice A, et al. Survival in patients with spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6 (EUROSCA): a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol.* 2018;17 (4):327-34. doi: [http://doi.org/10.1016/S1474-4422 \(18\)30042-5](http://doi.org/10.1016/S1474-4422 (18)30042-5)
28. Klockgether T, Lüdtke R, Kramer B, Abele M, Bürk K, Schöls L, et al. The natural history of degenerative ataxia: a retrospective study in 466 patients. *Brain.* 1998;121 (Pt 4):589-600. doi: <http://doi.org/10.1093/brain/121.4.589>
29. Clausi S, Olivito G, Siciliano L, Lupo M, Bozzali M, Masciullo M, et al. The neurobiological underpinning of the social cognition impairments in patients with spinocerebellar ataxia type 2. *Cortex.* 2021;138:101-12. doi: <http://doi.org/10.1016/j.cortex.2020.12.027>
30. Olivito G, Siciliano L, Clausi S, Lupo M, Romano S, Masciullo M, et al. Functional changes of mentalizing network in SCA2 patients: novel insights into understanding the social cerebellum. *Cerebellum.* 2020;19 (2):235-42. doi: <http://doi.org/10.1007/s12311-019-01081-x>
31. Bhandari J, Thada PK, Samanta D. *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado jun 2024]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557816/>*

32. Rodríguez-Díaz JC, Velázquez-Pérez L, Rodríguez Labrada R, Aguilera Rodríguez R, Laffita Pérez D, Canales Ochoa N, et al. Neurorehabilitation therapy in spinocerebellar ataxia type 2: A 24-week, rater-blinded, randomized, controlled trial. *Mov Disord.* 2018;33 (9):1481-87. doi: <http://doi.org/10.1002/mds.27437>
33. Synofzik M, Ilg W. Motor training in degenerative spinocerebellar disease: ataxia-specific improvements by intensive physiotherapy and exergames. *Biomed Res Int.* 2014;2014:583507. doi: <http://doi.org/10.1155/2014/583507>
34. Benussi A, Pascual-Leone A, Borroni B. Non-invasive cerebellar stimulation in neurodegenerative ataxia: a literature review. *Int J Mol Sci.* 2020;21 (6):1948. doi: <http://doi.org/10.3390/ijms21061948>
35. Grimaldi G, Argyropoulos GP, Boehringer A, Celnik P, Edwards MJ, Ferrucci R, et al. Non-invasive cerebellar stimulation—a consensus paper. *Cerebellum.* 2014;13 (1):121-38. doi: <http://doi.org/10.1007/s12311-013-0514-7>
36. Hulst T, John L, Küper M, Van Der Geest JN, Göricke SL, Donchin O, et al. Cerebellar patients do not benefit from cerebellar or M1 transcranial direct current stimulation during force-field reaching adaptation. *J Neurophysiol.* 2017;118 (2):732-48. doi: <http://doi.org/10.1152/jn.00808.2016>
37. John L, Küper M, Hulst T, Timmann D, Hermsdörfer J. Effects of transcranial direct current stimulation on grip force control in patients with cerebellar degeneration. *Cerebellum Ataxias.* 2017;4:15. doi: <http://doi.org/10.1186/s40673-017-0072-8>
38. Shiga Y, Tsuda T, Itoyama Y, Shimizu H, Miyazawa K-II, Jin K, et al. Transcranial magnetic stimulation alleviates truncal ataxia in spinocerebellar degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;72 (1):124-6. doi: <http://doi.org/10.1136/jnnp.72.1.124>
39. Manor B, Greenstein PE, Davila-Perez P, Wakefield S, Zhou J, Pascual-Leone A, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in spinocerebellar ataxia: a pilot randomized controlled trial. *Front Neurol.* 2019;10:73. doi: <http://doi.org/10.3389/fneur.2019.00073>
40. França C, de Andrade DC, Silva V, Galhardoni R, Barbosa ER, Teixeira MJ, et al. Effects of cerebellar transcranial magnetic stimulation on ataxias: a randomized trial. *Parkinsonism Relat Disord.* 2020;80:1-6. doi: <http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.09.001>
41. Chail A, Saini R, Bhat P, Srivastava K, Chauhan V. Transcranial magnetic stimulation: a review of its evolution and current applications. *Ind Psychiatry J.* 2018;27 (2):172-80. doi: [http://doi.org/10.4103/ipj.ipj\\_88\\_18](http://doi.org/10.4103/ipj.ipj_88_18)
42. Klomjai W, Katz R, Lackmy-Vallée A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Ann Phys Rehabil Med.* 2015;58 (4):208-13. doi: <http://doi.org/10.1016/j.rehab.2015.05.005>

43. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: a primer. *Neuron*. 2007;55 (2):187-99. doi: <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.06.026>
44. Valero-Cabré A, Amengual JL, Stengel C, Pascual-Leone A, Coubard OA. Transcranial magnetic stimulation in basic and clinical neuroscience: a comprehensive review of fundamental principles and novel insights. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;83:381-404. doi: <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.10.006>
45. Wang Y, Zhang D, Wang J, Ma J, Lu L, Jin S. Effects of transcranial magnetic stimulation on cerebellar ataxia: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2023;14:1049813. doi: <http://doi.org/10.3389/fneur.2023.1049813>
46. Gong C, Long Y, Peng XM, Hu H, Chen J, Xiao L, et al. Efficacy and safety of noninvasive brain stimulation for patients with cerebellar ataxia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol*. 2023;270 (10):4782-99. doi: <http://doi.org/10.1007/s00415-023-11799-8>
47. Paulus W, Peterchev AV, Ridding M. Transcranial electric and magnetic stimulation: technique and paradigms. *Handb Clin Neurol*. 2013;116:329-42. doi: <http://doi.org/10.1016/B978-0-444-53497-2.00027-9>
48. Fox P, Ingham R, George MS, Mayberg H, Ingham J, Roby J, et al. Imaging human intra-cerebral connectivity by PET during TMS. *Neuroreport*. 1997;8 (12):2787-91. doi: <http://doi.org/10.1097/00001756-199708180-00027>
49. Pascual-Leone Á, Tormos-Muñoz JM. Transcranial magnetic stimulation: the foundation and potential of modulating specific neuronal networks. *Rev Neurol*. 2008;46 Suppl 1:S3-10.
50. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, Avanzini G, Bestmann S, et al. Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*. 2009;120 (12):2008-39. doi: <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016>
51. Medina Fernández J, Pascual-Leone A. Mecanismos de acción en la estimulación magnética transcraneal. En: Túnez Fiñana I, Pascual-Leone A, compilers. *Estimulación magnética transcraneal y neuromodulación. Presente y futuro en neurociencias*. Barcelona: Elsevier; 2014. p. 2.
52. Epstein CM, Davey KR. Iron-core coils for transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol*. 2002;19 (4):376-81. doi: <http://doi.org/10.1097/00004691-200208000-00010>
53. Roth Y, Zangen A, Hallett M. A coil design for transcranial magnetic stimulation of deep brain regions. *J Clin Neurophysiol*. 2002;19 (4):361-70. doi: <http://doi.org/10.1097/00004691-200208000-00008>

54. Donse L, Padberg F, Sack AT, Rush AJ, Arns M. Simultaneous rTMS and psychotherapy in major depressive disorder: clinical outcomes and predictors from a large naturalistic study. *Brain Stimul.* 2018;11 (2):337-45. doi: <http://doi.org/10.1016/j.brs.2017.11.004>
55. Deng ZD, Lisanby SH, Peterchev AV. Coil design considerations for deep transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2014;125 (6):1202-12. doi: <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.11.038>
56. Parazzini M, Fiocchi S, Chiaramello E, Roth Y, Zangen A, Ravazzani P. Electric field estimation of deep transcranial magnetic stimulation clinically used for the treatment of neuropsychiatric disorders in anatomical head models. *Med Eng Phys.* 2017;43:30-8. doi: <http://doi.org/10.1016/j.medengphy.2017.02.003>
57. Jung NH, Gleich B, Gattinger N, Hoess C, Haug C, Siebner HR, et al. Quadripulse theta burst stimulation using ultra-high frequency bursts—a new protocol to induce changes in cortico-spinal excitability in human motor cortex. *PLoS One.* 2016;11 (12):e0168410. doi: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0168410>
58. Wagner T, Rushmore J, Eden U, Valero-Cabre A. Biophysical foundations underlying TMS: setting the stage for an effective use of neurostimulation in the cognitive neurosciences. *Cortex.* 2009;45 (9):1025-34. doi: <http://doi.org/10.1016/j.cortex.2008.10.002>
59. Spampinato DA, Celnik PA, Rothwell JC. Cerebellar-motor cortex connectivity: one or two different networks? *J Neurosci.* 2020;40 (21):4230-9. doi: <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2397-19.2020>
60. Hardwick RM, Lesage E, Miall RC. Cerebellar transcranial magnetic stimulation: the role of coil geometry and tissue depth. *Brain Stimul.* 2014;7 (5):643-9. doi: <http://doi.org/10.1016/j.brs.2014.04.009>
61. Werhahn KJ, Taylor J, Ridding M, Meyer BU, Rothwell JC. Effect of transcranial magnetic stimulation over the cerebellum on the excitability of human motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1996;101 (1):58-66. doi: [http://doi.org/10.1016/0013-4694\(95\)00213-8](http://doi.org/10.1016/0013-4694(95)00213-8)
62. Popa T, Russo M, Meunier S. Long-lasting inhibition of cerebellar output. *Brain Stimul.* 2010;3 (3):161-9. doi: <http://doi.org/10.1016/j.brs.2009.10.001>
63. Fernandez L, Major BP, Teo WP, Byrne LK, Enticott PG. Assessing cerebellar brain inhibition (CBI) via transcranial magnetic stimulation (TMS): a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;86:176-206. doi: <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.11.018>

64. McClintock SM, Reti IM, Carpenter LL, McDonald WM, Dubin M, Taylor SF, et al. Consensus recommendations for the clinical application of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry*. 2018;79 (1):16cs10905. doi: <http://doi.org/10.4088/JCP.16cs10905>
65. Opitz A, Windhoff M, Heidemann RM, Turner R, Thielscher A. How the brain tissue shapes the electric field induced by transcranial magnetic stimulation. *Neuroimage*. 2011;58 (3):849-59. doi: <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.06.069>
66. Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol*. 2015;126 (6):1071-1107. doi: <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.02.001>
67. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2007;62 (11):1208-16. doi: <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.01.018>
68. Levkovitz Y, Isserles M, Padberg F, Lisanby SH, Bystritsky A, Xia G, et al. Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for major depression: a prospective multicenter randomized controlled trial. *World Psychiatry*. 2015;14 (1):64-73. doi: <http://doi.org/10.1002/wps.20199>
69. Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system: an introduction and the results of an initial clinical evaluation. *Neurosurgery*. 1987;20 (1):100-9. doi: <http://doi.org/10.1097/00006123-198701000-00024>
70. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985;1 (8437):1106-7. doi: [http://doi.org/10.1016/s0140-6736\(85\)92413-4](http://doi.org/10.1016/s0140-6736(85)92413-4)
71. Werhahn KJ, Taylor J, Ridding M, Meyer BU, Rothwell JC. Effect of transcranial magnetic stimulation over the cerebellum on the excitability of human motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1996;101 (1):58-66. doi: [http://doi.org/10.1016/0013-4694\(95\)00213-8](http://doi.org/10.1016/0013-4694(95)00213-8)
72. Popa T, Russo M, Meunier S. Long-lasting inhibition of cerebellar output. *Brain Stimul*. 2010;3 (3):161-9. doi: <http://doi.org/10.1016/j.brs.2009.10.001>

73. Fernandez L, Major BP, Teo WP, Byrne LK, Enticott PG. Assessing cerebellar brain inhibition (CBI) via transcranial magnetic stimulation (TMS): a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018;86:176-206. doi: <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.11.018>
74. McClintock SM, Reti IM, Carpenter LL, McDonald WM, Dubin M, Taylor SF, et al. Consensus recommendations for the clinical application of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of depression. *J Clin Psychiatry.* 2018;79 (1):16cs10905. doi: <http://doi.org/10.4088/JCP.16cs10905>
75. Opitz A, Windhoff M, Heidemann RM, Turner R, Thielscher A. How the brain tissue shapes the electric field induced by transcranial magnetic stimulation. *Neuroimage.* 2011;58 (3):849-59. doi: <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.06.069>
76. Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol.* 2015;126 (6):1071-1107. doi: <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.02.001>
77. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry.* 2007;62 (11):1208-16. doi: <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.01.018>
78. Levkovitz Y, Isserles M, Padberg F, Lisanby SH, Bystritsky A, Xia G, et al. Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for major depression: a prospective multicenter randomized controlled trial. *World Psychiatry.* 2015;14 (1):64-73. doi: <http://doi.org/10.1002/wps.20199>
79. Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system: an introduction and the results of an initial clinical evaluation. *Neurosurgery.* 1987;20 (1):100-9. doi: <http://doi.org/10.1097/00006123-198701000-00024>
80. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet.* 1985;1 (8437):1106-7. doi: [http://doi.org/10.1016/s0140-6736\(85\)92413-4](http://doi.org/10.1016/s0140-6736(85)92413-4)
81. Théoret H, Haque J, Pascual-Leone A. Increased variability of paced finger tapping accuracy following repetitive magnetic stimulation of the cerebellum in humans. *Neurosci Lett.* 2001;306 (1-2):29-32. doi: [http://doi.org/10.1016/s0304-3940\(01\)01860-2](http://doi.org/10.1016/s0304-3940(01)01860-2)

82. Matsuda Y, Yamazaki R, Shigeta M, Kito S. Transcranial magnetic stimulation modalities for psychiatric disorders: publication trends from 1985 to 2019. *Neuropsychopharmacol Rep*. 2021;41 (4):538-43. doi: <http://doi.org/10.1002/npr2.12212>
83. Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*. 2005;45 (2):201-6. doi: <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.12.033>
84. 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*. 2018;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). Erratum in: *Lancet*. 2018;391 (10139):e24. doi: [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31323-0](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31323-0)
85. 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*. 2017;90:102-9. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.02.015>
86. Guerra A, López-Alonso V, Cheeran B, Suppa A. Variability in non-invasive brain stimulation studies: reasons and results. *Neurosci Lett*. 2020;719:133330. doi: <http://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.12.058>
87. Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*. 2005;45 (2):201-6. doi: <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.12.033>
88. Chen L, Chung SW, Hoy KE, Fitzgerald PB. Is theta burst stimulation ready as a clinical treatment for depression? *Expert Rev Neurother*. 2019;19 (11):1089-1102. doi: <http://doi.org/10.1080/14737175.2019.1641084>
89. Sonmez AI, Camsari DD, Nandakumar AL, Voort JLV, Kung S, Lewis CP, Croarkin PE, et al. Accelerated TMS for depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2019;273:770-81. doi: <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.12.041>
90. Fitzgerald PB, Chen L, Richardson K, Daskalakis ZJ, Hoy KE. A pilot investigation of an intensive theta burst stimulation protocol for patients with treatment resistant depression. *Brain Stimul*. 2020;13 (1):137-44. doi: <http://doi.org/10.1016/j.brs.2019.08.013>
91. Williams NR, Sudheimer KD, Bentzley BS, Pannu J, Stimpson KH, Duvio D, et al. High-dose spaced theta-burst TMS as a rapid-acting antidepressant in highly refractory depression. *Brain*. 2018;141 (3):e18. doi: <http://doi.org/10.1093/brain/awx379>

92. 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.* 2008;586 (16):3927-47. doi: <http://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.152793>
93. Iyer MB, Schleper N, Wassermann EM. Priming stimulation enhances the depressant effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci.* 2003;23 (34):10867-72. doi: <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-34-10867.2003>
94. Siebner HR, Funke K, Aberra AS, Antal A, Bestmann S, Chen R, et al. Transcranial magnetic stimulation of the brain: what is stimulated?—a consensus and critical position paper. *Clin Neurophysiol.* 2022;140:59-97. doi: <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2022.04.022>
95. Zangen A, Roth Y, Voller B, Hallett M. Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: evidence for efficacy of the H-coil. *Clin Neurophysiol.* 2005;116 (4):775-9. doi: <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.11.008>
96. Strafella AP, Paus T, Fraraccio M, Dagher A. Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain.* 2003;126(Pt 12):2609-15. doi: <http://doi.org/10.1093/brain/awg268>
97. Chervyakov AV, Chernyavsky AY, Sinitsyn DO, Piradov MA. Possible mechanisms underlying the therapeutic effects of transcranial magnetic stimulation. *Front Hum Neurosci.* 2015;9:303. doi: <http://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00303>
98. Bliss TV, Lomo T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol.* 1973;232 (2):331-56. doi: <http://doi.org/10.1113/jphysiol.1973.sp010273>
99. Wang DJ, Su L Da, Wang YN, Yang D, Sun CL, Zhou L, et al. Long-term potentiation at cerebellar parallel fiber-Purkinje cell synapses requires presynaptic and postsynaptic signaling cascades. *J Neurosci.* 2014;34 (6):2355-64. doi: <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4064-13.2014>
100. Ihara Y, Takata H, Tanabe Y, Nobukuni K, Hayabara T. Influence of repetitive transcranial magnetic stimulation on disease severity and oxidative stress markers in the cerebrospinal fluid of patients with spinocerebellar degeneration. *Neurol Res.* 2005;27 (3):310-3. doi: <http://doi.org/10.1179/016164105X39897>
101. Shimizu H, Tsuda T, Shiga Y, Miyazawa K, Onodera Y, Matsuzaki M, et al. Therapeutic efficacy of transcranial magnetic stimulation for hereditary spinocerebellar degeneration. *Tohoku J Exp Med.* 1999;189 (3):203-11. doi: <http://doi.org/10.1620/tjem.189.203>

102. Shiga Y, Tsuda T, Itoyama Y, Shimizu H, Miyazawa KI, Jin K, et al. Transcranial magnetic stimulation alleviates truncal ataxia in spinocerebellar degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72 (1):124-6. doi: <http://doi.org/10.1136/jnnp.72.1.124>
103. Farzan F, Wu Y, Manor B, Anastasio EM, Lough M, Novak V, et al. Cerebellar TMS in treatment of a patient with cerebellar ataxia: evidence from clinical, biomechanics and neurophysiological assessments. *Cerebellum*. 2013;12 (5):707-12. doi: <http://doi.org/10.1007/s12311-013-0485-8>
104. Simpson M, Macdonell R. The use of transcranial magnetic stimulation in diagnosis, prognostication and treatment evaluation in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4 (5):430-6. doi: <http://doi.org/10.1016/j.msard.2015.06.014>
105. Lefaucheur JP, 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*. 2014;125 (11):2150-2206. doi: <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.021>
106. Rossi S, Antal A, Bestmann S, Bikson M, Brewer C, Brockmöller J, et al. Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: expert guidelines. *Clin Neurophysiol*. 2021;132 (1):269-306. doi: <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.10.003>
107. Daskalakis ZJ, Dimitrova J, McClintock SM, Sun Y, Voineskos D, Rajji TK, et al. Magnetic seizure therapy (MST) for major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45 (2):276-82. doi: <http://doi.org/10.1038/s41386-019-0515-4>
108. Center for Devices and Radiological Health. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Systems - Class II Special Controls Guidance for Industry and FDA Staff [Internet]. Silver Spring: CDRH; 2011 [citado abr 2024]. 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>
109. Hsieh T-H, Dhamne SC, Chen J-JJ, Carpenter LL, Anastasio EM, Pascual-Leone A, et al. Minimal heating of aneurysm clips during repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2012;123 (7):1471-3. doi: <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.10.048>
110. León Ruiz M, Sospedra M, Arce Arce S, Tejeiro-Martínez J, Benito-León J, Leon Ruiz M, et al. Current evidence on the potential therapeutic applications of transcranial magnetic stimulation in multiple sclerosis: a systematic review of the literature. *Neurologia (Engl Ed)*. 2022;37 (3):199-215. doi: <http://doi.org/10.1016/j.nrl.2018.03.023>

111. Chail A, Saini R, Bhat P, Srivastava K, Chauhan V. Transcranial magnetic stimulation: a review of its evolution and current applications. *Ind Psychiatry J*. 2018;27 (2):172-80. doi: [http://doi.org/10.4103/ipj.ipj\\_88\\_18](http://doi.org/10.4103/ipj.ipj_88_18)
112. 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*. 2016;9 (3):336-46. doi: <http://doi.org/10.1016/j.brs.2016.03.010>
113. Donaldson AE, Gordon MS, Melvin GA, Barton DA, Fitzgerald PB. Addressing the needs of adolescents with treatment resistant depressive disorders: a systematic review of rTMS. *Brain Stimul*. 2014;7 (1):7-12. doi: <http://doi.org/10.1016/j.brs.2013.09.012>
114. Kim DR, Epperson N, Paré E, Gonzalez JM, Parry S, Thase ME, et al. An open label pilot study of transcranial magnetic stimulation for pregnant women with major depressive disorder. *J Womens Health (Larchmt)*. 2011;20 (2):255-61. doi: <http://doi.org/10.1089/jwh.2010.2353>
115. Harel EV, Zangen A, Roth Y, Reti I, Braw Y, Levkovitz Y. H-coil repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of bipolar depression: an add-on, safety and feasibility study. *World J Biol Psychiatry*. 2011;12 (2):119-26. doi: <http://doi.org/10.3109/15622975.2010.510893>
116. Mantovani A, Aly M, Dagan Y, Allart A, Lisanby SH. Randomized sham controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex for the treatment of panic disorder with comorbid major depression. *J Affect Disord*. 2013;144 (1-2):153-9. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jad.2012.05.038>
117. Mantovani A, Simeon D, Urban N, Bulow P, Allart A, Lisanby S. Temporoparietal junction stimulation in the treatment of depersonalization disorder. *Psychiatry Res*. 2011;186 (1):138-40. doi: <http://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.08.022>
118. Karsen EF, Watts BV, Holtzheimer PE. Review of the effectiveness of transcranial magnetic stimulation for post-traumatic stress disorder. *Brain Stimul*. 2014;7 (2):151-7. doi: <http://doi.org/10.1016/j.brs.2013.10.006>
119. Barr MS, Farzan F, Tran LC, Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. A randomized controlled trial of sequentially bilateral prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of negative symptoms in schizophrenia. *Brain Stimul*. 2012;5 (3):337-46. doi: <http://doi.org/10.1016/j.brs.2011.06.003>

120. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al., (ed). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2. [Internet]. Cochrane; 2021 [citado feb 2024]. URL: <https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/archive/v6.2>
121. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71. doi: <http://doi.org/10.1136/bmj.n71>
122. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A. *GRADE Handbook* [Internet]. 2013 [citado feb 2024]. URL: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html#h.svwngs6pm0f2>
123. Paulson HL. The spinocerebellar ataxias. *J Neuroophthalmol*. 2009;29 (3):227-37. doi: <http://doi.org/10.1097/WNO0b013e3181b416de>
124. Hamosh A, editor. *OMIM®: Online Mendelian Inheritance in Man®* [Internet]. Baltimore (MD): Johns Hopkins University, McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine. 1995 - 2024 [citado feb 2024]. URL: <http://omim.org/>
125. International Parkinson and Movement Disorder Society. *Genetic Nomenclature in Movement Disorders* Study Group [Internet]. Milwaukee: MDS; 2022 [citado feb 2024]. URL: <https://www.movementdisorders.org/MDS/About/Committees--Other-Groups/Study-Groups/Genetic-Nomenclature-in-Movement-Disorders.htm>
126. Schmitz-Hübsch T, Coudert M, Giunti P, Globas C, Baliko L, Fancellu R, et al. Self-rated health status in spinocerebellar ataxia—results from a European multicenter study. *Mov Disord*. 2010;25 (5):587-95. doi: <http://doi.org/10.1002/mds.22740>
127. Weber N, Buchholz M, Rädke A, Faber J, Schmitz-Hübsch T, Jacobi H, et al. Factors influencing health-related quality of life of patients with spinocerebellar ataxia. *Cerebellum*. 2024;23 (4):1466-77. doi: <http://doi.org/10.1007/s12311-024-01657-2>
128. Wade DT, Hewer RL. Functional abilities after stroke: measurement, natural history and prognosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987;50 (2):177-82. doi: <http://doi.org/10.1136/jnnp.50.2.177>
129. Perez-Lloret S, van de Warrenburg B, Rossi M, Rodríguez-Blázquez C, Zesiewicz T, Saute JAM, et al. Assessment of ataxia rating scales and cerebellar functional tests: critique and recommendations. *Mov Disord*. 2021;36 (2):283-97. doi: <http://doi.org/10.1002/mds.28313>

130. Du Montcel ST, Charles P, Ribai P, Goizet C, Le Bayon A, Labauge P, et al. Composite cerebellar functional severity score: validation of a quantitative score of cerebellar impairment. *Brain*. 2008;131(Pt 5):1352-61. doi: <http://doi.org/10.1093/brain/awn059>
131. Schmitz-Hübsch T, Giunti P, Stephenson DA, Globas C, Baliko L, Saccà F, et al. SCA Functional Index: a useful compound performance measure for spinocerebellar ataxia. *Neurology*. 2008;71 (7):486-92. doi: <http://doi.org/10.1212/01.wnl.0000324863.76290.19>
132. Food and Drug Administration. What is a serious adverse event? [Internet]. Silver Spring, MD: FDA [citado feb 2024]. URL: <https://www.fda.gov/safety/reporting-serious-problems-fda/what-serious-adverse-event>
133. Food and Drug Administration. Guidance for Clinical Investigators, Sponsors, and IRBs Adverse Event Reporting to IRBs—Improving Human Subject Protection [Internet]. Silver Spring, MD: FDA [citado feb 2024]. URL: <https://www.fda.gov/media/72267/download>
134. Shumway-Cook A, Brauer S, Woollacott M. Predicting the probability for falls in community-dwelling older adults using the Timed Up & Go Test. *Phys Ther*. 2000;80 (9):896-903.
135. Pane C, Costabile T, Salvati A, Aurisicchio DL, Abate F, Liguori A, et al. Adult normative values for the PATA Rate Test. *J Neurol*. 2018;265 (5):1102-5. doi: <http://doi.org/10.1007/s00415-018-8820-0>
136. Rohatgi A. AI assisted data extraction from charts using WebPlotDigitizer [Internet]. 2024 [citado jul 2024]. URL: <https://automeris.io/>
137. Higgins JPT, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. En: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, (ed). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5*. [Internet]. Cochrane; 2021 [citado feb 2024]. URL: <https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current/chapter-08>
138. 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*. 2019;366:l4898. doi: <http://doi.org/10.1136/bmj.l4898>
139. Higgins JPT, Savović J, Page MJ, Sterne JAC. Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials (RoB 2) Additional considerations for crossover trials [Internet]. Cochrane; 2020 [citado feb 2024]. URL: [https://www.unisa.edu.au/contentassets/72bf75606a2b4abcaf7f17404af374ad/rob2-0\\_indiv\\_main\\_guidance.pdf](https://www.unisa.edu.au/contentassets/72bf75606a2b4abcaf7f17404af374ad/rob2-0_indiv_main_guidance.pdf)

140. McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): an R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Synth Methods*. 2021;12 (1):55-61. doi: <http://doi.org/10.1002/jrsm.1411>
141. 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*. 2014;14:135. doi: <http://doi.org/10.1186/1471-2288-14-135>
142. Higgins JPT, Eldridge S, Li T, editores. Chapter 23: Including variants on randomized trials. En: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, (ed). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5*. [Internet]. Cochrane; 2021 [citado feb 2024]. URL: <https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current/chapter-23>
143. Elbourne DR, Altman DG, Higgins JP, Curtin F, Worthington HV, Vail A. Meta-analyses involving cross-over trials: methodological issues. *Int J Epidemiol*. 2002;31 (1):140-9. doi: <http://doi.org/10.1093/ije/31.1.140>
144. National Research Council. *The Prevention and Treatment of Missing Data in Clinical Trials*. Washington, DC: The National Academies Press; 2010. doi: <http://doi.org/10.17226/12955>
145. Jakobsen JC, Gluud C, Wetterslev J, Winkel P. When and how should multiple imputation be used for handling missing data in randomised clinical trials - a practical guide with flowcharts. *BMC Med Res Methodol*. 2017;17 (1):162. doi: <http://doi.org/10.1186/s12874-017-0442-1>
146. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG, McKenzie JE, Veroniki AA. Chapter 10: Analyzing data and undertaking meta-analysis. En: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, (ed). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5*. [Internet]. Cochrane; 2021 [citado feb 2024]. URL: <https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current/chapter-10>
147. Schünemann HJ, Vist GE, Higgins JPT, Santesso N, Deeks JJ, Glasziou P, Akl E, Guyatt GH. Chapter 15: Interpreting results and drawing conclusions. En: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, (ed). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5*. [Internet]. Cochrane; 2021 [citado feb 2024]. URL: <https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current/chapter-15>
148. Cohen J. *Statistical Power Analysis in the Behavioral Sciences*. New York: Lawrence Erlbaum Associates, Inc.; 1988. doi: <http://doi.org/10.4324/9780203771587>

149. Schmitz-Hübsch T, Fimmers R, Rakowicz M, Rola R, Zdzienicka E, Fancellu R, et al. Responsiveness of different rating instruments in spinocerebellar ataxia patients. *Neurology*. 2010;74 (8):678-84. doi: <http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181d1a6c9>
150. Reoli R, Therrien A, Cherry-Allen K, Keller J, Millar J, Bastian A. Is the dynamic gait index a useful outcome to measure balance and ambulation in patients with cerebellar ataxia? *Gait Posture*. 2021;89:200-5. doi: <http://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2021.07.011>
151. Radhakrishnan DM, Pillai KS, Das A, Rajan R, Srivastava AK. Unraveling movement disorders in spinocerebellar ataxia. *Ann Mov Disord*. 2022;5 (2):93-105. doi: [http://doi.org/10.4103/AOMD.AOMD\\_61\\_21](http://doi.org/10.4103/AOMD.AOMD_61_21)
152. Nethisinghe S, Lim WN, Ging H, Zeitlberger A, Abeti R, Pemble S, et al. Complexity of the genetics and clinical presentation of spinocerebellar ataxia 17. *Front Cell Neurosci*. 2018;12:429. doi: <http://doi.org/10.3389/fncel.2018.00429>
153. Paulson H, Shakkottai V. Spinocerebellar ataxia type 3. En: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editores. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2025 [citado jun 2024]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1196/>
154. Schünemann HJ, Higgins JPT, Vist GE, Glasziou P, Akl EA, Skoetz N, et al. Chapter 14: Completing ‘Summary of findings’ tables and grading the certainty of the evidence. En: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, (ed). *Cochrane Handb Syst Rev Interv* version 6.5. [Internet]. Cochrane; 2021 [citado jun 2024]. URL: <https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current/chapter-14>
155. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University; 2020 [citado junio 2021]. URL: <https://gradepro.org>
156. Reeves BC, Deeks JJ, Higgins JPT, Shea B, Tugwell P, Wells GA. Chapter 24: Including non-randomized studies on intervention effects. En: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, (ed). *Cochrane Handb Syst Rev Interv* version 6.5. [Internet]. Cochrane; 2021 [citado jun 2024]. URL: <https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current/chapter-24>
157. Sikandar A, Liu XH, Xu HL, Li Y, Lin YQ, Chen XY, et al. Short-term efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in SCA3: A prospective, randomized, double-blind, sham-controlled study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2023;106:105236. doi: <http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2022.105236>

158. Liu X, Zhang L, Xu HL, Liu XH, Sikandar A, Li MC, et al. Effect of regional brain activity following repeat transcranial magnetic stimulation in SCA3: A secondary analysis of a randomized clinical trial. *Cerebellum*. 2024;23 (5):1923-1931. doi: <http://doi.org/10.1007/s12311-024-01689-8>
159. Zhou M, Qiu M, Jin Y, Li D, Tao C, Lou D, et al. Effectiveness of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with spinocerebellar ataxia type 3. *J ECT*. 2024;40 (1):15-19. doi: <http://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000925>
160. Shi Y, Zou G, Chen Z, Wan L, Peng L, Peng H, et al. Efficacy of cerebellar transcranial magnetic stimulation in spinocerebellar ataxia type 3: a randomized, single-blinded, controlled trial. *J Neurol*. 2023;270 (11):5372-9. doi: <http://doi.org/10.1007/s00415-023-11848-2>
161. Sanna A, Follesa P, Tacconi P, Serra M, Pisu MG, Cocco V, et al. Therapeutic use of cerebellar intermittent theta burst stimulation (iTBS) in a Sardinian family affected by spinocerebellar ataxia 38 (SCA 38). *Cerebellum*. 2022;21 (4):623-31. doi: <http://doi.org/10.1007/s12311-021-01313-z>
162. Chen X, Liu X, Sikandar A, Li M, Xu H, Hu J, Chen Q, Gan S, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cerebellar metabolism in patients with spinocerebellar ataxia type 3. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:827993. doi: <http://doi.org/10.3389/fnagi.2022.827993>
163. França CS, Galhardoni R, Barbosa ER, Teixeira MJ, Cury RG, de Andrade DC, et al. Effects of cerebellar transcranial magnetic stimulation on ataxias: a randomized trial. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020;80:1-6. doi: <http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.09.001>
164. Hua-an W, Fei-fei W, Li-jun Z, Jing W, Bing-qian F, Dan-dan S. Efficacy of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on motor symptoms in patients with spinocerebellar ataxia 3 (SCA3). *Chin Manip Rehabil Med*. 2018;9:14-5. doi: <http://doi.org/10.19787/j.issn.1008-1879.2018.16.007>
165. Qian H. Study on the efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of spinocerebellar ataxia [tesis]. Hangzhou: Hangzhou Normal University; 2020. p. 48. doi: <http://doi.org/10.27076/d.cnki.ghzsc.2020.000785>
166. Chinese Clinical Trial Registry (ChiCTR) [Internet]. Hong Kong: Hong Kong Baptist University. Identificador ChiCTR1800020133, A prospective, randomized, controlled trial for the efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in spinocerebellar ataxia type 3; 2018 [citado jun 2024]. URL: <https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=33950>

167. Chinese Clinical Trial Registry (ChiCTR) [Internet]. Hong Kong: Hong Kong Baptist University. Identificador ChiCTR2100046902, A study of the efficacy and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with spinocerebellar ataxia; 2021 [citado jun 2024]. URL: <https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=125446>
168. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identificador NCT03213106, Cerebellar non-invasive stimulation in ataxias; 2017 [citado jun 2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03213106?cond=Ataxia>
169. Chinese Clinical Trial Registry (ChiCTR) [Internet]. Hong Kong: Hong Kong Baptist University. Identificador ChiCTR2000028761, Clinical application of repeated transcranial magnetic stimulation in the treatment of patients with hereditary ataxia; 2020 [citado jun 2024]. URL: <https://www.chictr.org.cn/showprojEN.html?proj=47461>
170. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identificador NCT05502432, Repetitive transcranial magnetic stimulation in SCA3 patients; 2019 [citado jun 2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05502432>
171. ICTRP [Internet]. Geneva: World Health Organization. Identificador ICTRP DRKS00023473, Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in SCA and CANVAS; 2020 [citado jun 2024]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00023473>
172. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identificador NCT02039206, The influence of deep TMS on cerebellar signs in patients with Machado Joseph disease; 2013 [citado jun 2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02039206>
173. Chinese Clinical Trial Registry (ChiCTR) [Internet]. Hong Kong: Hong Kong Baptist University. Identificador ChiCTR2000039434, Study on the neural mechanism of rTMS regulation of SCA3 based on the cerebellum-neostriatum-cortex circuit; 2021 [citado jun 2024]. URL: <https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=63414>
174. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identificador NCT01975909, Transcranial magnetic stimulation in spino-cerebellar ataxia; 2013 [citado jun 2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01975909>
175. Wang C, Rabiee A, Boyne P, Dromerick AW, Lynch DA, Nichols-Larsen DS, et al. A randomized clinical control study on the efficacy of three-dimensional upper limb robotic exoskeleton training in chronic stroke. *J Neuroeng Rehabil.* 2022;19 (1):14. doi: <http://doi.org/10.1186/s12984-022-00991-y>

176. Jiang S, You H, Zhao W, Zhang M. Effects of short-term upper limb robot-assisted therapy on the rehabilitation of sub-acute stroke patients. *Technol Health Care*. 2021;29 (2):295-303. doi: <http://doi.org/10.3233/THC-202127>
177. Olczak A, Truszczyńska-Baszak A, Stępień A. The use of Armeo®Spring device to assess the effect of trunk stabilization exercises on the functional capabilities of the upper limb—An observational study of patients after stroke. *Sensors (Basel)*. 2022;22 (12):4336. doi: <http://doi.org/10.3390/s22124336>
178. Klamroth-Marganska V, Blanco J, Campen K, Curt A, Dietz V, Ettlin T, et al. Three-dimensional, task-specific robot therapy of the arm after stroke: a multicentre, parallel-group randomised trial. *Lancet Neurol*. 2014;13 (2):159-66. doi: [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70305-3](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70305-3)
179. Traschütz A, Adarmes-Gómez AD, Anheim M, Baets J, Brais B, Gagnon C, et al. PREPARE Consortium; Synofzik M. Responsiveness of the Scale for the Assessment and Rating of Ataxia and natural history in 884 recessive and early onset ataxia patients. *Ann Neurol*. 2023;94 (3):470-85. doi: <http://doi.org/10.1002/ana.26712>
180. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A; Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*. 2009;120 (12):2008-39. doi: <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016>
181. Gan SR, Figueroa KP, Xu HL, Perlman S, Wilmot G, Gomez CM, et al. The impact of ethnicity on the clinical presentations of spinocerebellar ataxia type 3. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020;72:37-43. doi: <http://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2020.02.004>
182. Peryer G, Golder S, Junqueira D, Vohra S, Loke YK. Chapter 19: Adverse effects. En: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, (ed). *Cochrane Handb Syst Rev Interv* version 6.5. [Internet]. Cochrane; 2021 [citado jun 2024]. URL: <https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current/chapter-19>
183. Ahn JH, Song J, Kim M, Mun JK, Kim JS, Cho JW, et al. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation with intensive physical therapy in cerebellar ataxia: A pilot study. *Mov Disord*. 2020;35(S1):S1-S702. doi: <http://doi.org/10.1002/mds.28268>
184. Kozel FA, Motes MA, Didehbani N, DeLaRosa B, Bass C, Schraufnagel CD, et al. Repetitive TMS to augment cognitive processing therapy in combat veterans of recent conflicts with PTSD: a randomized clinical trial. *J Affect Disord*. 2018;229:506-14. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jad.2017.12.046>

185. Weise D, Mann J, Rumpf JJ, Hallermann S, Classen J. Differential regulation of human paired associative stimulation-induced and theta-burst stimulation-induced plasticity by L-type and T-type Ca<sup>2+</sup> channels. *Cereb Cortex*. 2017;27 (8):4010-21. doi: <http://doi.org/10.1093/cercor/bhw212>
186. Zesiewicz TA, Greenstein PE, Sullivan KL, Wecker L, Miller A, Jahan I, et al. A randomized trial of varenicline (Chantix) for the treatment of spinocerebellar ataxia type 3. *Neurology*. 2012;78 (8):545-50. doi: <http://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318247cc7a>
187. Wang Y, Zhang D, Wang J, Ma J, Lu L, Jin S. Effects of transcranial magnetic stimulation on cerebellar ataxia: A systematic review and meta-analysis. *Front Neurol*. 2023;14:1049813. doi: <http://doi.org/10.3389/fneur.2023.1049813>
188. Qiu M, Shen Y, Hu Z, Zhang Y. Efficacy and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation in spinocerebellar ataxia type 3: a systematic review and meta analysis of randomized controlled trials. *Cerebellum*. 2024;23 (4):1604-13. doi: <http://doi.org/10.1007/s12311-023-01628-z>
189. IntHout J, Ioannidis JPA, Borm GF, Goeman JJ. Small studies are more heterogeneous than large ones: a meta-meta-analysis. *J Clin Epidemiol*. 2015;68 (8):860-9. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2015.03.017>
190. Boutron I, Page MJ, Higgins JP, Altman DG, Lundh A, Hróbjartsson A. Chapter 7: Considering bias and conflicts of interest among the included studies. En: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, (ed). *Cochrane Handb Syst Rev Interv* version 6.5. [Internet]. Cochrane; 2021 [citado jun 2024]. URL: <https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current/chapter-07>
191. Shirley Ryan AbilityLab. International Cooperative Ataxia Rating Scale [Internet]. Chicago: Shirley Ryan AbilityLab; 2024 [citado jun 2024]. URL: <https://www.sralab.org/rehabilitation-measures/international-cooperative-ataxia-rating-scale>
192. Klockgether T, Synofzik M, Alhusaini S, Anheim M, Antonijevic I, Ashizawa T, et al. Consensus recommendations for clinical outcome assessments and registry development in ataxias: Ataxia Global Initiative (AGI) working group expert guidance. *Cerebellum*. 2024;23 (3):924-30. doi: <http://doi.org/10.1007/s12311-023-01547-z>
193. De Mattei F, Ferrandes F, Gallone S, Canosa A, Calvo A, Chiò A, et al. Epidemiology of spinocerebellar ataxias in Europe. *Cerebellum*. 2024;23 (3):1176-83. doi: <http://doi.org/10.1007/s12311-023-01600-x>

194. Petrosino NJ, van 't Wout-Frank M, Aiken E, Swearingen HR, Barredo J, Zandvakili A, et al. One-year clinical outcomes following theta burst stimulation for post-traumatic stress disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45 (6):940-6. doi: <http://doi.org/10.1038/s41386-019-0584-4>
195. ICTRP [Internet]. Geneva: World Health Organization. Identificador IRCT20170703034879N2, Effect of rTMS on HSP; 2020 [citado jun 2024]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=IRCT20170703034879N2>
196. Bastani PB, Abdi S. A randomized double-blind sham-controlled clinical trial on the effectiveness of RTMS on lower extremity spasticity in patients with hereditary spastic paraplegia. *J Neurol Sci*. 2019;405:58-9. doi: <http://doi.org/10.1016/j.jns.2019.10.876>
197. Zhou J, Manor B, Pascual-Leone A. Multi-session rTMS increases the standing postural sway complexity in spinocerebellar ataxia patients. *Brain Stimul*. 2019;12 (2):546-7. doi: <http://doi.org/10.1016/j.brs.2018.12.804>
198. Ahn JH, Song J, Kim M, Mun JK, Kim JS, Cho JW, et al. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation with intensive physical therapy in cerebellar ataxia: a pilot study. *Mov Disord*. 2020;35(Suppl 1):S9-10. doi: <http://doi.org/10.1002/mds.28268>
199. ICTRP [Internet]. Geneva: World Health Organization. Identificador ICTRP JPRN-UMIN000026716, Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of spinocerebellar ataxia cases; 2017 [citado jun 2024]. URL: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026716>
200. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identificador NCT04595578, Cerebellar rTMS and physical therapy for cerebellar ataxia; 2020 [citado jun 2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04595578>
201. Shiga Y, Shimizu H, Miyazawa K, Tsuda T, Itoyama Y. Transcranial magnetic stimulation significantly alleviate ataxic gait in spinocerebellar degeneration. *Neurology*. 2001;56 (8 Suppl 3):A302-3.
202. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identificador NCT03627416, Repetitive transcranial magnetic stimulation as therapy in hereditary spastic paraplegia and adrenomyeloneuropathy; 2017 [citado jun 2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03627416>
203. Velázquez-Pérez L, Rodríguez-Labrada R, Torres-Vega R, Ortega-Sánchez R, Medrano-Montero J, González-Piña R, et al. Progression of corticospinal tract dysfunction in pre-ataxic spinocerebellar ataxia type 2: a two-years follow-up TMS study. *Clin Neurophysiol*. 2018;129 (5):895-900. doi: <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.01.066>

204. Antczak J, Pera J, Dabros M, Kozminski W, Czyzycki M, Wezyk K, et al. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor symptoms in hereditary spastic paraplegia. *Neural Plast.* 2019;2019:7638675. doi: <http://doi.org/10.1155/2019/7638675>
205. Song P, Wang S, Wei H, Lin H, Wang Y, Li S, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the cerebellum improves ataxia and cerebello-fronto plasticity in multiple system atrophy: a randomized, double-blind, sham-controlled and TMS-EEG study. *Aging (Albany NY).* 2020;12 (20):20611-22. doi: <http://doi.org/10.18632/aging.103946>
206. França C, De Andrade D, Silva V, Galhardoni R, Barbosa E, Teixeira M, et al. Effects of deep transcranial magnetic stimulation of the cerebellum on cerebellar ataxias: a randomized, double-blind, cross-over clinical trial. *Mov Disord.* 2020;35(Suppl 1):S13. doi: <http://doi.org/10.1002/mds.28268>
207. Kim WS, Oh MK, Min YS, Lim JY, Paik NJ. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the cerebellum on patients with ataxia after posterior circulation stroke: a pilot study. *J Rehabil Med.* 2014;46 (5):418-23. doi: <http://doi.org/10.2340/16501977-1802>
208. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identificador NCT03341416, Effects of deep brain stimulation of the dentate nucleus on cerebellar ataxia; 2017 [citado jun 2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03341416>
209. Benussi A, Cantoni V, Manes M, Libri I, Dell'Era V, Datta A, et al. Effects of cerebello-spinal stimulation in neurodegenerative ataxia on motor and cognitive outcomes: a randomized, double-blind, sham-controlled trial followed by an open-label phase. *Brain Stimul.* 2021;14 (6):1589. doi: <http://doi.org/10.1016/j.brs.2021.10.003>
210. Lee JH, Hong MW. Comparison on high versus low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in cerebellar ataxia after brainstem infarction. *Int J Stroke.* 2020;15 (1 Suppl):186. doi: <http://doi.org/10.1177/1747493020963387>
211. Shimizu H, Tsuda T, Shiga Y, Miyazawa K, Onodera Y, Matsuzaki M, et al. Therapeutic efficacy of transcranial magnetic stimulation for hereditary spinocerebellar degeneration. *Tohoku J Exp Med.* 1999;189 (3):203-11. doi: <http://doi.org/10.1620/tjem.189.203>
212. Kim WS, Jung SH, Oh MK, Min YS, Lim JY, Paik NJ. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the cerebellum on patients with ataxia after posterior circulation stroke: a pilot study. *J Rehabil Med.* 2014;46 (5):418-23. doi: <http://doi.org/10.2340/16501977-1802>

213. ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identificador NCT05973019, Repetitive transcranial magnetic stimulation improves functional performance in spinocerebellar ataxia; 2023 [citado jun 2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05973019>
214. NCT04595578. Cerebellar rTMS and physical therapy for cerebellar ataxia [Internet]. 2020 [citado abr 2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04595578>
215. Ihara Y, Takata H, Tanabe Y, Nobukuni K, Hayabara T. Influence of repetitive transcranial magnetic stimulation on disease severity and oxidative stress markers in the cerebrospinal fluid of patients with spinocerebellar degeneration. *Neurol Res.* 2005;27 (3):310-3. doi: <http://doi.org/10.1179/016164105X39897>
216. Serrano Aguilar P, Montón Alvarez F, Trujillo Martín M, Carrillo Fumero R, González Marrero J, Ramos Goñi JM, et al. Efectividad y seguridad de las alternativas terapéuticas frente a las ataxias degenerativas. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2007. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: SESCO N° 2006/18.
217. Rodríguez-Díaz, J.C., Velázquez-Pérez, L., Rodríguez Labrada, R., Aguilera Rodríguez, R., Laffita Pérez, D., Canales Ochoa, N., et al. (2018), Neurorehabilitation therapy in spinocerebellar ataxia type 2: A 24-week, rater-blinded, randomized, controlled trial. *Mov Disord.*, 33: 1481-1487. <https://doi.org/10.1002/mds.27437>



# Anexos

## Anexo 1. Estrategia de búsqueda utilizadas

### Medline

Database: Ovid MEDLINE(R) ALL <1946 to March 19, 2024>.

Lanzamiento: 12 de marzo de 2024.

*Search Strategy:*

1. exp Ataxia/
2. (Ataxia? or Incoordination? or (Coordination adj3 (Lack or Impairment)) or Dyscoordination or Tremor? or Ataxy).ti,ab,kw.
3. exp Spinocerebellar Degenerations/ or exp Cerebellar Diseases/ or Machado-Joseph Disease/
4. ((Degeneration or Disease? or Dysfunction or Disorder?) adj3 (Spinocerebellar or 'Spino cerebellar' or Cerebellar or Corticostriatal?Spinal)).ti,ab,kw.
5. (((Spinocerebellar or Olivopontocerebellar or Cerebelloparenchymal) adj3 (Atroph\* or Ataxia or Disorder?)) or SCA1 or SCA1s or OPCA or (Syndrome adj3 Swami)).tw.
6. ((Spastic adj3 (Hereditary or ataxia)) or 'Dentatorubral?Pallidolusian Atrophy' or SCA?).tw.
7. (SCA1 or SCA2 or SCA3 or SCA4 or SCA5 or SCA6 or SCA or SCA8 or SCA9 or SCA10 or SCA11 or SCA12 or SCA13 or SCA14 or SCA15 or SCA16 or SCA1 or SCA18 or SCA19 or SCA20 or SCA21 SCA22 or SCA23 or SCA24 or SCA25 or SCA26 or SCA2 or SCA28 or CA29 or SCA30 or SCA31 or SCA32 or SCA33 or SCA34 or SCA35 or SCA36 or SCA3 or SCA38 or SCA39 or SCA40 or SCA41 or SCA42 SCA43 or SCA244 or SCA45 or SCA46 or SCA4 or SCA48).tw.
8. (ATX-ATN1 or ATX-DAB1 or ATX-DNMT1 or ATX-EBF3 or ATX-LMNB1 or ATX-SAMD9LOR ATX-SNAP25bOR ATX-TUBB2A or ATX?HSP-VAMP1).tw.
9. (((Nigrospindental or 'Autosomal Dominant') adj3 Degeneration?) or ((Azorean or Joseph or Machado) adj3 Disease)).tw.
10. ('Myelocerebellar disorder' or 'Adult onset leukodystrophy').tw.
11. 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10

12. Transcranial Magnetic Stimulation/
13. ((magnet\* or transcrani\*) adj3 stimulat\*).tw.((transcranial magnetic stimulation or tms) adj5 repetitive).tw.
14. ((transcranial magnetic stimulation or tms) adj5 rhythmic).tw.
15. (rtms or tms).tw.
16. ((Repetitive or "single pulse" or "paired pulse") adj1 "transcranial magnetic stimulation").tw.
17. (NeuroStar or Neuronetics or Magstim or 'Magventure theta' or Magventuretheta or brainsway or Datntec or 'burst stimulat\*).ti,ab.
18. 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18
19. 11 and 19
20. ("letter or case report\*" or "historical article\*" or (comment or editorial or in vitro or news or narrativ\*)).pt.
21. 20 not 21
22. Randomized Controlled Trials as Topic/
23. Randomized controlled trial/
24. Random Allocation/
25. Double Blind Method/
26. Single Blind Method/
27. Clinical trial/
28. Clinical trial, phase i.pt.
29. Clinical trial, phase ii.pt.
30. Clinical trial, phase iii.pt.
31. Clinical trial, phase iv.pt.
32. Controlled clinical trial.pt.
33. Randomized controlled trial.pt.
34. Multicenter study.pt.
35. Multicenter study.pt.
36. Clinical trial.pt.
37. (clinical adj trial\$).tw.
38. ((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.
39. placebos/
40. placebo\$.tw.
41. Randomly allocated.tw.
42. (allocated adj2 random\$).tw.

43. 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32 or 33 or 34 or 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41 or 42 or 43
44. 22 and 44
45. animals/ not (animals/ and humans/)
46. 45 not 46

## EMBASE

Fecha de búsqueda: 8 de abril de 2024.

- #1. 'ataxia'/exp
- #2. ataxia\$:ti,ab,kw OR incoordination\$:ti,ab,kw OR ((coordination NEAR/3 (lack OR impairment)):ti,ab,kw) OR dyscoordination: ti,ab,kw OR tremor\$:ti,ab,kw OR ataxy:ti,ab,kw
- #3. 'spinocerebellar degeneration'/exp OR 'cerebellum disease'/exp OR 'machado joseph disease'/de
- #4. ((degeneration OR disease\$ OR dysfunction OR disorder\$) NEAR/3 (spinocerebellar OR 'spino cerebellar' OR cerebellar OR corticostriatal\$spinal)):ti,ab,kw
- #5. (((spinocerebellar OR olivopontocerebellar OR cerebelloparenchymal) NEAR/3 (atroph\* OR ataxia OR disorder\$)):ti,ab) OR sca1:ti,ab OR sca1s:ti,ab OR opca:ti,ab OR ((syndrome NEAR/3 swami):ti,ab)
- #6. ((spastic NEAR/3 (hereditary OR ataxia)):ti,ab) OR 'dentatorubral\$pallidoluysian atrophy':ti,ab OR sca\$:ti,ab
- #7. ((sca1:ti,ab OR sca2:ti,ab OR sca3:ti,ab OR sca4:ti,ab OR sca5:ti,ab OR sca6:ti,ab OR sca7:ti,ab OR sca8:ti,ab OR sca9:ti,ab OR sca10:ti,ab OR sca11:ti,ab OR sca12:ti,ab OR sca13:ti,ab OR sca14:ti,ab OR sca15:ti,ab OR sca16:ti,ab OR sca17:ti,ab OR sca18:ti,ab OR sca19:ti,ab OR sca20:ti,ab OR sca21:ti,ab) AND sca22:ti,ab OR sca23:ti,ab OR sca24:ti,ab OR sca25:ti,ab OR sca26:ti,ab OR sca27:ti,ab OR sca28:ti,ab OR ca29:ti,ab OR sca30:ti,ab OR sca31:ti,ab OR sca32:ti,ab OR sca33:ti,ab OR sca34:ti,ab OR sca35:ti,ab OR sca36:ti,ab OR sca37:ti,ab OR sca38:ti,ab OR sca39:ti,ab OR sca40:ti,ab OR sca41:ti,ab OR sca42:ti,ab) AND sca43:ti,ab OR sca244:ti,ab OR sca45:ti,ab OR sca46:ti,ab OR sca47:ti,ab OR sca48:ti,ab
- #8. 'atx atn1':ti,ab OR 'atx dab1':ti,ab OR 'atx dnmt1':ti,ab OR 'atx ebf3':ti,ab OR 'atx lmnbl':ti,ab OR 'atx samd9l':ti,ab OR 'atx snap25b':ti,ab OR 'atx tubb2a':ti,ab OR atx\$hsp-vamp1:ti,ab

- #9. (((nigrospinodontatal OR 'autosomal dominant') NEAR/3 degeneration\$):ti,ab) OR (((azorean OR joseph OR machado) NEAR/3 disease):ti,ab)
- #10. 'myelocerebellar disorder':ti,ab OR 'adult onset leukodystrophy':ti,ab
- #11. #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10
- #12. 'transcranial magnetic stimulation'/exp
- #13. ((magnet\* OR transcrani\*) NEAR/3 stimulat\*):ti,ab
- #14. (('transcranial magnetic stimulation' OR tms) NEAR/5 repetitive):ti,ab
- #15. (('transcranial magnetic stimulation' OR tms) NEAR/5 rhythmic):ti,ab
- #16. rtms:ti,ab OR tms:ti,ab
- #17. ((repetitive OR 'single pulse' OR 'paired pulse') NEAR/1 'transcranial magnetic stimulation'):ti,ab
- #18. neurostar:ti,ab OR neuronetics:ti,ab OR magstim:ti,ab OR 'magventure theta':ti,ab OR magventuretheta:ti,ab OR brainsway:ti,ab OR datntec:ti,ab OR 'burst stimulat\*':ti,ab
- #19. #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18
- #20. #11 AND #19
- #21. 'conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'short survey'/it OR 'abstract report'/exp OR narrativ\*:ti,ab
- #22. #20 NOT #21
- #23. 'clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'multicenter study'/de OR 'phase 3 clinical trial'/de OR 'phase 4 clinical trial'/de OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/de OR 'double blind procedure'/de OR 'crossover procedure'/de OR 'placebo'/de OR "randomi\$ed controlled trial\$":ti,ab OR rct:ti,ab OR ((random\$ NEAR/2 allocat\$):ti,ab) OR 'single blind\$':ti,ab OR 'double blind\$':ti,ab OR (((treble OR triple) NEAR/1 blind\$):ti,ab) OR placebo\$:ti,ab OR 'prospective study'/de
- #24. #22 AND #23
- #25. #24 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) AND [humans]/lim

# Cochrane Library

Fecha de búsqueda: 8 de abril de 2024.

- #1. [mh Ataxia]
- #2. (Ataxia? or Incoordination? or (Coordination NEAR/3 (Lack or Impairment)) or Dyscoordination or Tremor? or Ataxy):ti,ab,kw
- #3. [mh "Spinocerebellar Degenerations"] or [mh "Cerebellar Diseases"] or [mh "Machado-Joseph Disease"]
- #4. ((Degeneration or Disease? or Dysfunction or Disorder?) NEAR/3 (Spinocerebellar or 'Spino cerebellar' or Cerebellar or Corticostriatal?Spinal)):ti,ab,kw
- #5. (((Spinocerebellar or Olivopontocerebellar or Cerebelloparenchymal) NEAR/3 (Atroph\* or Ataxia or Disorder?)) or SCA1 or SCA1s or OPCA or (Syndrome NEAR/3 Swami)):ti,ab,kw
- #6. ((Spastic NEAR/3 (Hereditary or ataxia)) or "Dentatorubral? Pallidolusian Atrophy"):ti,ab
- #7. (SCA1 or SCA2 or SCA3 or SCA4 or SCA5 or SCA6 or SCA7 or SCA8 or SCA9 or SCA10 or SCA11 or SCA12 or SCA13 or SCA14 or SCA15 or SCA16 or SCA17 or SCA18 or SCA19 or SCA20 or SCA21 SCA22 or SCA23 or SCA24 or SCA25 or SCA26 or SCA27 or SCA28 or CA29 or SCA30 or SCA31 or SCA32 or SCA33 or SCA34 or SCA35 or SCA36 or SCA37 or SCA38 or SCA39 or SCA40 or SCA41 or SCA42 SCA43 or SCA244 or SCA45 or SCA46 or SCA47 or SCA48):ti,ab
- #8. (ATX-ATN1 or ATX-DAB1 or ATX-DNMT1 or ATX-EBF3 or ATX-LMNB1 or ATX-SAMD9L or ATX-SNAP25b or ATX-TUBB2A or ATX?HSP-VAMP1):ti,ab
- #9. (((Nigrospinodontatal or "Autosomal Dominant") NEAR/3 Degeneration?) or ((Azorean or Joseph or Machado) NEAR/3 Disease)):ti,ab
- #10. ('Myelocerebellar disorder' or 'Adult onset leukodystrophy'):ti,ab
- #11. #1 OR #2 OR #3 or #4 or #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10
- #12. [mh "Transcranial Magnetic Stimulation"]
- #13. ((magnet\* or transcrani\*) NEAR/3 stimulat\*):ti,ab
- #14. ((transcranial magnetic stimulation or tms) NEAR/5 repetitive):ti,ab
- #15. ((transcranial magnetic stimulation or tms) NEAR/5 rhythmic):ti,ab
- #16. (rtms or tms):ti,ab
- #17. ((Repetitive or "single pulse" or "paired pulse") NEAR/1 "transcranial magnetic stimulation"):ti,ab
- #18. (NeuroStar or Neuronetics or Magstim or 'Magventure theta' or Magventuretheta or brainsway or Datntec or 'burst stimulat\*'):ti,ab

- #19. #12 or #13 or #14 or #15 or #16 OR #17 OR #18  
 #20. #11 AND #19

## Web of Science

Fecha de búsqueda: 9 de abril de 2024.

- #1. TI=(Ataxia\$ or Incoordination\$ or (Coordination NEAR/3 (Lack or Impairment)) or Dyscoordination or Tremor\$ or Ataxy) OR AB=(Ataxia\$ or Incoordination\$ or (Coordination NEAR/3 (Lack or Impairment)) or Dyscoordination or Tremor\$ or Ataxy)
- #2. TI=((Degeneration or Disease\* or Dysfunction or Disorder\*) NEAR/3 (Spinocerebellar or "Spino cerebellar" or Cerebellar or Corticostriatal-Spinal)) OR AB=((Degeneration or Disease\* or Dysfunction or Disorder\*) NEAR/3 (Spinocerebellar or "Spino cerebellar" or Cerebellar or Corticostriatal-Spinal))
- #3. TI((((Spinocerebellar or Olivopontocerebellar or Cerebelloparenchymal) NEAR/3 (Atroph\* or Ataxia or Disorder\$)) or SCA1 or SCA1s or OPCA or (Syndrome NEAR/3 Swami)) OR AB((((Spinocerebellar or Olivopontocerebellar or Cerebelloparenchymal) NEAR/3 (Atroph\* or Ataxia or Disorder\$)) or SCA1 or SCA1s or OPCA or (Syndrome NEAR/3 Swami))
- #4. TI=((Spastic NEAR/3 (Hereditary or ataxia)) or "Dentatorubral\$Pallidolulsian Atrophy" or SCA\$) OR AB=((Spastic NEAR/3 (Hereditary or ataxia)) or "Dentatorubral\$Pallidolulsian Atrophy" or SCA\$)
- #5. TI=(SCA1 or SCA2 or SCA3 or SCA4 or SCA5 or SCA6 or SCA7 or SCA8 or SCA9 or SCA10 or SCA11 or SCA12 or SCA13 or SCA14 or SCA15 or SCA16 or SCA17 or SCA18 or SCA19 or SCA20 or SCA21 SCA22 or SCA23 or SCA24 or SCA25 or SCA26 or SCA27 or SCA28 or CA29 or SCA30 or SCA31 or SCA32 or SCA33 or SCA34 or SCA35 or SCA36 or SCA37 or SCA38 or SCA39 or SCA40 or SCA41 or SCA42 SCA43 or SCA244 or SCA45 or SCA46 or SCA47 or SCA48) OR AB=(SCA1 or SCA2 or SCA3 or SCA4 or SCA5 or SCA6 or SCA7 or SCA8 or SCA9 or SCA10 or SCA11 or SCA12 or SCA13 or SCA14 or SCA15 or SCA16 or SCA17 or SCA18 or SCA19 or SCA20 or SCA21 SCA22 or SCA23 or SCA24 or SCA25 or SCA26 or SCA27 or SCA28 or CA29 or SCA30 or SCA31 or SCA32 or SCA33 or SCA34 or SCA35 or SCA36 or SCA37 or SCA38 or SCA39 or SCA40 or SCA41 or SCA42 SCA43 or SCA244 or SCA45 or SCA46 or SCA47 or SCA48)

- #6. TI=(ATX-ATN1 or ATX-DAB1 or ATX-DNMT1 or ATX-EBF3 or ATX-LMNB1 or ATX-SAMD9L or ATX-SNAP25b or ATX-TUBB2A or ATX\$HSP-VAMP1) OR AB=(ATX-ATN1 or ATX-DAB1 or ATX-DNMT1 or ATX-EBF3 or ATX-LMNB1 or ATX-SAMD9L or ATX-SNAP25b or ATX-TUBB2A or ATX\$HSP-VAMP1)
- #7. TI=(((Nigrospinodental or "Autosomal Dominant") NEAR/3 Degeneration\$) or ((Azorean or Joseph or Machado) NEAR/3 Disease)) OR AB=(((Nigrospinodental or "Autosomal Dominant") NEAR/3 Degeneration\$) or ((Azorean or Joseph or Machado) NEAR/3 Disease))
- #8. TI=("Myelocerebellar disorder" or "Adult onset leukodystrophy") OR AB=("Myelocerebellar disorder" or "Adult onset leukodystrophy")
- #9. #8 OR #7 OR #6 OR #5 OR #4 OR #3 OR #2 OR #1
- #10. TI=("Transcranial Magnetic Stimulation") OR AB=("Transcranial Magnetic Stimulation")
- #11. TI=((magnetic or transcranial) NEAR/3 stimulation) OR AB=((magnetic or transcranial) NEAR/3 stimulation)
- #12. TI(("transcranial magnetic stimulation" or tms) NEAR/5 repetitive) OR AB(("transcranial magnetic stimulation" or tms) NEAR/5 repetitive)
- #13. TI(("transcranial magnetic stimulation" or tms) NEAR/5 rhythmic) OR AB(("transcranial magnetic stimulation" or tms) NEAR/5 rhythmic)
- #14. TI=(rtms or tms) OR AB=(rtms or tms)
- #15. TI=((Repetitive or "single pulse" or "paired pulse") NEAR/1 "transcranial magnetic stimulation") OR AB=((Repetitive or "single pulse" or "paired pulse") NEAR/1 "transcranial magnetic stimulation")
- #16. TI=(NeuroStar or Neuronetics or Magstim or "Magventure theta" or Magventuretheta or brainsway or Datntec or "burst stimulat\*") OR AB=(NeuroStar or Neuronetics or Magstim or "Magventure theta" or Magventuretheta or brainsway or Datntec or "burst stimulat\*")
- #17. #16 OR #15 OR #14 OR #13 OR #12 OR #11 OR #10
- #18. #17 AND #9

#19. TI=("clinical trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized controlled trial" OR randomization OR "single blind procedure" OR "double blind procedure" OR "crossover procedure" OR placebo OR random\* OR placebo OR blind\* OR trial) OR AB=("clinical trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized controlled trial" OR randomization OR "single blind procedure" OR "double blind procedure" OR "crossover procedure" OR placebo OR random\* OR placebo OR blind\* OR trial)

#20. #19 AND #18

#21. #19 AND #18 and Meeting Abstract or Proceeding Paper or Early Access or Letter or Correction (Exclude – Document Types)

## CINHAL

Fecha de búsqueda: 12 de abril de 2024.

1. (MH "Ataxia+")
2. TI ( (Ataxia# or Incoordination# or (Coordination N3 (Lack or Impairment)) or Dyscoordination or Tremor# or Ataxy) ) OR AB ( (Ataxia# or Incoordination# or (Coordination N3 (Lack or Impairment)) or Dyscoordination or Tremor# or Ataxy) )
3. (MH "Spinocerebellar Degenerations+") OR (MH "Cerebellar Diseases+") OR "Machado-Joseph Disease"
4. TI ( ((Degeneration or Disease# or Dysfunction or Disorder#) N3 (Spinocerebellar or 'Spino cerebellar' or Cerebellar or Corticostriatal#Spinal)) ) OR AB ( ((Degeneration or Disease# or Dysfunction or Disorder#) N3 (Spinocerebellar or 'Spino cerebellar' or Cerebellar or Corticostriatal#Spinal)) )
5. TI ( (((Spinocerebellar or Olivopontocerebellar or Cerebelloparenchymal) N3 (Atroph\* or Ataxia or Disorder#)) or SCA1 or SCA1s or OPCA or (Syndrome N3 Swami)) ) OR AB ( (((Spinocerebellar or Olivopontocerebellar or Cerebelloparenchymal) N3 (Atroph\* or Ataxia or Disorder#)) or SCA1 or SCA1s or OPCA or (Syndrome N3 Swami)) )
6. TI ( ((Spastic N3 (Hereditary or ataxia)) or 'Dentatorubral# Pallidolusian Atrophy' or SCA#) ) OR AB ( ((Spastic N3 (Hereditary or ataxia)) or 'Dentatorubral#Pallidolusian Atrophy' or SCA#) )

7. TI ( (SCA1 or SCA2 or SCA3 or SCA4 or SCA5 or SCA6 or SCA7 or SCA8 or SCA9 or SCA10 or SCA11 or SCA12 or SCA13 or SCA14 or SCA15 or SCA16 or SCA17 or SCA18 or SCA19 or SCA20 or SCA21 SCA22 or SCA23 or SCA24 or SCA25 or SCA26 or SCA27 or SCA28 or CA29 or SCA30 or SCA31 or SCA32 or SCA33 or SCA34 or SCA35 or SCA36 or SCA37 or SCA38 or SCA39 or SCA40 or SCA41 or SCA42 SCA43 or SCA244 or SCA45 or SCA46 or SCA47 or SCA48) ) OR AB ( (SCA1 or SCA2 or SCA3 or SCA4 or SCA5 or SCA6 or SCA7 or SCA8 or SCA9 or SCA10 or SCA11 or SCA12 or SCA13 or SCA14 or SCA15 or SCA16 or SCA17 or SCA18 or SCA19 or SCA20 or SCA21 SCA22 or SCA23 or SCA24 or SCA25 or SCA26 or SCA27 or SCA28 or CA29 or SCA30 or SCA31 or SCA32 or SCA33 or SCA34 or SCA35 or SCA36 or SCA37 or SCA38 or SCA39 or SCA40 or SCA41 or SCA42 SCA43 or SCA244 or SCA45 or SCA46 or SCA47 or SCA48) )
8. TI ( (ATX-ATN1 or ATX-DAB1 or ATX-DNMT1 or ATX-EBF3 or ATX-LMNB1 or ATX-SAMD9LOR ATX-SNAP25bOR ATX-TUBB2A or ATX#HSP-VAMP1)) OR AB ( (ATX-ATN1 or ATX-DAB1 or ATX-DNMT1 or ATX-EBF3 or ATX-LMNB1 or ATX-SAMD9LOR ATX-SNAP25bOR ATX-TUBB2A or ATX#HSP-VAMP1) )
9. TI ( (((Nigrospinodentatal or "Autosomal Dominant") N3 Degeneration?) or ((Azorean or Joseph or Machado) N3 Disease))) OR AB ( (((Nigrospinodentatal or "Autosomal Dominant") N3 Degeneration?) or ((Azorean or Joseph or Machado) N3 Disease)))
10. TI ("Myelocerebellar disorder" or "Adult onset leukodystrophy") OR AB ("Myelocerebellar disorder" or "Adult onset leukodystrophy")
11. S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10
12. (MH "Transcranial Magnetic Stimulation")
13. TI ( ((magnet\* or transcrani\*) N3 stimulat\* ) ) OR AB ( ((magnet\* or transcrani\*) N3 stimulat\* ) )
14. TI ( transcranial magnetic stimulation or "tms" and repetitive and "low-frequency and tinnitus ) OR AB ( ((transcranial magnetic stimulation or tms) N5 repetitive) )
15. TI ( ((transcranial magnetic stimulation or tms) N5 rhythmic) ) OR AB ( ((transcranial magnetic stimulation or tms) N5 rhythmic) )
16. TI ( (rtms or tms) ) OR AB ( (rtms or tms) )
17. TI ( ((Repetitive or "single pulse" or "paired pulse") N1 "transcranial magnetic stimulation" ) ) OR AB ( ((Repetitive or "single pulse" or "paired pulse") N1 "transcranial magnetic stimulation" ) )

18. TI ( (NeuroStar or Neuronetics or Magstim or 'Magventure theta' or Magventuretheta or brainsway or Datntec or 'burst stimulat\*') ) OR AB ( (NeuroStar or Neuronetics or Magstim or 'Magventure theta' or Magventuretheta or brainsway or Datntec or 'burst stimulat\*') )
19. S12 OR S13 OR S14 OR S15 OR S16 OR S17 OR S18
20. S11 AND S19
21. (MH "Clinical Trials+") OR PT Clinical trial OR TX clinic\* n1 trial\* OR TX (singl\* n1 blind\*) or (singl\* n1 mask\*) ) or TX ( (doubl\* n1 blind\*) or (doubl\* n1 mask\*) ) or TX ( (tripl\* n1 blind\*) or (tripl\* n1 mask\*) ) or TX ( (trebl\* n1 blind\*) or (trebl\* n1 mask\*) OR TX randomi\* control\* trial\* OR (MH "Random Assignment" OR TX random\* allocat\* OR TX placebo\* OR (MH "Placebos") OR (MH "Quantitative Studies") OR TX allocat\* random\*
22. S20 AND S21 Limiters - Exclude MEDLINE records

## InaHTA

Fecha de búsqueda: 9 de abril de 2024.

1. "Ataxia"[mhe]
2. (Ataxia\* or Incoordination\* or (Coordination AND (Lack or Impairment)) or Dyscoordination or Tremor\* or Ataxy)[Title] OR (Ataxia\* or Incoordination\* or (Coordination AND (Lack or Impairment)) or Dyscoordination or Tremor\* or Ataxy)[abs]
3. "Spinocerebellar Degenerations"[mhe] OR "Cerebellar Diseases"[mhe] OR "Machado-Joseph Disease"[mh]
4. ((Degeneration or Disease\* or Dysfunction or Disorder\*) AND (Spinocerebellar or "Spino cerebellar" or Cerebellar or Corticostriatal-Spinal))[title] OR ((Degeneration or Disease\* or Dysfunction or Disorder\*) AND (Spinocerebellar or "Spino cerebellar" or Cerebellar or Corticostriatal-Spinal))[abs]
5. (((Spinocerebellar or Olivopontocerebellar or Cerebelloparenchymal) AND (Atroph\* or Ataxia or Disorder\*)) or SCA1 or SCA1s or OPCA or (Syndrome AND Swami))[title] OR (((Spinocerebellar or Olivopontocerebellar or Cerebelloparenchymal) AND (Atroph\* or Ataxia or Disorder\*)) or SCA1 or SCA1s or OPCA or (Syndrome AND Swami))[abs]
6. ((Spastic AND (Hereditary or ataxia)) or "Dentatorubral-Pallidoluyisian Atrophy")[title] OR ((Spastic AND (Hereditary or ataxia)) or "Dentatorubral-Pallidoluyisian Atrophy")[abs]

7. (SCA1 or SCA2 or SCA3 or SCA4 or SCA5 or SCA6 or SCA7 or SCA8 or SCA9 or SCA10 or SCA11 or SCA12 or SCA13 or SCA14 or SCA15 or SCA16 or SCA17 or SCA18 or SCA19 or SCA20 or SCA21 SCA22 or SCA23 or SCA24 or SCA25 or SCA26 or SCA27 or SCA28 or CA29 or SCA30 or SCA31 or SCA32 or SCA33 or SCA34 or SCA35 or SCA36 or SCA37 or SCA38 or SCA39 or SCA40 or SCA41 or SCA42 SCA43 or SCA244 or SCA45 or SCA46 or SCA47 or SCA48)[Title] OR (SCA1 or SCA2 or SCA3 or SCA4 or SCA5 or SCA6 or SCA7 or SCA8 or SCA9 or SCA10 or SCA11 or SCA12 or SCA13 or SCA14 or SCA15 or SCA16 or SCA17 or SCA18 or SCA19 or SCA20 or SCA21 SCA22 or SCA23 or SCA24 or SCA25 or SCA26 or SCA27 or SCA28 or CA29 or SCA30 or SCA31 or SCA32 or SCA33 or SCA34 or SCA35 or SCA36 or SCA37 or SCA38 or SCA39 or SCA40 or SCA41 or SCA42 SCA43 or SCA244 or SCA45 or SCA46 or SCA47 or SCA48)[abs]
8. (ATX-ATN1 or ATX-DAB1 or ATX-DNMT1 or ATX-EBF3 or ATX-LMNB1 or ATX-SAMD9L or ATX-SNAP25b or ATX-TUBB2A or ATX-HSP-VAMP1)[Title] OR (ATX-ATN1 or ATX-DAB1 or ATX-DNMT1 or ATX-EBF3 or ATX-LMNB1 or ATX-SAMD9L or ATX-SNAP25b or ATX-TUBB2A or ATX-HSP-VAMP1)[abs]
9. (((Nigrospinodentatal or "Autosomal Dominant") AND Degeneration\*) or ((Azorean or Joseph or Machado) AND Disease))[Title] OR (((Nigrospinodentatal or "Autosomal Dominant") AND Degeneration\*) or ((Azorean or Joseph or Machado) AND Disease))[abs]
10. ("Myelocerebellar disorder" or "Adult onset leukodystrophy") [Title] OR ("Myelocerebellar disorder" or "Adult onset leukodystrophy")[abs]
11. #10 OR #9 OR #8 OR #7 OR #6 OR #5 OR #4 OR #3 OR #2 OR #1.

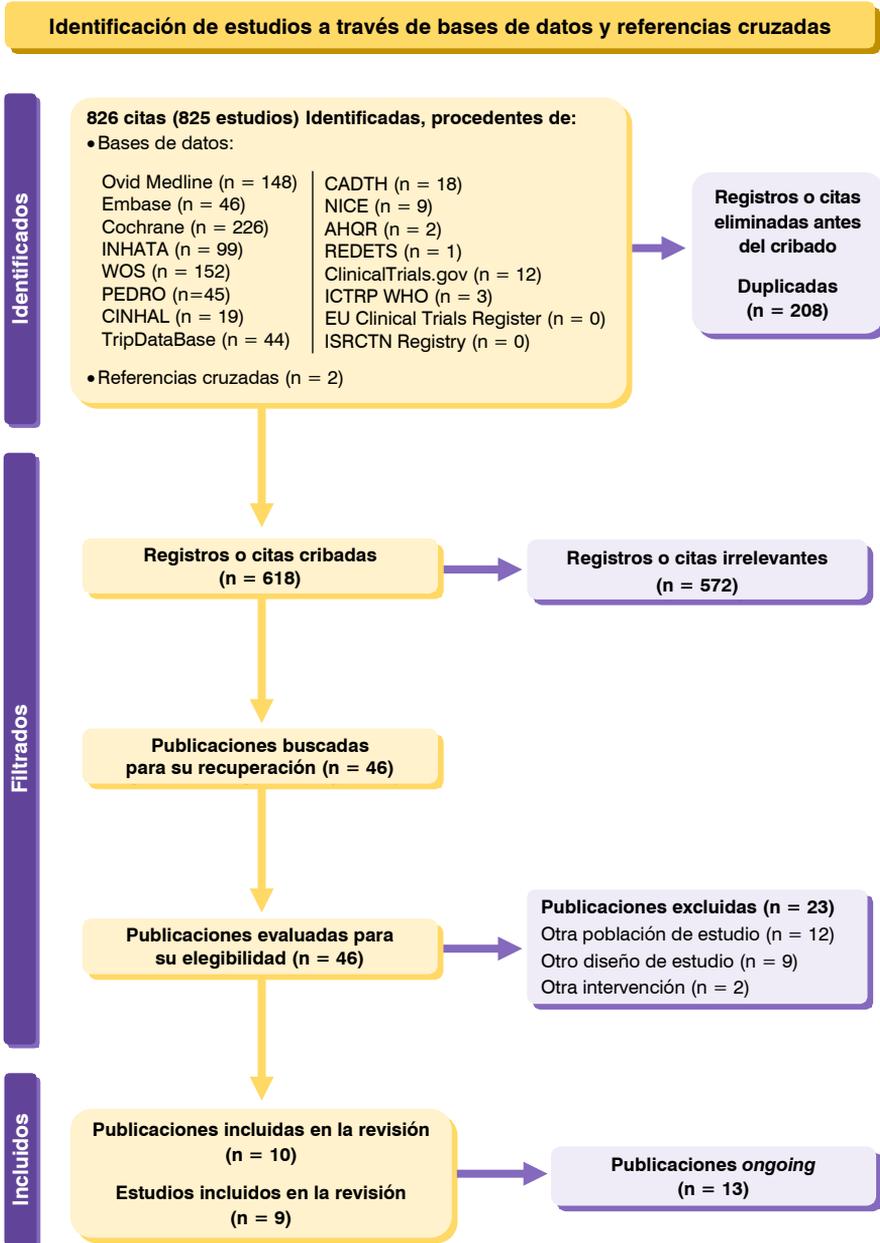
## PEDro

Fecha de búsqueda: 15 de abril de 2024.

Atax\* OR 'Spinocerebellar Degenerations' or 'Cerebellar Diseases' or 'Machado-Joseph Disease' OR 'Dentatorubral-Pallidoluysian Atrophy' or SCA OR 'Myelocerebellar disorder' or 'Adult onset leukodystrophy' AND Method: Clinical Trial ((Degeneration or Disease? or Dysfunction or Disorder?) adj3 (Spinocerebellar or 'Spino cerebellar' or Cerebellar or Corticostriatal?Spinal)).ti,ab,kw.

# Anexo 2. Diagrama de flujo

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA



## Anexo 3. Estudios excluidos a texto completo

<b>Autor año/Número registro</b>	<b>Motivo de exclusión</b>
IRCT20170703034879N2, et al., 2020 (196)	No cumple criterios de población
Bastani PB., et al., 2019 (197)	No cumple criterios de diseño
Zhou J., et al., 2019 (198)	No cumple criterios de población
Ahn JH., et al., 2020 (199)	No cumple criterios de población
UMIN000026716, et al., 2017 (200)	No cumple criterios de intervención
NCT04595578, et al., 2020 (201)	No cumple criterios de diseño
Shiga Y., et al., 2001 (202)	No cumple criterios de diseño
NCT03627416 et al., 2017 (203)	No cumple criterios de diseño
Velázquez-Pérez L., et al., 2018 (204)	No cumple criterios de intervención
Antczak J., et al., 2019 (205)	No cumple criterios de población
Song P Wang S, et al., 2020 (206)	No cumple criterios de diseño
Franca C., et al., 2020 (207)	No cumple criterios de población
Kim W, et al., 2014 (208)	No cumple criterios de intervención
NCT03341416, et al., 2017 (209)	No cumple criterios de diseño
Benussi A., et al., 2021 (210)	No cumple criterios de población
Lee JH., et al., 2020 (211)	No cumple criterios de diseño
Shimizu H., et al., 1999 (212)	No cumple criterios de diseño
Kim WS., et al., 2014 (213)	No cumple criterios de intervención
NCT05973019 et al., 2023 (214)	No cumple criterios de población
NCT04595578 et al., 2020 (215)	No cumple criterios de diseño
Ihara Y., et al., 2005 (216)	No cumple criterios de población
Aguilar PS., et al., 2010 (217)	No cumple criterios de intervención
Rodríguez-Díaz JC., et al., 2018 (218)	No cumple criterios de intervención

## Anexo 4. Estudios en marcha

Estudios en marcha identificados						
Nombre de ensayo o título	Código	Métodos / Objetivos	Criterios de inclusión de los participantes	Intervenciones	Fecha de inicio	Información de contacto
<i>Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in SCA3 Patients (170)</i>	NCT05502432 chiCTR180002013	<p><b>Métodos:</b> Estudio aleatorizado, doble ciego y controlado de forma simulada</p> <p><b>Objetivos:</b> Si un tratamiento de 15 días con 1 Hz de estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) puede mejorar los síntomas (síntomas motores y síntomas no motores) en pacientes con SCA3</p> <p><b>Reclutamiento:</b> 39</p>	<p><b>Criterios de inclusión:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacientes con signos clínicos detectables y diagnóstico genético confirmado con SCA3</li> <li>2. Pacientes con SCA3 de entre 20 y 80 años</li> <li>3. Los pacientes o sus familiares han dado su consentimiento informado para el estudio y han firmado los documentos pertinentes</li> </ol> <p><b>Criterio de exclusión:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacientes que tengan epilepsia concomitante</li> <li>2. Historia de convulsiones o convulsiones por calor</li> <li>3. Pacientes en tratamiento con neurolépticos</li> <li>4. Historia de hipertensión inestable actual</li> <li>5. Historia de traumatismo craneoencefálico o intervenciones neuroquirúrgicas</li> </ol>	<p><b>Dispositivo:</b> NR</p> <p><b>Intervención:</b> Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva Activa (EMTr). 15 días con 1 Hz de estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS)</p> <p><b>Comparador:</b> Simulación de estimulación magnética transcraneal repetitiva simulada (EMTr). 15 días con 1 Hz de estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr)</p> <p><b>Outcomes:</b> ICARS, BBS, SARA</p>	17/12/2018	<p>Ning Wang, MD., PhD</p> <p><i>Hospital of Fujian Medical University</i></p>

**Estudios en marcha identificados (continuación)**

Nombre de ensayo o título	Código	Métodos / Objetivos	Criterios de inclusión de los participantes	Intervenciones	Fecha de inicio	Información de contacto
<i>Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in SCA3 Patients</i> (170)			<p><b>Criterio de exclusión:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>6. Historia de cualquier metal en la cabeza (fuera de la boca)</li> <li>7. Historial conocido de partículas metálicas en el ojo, marcapasos cardíaco implantado, neuroestimuladores implantados, clips quirúrgicos (por encima de la línea del hombro) o cualquier bomba médica</li> <li>8. Historia de dolores de cabeza frecuentes o intensos</li> <li>9. Historia de migraña</li> <li>10. Historia de pérdida auditiva</li> <li>11. Historia de implantes cocleares</li> <li>12. Historia de abuso de drogas o alcoholismo</li> <li>13. Embarazo o no uso de un método anticonceptivo confiable</li> <li>14. Participación en el estudio clínico actual</li> </ol>			
<i>The Influence of Deep TMS on Cerebellar Signs in Patients With Machado Joseph Disease (SCA3)</i> (172)	NCT02039206	<p><b>Métodos:</b></p> <p>Asignación de un solo grupo, diseño abierto (sin enmascaramiento)</p>	<p><b>Criterios de inclusión:</b></p> <p>Pacientes con SCA3 de 20 a 80 años, con signos clínicos detectables y diagnóstico genético confirmado</p>	<p><b>Dispositivo:</b></p> <p>Bobina HCERMJD</p>	02/2014	<p><i>Carlos Gordon, Prof. Meir Health Center</i></p> <p><i>Sponsor: Brainsway</i></p>

**Estudios en marcha identificados (continuación)**

Nombre de ensayo o título	Código	Métodos / Objetivos	Criterios de inclusión de los participantes	Intervenciones	Fecha de inicio	Información de contacto
<p><i>The Influence of Deep TMS on Cerebellar Signs in Patients With Machado Joseph Disease (SCA3) (172)</i></p>		<p><b>Objetivos:</b> El investigador anticipa que la estimulación del cerebelo con la nueva bobina HCERMJD puede inducir efectos terapéuticos significativos en pacientes con SCA3 y allanará el camino para establecer un tratamiento novedoso y eficaz para este trastorno.</p> <p><b>Reclutamiento (estimado):</b> 20</p>	<p><b>Criterio de exclusión:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacientes que tengan epilepsia concomitante</li> <li>2. Historia de convulsiones o convulsiones por calor</li> <li>3. Pacientes en tratamiento con neurólépticos</li> <li>4. Pacientes con demencia (MMSE &lt; 25) o cualquier trastorno médico inestable</li> <li>5. Historia o hipertensión inestable actual</li> <li>6. Historia de traumatismo craneoencefálico o intervenciones neuroquirúrgicas</li> <li>7. Historia de cualquier metal en la cabeza (fuera de la boca)</li> <li>8. Historial conocido de partículas metálicas en el ojo, marcapasos cardíaco implantado, neuroestimuladores implantados, clips quirúrgicos (por encima de la línea del hombro) o cualquier bomba médica</li> <li>9. Historia de dolores de cabeza frecuentes o intensos</li> <li>10. Historia de migraña</li> <li>11. Historia de pérdida auditiva</li> <li>12. Historia de los implantes cocleares</li> <li>13. Historia de abuso de drogas o alcoholismo</li> <li>14. Embarazo o no uso de un método anticonceptivo confiable</li> <li>15. Participación en un estudio clínico actual o en un estudio clínico dentro de los 30 días anteriores a este estudio</li> </ol>	<p><b>Intervención:</b> EMT profunda</p> <p><b>Comparador:</b> Ninguno</p> <p><b>Outcomes:</b> SARA</p>		

**Estudios en marcha identificados (continuación)**

Nombre de ensayo o título	Código	Métodos / Objetivos	Criterios de inclusión de los participantes	Intervenciones	Fecha de inicio	Información de contacto
<p><i>A prospective, randomized, controlled trial for the efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in spinocerebellar ataxia type 3 (166)</i></p>	<p>ChiCTR1800020133</p>	<p><b>Métodos:</b> Ensayo prospectivo, aleatorizado y controlado</p>	<p><b>Criterios de inclusión:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacientes con signos clínicos detectables y diagnóstico genético confirmado con SCA3</li> <li>2. Pacientes con SCA3 de entre 20 y 80 años</li> <li>3. Los pacientes o sus familiares han dado su consentimiento informado para el estudio y han firmado los documentos pertinentes</li> </ol> <p><b>Criterio de exclusión:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacientes que tengan epilepsia concomitante</li> <li>2. Historia de convulsiones o convulsiones por calor</li> <li>3. Pacientes que toman neurolépticos</li> <li>4. Pacientes con demencia (MMSE &lt; 25) o cualquier trastorno médico inestable</li> <li>5. Historia o hipertensión inestable actual</li> <li>6. Historial de traumatismo craneoencefálico o intervenciones neuroquirúrgicas</li> <li>7. Historia de cualquier metal en la cabeza (fuera de la boca)</li> <li>8. Historial conocido de partículas metálicas en el ojo, marcapasos cardíaco implantado, neuroestimuladores implantados, clips quirúrgicos (por encima de la línea del hombro) o cualquier bomba médica</li> <li>9. Historial de dolores de cabeza frecuentes o intensos</li> <li>10. Historia de migraña</li> <li>11. Historia de pérdida auditiva</li> <li>12. Historia de implantes cocleares</li> <li>13. Historial de abuso de drogas o alcoholismo</li> <li>14. Embarazo o no utilizar un método anticonceptivo confiable</li> <li>15. Participación en el estudio clínico actual</li> </ol>	<p><b>Dispositivo:</b> NR</p> <p><b>Intervención:</b> EMT repetitiva</p> <p><b>Comparador:</b> Simulación</p> <p><b>Outcomes:</b> ICARS</p>	<p>Fecha de aprobación: 09/11/2018</p>	<p><i>Shi-Rui Gan</i> <i>ganshirui@fjmu.edu.cn</i> <i>First Affiliated Hospital, Fujian Medical University</i></p>

**Estudios en marcha identificados (continuación)**

Nombre de ensayo o título	Código	Métodos / Objetivos	Criterios de inclusión de los participantes	Intervenciones	Fecha de inicio	Información de contacto
<i>Clinical application of repeated transcranial magnetic stimulation in the treatment of patients with hereditary ataxia</i> (169)	ChiCTR2000028761	<p><b>Métodos:</b> Estudio intervencionista, paralelo</p> <p><b>Objetivos:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mejorar la evaluación de la eficacia de la estimulación magnética transcraneal repetitiva en pacientes con ataxia hereditaria</li> <li>2. Vigilar las posibles reacciones adversas durante el tratamiento de estimulación magnética transcraneal repetitiva</li> <li>3. Basado en diferentes subtipos de características de la red de ataxia hereditaria para formular y optimizar planes de tratamiento específicos</li> <li>4. Explorar la duración del efecto terapéutico después de ciclos repetidos de estimulación magnética transcraneal para proporcionar una base clínica para la revisión de las pautas de tratamiento de la ataxia hereditaria</li> </ol> <p><b>Reclutamiento:</b> 36</p>	<p><b>Criterios de inclusión:</b> Varios tipos de ataxia hereditaria</p> <p><b>Criterio de exclusión:</b> Uso de marcapasos, estimuladores, cócleas electrónicas y otros productos electrónicos, cuerpos extraños metálicos, epilepsia; malignidad de cabeza y cara</p>	<p><b>Dispositivo:</b> NR</p> <p><b>Intervención:</b> EMT repetitiva activa</p> <p><b>Comparador:</b> Simulación</p> <p><b>Outcomes:</b> ICARS, SARA, EGG</p>	02/01/2020	<p>Guo Yi</p> <p>xuanyi_guo@163.com</p> <p>Shenzhen, Guangdong, China</p>

**Estudios en marcha identificados (continuación)**

Nombre de ensayo o título	Código	Métodos / Objetivos	Criterios de inclusión de los participantes	Intervenciones	Fecha de inicio	Información de contacto
<p><i>The neural mechanism of rTMS modulation in SCA3 based on cerebellum-neostriatum-cortical circuit (173)</i></p>	<p>ChiCTR2000039434</p>	<p><b>Métodos:</b> Estudio intervencionista, paralelo</p> <p><b>Objetivos:</b> El mecanismo neuronal de este circuito con terapia EMTr en SCA3 se revelará direccionalmente en este estudio, se establecerán métodos de localización de objetivos efectivos y precisos, que pueden proporcionar una base teórica para tratamientos efectivos para SCA3</p> <p><b>Reclutamiento:</b> 100 (50/50)</p>	<p><b>Criterios de inclusión:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cumplir con los criterios diagnósticos de las escalas de Ataxia Espinocerebelosa, como SARA, ICARS</li> <li>2. De 18 a 75 años</li> <li>3. Capaz de comunicarse con los entrevistadores y completar escalas de forma independiente</li> <li>4. Respalda el consentimiento informado</li> </ol> <p><b>Criterio de exclusión:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Otras enfermedades hereditarias</li> <li>2. Otra enfermedad grave del sistema nervioso central</li> <li>3. Historia de la cirugía cerebral</li> <li>4. Depresión, Ansiedad y otras enfermedades psicógenas</li> <li>5. Con equipo metálico o prótesis (marcapasos, bomba de insulina) en el cuerpo, claustrofobia u otras contraindicaciones para el examen de resonancia magnética</li> </ol>	<p><b>Dispositivo:</b></p> <p><b>Intervención:</b> EMTr</p> <p><b>Comparador:</b> Simulación</p> <p><b>Outcomes:</b> CCAS; SARA; ICARS; caminata de 25 pasos; RM en estado de reposo; Imágenes de tensor de difusión; Imágenes de estructura gris T1; ISE; Imágenes por espectroscopía de resonancia magnética</p>	<p>01/11/2020</p>	<p><i>Chen Liu / Hui Chen</i></p> <p><i>The First Affiliated Hospital of Army Medical University</i></p> <p>wsnnp@qq.com</p>

**Estudios en marcha identificados (continuación)**

Nombre de ensayo o título	Código	Métodos / Objetivos	Criterios de inclusión de los participantes	Intervenciones	Fecha de inicio	Información de contacto
<p><i>Transcranial Magnetic Stimulation in Spino-cerebellar Ataxia (TMS)</i> (174)</p>	<p>NCT01975909</p>	<p><b>Métodos:</b> Estudio piloto, aleatorizado, controlado, triple enmascaramiento (participante, proveedor de atención médica, evaluador de resultados)</p> <p><b>Objetivos:</b> Probar una intervención terapéutica novedosa que utiliza estimulación cerebral magnética no invasiva para mejorar los resultados funcionales en pacientes con SCA</p> <p><b>Reclutamiento:</b> 20</p>	<p><b>Criterios de inclusión:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacientes ambulatorios con ataxia diagnosticada por un especialista Çen trastornos del movimiento y confirmada mediante pruebas genéticas obtenidas clínicamente del paciente y/o de un familiar de primer grado del paciente</li> <li>2. Las mujeres en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo confiable y deben proporcionar una prueba de embarazo negativa al ingresar al estudio</li> <li>3. Estable en las dosis de todos los medicamentos durante al menos 30 días antes del ingreso al estudio y durante la duración del estudio</li> <li>4. La capacidad de deambular</li> <li>5. Una puntuación de tres o más (peor) en la subsección 'marcha' de la Escala de Evaluación y Calificación de Ataxia (SARA)</li> </ol>	<p><b>Dispositivo:</b> Se utilizará Magstim 200 (Magstim, Reino Unido) y una bobina circular de 14 cm colocada tangencial a la cabeza para administrar estímulos al 100 % de la potencia máxima del estimulador</p> <p><b>Intervención:</b> 0,2 Hz (5 pulsos cada seis segundos en corriente en sentido antihorario, seguidos de los mismos cinco pulsos en corriente en sentido horario); 10 pulsos por región, 30 pulsos por sesión; 5 días a la semana durante 4 semanas</p> <p><b>Comparador:</b> Simulación</p> <p><b>Outcomes:</b> SARA, caminata de 25 pasos, 9-HPT, prueba de caminata de 90 segundos</p>	<p>09/2013</p>	<p>Alvaro Pascual-Leone, MD, PhD <i>Beth Israel Deaconess Medical Center</i></p> <p><b>Colaborador:</b> <i>National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)</i></p>

**Estudios en marcha identificados (continuación)**

Nombre de ensayo o título	Código	Métodos / Objetivos	Criterios de inclusión de los participantes	Intervenciones	Fecha de inicio	Información de contacto
<p><i>Transcranial Magnetic Stimulation in Spino-cerebellar Ataxia (TMS)</i> (174)</p>			<p><b>Criterio de exclusión:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cualquier enfermedad inestable o condición médica concomitante que, en opinión del investigador, impida la participación en este estudio, incluidos los trastornos que puedan afectar la marcha o el equilibrio (es decir, accidente cerebrovascular, artritis, etc.)</li> <li>2. La presencia de anomalías clínicamente significativas en el cribado CBC, CMP o EKG</li> <li>3. Embarazo o lactancia</li> <li>4. Participación simultánea en otro estudio clínico</li> <li>5. Antecedentes de abuso de sustancias</li> <li>6. La presencia de psicosis, trastorno bipolar, depresión no tratada (BDI mayor o igual a 21) o antecedentes de intento de suicidio</li> <li>7. Demencia u otra enfermedad psiquiátrica que impida al paciente dar su consentimiento informado (puntaje del Mini Examen del Estado Mental inferior a 24)</li> <li>8. Incapacidad jurídica o capacidad jurídica limitada</li> <li>9. Ataxia derivada de cualquier causa distinta a la SCA genéticamente confirmada (incluidos, entre otros, alcoholismo, traumatismo craneoencefálico, esclerosis múltiple, atrofia olivopontocerebelosa o atrofia multisistémica)</li> <li>10. Ningún medicamento constituye una exclusión absoluta de TMS</li> <li>11. La revisión de las pautas publicadas de TMS sobre los medicamentos que se deben considerar con TMS</li> <li>12. Historia de convulsiones, diagnóstico de epilepsia, historia de EEG anormal (epileptiforme)</li> </ol>			

**Estudios en marcha identificados (continuación)**

Nombre de ensayo o título	Código	Métodos / Objetivos	Criterios de inclusión de los participantes	Intervenciones	Fecha de inicio	Información de contacto
<p><i>A study of the efficacy and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with spinocerebellar ataxia (167)</i></p>	<p>ChiCTR2100046902</p>	<p><b>Métodos:</b> NR <b>Objetivos:</b> NR <b>Enfermedad:</b> Ataxia espino-cerebelosa <b>Reclutamiento:</b> Estimado (n = 120)</p>	<p><b>Criterios de inclusión:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Diagnóstico de ataxia espino-cerebelosa tipo 1, 2 o 3 mediante pruebas genéticas</li> <li>2. Edad entre 18 a 65 años, hombre o mujer</li> <li>3. Escala de marcha de 2 a 6 en la Escala para la Evaluación y Calificación de la Ataxia (SARA)</li> <li>4. Pacientes sin tratamiento farmacológico o con tratamiento farmacológico estable dentro del mes anterior a la selección</li> <li>5. Sujetos que nunca reciben EMTr o terapia con células madre dentro de los 3 meses anteriores a la selección</li> <li>6. No participar en otros ensayos clínicos durante el estudio; 7. Consentimiento informado antes del estudio</li> </ol> <p><b>Criterio de exclusión:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pacientes con otras enfermedades neurológicas y psiquiátricas</li> <li>2. Pacientes con enfermedades que alteran la clasificación de la escala, p. fracaso de la fractura</li> <li>3. Mujeres embarazadas o en período de lactancia</li> <li>4. Pacientes con implantes intracraneales o intracardíacos, estimulador cerebral profundo, marcapasos cardíaco</li> </ol>	<p><b>Dispositivo:</b> NR <b>Intervención:</b> Grupo experimental 1: EMTr de 1 Hz Grupo experimental 2: iTBS <b>Comparador:</b> Estimulación placebo <b>Resultados:</b> SARA, ICARS, espectroscopia de resonancia magnética; resonancia magnética funcional en estado de reposo; Prueba de caminata de diez millas; 9-HPT; PATA test</p>	<p>01/10/ 2019</p>	<p><i>Zou Guangdong</i> 18707071249@163.com <i>Xiangya Hospital</i> <i>Jiang Hong</i> jianghong73868@126.com <i>Xiangya Hospital</i></p>

**Estudios en marcha identificados (continuación)**

Nombre de ensayo o título	Código	Métodos / Objetivos	Criterios de inclusión de los participantes	Intervenciones	Fecha de inicio	Información de contacto
<p><i>Effects of Cerebellar Transcranial Magnetic Stimulation in Cerebellar Ataxias</i> (168)</p>	<p>NCT03213106</p>	<p><b>Métodos:</b> Los participantes serán asignados aleatoriamente a 5 sesiones activas o 5 de placebo de TMS de 1 Hz en el área ubicada. Después de las primeras 5 sesiones y un período de al menos 4 semanas de lavado, los pacientes cruzarán y recibirán otras 5 sesiones, activas o simuladas</p> <p><b>Propósito principal:</b> Tratamiento</p> <p><b>Asignación:</b> Aleatoria.</p> <p><b>Modelo intervencionista:</b> Asignación cruzada</p> <p><b>Descripción del modelo de intervención:</b> 5 sesiones de EMTr activa y simulada separadas por al menos 4 semanas de lavado</p> <p><b>Enmascaramiento:</b> Cuádruple (participante, proveedor de atención, investigador, evaluador de resultados)</p> <p><b>Objetivos:</b> Nuestra hipótesis es que la EMT cerebelosa podría mejorar los síntomas atáxicos en algunos pacientes</p> <p><b>Reclutamiento</b> (estimada): 30</p>	<p><b>Criterios de inclusión:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Identificación de ataxia cerebelosa basada en un examen neurológico</li> <li>2. Ninguna mejora después de la rehabilitación</li> <li>3. Inicio de los síntomas de al menos 6 meses</li> </ol> <p><b>Criterio de exclusión:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Menores de 18 meses</li> <li>2. Mujeres embarazadas o en período de lactancia</li> <li>3. Participación en otros ensayos clínicos</li> <li>4. Epilepsia</li> </ol>	<p><b>Dispositivo:</b> NR</p> <p><b>Intervención:</b> EMT de 1Hz dirigido al núcleo dentado contralateral al lado más sintomático.</p> <p><b>Comparador:</b> Simulación, bobina no conectada a la máquina TMS</p> <p><b>Resultados:</b> SARA</p>	<p>01/12/2016</p>	<p><i>Rubens Gisbert Cury</i></p> <p><i>University of Sao Paulo General Hospital</i></p> <p>rubens_cury@usp.br</p>

**Estudios en marcha identificados (continuación)**

Nombre de ensayo o título	Código	Métodos / Objetivos	Criterios de inclusión de los participantes	Intervenciones	Fecha de inicio	Información de contacto
<p><i>Repetitive transcranial Magnetic stimulation (rTMS) in SCA and CANVAS (171)</i></p>	<p>DRKS00023473</p>	<p><b>Métodos:</b>  <b>Asignación:</b> Estudio controlado aleatorio  <b>Enmascaramiento:</b> Cegado (se utiliza enmascaramiento)  <b>Control:</b> Placebo  <b>Tarea:</b> Paralelo  <b>Propósito del diseño del estudio:</b> Tratamiento  <b>Condición:</b> G11.2 - Ataxia cerebelosa de aparición tardía  <b>Objetivos:</b>  <b>Reclutamiento:</b>                      Reclutando (n = 40)</p>	<p><b>Criterios de inclusión:</b>                      SCA y CANVAS    <b>Criterios de exclusión:</b>                      Implantes ferromagnéticos</p>	<p><b>Dispositivo:</b> NR  <b>Intervención:</b>                      5 días (lunes a viernes) con EMTr del cerebelo bilateralmente  <b>Comparador:</b>                      Simulación  <b>Medidas de resultado:</b>                      SARA, puntuación neurológica mediante INAS, SCAFI</p>	<p>21/10/2020                      (fecha del primer reclutamiento)</p>	<p><b>Oliver Kaut</b>                      Oliver.Kaut@ukbonn.de  <i>Universitätsklinikum Bonn</i>    <b>Marcus Grobe-Einsler</b>                      Marcus.Grobe-Einsler@ukbonn.de  <i>Universitätsklinikum Bonn</i></p>

# Anexo 5. Tabla GRADE de resumen de hallazgos

## EMTr comparado con EMTr simulada para pacientes con SCA

Bibliografía: Kearney M, Orrell RW, Fahey M, Brassington R, Pandolfo M. Pharmacological treatments for Friedreich ataxia [Data only. When citing this record quote "Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 8"]. Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas [Año], Problema [Problema].

Participantes (estudios) seguimiento	Riesgo de sesgo	Evaluación de certeza					Certeza general de la evidencia	Resumen de los resultados			
		Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Tasas de eventos de estudio (%)		Efecto relativo (95% CI)	Efectos absolutos anticipados		
						Con EMTr simulada			Con EMTr	Riesgo con EMTr simulada	La diferencia de riesgo con EMTr
<b>SARA global score</b>											
263 (7 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	no es serio	muy serio <sup>a</sup>	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	⊕○○○ Muy baja <sup>a,b</sup>	104	159	-	104	MD 1.55 menor (2.65 menor a 0.44 menor)
<b>ICARS global score</b>											
207 (5 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	no es serio	serio <sup>c</sup>	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	⊕⊕○○ Baja <sup>b,c</sup>	82	125	-	82	MD 4.07 menor (5.5 menor a 2.64 menor)
<b>ICARS-Postural and gait</b>											
163 (4 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>b</sup>	60	103	-	60	MD 1.53 menor (1.98 menor a 1.09 menor)
<b>ICARS-Limb function</b>											
163 (4 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	no es serio	no es serio	no es serio	serio <sup>b</sup>	ninguno	⊕⊕⊕○ Moderado <sup>b</sup>	60	103	-	60	MD 3.59 menor (4.49 menor a 2.68 menor)
<b>ICARS-Speech</b>											
163 (4 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio <sup>d</sup>	ninguno	⊕○○○ Baja <sup>d</sup>	60	103	-	60	MD 0.16 menor (0.36 menor a 0.04 más alto.)
<b>ICARS-Oculomotor</b>											
163 (4 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	no es serio	muy serio <sup>a</sup>	no es serio	muy serio <sup>d</sup>	ninguno	⊕○○○ Muy baja <sup>a,d</sup>	60	103	-	60	MD 0.44 menor (0.6 menor a 0.29 menor)
<b>Any adverse event</b>											
270 (8 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio <sup>d</sup>	ninguno	⊕○○○ Baja <sup>d</sup>	4/110 (3.6%)	15/160 (9.4%)	no estimable	4/110 (3.6%)	40 menos por 1000 (de 90 menos a 20 menos)
<b>Acceptability: dropouts during intervention period</b>											
282 (7 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio <sup>d</sup>	ninguno	⊕○○○ Baja <sup>d</sup>	6/115 (5.2%)	13/167 (7.8%)	no estimable	6/115 (5.2%)	26 menos por 1000 (de 26 menos a 77 más)

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media

### Explicaciones

- Disminuímos 2 puntos (riesgo de inconsistencia muy seria) debido a que se detectó heterogeneidad cuantitativa elevada ( $I^2 > 75\%$ ) que no podía ser explicada por los análisis de subgrupos.
- Disminuímos 1 punto (riesgo de imprecisión serio) debido a que el tamaño de la muestra de la estimación era  $< 400$  participantes y/o su intervalo de confianza (IC) incluía un efecto potencialmente importante, pero sin relevancia clínica (definido para los datos continuos como un efecto  $< 1.0$  en cualquier dirección).
- Disminuímos en 1 punto (riesgo de inconsistencia seria) debido a que se detectó heterogeneidad cuantitativa moderada ( $40\% < I^2 < 75\%$ ) que no podía ser explicada por los análisis de subgrupos.
- Disminuímos 2 puntos debido a que 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.

