

Universidad CEU San Pablo
CEINDO – CEU Escuela Internacional de Doctorado

PROGRAMA DE DOCTORADO en MEDICINA TRASLACIONAL



CEU

*Universidad
San Pablo*



CEU

*Escuela Internacional
de Doctorado*

**Efectividad de la Neuromodulación No
Invasiva del Nervio Vago en Acúfenos,
Migraña y Cefaleas en Racimo. Revisión
Sistemática y Meta-análisis**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

David Fernández Hernando

Dirigida por:

Juan Andrés Mesa Jiménez y Francisco Javier Garcia Esteo

MADRID 30 DE NOVIEMBRE

Año 2023

TESIS DOCTORAL

David Fernández Hernando

Año 2023

1. AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Javier y Pilar, por ser mi ejemplo, estar siempre a mi lado y favorecer que siga adelante a pesar de las dificultades.

Al profesor Dr Juan Andrés Mesa Jiménez, como mi director de tesis por su confianza y apoyo en la realización de este trabajo y las innumerables horas empleadas para lograr la finalización de esta tesis doctoral. Le agradezco la guía inestimable para la publicación de los tres artículos científicos en revistas de alto impacto científico.

Al profesor Dr A César Fernández de las Peñas por las revisiones técnicas de los artículos publicados, por su tiempo y dedicación en la corrección de aspectos técnicos de los artículos.

Al profesor Dr Francisco García Esteo por su apoyo durante estos años de arduo trabajo. A Santiago Angulo por el tiempo dedicado al análisis de los datos y posterior interpretación de los mismos.

A mis compañeros, los rehabilitadores del hospital de la Fundación Jiménez Díaz por su colaboración en las estancias clínicas y apoyo durante las mismas para la finalización del mismo .

RESUMEN

La neuromodulación del nervio vago(ENV) ha surgido como un enfoque terapéutico prometedor para diversos trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos, incluyendo acúfenos, migraña y la cefalea en racimos. Este resumen ofrece una síntesis exhaustiva de tres revisiones sistemáticas que exploran la eficacia y la seguridad de las técnicas de ENV para el tratamiento de estas afecciones debilitantes.

Los acúfenos son un trastorno auditivo frecuentemente intratable caracterizado por la percepción de un zumbido/pitido en ausencia de estímulos externos. La migraña y la cefalea en racimos son cefaleas graves y recurrentes asociadas a una discapacidad importante y una calidad de vida reducida. Su etiología es multifactorial e implica complejas vías neuronales y desequilibrios de los neurotransmisores. Los tratamientos farmacológicos tienen efectos secundarios y eficacia limitada.

Las técnicas ENV ofrecen un enfoque alternativo para aliviar los síntomas de los acúfenos, la migraña y la cefalea en racimo. Este resumen sintetiza tres revisiones sistemáticas centradas en la estimulación transcutánea del nervio vago (ETVN) y la estimulación magnética transcraneal (EMT) como ENV para estas afecciones.

La primera revisión examina los efectos de la ENV para el tratamiento del acúfeno, incluye ensayos controlados aleatorios (ECA) sobre acúfeno crónico y agudo. Los resultados indicaron que la ENV reducía la gravedad del acúfeno y mejoraba la calidad de vida. Además, la ENV demuestra un perfil de seguridad favorable, con efectos adversos mínimos.

La segunda revisión sistemática profundiza en la eficacia de la ENV y la EMT para la profilaxis de la migraña. La revisión incluyó ECA y ensayos abiertos, que sugieren que la ENV y la EMT reducen la frecuencia, intensidad de los ataques de migraña, fueron bien toleradas, y sus efectos fueron acumulativos en el tiempo. Sin embargo, se necesitan parámetros óptimos de estimulación y los resultados a largo plazo.

La tercera revisión profundiza en el uso de la ENV centrada en la cefalea en racimos. La cefalea en brotes es conocida por su gravedad y sus limitadas opciones de tratamiento. La revisión abarcó ECAs que demostraron que la ENVt tenían potencial para reducir o abortar los ataques de cefalea en racimos. Los estudios sugieren que la ENV proporciona un alivio rápido y fiable.

Así, las técnicas de ENV muestran resultados prometedores para el

acúfeno, la migraña y la cefalea en racimos,, produjeron mejoras en la calidad de vida, en la satisfacción general del paciente, son toleradas y una alternativa valiosa para las personas que no responden adecuadamente a los tratamientos convencionales.

Es crucial que la ENV siga evolucionando ya que necesita más investigación sobre protocolos estandarizados, optimización de parámetros de tratamiento, evaluación a largo plazo, interpretación de los resultados relativos a cuestiones relacionadas con la selección de pacientes, los efectos placebo y las variaciones metodológicas.

En conclusión, las revisiones sistemáticas apoyan el potencial de la ENV como un enfoque terapéutico para el acúfeno, la migraña y la cefalea en racimos. La investigación con ensayos clínicos se debe ampliar con el uso de estas técnicas.

ABSTRACT

Neuromodulation of the vagus nerve (n-NVS) has emerged as a promising therapeutic approach for various neurological and neuropsychiatric disorders, including tinnitus, migraine, and cluster headache. This study deepens on bibliography published in some prestigious medical magazines.

Tinnitus is an auditory disorder characterized by the perception of a ringing/buzzing sound in the absence of external stimuli. Migraine and cluster headache are severe, recurrent headache disorders associated with significant disability that reduce quality of life. The etiologies of these conditions involve complex neural pathways and neurotransmitter imbalances.

n-NVS offer an alternative approach to alleviate the symptoms of tinnitus, migraine, and cluster headache. This abstract summarizes three systematic reviews that have investigated the role of transcutaneous vagus nerve stimulation (tVNS) and transcranial magnetic stimulation (TMS) as non-invasive modalities for these conditions.

The first systematic review examines the effects of tVNS for tinnitus management. The study includes a range of randomized controlled trials (RCTs) and observational studies, encompassing both chronic and acute tinnitus cases. Results indicate that tVNS led to significant reductions in tinnitus severity, enhances quality of life, and improves overall well-being. Additionally, tVNS demonstrates a favorable safety profile, with minimal adverse effects reported as opposed to pharmacological treatment.

The second systematic review delves into the efficacy of tVNS and TMS for migraine prophylaxis. The review included RCTs which collectively suggested that both tVNS and TMS can reduce the frequency and intensity of migraine attacks. Furthermore, these neuromodulation techniques were well-tolerated, and their effects seem to be cumulative over time. However, additional research is needed to elucidate the optimal stimulation parameters and long-term outcomes.

The third systematic review focuses on the use of tVNS and TMS in the treatment of cluster headache. Cluster headache is notorious for its severity and limited treatment options. The review encompassed RCTs and observational studies that demonstrates that tVNS and TMS had potential in aborting cluster headache attacks and reducing their frequency. Importantly, the studies suggest that neuromodulation techniques may provide rapid relief, making them valuable additions to the therapeutic arsenal for this excruciating condition.

Across the three systematic reviews, n-NVS techniques targeting the vagus nerve exhibit promising results for tinnitus, migraine, and cluster headache, offer improvements in symptom severity, quality of life, patient satisfaction and present an alternative for individuals who do not respond to conventional treatments or experienced intolerable side effects.

However, it is crucial to acknowledge that the field of non-invasive neuromodulation is still evolving, and more research is needed to establish standardized protocols, optimize treatment parameters, and assess long-term effects. Additionally, issues related to patient selection, placebo effects, and variations in methodology must be considered in the interpretation of the results.

In conclusion, the three systematic reviews presented in this abstract collectively support the potential of n-VNS as a valuable therapeutic approach for tinnitus, migraine, and cluster headache. These findings underscore the need for further research and RCT's to refine and expand the use of these techniques, potentially offering a brighter future for those suffering from these debilitating conditions.

SUMARIO

ABSTRACT Y RESUMEN	7
CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN	15
1.1 Neuromodulación en el nervio vago	15
1.1.1 <i>Etiología, prevalencia, fisiopatología y líneas actuales de tratamiento de los acúfenos</i>	22
1.1.2 <i>Etiología, prevalencia, fisiopatología y líneas actuales de tratamiento de la migraña</i>	23
1.1.3 <i>Etiología, prevalencia, fisiopatología y líneas actuales de tratamiento de las cefaleas en racimo</i>	24
1.2. Objetivos e Hipótesis	26
1.3. Justificación de las revisiones sistemáticas	28
CAPÍTULO II. METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN EN REVISIONES SISTEMÁTICAS EN ACÚFENOS, MIGRAÑA Y CEFALEA EN RACIMO	29
2.1. Material Y Métodos	29
2.1.1. <i>Registro en PROSPERO</i>	29
2.1.2. <i>Estrategia de búsqueda</i>	29
2.1.3. <i>Palabras claves, términos Mesh</i>	30
2.1.4. <i>Pregunta PICO y diferencias con otras preguntas en investigación científica</i>	30
2.2. Selección de los estudios	35
2.2.1 <i>revisión sistemática acúfenos</i>	35
2.2.2 <i>Revisión sistemática para la migraña crónica</i>	36
2.2.3 <i>Revisión sistemática de las cefaleas en racimo</i>	36
2.3 Extracción de datos y análisis de sesgo	37
2.4 Validación de escalas sensibilidad y especificidad	38
2.4.1 <i>Escala PEDro</i>	38
2.4.2 <i>Escala ROB</i>	39
2.4.3 <i>Escala Oxford</i>	41
2.4.4. <i>Escala GRADE</i>	42
2.4.4.1 <i>Aportaciones y Recomendaciones de GRADE</i>	47
CAPÍTULO III. RESULTADOS	49
3.1. Resultados de las búsquedas en motores de búsqueda por patología	49
3.1.1. <i>Resultados de los motores de búsqueda para acúfenos</i>	49
3.1.2. <i>Resultados de los motores de búsqueda para migraña crónica</i>	50
3.1.3. <i>Resultados de los motores de búsqueda para cefaleas en racimo</i>	52
3.2. Resultados de las escalas de valoración de calidad metodológica y sesgo.	53

3.2.1. Escalas de valoración de calidad metodológica y sesgo en acúfenos	53
3.2.2. Escalas de valoración de calidad metodológica y sesgo en migraña	62
3.2.3. Escalas de valoración de calidad metodológica y sesgo en cefaleas en racimo	64
3.3. Resultados de las revisiones sistemáticas por estudios	66
3.3.1. Resultados del Meta-análisis acúfenos	66
3.3.2. Resultados por estudios de las migrañas	69
3.3.3. Resultados por estudios de las cefaleas en racimo	79
CAPÍTULO IV. DISCUSIÓN	83
4.1. Aportaciones y contrastes con la evidencia actual de los resultados	83
4.1.1. Aportaciones de anteriores publicaciones de neuromodulación en acúfenos	83
4.1.2. Aportaciones de anteriores publicaciones de neuromodulación en migraña crónica	84
4.1.3. Aportaciones de anteriores publicaciones de neuromodulación en migraña	87
4.1.4. Aportaciones de anteriores publicaciones de neuromodulación en cefaleas en racimo	88
4.2. Limitaciones de las revisiones sistemáticas	90
4.2.1. Limitaciones de neuromodulación en acúfenos	90
4.2.2. Limitaciones de anteriores publicaciones de neuromodulación en migraña	91
4.2.3. Limitaciones de anteriores publicaciones de neuromodulación en cefaleas en racimo	91
4.3. Puntos para futuras investigaciones	92
4.3.1. Aportaciones futuras de neuromodulación en acúfenos	92
4.3.2. Aportaciones futuras de neuromodulación en migraña	93
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES	95
5.1. Conclusión de la evidencia de las tres revisiones sistemáticas	95
REFERENCIAS	97
ANEXO I	113
ANEXO II	115

I. INTRODUCCIÓN

1.1. Neuromodulación en el nervio vago.

La neuromodulación no invasiva del nervio vago (ENV) se puede realizar a nivel auricular y/o cervical, y consiste en estimular la rama del mismo situada en el oído o en el cuello[1-4], la ENV ha demostrado ser una técnica fiable y segura sin efectos secundarios o con pocos efectos desfavorables y/o adversos y que sí presenta la neuromodulación invasiva. Por tanto, la ENV ofrece la ventaja respecto a la técnica quirúrgica de no precisar el uso de anestésicos y el de reducir los costes, que pueden llegar a oscilar entre 30,000-50,000\$ [5-10].

En diversos trabajos que analizan mediante resonancia magnética (RMN) la relación entre el sistema nervioso periférico y central a través de las ramas cervicales y auriculares del nervio vago, se ha podido demostrar la eficacia de la técnica descrita en el tratamiento de diversas patologías [11-12]. Los efectos de la estimulación auricular o cervical del nervio vago no se han evidenciado en su totalidad debido a ciertos riesgos de sesgo como el empleo de los mismos parámetros de estimulación, frecuencia, intensidad, pulso de la onda de estimulación, la anchura de pulso o forma de la onda.

Estudios recientes han aportado evidencia sobre la neurofisiología y la relación bidireccional entre las vías periféricas y centrales del sistema nervioso [13, 14]. Las ramas aferentes del nervio vago inervan gran parte de la zona torácica y abdominal, incluyendo órganos como el intestino, corazón y pulmones, así como, la pinna, las meninges y el pabellón auricular. Dichas ramas convergen en el núcleo del tracto solitario, cuya forma es de "V", dirigiéndose caudal por la médula a nivel del óbex[15-17].

El núcleo del tracto solitario está compuesto por células de carácter heterogéneo, lo que conforma una red intraneural que explicaría en gran parte las conexiones entre ambos sistemas periférico y central [17-20]. Conecta con las áreas parabraquial y región hipotalámica, entre otras, por lo que un estímulo en el nervio vago (invasiva o no) provoca reacciones en cadena en esas áreas, siendo una opción de tratamiento en patologías como la epilepsia, depresión, disminución del pulso cardiaco, dolores de cabeza o patología intestinal [17-20].

De este modo, se pone de manifiesto la interacción entre el sistema autonómico y el sistema central, lo que permite el desarrollo de métodos para paliar la patología y/o su sintomatología. La relación entre la aurícula, el nervio vago y el sistema central se establece en la cuarta semana del desarrollo embrionario, durante la formación de los dos primeros arcos

branquiales -mandíbula e hioides- que son la parte externa del meatus, formada por la primera muesca faríngea, y es la precursora de la cabeza y estructura del cuello[11,12].

Están compuestas por el ectodermo, que da origen a la piel. Por tanto la rama auricular del nervio vago es un remanente del primer arco branquial del estado embrionario que conecta con los sistemas neuronales superiores[15-20].

El sistema nervioso somático es un componente del sistema nervioso periférico asociado al control voluntario de los movimientos corporales mediante el uso de los músculos esqueléticos. Es responsable de todas las funciones de las que somos conscientes y sobre las que podemos influir conscientemente, incluido el movimiento de los brazos, las piernas y otras partes del cuerpo. Una parte sustancial del sistema nervioso periférico son los 43 segmentos diferentes de nervios -12 pares de nervios craneales y 31 pares de nervios espinales- que nos ayudan a realizar las funciones diarias. El sistema nervioso somático está formado por nervios aferentes (sensoriales) y eferentes (motores) [15]. También es responsable del arco reflejo, que implica el uso de interneuronas para realizar acciones reflejas. Además de éstos, existen otros miles de nervios de asociación en el organismo.

Los nervios craneales se encargan de transportar la información dentro y fuera del cerebro. Diez de los nervios craneales se originan en el tronco encefálico y controlan principalmente el movimiento voluntario y las estructuras de la cabeza, con algunas excepciones. El núcleo del olfato y el nervio óptico se encuentran en el cerebro anterior y el tálamo, respectivamente, y no se consideran verdaderos nervios craneales. Los demás nervios que se originan en el tronco encefálico son el oculomotor, el troclear, el trigémino, el abducens, el facial, el vestibulocochlear, el glossofaríngeo, el vago, el accesorio espinal y el hipogloso. Cabe destacar que el nervio accesorio inerva los músculos esternocleidomastoideo y trapecio, ninguno de los cuales controla músculos utilizados exclusivamente en la cabeza[15-17].

El nervio vago es el principal nervio periférico del sistema nervioso autónomo (SNA) y proporciona inervación a ocho órganos viscerales diferentes del tórax y el abdomen, así como a la laringe. Está formado por una media de cinco a ocho fascículos, pero puede contener hasta 21 en la región cervical. A diferencia del caso somático, se desconoce casi por completo su relación anatómica con los órganos mencionado y su función. Por homología con el sistema nervioso somático, parece razonable postular que los fascículos están dispuestos según su suministro a órganos individuales y posiblemente funciones específicas[15,16].

El nervio vago se origina en el bulbo raquídeo y sale del cráneo por el agujero yugular. Se ramifica en dos ganglios en el nervio vago (superior e inferior) cuando aflora del agujero yugular. El nervio accesorio espinal (CN XI) se une al nervio vago justo distal al ganglio inferior[15,16].

Los cuerpos celulares del nervio vago se originan en el núcleo ambiguo, el núcleo motor dorsal de X, el ganglio superior de X y en el ganglio inferior de X. Las fibras nerviosas del núcleo ambiguo son fibras aferentes viscerales especiales (ESV) que ayudan a mediar en la deglución y la fonación. Las fibras que se originan en el núcleo motor dorsal de X son fibras eferentes viscerales generales (EGV) y proporcionan el control muscular involuntario de los órganos que inerva (cardíaco, pulmonar y esofágico) así como la inervación de las glándulas de todo el tracto gastrointestinal. El ganglio X superior proporciona inervación somática general aferente al oído externo y a la membrana timpánica. El ganglio inferior del X proporciona fibras viscerales generales aferentes a los cuerpos carotídeo y aórtico. Por otro lado, las fibras eferentes de este nervio viajan hasta el núcleo del tracto solitario y el ganglio inferior para proporcionar sensación gustativa a la faringe y transmitir esta información al núcleo del tracto solitario[15-19].

El nervio vago continúa viajando inferiormente dentro de la vaina carotídea donde se localiza posterior y lateralmente a las arterias carótida interna, común y medial a la vena yugular interna. El nervio vago derecho viaja anterior a la arteria subclavia y luego posterior a la arteria innominada para hacer su descenso a la cavidad torácica a la derecha de la tráquea, y posterior al hilio a la derecha, moviéndose medialmente para formar el plexo esofágico con el nervio vago izquierdo. El nervio vago izquierdo viaja de manera anterior a la arteria subclavia y entra en la cavidad torácica encajado entre las arterias carótida común y subclavia izquierda para a continuación descender posterior al nervio frénico y al pulmón izquierdo. A continuación viaja medial hacia el esófago formando el plexo esofágico con el nervio vago derecho[15-19].

Existen cuatro ramas del nervio vago dentro del cuello: las ramas faríngeas, el nervio laríngeo superior, el nervio laríngeo recurrente y el nervio cardíaco superior[20].

Las ramas del nervio faríngeo surgen del ganglio inferior del CN X y contienen fibras sensoriales y motoras. Estas fibras forman el plexo faríngeo; las ramas de este plexo inervan los músculos faríngeos y del paladar (excepto el músculo tensor palatino); el plexo faríngeo también suministra la inervación del plexo inter-carotídeo que media la información del cuerpo carotídeo[18,20].

Los estímulos externos provocan una reacción en el sistema noradrenérgico

de las vías aferentes cuyos efectos llegan al cerebro, lo que realza el efecto de la estimulación no invasiva con corrientes tipo transcutáneo o tipo TENS (Estimulación Eléctrica Nerviosa Transcutánea), y su influencia en centros superiores como el Locus Coeruleus.[21]. La efectividad de esta terapia se ve avalada por el análisis de los informes obtenidos con el empleo de la RMN en pacientes aquejados de acúfenos[21-22].

Se ha podido comprobar la influencia positiva de la neuromodulación no invasiva con TENS como método de tratamiento ya que se produce una segregación de la Alfa Amilasa salivar al aplicarlo a nivel auricular, lo que evidencia la posible eficacia de dicha técnica a nivel central en ramas periféricas[23-24]. Se han visto efectos igualmente positivos en relación al neurotransmisor GABA ácido gamma-aminobutírico)[24].

La aplicación de corrientes TENS a nivel auricular (no invasivo) activa únicamente vías aferentes, mientras que, la técnica invasiva estimula ambas vías, aferentes y eferentes. Las vías vagales aferentes estimulan el sistema GABA y noradrenérgico, mientras que las vías eferentes activan el sistema coliadrenérgico y antiinflamatorio, de modo que cada tipo de neuromodulación tiene una utilidad, eficacia u orientación clínica distinta [22]. Basándose en el teorema de la lateralización y su influencia en el hemisferio cerebral contralateral, se ha tratado de demostrar si la estimulación de las vías aferentes vagales de un hemicuerpo puede tener respuesta en el hemisferio cerebral contralateral sin presentar una conclusión firme, sugiriendo de nuevo un campo de investigación futura [22,25, 26].

En la zona de la aurícula, el nervio vago se divide en la rama auriculo-temporal, que inerva la parte antero-superior del conducto auditivo externo, y la rama gran auricular que inerva la parte postero-superior, la concha, el tragus y piel, no existiendo homogeneidad en los estudios en cuanto al porcentaje de inervación que corresponde a cada rama. Existe una relación entre el conducto auditivo externo y la inervación auricular del nervio vago justificada por la fisiología del reflejo de Arnold oído-tos, mostrando algunos trabajos resultados positivos (en mayor o menor medida) en los cuadrantes anterior, posterior e inferior del meatus. Del mismo modo, también se ha evidenciado relación con pares craneales como el facial y el glosofaríngeo[15-20].

A través de la resonancia magnética nuclear (RMN) se ha podido mostrar relación entre áreas neuronales superiores y la rama auricular estimulada por neuromodulación no invasiva auricular. Dicho estímulo llega hasta áreas superiores del cerebro y alcanza el núcleo del tracto solitario (NTS). Se ha demostrado así que el 95% de las fibras de dicho núcleo se proyectan a más áreas del sistema nervioso central como el cíngulo anterior, sistema

límbico, núcleo trigeminal, área parabraquial, rafe dorsal, sustancia gris periacueductal, tálamo, ínsula, amígdala, estría terminal, hipotálamo, núcleo accumbens. El tracto solitario envía proyecciones al locus coeruleus (LC) que, a su vez, recibe efectos terapéuticos al aplicar la neuromodulación no invasiva como tratamiento [16]. Diversos autores han investigado sobre las zonas de estimulación a través de la RMN funcional y concluyeron que los más beneficiosos fueron la parte interna del tragus y la concha.

El área con mejor ratio de éxito de activación fue la concha, se mostró un descenso de actividad neuronal de las zonas previamente citadas en relación con el núcleo del tracto solitario. Por tanto, directa o indirectamente la relación entre ambos se postula como línea de investigación futura y como el tratamiento idóneo de ciertas patologías como los acúfenos, cefaleas, y depresión.

La RMN GOLD Estándar ha demostrado que la eficacia de la estimulación se produce no solo en la zona interna del tragus, que, además, está relacionada con la estimulación en áreas cerebrales superiores, sino también en el lóbulo de la oreja que no posee fibras vagales aferentes. Por este motivo, se emplea esta zona como área de estimulación de control, por presentarse ciertos efectos positivos tras la aplicación de la técnica.

Así, por ejemplo, el lóbulo puede ser estimulado y provocar una reacción a nivel del sistema nervioso central, pero si analizamos los parámetros más precisos que se tienen en cuenta en los diferentes estudios, se observa que hay una clara heterogeneidad que no permite establecer un protocolo claro de tratamiento en los estudios clínicos [27].

Para la aplicación de la Neuromodulación es de gran relevancia entender la composición de las fibras aferentes auriculares del nervio vago, aferentes tipo Ab. El tipo de fibra C no muestra ninguna relación con efectos terapéuticos ni fisiológicos de la modulación del vago.

Según diversos trabajos publicados no se puede establecer la relación de axones mielinizados de fibras Ab en el lóbulo de la oreja y la eficacia del tratamiento, pero es concluyente la falta de homogeneidad, debido a la cantidad de aferencias, lo que explicaría que esta técnica fuera inefectiva en algunos pacientes. En relación con el sistema nervioso central, ciertos neurotransmisores como la noradrenalina, ácido gamma-aminobutírico (GABA) y la acetilcolina (ACh), influyen en la medición o descenso de actividad neuronal a nivel cortical e intra-cortical.[11-12, 26, 27]

Respecto a las vías moduladoras del dolor, sí se ha visto que hay cierta influencia positiva de la aplicación de la ENV a nivel cortical y con relación a los efectos neurofisiológicos. Algunos estudios muestran evidencia de los parámetros más empleados para aplicar dicha neuromodulación que serían: 500 μ s, 25 Hz. La intensidad, sin embargo, es todavía un parámetro variable y que está sujeto, en gran medida, a la tolerancia de los sujetos

de los estudios. Los últimos hallazgos muestran una relación de efectos parasimpáticos de la estimulación de la rama auricular del vago y/o rama cervical con centros superiores como locus coeruleus, nucleus tractus solitarius y el tracto trigeminal espinal[28].

A nivel central y respecto a la patología de la migraña se evidencia que a nivel de medicación y como primera línea de tratamiento protocolizado, se pauta anti-inflamatorio no esteroideo (AINES), el receptor 5-HT_{1F} (5-hidroxitriptamina), también el Calcitonin gene-related peptide (CGRP). Tiene efectos secundarios a largo plazo ya que puede provocar dependencia y, como consecuencia, dolores de cabeza y/o cefaleas, alodinia. Son estas limitaciones en el tratamiento farmacológico lo que nos lleva a plantear alternativas para el tratamiento de ciertas patologías como la migraña crónica o las cefaleas en racimo[29].

Estudios más recientes aportan evidencia en cuanto a la relación entre la neurofisiología (respecto al sistema dopaminérgico del cerebro) y los efectos de la técnica ENV. Se ha podido comprobar mediante la RMN funcional los efectos positivos y la actividad moduladora sobre núcleo del tracto solitario a través de la aurícula. Los parámetros de frecuencia y amplitud deben ser protocolizados para asegurar una mayor efectividad en el tratamiento de las diferentes patologías[30].

Últimamente se ha señalado que las áreas de estimulación que resultan más adecuadas para conseguir un mayor efecto terapéutico son el cavum y concha frente al lóbulo, que no obtuvo ninguna respuesta positiva tras la estimulación. Así, la estimulación simultánea de cavum y concha muestra mayor eficacia que hacerlo de manera aislada, al igual que la estimulación a nivel cervical C2 y C3 presenta mayor efectividad que estimular una sola área. No se ha concluido qué estimulación debe prevalecer sobre las otras, ya sea auricular o cervical.[31]

La localización cardiaca izquierda no debe influir en la lateralización de aplicación de la técnica ya que no se ha evidenciado un mayor número de efectos adversos.[31].

La clave para medir la eficacia del tratamiento reside en los parámetros exactos que se aplicarán para el tratamiento en cada una de las patologías, cuestión que aún no se ha consensuado.

Se debe aplicar la electroestimulación no invasiva de forma precisa para un óptimo tratamiento, así se tendrá en cuenta tanto la localización exacta de la estimulación, la selección del tamaño del electrodo como la lateralización en el tratamiento que evitaría efectos secundarios. Como se mencionará más adelante, las agujas de acupuntura se han venido utilizando como medio de aplicación para esta terapia [32]. Se prefiere la aplicación de la Neuromodulación invasiva en el lado derecho frente al izquierdo para así

evitar repercusiones a nivel cardiaco (como un infarto). Contrariamente, se prefiere la estimulación en el lado izquierdo en el caso de la no invasiva. Respecto a la zona auricular, se estimulan el cavum, cymba conchae, tragus y canal auditivo. Para algunos especialistas, la zona con mayor efecto terapéutico es la cymba conchae ya que las aferencias llegan con mayor intensidad al tracto del núcleo solitario y al locus coeruleus, y por tanto se puede conseguir el efecto GABA como uno de los neurotransmisores predilectos.

Para asegurar la eficacia de los estudios es preciso que los diseños de protocolo y aplicación analicen un grupo de control, ya sea por patología o por diferente área de intervención. Según la ciencia neurocognitiva, el lugar más indicado para el tratamiento por escasez de fibras inervadas es el lóbulo de la oreja, ya que no conduciría ningún estímulo a ningún área del sistema periférico y así llegaría mejor al sistema nervioso central y, por tanto, al cerebro. Algunos estudios han probado con RMN funcional que existe conexión entre las ramas del nervio vago a nivel auricular y cervical. Sin embargo, se debe subrayar que es necesario continuar con los estudios de neurofisiología para poder esclarecer y confirmar que las inervaciones existentes tienen o no relación sináptica con el Núcleo Tracto Solitario (NTS) y Locus Caeruleus (LC). Ya que si así fuera no tendría efecto en el sistema GABA-érgico y por tanto continuaría siendo una localización de placebo idónea para protocolos de estudios [11,12,26,33].

En la bibliografía analizada se mencionan múltiples aspectos en referencia a los efectos de la neuromodulación, sin embargo, los parámetros empleados se han explicado muy por encima sin aportar un protocolo preciso. Es necesario consensuar aspectos como la influencia de la intensidad, frecuencia y anchura de pulso de onda, así como, sus efectos neurofisiológicos.

En los estudios analizados se menciona que los tiempos de ciclos on-off en estudios con ratas han demostrado relevancia, sobre todo en referencia a la estimulación del LC y por tanto en el sistema GABA. Algunas marcas comerciales trabajan con neuromodulación, en varios estudios se ha analizado la utilización tanto de NEMOS® como de TENS para la terapia, con oscilaciones de ciclos de treinta segundos "on" y treinta segundos "off". Dependiendo de los estudios, hay algunos que dejan el parámetro de la intensidad en un mismo valor o frecuencia. Pero la mayoría de los estudios no han comprobado usando la RMN funcional si el uso de parámetros estáticos ya sea intensidad o frecuencia del estímulo, causan un efecto en el LC.

En base a la literatura publicada se han podido evidenciar con qué intensidad o frecuencia ciertos parámetros tienen influencia neurofisiológica; La

intensidad de la corriente (0 to 2.5 mA), la frecuencia (7.5 to 120 Hz) y la anchura de pulso (30 to 500s)[34, 35].

No existe consenso documentado en relación con la liberación de neurotransmisores como el GABA, las catecolaminas y la dopamina entre ellas como sistema de modulación a partir de la aplicación de la técnica. No existe tampoco consenso en lo referente al tiempo de aplicación de la terapia de estimulación.

1.1.1 Etiología, prevalencia, fisiopatología y líneas actuales de tratamiento del Acúfeno

El acúfeno es la percepción de un sonido externo en los oídos sin que exista una fuente externa que lo produzca o se pueda identificar un origen claro del mismo. El acúfeno no se clasifica como un síntoma ontológico severo ya que la prevalencia anual y más actualizada es del 1% a nivel mundial [38]. De estos, un 14% muestra sintomatología moderada y para un 2% resulta severa. No se han encontrado diferencias al estratificar la prevalencia por sexos, pero sí se ha podido evidenciar una relación directamente proporcional a la edad, identificando un 10% en jóvenes adultos, 14% en la población de mediana edad, y un 24% en los adultos en su conjunto como factores de riesgo se ha podido evidenciar tanto la edad, como la exposición a ruidos altos, o posibles traumas en el área del oído o zonas adyacentes. Los síntomas asociados son ansiedad, depresión, disfunción cognitiva, insomnio y desgaste emocional. Los pacientes que sufren de acúfeno crónico acaban perdiendo audición[39-41].

La etiología de los acúfenos actualmente sigue siendo desconocida, aunque a nivel fisiopatológico se puede indicar que se ha asociado con daños en el oído interno, que afectan a las células ciliadas y provocando una pérdida de audición en los inputs de entrada en la cóclea, produciendo aferencias informativas incorrectas al nivel superior de la corteza cerebral, más concretamente, a la corteza auditiva. Las pruebas físicas como las recogidas en los audiogramas, pueden arrojar resultados compatibles con una audición sana en estos pacientes, aunque pueda existir daño en la corteza auditiva[38-42].

Cuando se producen estas alteraciones, se desencadena una señalización neuronal anormal en las vías auditivas, que conduce a la percepción del sonido fantasma asociado al acúfeno. La implicación del sistema nervioso en el acúfeno va más allá del sistema auditivo periférico, ya que los cambios en la plasticidad neuronal, los desequilibrios de los neurotransmisores y la sincronización neuronal aberrante desempeñan papeles cruciales en el mantenimiento y el desarrollo de esta afección. Por ello, comprender la compleja interacción entre los acúfenos y la neurología es esencial para diseñar estrategias diagnósticas y terapéuticas eficaces que permitan

controlar esta angustiada afección y mejorar la calidad de vida de las personas afectadas[38-42].

En recientes líneas de investigación sobre neuromodulación invasiva y no invasiva del nervio vago en correlación con el abordaje de los acúfenos, los estudios realizados y muchos incluidos en este trabajo, son de baja calidad y la mayoría no aleatorizados, lo que sesga la información obtenida con respecto a sus beneficios [36-43].

Recientemente, se publicó una revisión sistemática sobre el tratamiento de los acúfenos somatosensoriales con ENV que, a su vez, referencia estudios con tratamiento invasivo, difiriendo completamente de esta revisión sistemática, que solo incluye la neuromodulación no invasiva y además, este trabajo no presenta ningún metaanálisis, incluyendo dos ensayos controlados aleatorizados (ECA), cinco estudios de cohortes y dos series de casos [42].

Por ello, la presente revisión sistemática con metaanálisis publicada para la consecución de la presente tesis doctoral, incluimos solo ECAs, así como, ensayos controlados que relacionaban la calidad de los estudios y la eficacia de la ENV como tratamiento del acúfeno. No solo la novedad de este trabajo reside en que la revisión se realiza en abordajes no invasivos con solo estudios ECAs, sino que también, solo se aplica en la región auricular y se rechaza la estimulación cervical que presenta mayor número de efectos adversos.

Además, un estudio reciente aporta pruebas aplicadas en ratas de que la ENV es más útil y segura en combinación con fármacos para prevenir efectos secundarios y que la terapia ENV medía la plasticidad y mejora la recuperación como parte de la neurorrehabilitación.[43]

1.1.2 Etiología, prevalencia, fisiopatología y líneas actuales de tratamiento de la migraña crónica

La migraña crónica es un tipo de cefalea primaria que se considera el segundo motivo de discapacidad, con un nivel de afectación alto, con más de un millón de personas lo padecen, se traduce en una prevalencia del 11,6% principalmente en mujeres por debajo de los 50 años. Respecto a los síntomas que presenta, se produce una reducción en la calidad de vida y, en un 16,3% de los pacientes, se presentan síntomas a nivel neurológico que provocan un gran impacto negativo en las actividades de la vida diaria [44-46]. Cursa con dolor de cabeza que se manifiesta como un dolor pulsátil intenso o una sensación pulsante normalmente presente en un solo lado y que suele estar acompañado de vómitos, náuseas, sensibilidad a la luz y al sonido. Los ataques de migraña pueden variar entre algunas horas y varios días, y el dolor puede ser tan intenso que puede ser limitante en las actividades cotidianas. Algunas personas experimentan un síntoma

anticipatorio de la migraña que se denomina aura y que se presenta antes de que se produzca el ataque del dolor o incluso durante el mismo. Un aura puede incluir alteraciones visuales, como destellos de luz o puntos ciegos, u otro tipo de manifestaciones igualmente molestas, como hormigueo en un lado de la cara, en un brazo o pierna e, incluso, dificultad para hablar[44-47].

La etiología de la migraña es desconocida. Una de las hipótesis que mejor explica este fenómeno es la convergencia cervical y trigeminal de las vías aferentes del núcleo trigémino-cervical. Además de los indicadores de inflamación neurogénica asociados a esta entidad, se encuentra la hipersensibilidad del sistema inmune con relación a la sensitización central[48,49]. La evidencia actual asocia la cefalea con alteraciones del sistema neural y determinadas regiones corticales que incrementan el procesamiento del sistema periférico con el sistema trigémino-vascular.[50]

Se apunta al desequilibrio entre la neurotransmisión cortical y subcortical del sistema excitatorio e inhibitorio como posible causa de la migraña. Este fenómeno anormal se denomina Depresión Cortical Difusa (DCD), que afecta al sistema vascular y provoca la cascada desencadenante de mediadores de la inflamación de la actividad neuronal[51].

Una de las principales vías de tratamiento es la farmacológica con el empleo de AINEs (Anti-Inflamatorios No Esteroideos), el 5-HT_{1f} o el gen péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP). Por lo general, el empleo de medicación conlleva efectos secundarios que afectan a otros órganos por el empleo prolongado de los mismos, como fallo renal, dependencia, alodinia entre otras posibles consecuencias. Una alternativa de tratamiento más segura y con menor riesgo de efectos secundarios y/o adversos es la neuromodulación no invasiva del nervio vago, ya tanto a nivel cervical como auricular, que ha demostrado ser más segura que el empleo de la neuromodulación invasiva y que puede actuar sobre el mecanismo de Depresión Cortical Difusa .[51]

1.1.3 Etiología, prevalencia, fisiopatología y líneas actuales de tratamiento de las cefaleas en racimo

La cefalea en racimo es una cefalea primaria, caracterizada por episodios recurrentes y frecuentes (hasta varias veces al día), breves pero sumamente dolorosos. Afecta aproximadamente al 0,5-3/1000 en todo el mundo, pero existen algunas diferencias según la zona geográfica, sin especificar localizaciones [52, 55-56].

Como factor de riesgo desencadenante de la patología, se muestra una predisposición hormonal y neurofisiológicas por las aferencias trigémino-cervical debido a una inflamación neuromeningea, como respuesta del sistema inmune asociado a un proceso de sinterización central [52-55].

Es más prevalente en varones que en mujeres, principalmente en menores de 50 años y con antecedentes familiares previos, en torno al 6,27% (IC 95%: 4,65-8,40%).[52-55, 57]

Las cefaleas en racimo presentan una sintomatología caracterizada por dolor intenso y de distribución estrictamente unilateral en la primera rama del nervio trigémino, se asocia a características autonómicas craneales observables, causa discapacidad y reduce significativamente la calidad de vida [59,60] . Se producen ataques de dolor unilateral asociados a inyección conjuntival ipsilateral, lagrimeo, congestión nasal, rinorrea, sudoración frontal y facial, miosis, ptosis, edema de párpados, inquietud o agitación. La duración de los ataques oscila entre 15 mins y 3 h, puede producirse con una frecuencia de entre dos días hasta ocho veces al día, lo que sigue el ritmo circadiano [58]. El tipo más común es el episódico (85%) con diferentes fases durante al menos tres meses con periodos de remisión [58-64]. En cefaleas en racimo crónico es más corto, pero con una sensación de quemazón que hace los episodios más dolorosos y molestos.

En cuanto a la fisiopatología se postula una interacción de centros cerebrales superiores del núcleo ambiguo y en núcleo del tracto solitario con las vías aferentes del nervio vago. Con una posible interacción entre dichas vías con una inflamación de tipo neurogénica en sumatorio con una respuesta del sistema inmune que afecta dichas áreas superiores y altera o provoca anomalías en el correcto funcionamiento neuronal, causando la sintomatología.

Aunque se desconoce la etiología real de la cefalea en racimo, una hipótesis que explica su desarrollo es la convergencia de aferentes cervicales y trigeminales en el núcleo trigémino-cervical[59-60]. Existen indicadores de inflamación neurogénica asociados a esta cefalea primaria y un sistema inmunitario hipersensible relacionado con la sensibilización central [61,62]. Existen pruebas de la asociación del dolor de cabeza con alteraciones en los núcleos del tronco cerebral y en regiones corticales, mientras que las migrañas implican un aumento del procesamiento sensorial dentro de las vías trigémino-vasculares periféricas y centrales y de la relación entre ellas[63, 64].

Las líneas terapéuticas actuales son el tratamiento farmacológico como primera opción con el empleo de corticoesteroides e infiltraciones y como segunda opción se aplica la Neuromodulación.

No hay evidencia científica sobre las cantidades óptimas de medicación, las zonas más adecuadas para aplicar las inyecciones o la idoneidad del empleo de corticoides. Se sitúa como el grado de recomendación más bajo, según las directrices clínicas.

Sin embargo, las terapias de neuromodulación han demostrado el mayor grado de recomendación como opción de tratamiento. Incluyen la neuromodulación invasiva y no invasiva, siendo la neuromodulación invasiva más eficaz, pero costosa y con elevados efectos adversos para los pacientes, en comparación con la neuromodulación no invasiva, menos costosa y más segura, con menos efectos adversos.[26]

En los últimos años se han publicado estudios que señalan la relación entre la estimulación del nervio vago y los efectos positivos en el tratamiento de la cefalea en racimo y con la migraña. La explicación neurofisiológica es la interconexión entre el núcleo del tracto solitario, el núcleo ambiguo (NA), el núcleo espinal del trigémino (TSN) y el núcleo motor dorsal del nervio vago. El sistema nervioso central se conecta con el TSN hasta el núcleo cuneado externo. El NTS se extiende a otras áreas neuroanatómicas como el núcleo cuneado externo a continuación del tracto solitario[11,12, 26]. Algunas fibras del NTS terminan en la parte dorsal o ventral de los núcleos del rafe dorsal, el locus coeruleus, la médula medial dorsal, el núcleo reticular paragigantocelular lateral y los núcleos parabraquiales medial y lateral. Así mismo, el NTS tiene otra conexión con otros nervios craneales como el V, VII, X y XII, se proyecta de nuevo al núcleo motor y dorsal del nervio vago (DMX)[11,12, 26]. Entonces basado en ENV en desórdenes primarios de dolor de cabeza la evidencia actual del complejo trigeminovagal en el tronco cerebral podría explicar la relación entre la rama periférica del nervio vago y áreas cerebrales superiores que están ligadas a otras áreas[63, 64]. Otras publicaciones apoyadas en el análisis de con fMRI la relación entre el NTS y el núcleo trigémino espinal (STN) con el ENV como activación nerviosa utilizando áreas de la rama auricular del nervio vago[63, 64]. Igualmente, utilizando una aplicación cervical de ENV fue posible activar las fibras A y B, pero no las fibras C como tratamiento para este dolor de cabeza primario debido a que el ENV interactúa con los niveles de glutamato extracelular en la parte caudal del STN y NTS provocando que esas áreas cerebrales se desactiven debido a la EVN y al efecto antiinflamatorio de este tipo de neuromodulación del nervio vago[63, 64].

1.2. Objetivos e Hipótesis

Los objetivos principales de este trabajo abarcan tres aspectos:

1. Evidenciar la efectividad de la neuromodulación no invasiva del nervio vago para el tratamiento de acúfenos
2. Evidenciar la efectividad de la neuromodulación no invasiva del nervio vago para el tratamiento de cefaleas en racimo
3. Evidenciar la efectividad de la neuromodulación no invasiva del nervio vago para el tratamiento de migraña

Con este fin, se ha llevado a cabo una revisión sistemática y un metaanálisis, cuando ha sido posible, que justificaría la aplicación de la terapia en pacientes que sufren alguna de las tres patologías.

Los objetivos secundarios son presentar una publicación que agrupe y organice con el mayor rigor científico y el menor riesgo de sesgo la evidencia publicada hasta la actualidad.

Debido a la inexistencia de una publicación de alto nivel y calidad científica que pueda servir como referente para validar la eficacia de la Neuromodulación no invasiva a nivel auricular y/o cervical del nervio vago para el tratamiento de acúfenos, migraña crónica y cefalea en racimo, este trabajo se presenta como necesidad también para justificar el empleo la terapia para el tratamiento de las patologías previamente mencionadas.

Las hipótesis del presente trabajo son:

4. Evidenciar la eficacia de la neuromodulación no invasiva del nervio vago cuenta con evidencia a favor de su aplicación en la zona auricular para acúfenos, migraña crónica y cefaleas en racimo.
5. Valorar la relevancia clínica para la aplicación de la neuromodulación no invasiva del nervio vago en el tratamiento de acúfenos, migraña crónica y cefaleas en racimo son satisfactorios como método de tratamiento.

Los objetivos del estudio son:

6. Conocer mediante un meta-análisis la eficacia de la neuromodulación no invasiva del nervio vago en el tratamiento de acúfenos.
7. Evaluar la eficacia en el tratamiento de la neuromodulación no invasiva del nervio vago a nivel auricular aplicada a las patologías mencionadas,: acúfeno, cefalea en racimo y migraña
8. Determinar el nivel de evidencia de la neuromodulación no invasiva del nervio vago en el tratamiento de acúfenos.
9. Determinar el nivel de evidencia de la neuromodulación no invasiva del nervio vago en el tratamiento de migraña crónica.
10. Determinar el nivel de evidencia de la neuromodulación no invasiva del nervio vago en el tratamiento de cefaleas en racimo.
11. Evidenciar y cuantificar la calidad metodológica y de sesgo en la revisión sistemática y meta-análisis para acúfenos con escalas como la GRADE, PEDro, ROB.

1.3. Justificación de las revisiones sistemáticas

Por tanto, planteamos la pregunta PICO (Population, Intervention, Comparator, Outcome) para cada una de las tres revisiones que se efectuarán. En base a poder extraer de las búsquedas bibliográficas los estudios de mayor calidad científica para su posterior análisis si fuera posible para un meta-análisis y/o de las conclusiones de cada uno. Siendo de esta manera la mejor opción para poder responder a la pregunta PICO de si la neuromodulación no invasiva del nervio vago es eficaz como opción de tratamiento para el acúfeno, migraña y las cefaleas en racimo con la aplicación auricular y/o cervical. Debido a que no hay publicaciones recientes o que en alguno de los casos como el acúfeno y las cefaleas en racimo siendo la primera revisión, y en el caso de la migraña con el diagnóstico de migraña crónica.

CAPÍTULO II. METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN EN REVISIONES SISTEMÁTICAS DE ACÚFENOS, MIGRAÑA Y CEFALÉAS EN RACIMO.

2.1. Material y Métodos

2.1.1. Registro en PROSPERO

Para la realización de las revisiones sistemáticas hubo un registro previo en la página web PROSPERO (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>), que realiza una serie de preguntas en relación a las preguntas o principio PICO y después es valorado internamente y si el registro es satisfactorio por la novedad de la propuesta de la revisión sistemática se otorga un número de registro oficial (CRDXXXXXXXXXX). Tanto para el metanálisis como las revisiones sistemáticas se siguen varias guías oficiales, en este caso se ha seguido la de PRISMA (<http://www.prismastatement.org/?AspxAutoDetectCookieSupport=1>), que ofrece las actualizaciones más recientes respecto a la estructura, el contenido y si ofrece referencias o información adicional publicada por revistas de prestigio. Para las tres revisiones presentadas se utilizó la versión más actualizada de PRISMA de 2020 y su checklist para posterior publicación[65].

El número de registro en PROSPERO para la revisión sistemática con metaanálisis en acúfenos fue (CRD42021257201), para la migraña crónica y cefalea en racimo se empleó el mismo número de registro en PROSPERO (CRD42021265126).

2.1.2. Estrategia de búsqueda

Estrategia de Búsqueda

A continuación, se realizó una búsqueda en diferentes motores de búsqueda o meta-buscadores con una combinación de términos MeSH, términos libres y booleanos para poder obtener de dichos motores de búsqueda todas las posibles publicaciones para su posterior inclusión o exclusión en base a dichos criterios que se exponen más adelante. Se extraerán todos los resultados de las búsquedas realizadas en las diferentes bases de datos para su posterior análisis. Para agilizar y facilitar dicha tarea existen programas informáticos que nos ayudan a la síntesis de la evidencia científica como la versión web gratuita de <https://www.rayyan.ai/> que en base a los criterios de inclusión y exclusión podemos excluir con gran facilidad las búsquedas obtenidas y con los motivos del porque fueron o no excluidos dichos artículos científicos. Por lo que al final nos ayuda a generar un diagrama de flujo claro y conciso de cómo se hizo la búsqueda, de los resultados obtenidos y de la depuración final de dichos dejando los artículos útiles finales para su

posterior análisis. La estrategia de búsqueda por lo general se hace entre varios investigadores a los que se les proporcionan los términos MeSH con los booleanos, términos libres y la combinación de los mismos y asignando las bases de búsqueda para su posterior realización. Después de eso, se lleva a cabo el análisis con un programa como el expuesto anteriormente y si en los resultados que no puedan ser discernidos, las desigualdades o dudas entre los dos o tres investigadores que realizan la búsqueda, es cuando, el investigador principal rompe el desempate en base al criterio de la pregunta clínica que se propuso.

Los motores de búsqueda fueron; CINAHL, MEDLINE, SCOPUS, PUBMED, PEDro y EMBASE.

2.1.3. Palabras claves, términos Mesh

Los términos MeSH empleados junto a los booleanos se dividen en las tres revisiones sistemáticas:

Para acúfenos “Vagus Nerve,” “Auricular Vagus Nerve Stimulation,” “Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation,” and “tinnitus”. Los términos booleanos empleados “AND” or “OR” seguido de:

((Non-Invasive neuromodulation) OR (auricular Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation) OR (Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation)) AND ((tinnitus) OR (Chronic tinnitus)).

Para la migraña crónica: “Vagus Nerve”, “Auricular Vagus Nerve Stimulation”, “Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation”, “electro-acupuncture”, “ear-electro-acupuncture”, “migraine”, and “headache”. Los términos booleanos empleados “AND” or “OR”. Adicionalmente la combinación de términos Mesh fue: (“auricular vagus nerve stimulation” OR “auricular t-VNS” OR “non invasive vagus nerve stimulation” OR “electro-acupuncture” OR “ear-electro-acupuncture”) AND (“migraine” OR “migraine” OR “headache” OR “headache”).

Para las cefaleas en racimo:

((non-invasive neuromodulation) OR (auricular transcutaneous vagus nerve stimulation) OR (transcutaneous vagus nerve stimulation)) AND ((cluster headache) OR (headache)).

2.1.4. Pregunta PICO y diferencias con otras preguntas en investigación científica

En cuanto a cómo formular correctamente la pregunta de las revisiones sistemáticas y de cualquier estudio se recurre a las preguntas clínicas, cuyas formulaciones son diversas ya que en base no solo al tipo de diseño de estudio, sino al tipo de idea que el investigador desea formular y elaborar

se adapta mejor un tipo de pregunta u otra. Un posible problema que puede surgir de esta dicotomía es la suposición errónea de que las preguntas de qué y cuándo, o las preguntas no relacionadas con qué, puesto que no se abordan en la PICO, no entran en el ámbito de la investigación de la PBE (Práctica Basada en la Evidencia)[66]. PICO es la formulación de pregunta clínica más común o que más se está empleando en los últimos años en la investigación científica. Sin embargo, en la PBE se dan impedimentos significativos para una práctica clínica informada, ya que a veces tanto su formulación como llevarla a la práctica clínica y científica no resulta ni fácil, ni plausible[67]. En respuesta a estas limitaciones, los estudiantes y/o investigadores pueden modificar una pregunta original de interés para adaptarla a una pregunta bien formateada que satisfaga la estructura y, al mismo tiempo, sustituya artificialmente la preocupación clínica inicial. A menudo se ven ejemplos de esta modificación y la formulación de preguntas clínicas que están más enfocadas al formato PICO para poder satisfacer y/o responder a las preguntas en el ámbito clínico con la finalidad de dar una mejor asistencia al paciente[68].

La fórmula más ampliamente utilizada es la del acrónimo PICO, cuyas siglas en inglés hacen referencia a la población en estudio (population), la intervención o tratamiento que se evalúa (intervention), la comparación de esa intervención (comparison) y los resultados (outcomes)[66-68].

Una vez formulada la pregunta clínica y consensuada entre los investigadores principales, se procederá a la definición de los diferentes criterios de inclusión y exclusión del estudio, los objetivos, las variables y puntos de las mediciones del mismo, con el fin de analizar posteriormente de los resultados.

La necesidad de plantear una pregunta de investigación se debe a la necesidad de ofrecer a la población protocolos de actuación que lleven a una mejoría en la atención y curación de las afecciones que se presenten. El análisis de la medicina basada en evidencias (MBE) es el punto de partida que lleva a recoger datos para tener un mejor conocimiento de una materia o área poco explorada que pueda necesitar una revisión urgente que llevaría al reconocimiento de la existencia de un vacío de información y, por lo tanto, a una pregunta de investigación. [69]

Una vez formulada la pregunta y si se necesitara para una revisión sistemática, se ha de registrar en una base de datos, a priori en la base PROSPERO, en la que se analiza para evitar duplicados así como para evitar el sesgo de publicación y el de notificación de resultados a partir de una evaluación prospectiva, evitando así el sesgo de publicación y el sesgo selectivo de notificación de resultado.

Desde la propia base web de PROSPERO se acepta o rechaza en un plazo de tiempo indeterminado en base a los criterios de inclusión y exclusión de

la misma, (<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/>) siguiendo los principios de las preguntas PICO y las derivadas de estas.

Criterios de inclusión y exclusión en las preguntas clínicas:

- Idioma.
- Tipo de diseño: el tipo de estudios que se pueden o no incluir en la investigación, como por ejemplo estudios clínicos, o ensayos controlados aleatorizados, casos y controles.
- Tipo de publicación: La selección de cuáles serán incluidos y excluidos en base al tipo de artículos científicos publicados. Los siguientes tipos de publicaciones como las publicaciones en congresos, cartas al editor, libros, capítulos de libros.
- Superposición de poblaciones: Inclusión cuantiosa de pacientes participantes con el fin de evitar un resultado no significativo. Se establecen como parámetros de aceptación o de validez el grupo con mayor tiempo de seguimiento o aquel al que se le hayan pautado protocolos de actuación más sólidos.

En ocasiones ciertas preguntas no se ajustan a la estrategia PICO, por lo que el investigador propone una pregunta clínica que emplee tres componentes: el fenómeno o la situación clínica que es susceptible de estudio (S), conocimiento previo sobre el tema (O) y contexto de la población objeto de estudio (P)[70].

En la MBE arroja una cuantiosa cantidad de preguntas para la investigación científica. Donde se aprecian ciertas diferencias y similitudes en base al objetivo de la investigación y el diseño de estudio. Los diferentes tipos de preguntas son las siguientes:

Descriptivas

- Hace referencia a preguntas que inician con; cuál, cuánto, quién.
- La medición que se desea o plantea realizar en base a; prevalencia, incidencia.
- La condición de la pregunta en la que se basa la pregunta y se estructura la pregunta.
- La población, el lugar y el momento y/o origen.
- Las frecuencias como prevalencia e incidencia.

Inferenciales

Estas preguntas son preguntas de tipo PICO.

- Population (P) ;
- Intervención, exposición o técnica diagnóstica (I, E o T respectivamente);
- Comparación (C) y un desenlace (O, del inglés outcome).
- T para establecer el tipo de estudio
- Una categoría que no está incluida en esta estrategia y evitaría la

confusión en la redacción de la pregunta es la medición (M).

Etiología o causalidad

- Conlleva connotación negativa, el investigador valora en un factor que aumentará la probabilidad de sufrir una enfermedad o condición.

Diagnóstico

Se plantea una pregunta descriptiva que ayudará a confirmar o a descartar la patología en el paciente (exactitud diagnóstica)[70].

Intervención

Se plantean el tratamiento más adecuado con finalidad asistencial, educativas o preventivas [70].

Pronóstico

Estas cuestiones cualitativas tienen como finalidad última ofrecer una explicación a fenómenos no cuantificables, por lo que son más amplias y flexibles que las planteadas por PICO.

El desarrollo de la cuestión clínica de manera estructurada en la investigación para mejorar la atención al paciente tiene un lugar bien fundado en la enfermería. Por tanto, no es raro pensar o reflexionar que el mnemotécnico PICO se haya arraigado o haya nacido en la formación de enfermería. A su vez, se ha señalado que en lugar de ayudar a construir una pregunta clínica, los mnemotécnicos como PICO. Por tanto es importante la correcta formulación de la pregunta tipo PICO. Se plantea como necesaria en otros ámbitos de la salud aparte de los enfermeros, tales como médicos, psicólogos, fisioterapeutas entre muchos otros[70].

La identificación de una pregunta clínica en la investigación es un factor determinante en la producción de resultados útiles y concluyentes y se deben de tener en cuenta varias consideraciones que pueden llegar a ser cruciales. Lo primero sería una revisión de la literatura para encontrar la investigación existente y verificar si dicha pregunta se ha llegado a realizar y/o plantear, puntualizar la relevancia, la viabilidad, el enfoque y la ética para dicha pregunta clínica. En la realización de la pregunta clínica su valor en la investigación sea interesante e innovador, basadas en la experiencia personal y práctica, por lo tanto, llevando a cabo que los resultados sean más relevantes y significativos para la práctica clínica diaria. Por tanto, la elaboración de una pregunta de investigación puede conllevar mucho trabajo y dedicación para el investigador. A continuación la siguiente tabla explica de manera más resumida y esclarecedora las diferencias entre los diferentes tipos de preguntas, sus orígenes y un ejemplo hipotético para evitar que la elaboración de la pregunta clínica que dará origen a las investigación sea menos confuso [70, 71, 72]

TABLA 1. Marcos identificados de las preguntas clínicas

Mnemotecnia	Significado	Orígenes	Muestra (hipotética)
PICO(T)	Paciente/problema (P), intervención (I), comparación (C), resultado (O), (tiempo)	Oxman et al (1993) Richardson et al (1995)	Estudio que compara las tasas de curación (O) de dos tipos de apósitos (I) (C) utilizados en pacientes diabéticos con úlceras en los pies (P) durante un periodo de seis semanas (T)
PI/EO	Población (P), intervención/exposición (I/E), resultado (O)	Khan et al (2003)	¿Cómo afecta la supervisión académica obligatoria (I/E) a las notas (O) de los estudiantes de primer curso de enfermería (P)?
SPIDER	SPIDER Muestra (S), fenómeno de interés (PI), diseño (D), evaluación (E), tipo de investigación (R)	Cooke et al (2012)	Un estudio cualitativo (R) utilizando grupos focales (D) explorando las experiencias (E) de padres adolescentes (S) en la sala de partos (PI)
PICOT-D	Población (P), intervención (I), comparación (C), resultado (O), tiempo (T), digital (D)	Elias et al (2015)	En niños con reflujo gastroesofágico (P), ¿cómo se compara el tratamiento actual (I) con un nuevo tratamiento (C), cuando se observan los niveles de pH (O) durante un periodo de 24 horas (T) utilizando datos registrados en el sensor de pH (D)?

La revisión sistemática de la bibliografía para acúfenos se dirige a responder si la ENV es el tratamiento más efectivo. Así la pregunta clínica PICO arrojó los siguientes resultados:

Población: Adultos mayores de 18 años que sufren de acúfenos:

Intervención: El empleo de neuro-modulación no invasiva a nivel auricular.

Comparador: Cualquier técnica tipo placebo y/o control (Neuro-modulación sin encender el neuro-modulador, no intervención)

Escalas: Medición de acúfenos con la escala THI, intensidad de dolor con la EVA, escalas de calidad de vida.

La pregunta PICO para la revisión de las migrañas crónicas fue:

Población: Adultos mayores de 18 años que sufren de migraña crónica.

Intervención: El empleo de neuro-modulación no invasiva a nivel auricular.

Comparador: Cualquier técnica tipo placebo y/o control (Neuro-modulación sin encender el neuro-modulador, no intervención)

Escalas: Medición de la intensidad de dolor con la EVA, la frecuencia de los ataques de migraña, la disminución de los ataques de migraña, efectos adversos de la técnica, escalas de calidad de vida.

La pregunta PICO para la revisión de las cefaleas en racimo fue:

Población: Adultos mayores de 18 años. que sufren de cefalea en racimo.

Intervención: El empleo de neuro-modulación no invasiva a nivel auricular.

Comparador: Cualquier técnica tipo placebo y/o control (Neuro-modulación sin encender el neuro-modulador, no intervención)

Escalas: Medición de la intensidad de dolor con la EVA, la frecuencia de los ataques de cefalea en racimo, la disminución de los ataques de la cefalea, efectos adversos de la técnica, escalas de calidad de vida.

2.2 Selección de los estudios

2.2.1 Selección sistemática para acúfenos

La selección de los estudios para acúfenos

Criterios de inclusión

(i) Población: Estudios con participantes de cualquier sexo y/o edad que padezcan de acúfenos diagnosticado por un profesional sanitario; (ii) Aplicación de estimulación auricular transcutánea del nervio vago; (iii) Comparación: Cualquier técnica que se utilice a modo de control o placebo (e.g., TENS o neuromodilador apagado), o no intervención; (iv) Escalas: La escala primaria de valoración de acúfenos fue el malestar y molestias a través de la escala EVA para el dolor u otra escala numérica, escala THI. (v) Estudios: La revisión sistemática incluye los siguientes tipos de estudios,

Estudios Controlados Aleatorizados (ECA), estudios clínicos controlados, estudios clínicos, estudios piloto para poder responder a nuestra pregunta.

Criterios de Exclusión

(i) Población: estudios donde no se incluyan participantes con acúfenos diagnosticados; (ii) Intervención: aplicaciones quirúrgicas de neuromodulación auricular o cualquier neuromodulación con implantes del nervio vago; (iii) Comparador: estudios sin grupo control/placebo; y (iv) Estudios: Revisiones sistemáticas, meta-análisis, reporte de casos, cartas al editor, conferencias, libros, estudios animales y/o cadáver.

2.2.2 Revisión sistemática para la migraña crónica

Selección de los estudios para la migraña crónica

Criterios de inclusión

(i) Población: Estudios con participantes de cualquier sexo y/o edad que padezcan de migraña crónica diagnosticado por un profesional sanitario; (ii) Aplicación de estimulación auricular transcutánea del nervio vago; (iii) Comparación: Cualquier técnica que se utilice a modo de control o placebo (e.g., TENS o neuromodilador apagado), o no intervención; (iv) Escalas: Escalas de intensidad del dolor como la EVA, frecuencia e intensidad de los ataques (v) Estudios: La revisión sistemática incluye los siguientes tipos de estudios, Estudios Controlados Aleatorizados (ECA), estudios clínicos controlados, estudios clínicos, estudios piloto para poder responder a nuestra pregunta.

Criterios de Exclusión

(i) Población: estudios donde no se incluyan participantes con cefalea en racimo diagnosticado; (ii) Intervención: aplicaciones quirúrgicas de neuromodulación auricular o cualquier neuromodulación con implantes del nervio vago; (iii) Comparador: estudios sin grupo control/placebo; y (iv) Estudios: Revisiones sistemáticas, meta-análisis, reporte de casos, cartas al editor, conferencias, libros, estudios animales y/o cadáver.

2.2.3 Revisión sistemática de las cefaleas en racimo

Selección de los estudios para las cefaleas en racimo:

Criterios de inclusión

(i) Población: Estudios con participantes de cualquier sexo y/o edad que padezcan de Migraña crónica diagnosticado por un profesional sanitario; (ii) Aplicación de estimulación auricular transcutánea del nervio vago; (iii)

Comparación: Cualquier técnica que se utilice a modo de control o placebo (e.g., TENS o neuromodulador apagado), o no intervención; (iv) Escalas: Escalas de intensidad del dolor como la EVA, frecuencia e intensidad de los ataques (v) Estudios: La revisión sistemática incluye los siguientes tipos de estudios, Estudios Controlados Aleatorizados (ECA), estudios clínicos controlados, estudios clínicos, estudios piloto para poder responder a nuestra pregunta.

Criterios de Exclusión

(i) Población: estudios donde no se incluyan participantes con cefalea en racimo diagnosticado; (ii) Intervención: aplicaciones quirúrgicas de neuromodulación auricular o cualquier neuromodulación con implantes del nervio vago; (iii) Comparador: estudios sin grupo control/placebo; y (iv) Estudios: Revisiones sistemáticas, meta-análisis, reporte de casos, cartas al editor, conferencias, libros, estudios animales y/o cadáver.

2.3 Extracción de datos y análisis de sesgo

Extracción de datos y análisis de sesgo

Los revisores independientes deben finalmente aceptar la selección a partir de los criterios a partir de las preguntas PICO. Si hay discrepancia, el autor principal del estudio será el que indique la aceptación del estudio. En situaciones de dudas el discernimiento viene dado por un tercer autor, normalmente, el autor principal del estudio. Si fuera necesario resolver otros conflictos de selección, se acudiría a una nueva evaluación por varios revisores.

Una vez hecha la selección de los resúmenes, se procede a la siguiente fase que consistiría en seleccionar los textos completos de los trabajos identificados previamente. La selección de texto completo sigue los mismos principios que la selección de resúmenes. Si se dan diferencias quiere decir que en la evaluación del texto completo no podemos definir ningún estudio como «incierto» llegando a la selección final de los estudios a incluir. En la última fase los revisores deberán justificar la inclusión o la exclusión de un texto completo para posteriormente indicarlo en el diagrama de flujo. Lo que lleva a la posterior extracción de los datos que se han elegidos de los estudios para resumir en una tabla las relevancias según intervenciones, variables, mediciones, resultados, conclusiones más relevantes de la evidencia finalmente seleccionada. El diagrama de flujo que presenta la información de la búsqueda bibliográfica resumida se basa en un estándar de PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), cuya información de consulta y de obtención de gráficos oficiales de posterior publicación y checklists en <http://www.prisma-statement.org/>.

La extracción de datos la realizaron dos autores de cada estudio respectivo, y rellenaron los datos en unas hojas de Excel estandarizadas. Los datos incluían el tamaño muestral, diagnóstico, duración de los síntomas, las intervenciones (localización, técnica y duración de la misma), principales variables, seguimiento de las variables, efectos adversos.

2.4 Validación de escalas sensibilidad y especificidad

La calidad metodológica fue evaluada a través de la escala PEDro (Physiotherapy Evidence Database), y la escala ROB-2 Cochrane tool. Esta última incluía los siguientes ítems: Selección de sesgo (secuencia de aleatorización, asignación cegada), realización del sesgo (cegamiento de participantes y terapeutas), detección del sesgo (Cegamiento del asesor que media las variables), sesgos de datos (datos incompletos o faltantes), reporte de sesgo (fuente de financiamiento/ selección de variables), otros sesgos (tamaño muestral). Cada ítem es clasificado como bajo sesgos, moderado sesgo o alto riesgo de sesgo o incierto de acuerdo a la Cochrane collaboration tool. Si en todos los casos la respuesta es un “Sí” indicamos bajo riesgo, si se indica un “No” se indica alto riesgo de sesgo. Si el estudio no reporta suficientes datos o no fuera relevante para el estudio (particularmente valorando el cegamiento o el reporte incompleto de los datos, cuando la variable valorada no es medida en el estudio) la respuesta sería “Incierto” riesgo de sesgo.

2.4.1 Escala PEDro

La escala PEDro se basa en 11 ítems, de los cuales 10 son los que contribuyen a la puntuación, representando calidad metodológica. PEDro ha presentado una buena relación inter-evaluador. Se valora:

- aleatorización del estudio
- diferencia entre grupos en el momento basal
- sesgo de participantes, terapeutas y asesores
- pérdida de sujetos no superior al 85%,
- análisis del estudio teniendo en cuenta los pacientes con intención de tratar
- aportar la diferencia estadística entre grupos
- aportar los puntos de medición y variabilidad de los datos
- puntuaciones superiores a $\geq 5/10$ indican alta calidad de la metodología del estudio.

La escala PEDro contribuye a identificar cuáles de los ensayos clínicos aleatorizados presentan validez interna (ítems 2-9) y qué datos basados en pruebas estadísticas son válidos para la interpretación de los resultados con variables medidas (ítems 10-11). El criterio ítem 1 se relaciona con la validez externa, aunque no forma parte de la escala PEDro.[73].

Tabla . Escala PEDro		
Item	Descripción	Sí/No
1	aleatorización del estudio	
2	diferencia entre grupos en el momento basal	
3	sesgo de participantes	
4	sesgo de participantes	
5	Sesgo de Terapeutas	
6	Sesgo de evaluadores	
7	pérdida de sujetos no superior al 85%	
8	Intención de tratar	
9	diferencia estadística entre grupos	
10	aportar los puntos de medición y variabilidad de los datos	
Puntuación Total	x/10	

2.4.2 Escala ROB

La herramienta de valoración de riesgo metodológico conocida como ROB 2 se encarga de que dicho sesgo sea valorado en los diferentes ítems que serán expuestos a continuación; D1; el proceso de aleatorización, D2; procedimientos de la intervención, D3; datos faltantes o pérdidas, D4; Medición de las variables, D5; reporte de los resultados. Dicha escala se emplea solo en estudios controlados aleatorizados, y cross-over. Dicha implementación se debe a una actualización por parte de Cochrane en 2020, como parte del objetivo en la búsqueda de la mejora de la evidencia científica con mayor calidad y rigor y por tanto en la mejora sustancial de las revisiones sistemáticas y de los meta-análisis. Ya que otra de las implementaciones buscaba valorar el efecto del tratamiento.

En cuanto a la herramienta ROB 2 los siguientes dominios serán descritos para su mayor comprensión y por tanto entendimiento y buen uso de dicha herramienta de valoración metodológica de los estudios que se incluyeron en la revisión sistemática.

Cada dominio se subdivide en una serie de secciones que llevan a la valoración final del mismo en base a ciertas preguntas metodológicas.

El primer dominio antes mencionado es la secuencia de asignación aleatoria, la cual se basa en si la asignación de pacientes se realizó de manera aleatoria y referenciado el procedimiento como tal. Las posibles respuestas son; Sí, Posiblemente sí, No, Posiblemente no y No referencia. Si la respuesta es Sí o posiblemente sí, se pasaría a las siguientes sub-preguntas que serían la segunda secuencia de asignación aleatoria oculta, si la respuesta es Sí o posiblemente sí, se pasaría a la tercera sub-pregunta que es el desequilibrio de base sugiere un problema, si la respuesta es No, posiblemente no, o no referencia el juicio final es bajo riesgo, o moderado si en alguna de las dos primeras en lugar de si fuera no o posiblemente no, por tanto como juicio final sería riesgo moderado. Sería alto riesgo si en las dos últimas preguntas las respuestas fueran no o posiblemente no y sí o posiblemente sí respectivamente[74].

El segundo dominio hace referencia a la siguientes preguntas y subpreguntas:

La primera y segunda pregunta hacen referencia a si los participantes y los terapeutas eran conocedores o no estaban cegados ante la intervención, si la respuesta era No o posiblemente no el juicio a esta pregunta era bajo riesgo de sesgo. Mientras que si la respuesta no era ninguna de esa se pasaba a la tercera derivación que surgieron debido al contexto del estudio la cual si daba una respuesta negativa seguía siendo bajo riesgo, sino ya su valor era de riesgo moderado de riesgo de sesgo. Lo que llevaba a la cuarta sub-pregunta si las derivaciones afectan a la variable si cuya respuesta seguía siendo No o posiblemente no se emite el mismo juicio final de riesgo moderado, si fuera positivo se avanza a la quinta sub-pregunta sobre si las derivaciones son equilibradas entre grupos. Si la respuesta fuera positiva se quedaba en riesgo de sesgo moderado y si no fuera así, indicaría riesgo de sesgo alto.

En lo referente a las sexta y séptima sub-preguntas ¿Se utilizó un análisis adecuado para estimar el efecto de la asignación a la intervención? y ¿Existe la posibilidad de un impacto sustancial (sobre el resultado) de la falta de análisis de los participantes en el grupo al que fueron asignados al azar? si el resultado de las mismas era Sí o posiblemente sí, y no o posiblemente no daban baja y riesgo de sesgo moderado respectivamente. de lo contrario el resultado de juicio final sería riesgo de sesgo alto.

En lo referente al tercer dominio las sub-preguntas en cuestión hacen referencia a Si se dispusiera de datos para esta variable, ¿o casi todos los participantes aleatorizados?, la segunda sub-pregunta es ¿En pruebas de que el resultado no estaba sesgado por datos de resultados que faltan?, y la tercera ¿Podría falta en el resultado depender de su valor real?, si estas tres preguntas dan como resultado Sí o posiblemente si el juicio

final es riesgo de sesgo bajo, por el contrario se continuaría pasando de manera ordinal hasta la cuarta pregunta que es ¿Es probable que la falta en el resultado dependa de su valor real? Que siendo un resultado de No o posiblemente no un resultado de riesgo de sesgo medio y si se diera otra de la respuesta posible el riesgo de sesgo sería alto.

En el cuarto dominio las sub-preguntas si las respuestas fueron respondidas con un “no” o “posiblemente no” las tres dan un riesgo de sesgo bajo, dichas preguntas son: ¿Fue el método de medición del resultado inadecuado? ¿Podría la medición o la determinación del resultado haber diferido entre los grupos de intervención? ¿Los evaluadores de resultados de la intervención recibida por los participantes en el estudio? En caso contrario de que las respuestas fueran contestadas con un “sí” o “posiblemente sí”, el riesgo de sesgo sería alto. Si las respuestas es sin datos o posiblemente no o no se continuaría a las siguientes preguntas, si en la tercera pregunta la respuestas fueron sí o posiblemente sí las ¿Podría haberse evaluado resultado influido el conocimiento de la intervención recibida? Y ¿Es probable que la evaluación del resultado esté influida por el conocimiento de la intervención recibida? Si a dichas preguntas se obtienen como respuesta No o posiblemente no sería riesgo de sesgo moderado, y si fuera sí o posiblemente sí el riesgo de sesgo obtenido sería alto representando calidad metodológica. PEDro ha presentado una buena relación inter-evaluador con un coeficiente de correlación intraclase de 0.55 (95%IC 0.41, 0.72). Se valora como viene reflejado en la Tabla

El quinto y último dominio se hace referencia a los datos del estudio, donde la primera pregunta que se realiza es ¿Fueron los datos que produjeron este resultado analizados de acuerdo con un plan de análisis preestablecido que se finalizó antes de datos de resultados no cegados ¿estaban disponibles para el análisis?, si la respuesta es sí o posiblemente si el riesgo de sesgo es bajo y se finaliza, pero si la respuesta es No o posiblemente no, se pasaría a las dos últimas que son múltiples elegibles medidas de resultados (por ejemplo, escalas, definiciones, puntos temporales) dentro del ámbito de resultados ¿Y múltiples análisis de los datos? En donde una respuesta de Sí o posiblemente sí daría riesgo de sesgo alto de lo contrario sería riesgo de sesgo moderado.

2.4.3 Escala Oxford

La Escala Oxford valora de 1 a 5 siendo 1 los estudios clasificados como revisiones sistemáticas/meta-análisis, y estudio controlados y aleatorizados, 2 solo estudios controlado y aleatorizados, 3 estudios controlados/ clínicos, 4 son estudios no controlados, 5 son los casos clínicos, cartas al editor, conferencias, libros. [75]

Tabla . Escala Oxford	
Nivel 1	Revisiones sistemática, meta-análisis
Nivel 2	ECA
Nivel 3	Estudios de cohorte
Nivel 4	Estudios de caso
Nivel 5	Razonamiento clínico

2.4.4. Escala GRADE

La escala de valoración de GRADE describe un método de calificación de la calidad de la mejor evidencia disponible y de elaboración de recomendaciones para el mundo sanitario siguiendo el enfoque propuesto por el Grupo de Trabajo GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) (www.gradeworkinggroup.org). Consta de un grupo de trabajo de muchas entidades relacionadas con el ámbito de salud e investigación científica en torno al mundo y en referente a elaboración de metodología de estudios, sanitarios, elaboradores de directrices, clínicos, investigadores de servicios sanitarios, economistas de la salud, funcionarios de salud pública y otros miembros interesados. Se han dado diversas actualizaciones con el paso del tiempo que han llevado a la mejora de este método ampliamente extendido y requerido por la gran mayoría de revistas científicas a lo largo del mundo. Convirtiéndose en referencia para el resumen de la calidad científica en sí misma de las revisiones sistemáticas y meta-análisis publicados en los últimos años hasta la actualidad[76].

GRADE proporciona un marco que concreta y sintetiza cuestiones y/o preguntas de atención sanitaria, sintetizar resultados de interés y clasificar su importancia, evaluar la evidencia disponible y reunir la evidencia con consideraciones de valores y preferencias de los pacientes y la sociedad para llegar a recomendaciones de salud comunitaria a nivel mundial, dando así validez o no a diversas actuaciones, intervenciones, mediciones a partir de los que se diseñan protocolos destinados a mejorar la salud de los pacientes con patologías[76, 77].

Por tanto, los puntos que pueden resumir el conjunto de trabajo GRADE son los siguientes;

- Desarrollada por un grupo ampliamente representativo de elaboradores de directrices internacionales.
- Claridad en la valoración de la confianza en las estimaciones de los efectos y la solidez de las recomendaciones
- Evaluación explícita de la importancia de los resultados de las estrategias de tratamiento alternativas
- Criterios explícitos y exhaustivos para degradar y elevar la calidad de las calificaciones de la evidencia.
- Transparencia en el diseño de GRADE con el fin de establecer pruebas fiables para la posteriores recomendaciones terapéuticas
- Interpretación concisa y pragmática de las recomendaciones sólidas frente a las débiles para médicos, pacientes y responsables políticos.
- Utilidad para las revisiones sistemáticas y evaluaciones de aplicaciones tecnológicas sanitarias, así como para directrices de salud.

Por todo ello GRADE busca una síntesis en materia de revisiones sistemáticas basadas en el principio de PICO explicado anteriormente. Lo que lleva a que dicha síntesis se pueda realizar a modo de tablas en las publicaciones científicas de manera ordenada, y según GRADE lo idóneo e imprescindible que debería de aparecer en las tablas que resumen la evidencia ya encontrada es lo siguiente:

- Una lista de las variables.
- Los estudios aplicados y diseños de los estudios.
- Análisis sobre cada factor de calidad en relación a la evidencia evaluada: riesgo de sesgo, inconsistencia, indirecta, imprecisión, otras consideraciones (se incluirá sesgo de publicación así como los factores que incrementan la calidad de la evidencia).
- Riesgo asumido definido como la medida de la carga típica de los resultados, riesgo ilustrativo, riesgo basal, puntuación basal o riesgo del grupo de control.
- Riesgo correspondiente, definido como como una medida en relación a la carga de los resultados tras la intervención.
- Efecto relativo: la tabla de resultados dicotómicos proporciona el cociente de riesgos, el de probabilidades o el de peligros, así como los intervalos de confianza, p-valores respectivamente.
- Efecto absoluto: para los resultados dicotómicos, el número de eventos en los sujetos tratados/expuestos en comparación con el grupo control.
- Clasificación de la calidad general de la evidencia para cada resultado de cada variable o por los estudios con escalas como, por ejemplo, ROB2, PEDro, Oxford.
- Clasificación de la importancia de cada resultado con los resultados positivos, negativos, con o sin significancia por grupos, entre grupos

en base a la variable o variables principales.
Factores que determinan la calidad de la evidencia:

Por todo ello GRADE busca una síntesis en materia de revisiones sistemáticas basadas en el principio de PICO explicado anteriormente. Lo que lleva a que dicha síntesis se pueda realizar a modo de tablas en las publicaciones científicas de manera ordenada, y según GRADE lo idóneo e imprescindible que debería de aparecer en las tablas que resumen la evidencia ya encontrada es lo siguiente [76, 77], factores que determinan la calidad de la evidencia en Tabla 4 .

Tabla 4 . Explicación Escala GRADE		
Heterogeneidad	Revisar el estudio y analizar los elementos que llevaron al error.	Utilizar un “Resumen de los hallazgos”
Imprecisión de los resultados	Estimaciones distintas en cuanto al efecto del tratamiento reflejado en los estudios	Si no pudiera explicarse los motivos de tal heterogeneidad, se debe rebajar la calidad de la evidencia
Contenidos de GRADE	Una lista de las variables. Los estudios aplicados y diseños de los estudios. Análisis: riesgo de sesgo, inconsistencia, indirecta, imprecisión. Efecto absoluto: para los resultados dicotómicos, el número de eventos en los sujetos tratados/expuestos en comparación con el grupo control. Clasificación de la importancia de cada resultado.	Riesgo asumido la medida de la carga típica de los resultados, riesgo ilustrativo, riesgo basal, puntuación basal o riesgo del grupo de control. Riesgo correspondiente, una medida a los resultados tras la intervención. Efecto relativo: la tabla de resultados dicotómicos proporciona el cociente de riesgos, el de probabilidades o el de peligros, así como los intervalos de confianza, p-valores respectivamente.

Los pacientes varían mucho en su riesgo previo a la intervención o basal de los resultados adversos que las intervenciones sanitarias pretenden prevenir (por ejemplo, muerte, ictus o infarto de miocardio). En consecuencia, las diferencias de riesgo (reducciones absolutas del riesgo) en las subpoblaciones tienden a variar ampliamente. En cambio, las reducciones del riesgo relativo (RR) tienden a ser similares en todos los subgrupos,

aunque éstos presenten diferencias sustanciales en el riesgo inicial. Por lo tanto, cuando nos referimos a incoherencias en el tamaño del efecto, nos referimos a medidas relativas (cocientes de riesgos y hazard ratios, que son las preferidas, u Odds ratio).

Cuando las características fácilmente identificables de los pacientes permiten clasificarlos con seguridad en subpoblaciones con un riesgo apreciablemente diferente, las diferencias absolutas en los resultados entre los grupos de intervención y control diferirá sustancialmente entre estas subpoblaciones. Esto puede justificar las diferencias en las recomendaciones entre subpoblaciones, en lugar de degradar la calidad de la evidencia por la inconsistencia en el tamaño del efecto.

Cuando los estudios incluyen pocos participantes y pocos eventos y por lo tanto los intervalos de confianza son amplios, los revisores pueden disminuir su calificación de la calidad de las pruebas. Los intervalos de confianza incluidos en la tabla “Resumen de los hallazgos” ofrecen información que permitirán al investigador hacer su propia interpretación atendiendo a su definición de precisión. El estadístico I², ofrece una cuantificación respecto a la proporción de la variación en las estimaciones puntuales atendiendo a las diferencias que se establecen en los distintos estudios, y es grande/elevado (véase la nota siguiente para las decisiones basadas en el estadístico I²).

Para identificar lo que constituye un valor de I² elevado, puede utilizarse la siguiente regla empírica debido a la posible subjetividad del término elevado):

- < 40% puede ser bajo
- 30-60% puede ser moderado
- 50-90% puede ser sustancial
- 75-100% puede ser considerable

Los solapamientos en estos rangos y el uso de “puede ser” como terminología ilustran la incertidumbre que implica hacer tales juicios. También es importante señalar las limitaciones implícitas en esta estadística. Cuando el tamaño de las muestras de los estudios individuales es pequeño, las estimaciones puntuales pueden variar sustancialmente, pero como la variación puede explicarse por el azar, el I² puede ser bajo. Por el contrario, cuando los tamaños de las muestras de los estudios son grandes, una diferencia relativamente pequeña en las estimaciones puntuales puede dar lugar a un gran I².

- Indirección de las pruebas: Se presenta como una dificultad común en las revisiones sistemáticas y expertos ya que ofrece una evidencia es indirecta que provoca que el efecto sobre la calidad general de

las pruebas es una variación en función de la falta de similitud entre grupos de estudio, así calidad puede no decrecer, decrecer un nivel o incluso dos niveles en casos extremos.

- Normalmente los estudios se aplican a grupos de poblaciones humanas, aunque en ocasiones solo será posible evaluar pruebas realizadas con animales, como ratas o primates. Estos últimos estudios proporcionan indicación muy válida, aunque no definitiva, sobre la toxicidad de un fármaco en humanos.
- Imprecisión: Se produce si los estudios analizan relativamente pocos pacientes y pocos eventos lo que provoca un intervalo de confianza (IC) amplio respecto a la estimación del efecto. Es posible enjuiciar una calidad de la evidencia menor a la ofrecida en otras situaciones debido a la falta de confianza que genera la muestra.
- Además de describir cómo debe utilizarse el intervalo de confianza del 95% como criterio principal para emitir juicios sobre la imprecisión, introducimos el tamaño óptimo de la información (TOI) como segundo criterio necesario para determinar la precisión adecuada.

Dado que GRADE define la calidad de la evidencia de forma diferente para las revisiones sistemáticas y para las directrices, los criterios para rebajar el grado de imprecisión difieren en el sentido de que los paneles de directrices necesitan considerar el contexto de una recomendación y otros resultados, mientras que los juicios sobre resultados específicos en una revisión sistemática están libres de ese contexto. Por lo tanto, el enfoque GRADE sugiere una guía separada para determinar la imprecisión, como se describe en las siguientes secciones[76, 77].

- Alta probabilidad de sesgo de publicación: Se produce una disminución de la calidad ante la imposibilidad de informar estudios que no muestren un efecto (sesgo de publicación) ni resultados (aquellos que pueden ser perjudiciales o que no ofrecen un efecto: sesgo de informe selectivo de resultados) sobre la base de los hallazgos. Este informe selectivo de los resultados se valora como parte de la evaluación del riesgo de sesgo, así para los estudios incluidos en la tabla “Resumen de los hallazgos”.

La calidad de las pruebas decrecerá si no hay un gran número de estudios adecuados para la revisión o no contribuyen a arrojar un resultado o si se analizan pruebas de sesgo de publicación. [76, 77]

La publicación de estudios financiados en una publicación provoca sospechas de sesgo entre los investigadores. Es recomendable, en el caso de la inclusión de estos microestudios, que los autores indiquen tanto el patrocinio o el riesgo de sesgo, ya que si se detecta alguno de los siguientes factores, menor será la calificación en la calidad de las pruebas recogidas. [76, 77]:

- El sesgo de publicación: se produce por una subestimación o sobreestimación sistemática del efecto beneficioso o perjudicial derivado de una publicación selectiva de estudios.
- diseño del estudio (experimental frente a observacional)
- tamaño del estudio (estudios pequeños frente a estudios grandes)
- sesgo de retraso (publicación temprana de resultados positivos)
- estrategia de búsqueda (especificación de si fue exhaustiva)
- asimetría en el gráfico en embudo

Recomendaciones y ventajas

Las ventajas de una recomendación refleja hasta qué punto el grupo de expertos de una directriz confía en que los efectos deseables de una intervención superan a los efectos indeseables, o viceversa, en el conjunto de pacientes a los que va dirigida la recomendación.

2.4.4 Escala GRADE

2.4.4.1 Aportaciones y Recomendaciones de GRADE

GRADE especifica en categorías de la fuerza de una recomendación. Aunque sugiere el uso de las recomendaciones fuertes y débiles, quienes las formulan pueden elegir una redacción diferente para categorizar las dos clases de fuerza:

- Balance riesgo-beneficio: Los facultativos se asegurarán de que los beneficios de la intervención superen los riesgos y efectos secundarios, lo que será determinante en la elección de la recomendación por parte del facultativo.
- Calidad de la evidencia: La calidad metodológica ponderada de los estudios para las variables de resultado determinará el nivel de recomendación
- Los valores y preferencias de los pacientes es sugerido para favorecer un tipo de tratamiento u otro.
- Valoración de costes y recursos derivados de la aplicación del tratamiento.

En casos especiales, los paneles de directrices pueden recomendar que una intervención se utilice sólo en investigación hasta que se generen más datos, lo que permitiría una recomendación más exhaustiva, o no hacer ninguna recomendación.

La clasificación formal de las recomendaciones tiene sus limitaciones. Al igual que la calidad de las pruebas, el equilibrio entre efectos deseables e

indeseables refleja un continuo. Por tanto, la clasificación de determinadas recomendaciones en categorías como “fuerte” y “débil” conllevará cierta arbitrariedad. La mayoría de las organizaciones que elaboran directrices han decidido que las ventajas de una clasificación explícita de las recomendaciones superan a los inconvenientes[76, 77].

El nivel de evidencia, de acuerdo con el principio de GRADE, puede ser clasificado en alta calidad (los autores son certeros que el efecto de la intervención es cercano al efecto estimado), moderada calidad (los autores no tienen toda la certeza que el efecto de la intervención esté cercano al efecto estimado), y baja calidad (los autores tienen la certeza de que el efecto de la intervención no es cercano al efecto estimado). GRADE valora la calidad de acuerdo a 4 pilares: Riesgo de sesgos, inconsistencia, imprecisión, indirecto. La puntuación global de la evidencia es etiquetada como “Muy Alta”, “Alta”, “Moderada”, “Baja” o “Muy Baja” [76, 77]:

- “Muy Baja”- se estableció que si la valoración recibida del estudio era ≥ 2 de alto riesgo o 1 en alto riesgo de sesgo, y en otra categoría >2 de incierto o >3 categoría etiquetada de incierto;
- una “Baja” calidad requiere que un estudio reciba una valoración de riesgo Alta;
- Una calidad “Moderada” tiene que recibir una calificación de al menos 2 Inciertos riesgos de sesgo en aleatorización o cegamiento;
- y “Alta” calidad tiene que recibir uno o menos de riesgo de sesgo incierto.

CAPÍTULO III. RESULTADOS

VVLos resultados del presente trabajo se dividen en tres partes en base a las tres líneas de publicaciones: acúfenos, migraña crónica y las cefaleas en racimo.

3.1. Resultados de las búsquedas en motores de búsqueda por patología

3.1.1. Resultados de los motores de búsqueda para acúfenos

En cuanto a los acúfenos, la búsqueda inicial de las bases de datos/ motores de búsqueda se obtuvieron de la combinación de los términos MeSH un total de 183 artículos de 7 bases de datos (Pub MED, CINAHL, EBSCO-MEDLINE, PEDro, Scopus). Se excluyeron por duplicados y otras razones 125, de los cincuenta y ocho restantes se eliminaron 38 por título y abstract, otros 8 por otros motivos. De los 12 finales, se excluyeron 7 análisis por tratarse de protocolos de estudios; otros 2 estudios no se tuvieron en cuenta por tratarse de intervenciones quirúrgicas; otros 3 por criterios de inclusión y exclusión. Lo que dejó un total de 5 artículos aptos para la revisión sistemática, y 4 empleados para el meta-análisis. [78-85]

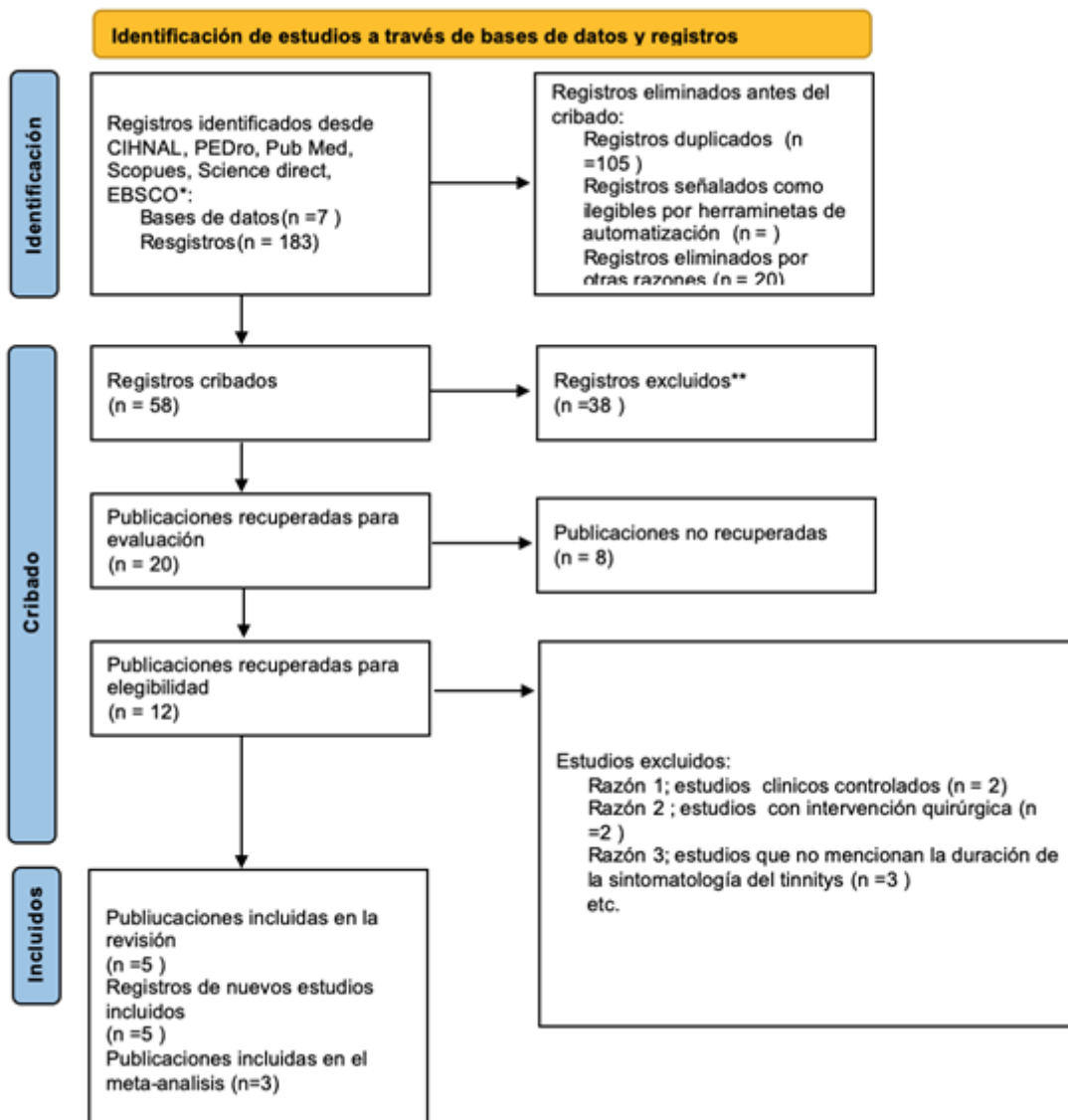


Figura 1. Diagrama de flujo de la revisión sistemática de acúfenos

3.1.2. Resultados de los motores de búsqueda para migraña crónica.

Para la revisión sistemática de la Migraña Crónica de un total de 1117 de 7 bases de datos (Pub MED, CINAHL, MEDLINE, EBSCO, PEDro, Scopus). De dicho total se excluyeron por título y abstract 1064, y 11 estudios por potencialmente repetidos, dejando 42 publicaciones para un análisis en mayor profundidad. Se eliminaron 33 de ellos por no ser la patología en cuestión, es decir, migraña crónica, dejando un total de 9 estudios potencialmente válidos para la revisión sistemática.[86-94]

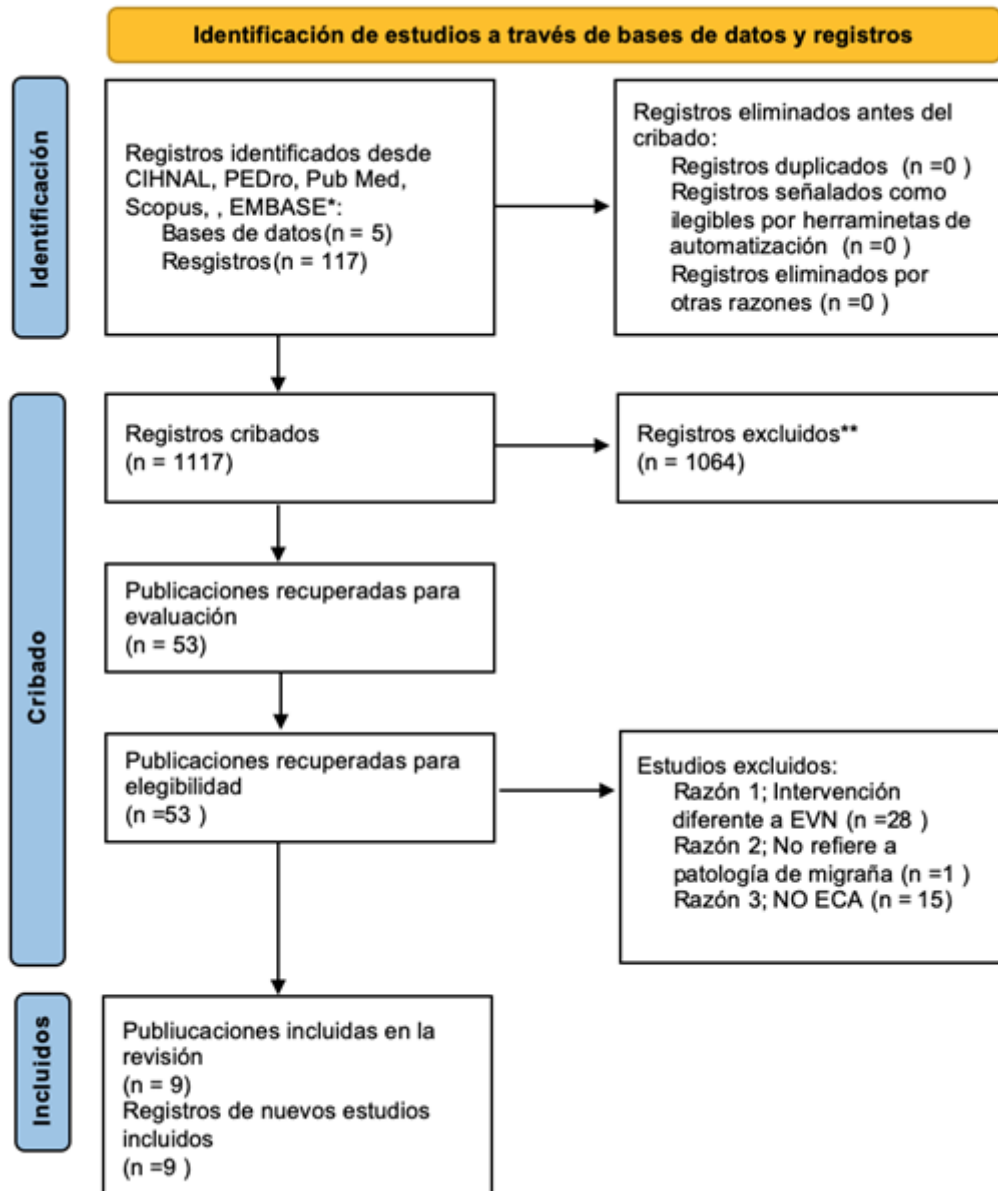


Figura 2. Diagrama de flujo de la revisión sistemática de migraña crónica .

Respecto a los estudios sobre acúfenos el tamaño muestral fue de 234 participantes, de una edad media 47,93 años con una desviación típica de 11,49 siendo un 61,96% hombres. Se recogió una duración de la patología asociada a acúfenos de tres meses a dos años.

De los 9 artículos analizados se identificaron 3 estudios controlados aleatorizados y dos estudios clínicos. En todos ellos se incluyeron mediciones a nivel basal como la duración media de la patología, estudios audiológicos, pérdida del nivel de audición, para la comparación del grupo tratamiento y control.

En el caso de la Migraña Crónica, el tamaño total de participantes en el

estudio, trescientos treinta y tres, con una edad media de treinta y cuatro años, con una desviación típica de cuatro coma noventa y cinco, siendo un cuarenta y uno como setenta y cuatro por ciento mujeres. La duración media de la sintomatología era de catorce coma sesenta y un años y de desviación típica cinco coma cinco. [76, 77]

3.1.3.Resultados de los motores de búsqueda para cefaleas en racimo.

En el caso de la revisión sistemática de las cefaleas en racimo, la búsqueda de datos arrojó un total de 1003 artículos, incluidos los duplicados. Estos artículos se excluyeron mediante el cribado de su título y resumen (n=767), y se excluyeron 230 artículos (n=232) porque eran duplicados de estudios potencialmente elegibles. Tres (n=3) artículos se incluyeron inicialmente en la revisión del resumen/texto completo y luego se excluyeron porque se centraban en otras patologías o áreas de aplicación. Finalmente, sólo se incluyeron nueve artículos en la revisión sistemática. La figura 1 muestra el diagrama de flujo del proceso de selección de estudios. Tabla 1. Resumen de los estudios incluidos en la revisión Resumen de los estudios incluidos en la revisión[34-36]. El tamaño total de la muestra fue de 332 participantes (edad media: 45,7; DE: 11,4; 19,87% mujeres y 80,12% hombres). La duración de los síntomas asociados a la cefalea en racimos fue de 82,63 meses (DE: 76,14 meses), y la frecuencia de ataques al mes fue de 82,63 min (DE: 76,1)[34-36]. [76, 77].[95-97]

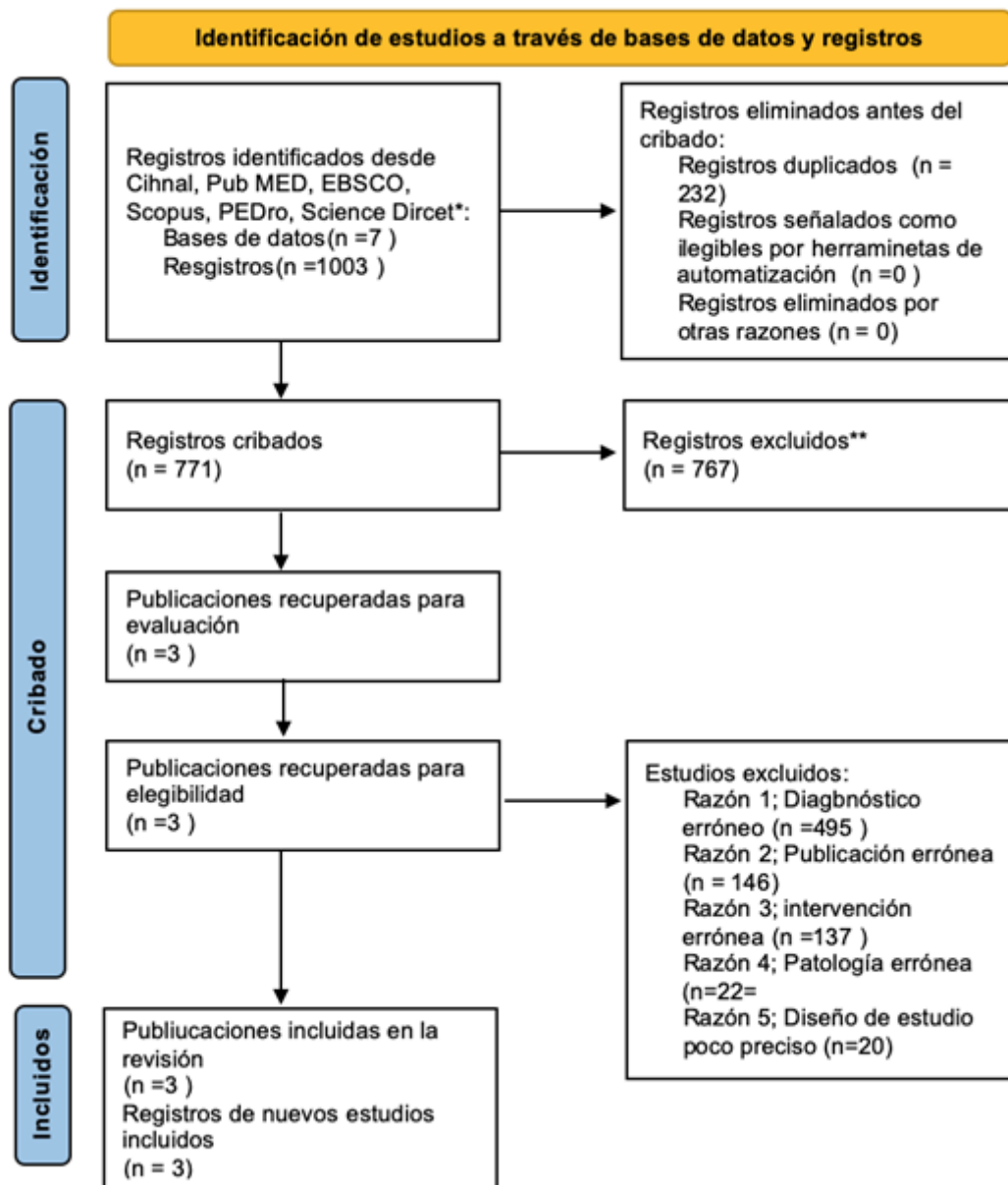


Figura 3. Diagrama de flujo de la revisión sistemática de cefaleas en racimo.

3.2. Resultados de las escalas de valoración de calidad metodológica y sesgo.

3.2.1. Escalas de valoración de calidad metodológica y sesgo en acúfenos

En cuanto a la escala PEDro para la revisión sistemática y meta-análisis de acúfenos, solo tres estudios de los ocho superaron una calificación superior o igual a cinco, por lo que la gran mayoría presentaba sesgos en los diseños de estudio importantes que serán analizados más profundamente en la

discusión. El ítem que hace referencia a si hubo o no aleatorización solo dos artículos que reflejaron una clara aleatorización de la muestra de los participantes. Lo que conlleva que el ítem en donde si la asignación fue cegada o no solo hubo un estudio que la realizó correctamente [78, 79,80].

En el ítem de si entre grupos se daban similitudes en el periodo basal, se observa que tres estudios realizaron los diseños de estudios y tratamientos bajo las misma condiciones en todos los pacientes para poder comparar posteriormente con mayor facilidad, menos sesgo y aseverar con mayor rigor sus resultados respectivos [78, 79].

En cuanto al cegamiento de participantes del estudio, los terapeutas y los asesores que realizaron las mediciones solo un estudio cegó a los asesores en el resto eran todos plenamente conscientes de en qué grupo de tratamiento o control fueron asignados y por tanto posiblemente sesgando los resultados [78-85].

En el reporte de si hubo 85% de los sujetos analizados solo en dos estudios las pérdidas fueron menores al 15% del tamaño muestral calculado al inicio como necesario para obtener representatividad. Un único estudio pudo reflejar claramente la intención de tratar al paciente[79, 80]. Y a su vez tan solo un estudio no reflejó claramente con sus datos estadísticos el último ítem de al menos una variable principal de los estudios. El resto de estudios dejaron clara y evidente los datos estadísticos imprescindibles para saber e interpretar la comparación entre grupos y si hubo cambios de variabilidad. [78-85]

Tabla 5. Escala PEDro para la revisión sistemática de acúfenos

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	TOTAL
Tinnitus											
Kim et al. 2020	S	S	S	N	N	N	N	S	S	S	6/10
Ylikoski et al. 2020	N	N	S	N	N	N	N	N	S	S	3/10
Tutar et al. 2019	S	N	S	N	N	S	S	N	S	S	6/10
Kim et al. 2017	S	S	S	N	N	N	S	S	S	S	7/10
Yakunina et al. 2018	N	N	N	N	N	N	N	N	S	S	2/10
Peng et al. 2017	N	N	N	N	N	N	N	N	S	N	1/10
Hamilton et al. 2016	N	N	N	N	N	N	N	N	S	S	2/10
Hyvärinen et al. 2015	N	N	N	N	N	N	N	N	S	S	2/10

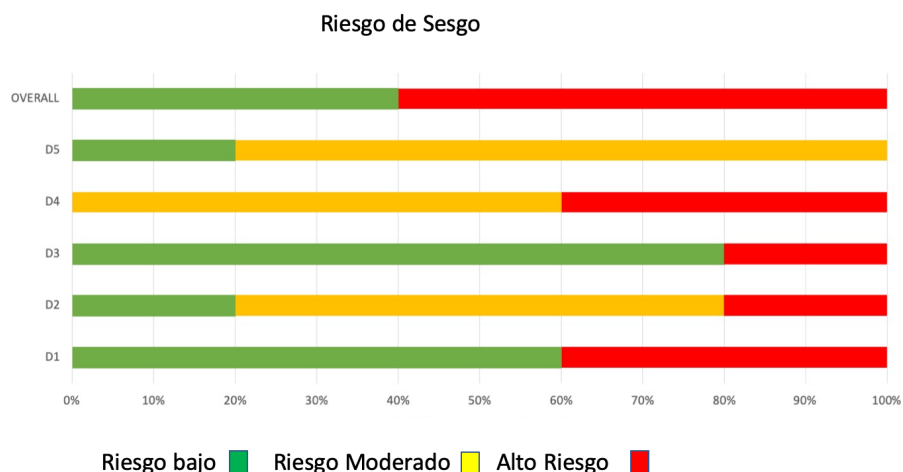
1: Aleatorización de la muestra; 2: Asignación oculta; 3: Similitud entre los grupos en el period basal; 4: Cegamiento de los participantes; 5: Cegamiento de los terapeutas; 6: Cegamiento de los asesores; 7: Pérdidas menores del 15%; 8: Principio de intención de tratamiento; 9: Comparación entre grupos; 10: Puntos de medición y de variabilidad para al menos una variable principal.

S; Sí, el criterio se cumple

N; No, el criterio no se cumple

En cuanto a la escala ROB que medía el riesgo de sesgo de los estudios en los estudios obtenidos y seleccionados para la patología de acúfenos, la media global dio un riesgo medio de sesgo para los estudios (62,5%), mientras que de riesgo bajo solo fue un (25%) y para alto riesgo de sesgo otro (25%)[78- 85]. Para cada ítem o dominio de la escala ROB se obtuvieron los siguientes resultados indica la media de todos los estudios en la Figura 4;

- D1(asignación aleatoria): 37,5% para riesgo bajo y 62,5% para riesgo alto de sesgo
- D2 (cegamiento de participantes e investigadores): 12,5% para riesgo bajo, moderado 62,5% y riesgo alto 25%,
- D3 (cegamiento de la variable del estudio): 75% para riesgo bajo, 12,5% para moderado y alto riesgo de sesgo respectivamente
- D4 (datos incompletos de la variable de estudio.): 50% para moderado y 50% para riesgo alto de sesgo
- D5 (selección del reporte de los resultados): 12,5% para riesgo bajo y 87,5% para riesgo moderado de sesgo



D1. Proceso de aleatorización. D2. Desviaciones de las intervenciones previstas . D3 Falta de datos de los resultados. D4 Medición de los resultados. D5 Selección de los resultados comunicados. D6 Sesgo selectivo de la información. D7 Otros sesgos.

Figura 4. Escala Rob para la revisión sistemática revisión sistemática y meta-análisis para acúfenos.

La escala de evaluación Oxford en el caso de acúfenos fue el siguiente:

- nivel 1- fue un estudio (11.17%),
- nivel 2- seis estudios (66.66%),
- nivel 3 - dos estudios (22.2%),

La escala GRADE, se empleó para el meta-análisis de los estudios seleccionados en acúfenos y arrojó los siguientes resultados en relación a las diferentes grupos de tratamiento [78-85]:

1. Estimulación auricular unilateral vs Control en la variable THI en el post-tratamiento:
 - el riesgo de sesgo fue serio
 - la inconsistencia fue alta
 - la evidencia indirecta baja y/o aceptable,
 - no hubo imprecisión
 - la publicación de sesgo muy seria y calidad de evidencia baja
 - en la medición en el corto plazo no se identificó riesgo de sesgo
 - la inconsistencia fue baja
 - la evidencia indirecta baja y/o aceptable
 - no se detectó imprecisión
 - la publicación de sesgo fue muy seria
 - la calidad de evidencia fue moderada

2. La estimulación unilateral Vs control en la variable EVA SONORIDAD en el post-tratamiento:
 - no se apreció riesgo de sesgo

- la inconsistencia fue baja
- la evidencia indirecta baja y/o aceptable,
- no se detectó la imprecisión
- la publicación de sesgo se presentó como muy seria,
- calidad de evidencia como moderada

2.1. La estimulación unilateral Vs control en la variable EVA SONORIDAD a corto plazo:

- no se detectó riesgo de sesgo
- la inconsistencia fue baja
- la evidencia indirecta baja y/o aceptable
- no se detectó imprecisión
- la publicación de sesgo fue muy seria
- la calidad de la evidencia fue moderada.

3. La estimulación unilateral Vs control en la EVA MALESTAR en el post-tratamiento:

- no apareció riesgo de sesgo
- la inconsistencia fue baja
- la evidencia indirecta fue baja y/o aceptable
- no se detectó imprecisión
- la publicación de sesgo se estableció como muy seria, la calidad de evidencia moderada

3.1. La estimulación unilateral Vs control en la EVA MALESTAR a corto plazo:

- el riesgo de sesgo no se detectó,
- la inconsistencia fue baja,
- la evidencia indirecta baja y/o aceptable,
- no hubo imprecisión
- la publicación de sesgo fue muy seria
- la calidad de evidencia fue moderada.

4. La estimulación Unilateral Vs Bilateral en la THI en el post-tratamiento:

- El riesgo de sesgo fue serio,
- La inconsistencia fue alta,
- La evidencia indirecta baja y/o aceptable,
- no hubo imprecisión,
- la publicación de sesgo se clasificó como muy seria
- calidad de evidencia baja.

4.1. La estimulación Unilateral Vs Bilateral en la THI en el corto plazo:

- no hubo riesgo de sesgo,
- la inconsistencia fue baja,
- la evidencia indirecta baja y/o aceptable,

- no se señaló imprecisión,
 - la publicación de sesgo fue muy seria.
 - calidad de evidencia fue moderada.
5. La estimulación unilateral Vs bilateral en EVA SONORIDAD en el post-tratamiento:
- no se detectó riesgo de sesgo,
 - la inconsistencia fue baja,
 - la evidencia indirecta baja y/o aceptable,
 - no hubo la imprecisión significativa,
 - la publicación de sesgo se señaló muy seria,
 - la calidad de evidencia moderada.
 -
- 5.1. La estimulación unilateral Vs bilateral en EVA SONORIDAD en el corto plazo:
- el riesgo de sesgo no hubo,
 - la inconsistencia fue baja,
 - la evidencia indirecta baja y/o aceptable,
 - no se detectó imprecisión,
 - la publicación de sesgo fue muy seria,
 - la calidad de la evidencia fue moderada.
6. La estimulación unilateral Vs bilateral en EVA MALESTAR en el post-tratamiento:
- No se apreció riesgo de sesgo,
 - la inconsistencia fue baja,
 - la evidencia indirecta baja y/o aceptable,
 - no se detectó imprecisión ,
 - la publicación de sesgo se señaló como muy seria,
 - la calidad de evidencia moderada.
- 6.1. La estimulación unilateral Vs bilateral en EVA MALESTAR en el corto plazo:
- no hubo riesgo de sesgo,
 - la inconsistencia fue baja,
 - a evidencia indirecta baja y/o aceptable,
 - no se valora imprecisión,
 - la publicación de sesgo fue muy seria.
 - calidad de evidencia fue moderada.
7. La estimulación TENS Vs Placebo en el THI en el post-tratamiento:
- El riesgo de sesgo fue moderado,
 - la inconsistencia fue baja ,
 - la evidencia indirecta baja y/o aceptable,
 - la imprecisión no hubo ,

- la publicación de sesgo muy seria,
- calidad de evidencia moderada.

7.1. La estimulación TENS Vs Placebo en el THI en el corto plazo:

- el riesgo de sesgo no hubo,
- la inconsistencia fue baja,
- la evidencia indirecta baja y/o aceptable,
- no hubo imprecisión,
- la publicación de sesgo fue muy seria,
- la calidad de evidencia fue moderada.

8. La estimulación TENS Vs Placebo en el EVA SONORIDAD en el post-tratamiento:

- No se apreció riesgo de sesgo,
- la inconsistencia fue baja ,
- la evidencia indirecta baja y/o aceptable,
- no hubo imprecisión,
- la publicación de sesgo muy seria,
- la calidad de evidencia moderada.

8.1. La estimulación TENS Vs Placebo en el EVA SONORIDAD en el corto plazo:

- no hubo riesgo de sesgo,
- la inconsistencia fue baja ,
- a evidencia indirecta baja y/o aceptable,
- no hubo imprecisión ,
- la publicación de sesgo fue muy seria,
- la calidad de evidencia fue moderada.

9. La estimulación TENS Vs Placebo en el EVA MALESTAR en el post-tratamiento:

- No se apreció riesgo de sesgo,
- la inconsistencia fue baja ,
- la evidencia indirecta baja y/o aceptable,
- no hubo imprecisión ,
- la publicación de sesgo muy seria,
- calidad de evidencia moderada.

9.1 La estimulación TENS Vs Placebo en el EVA MALESTAR en el corto plazo:

- no hubo riesgo de sesgo,
- la inconsistencia fue baja ,
- la evidencia indirecta baja y/o aceptable,
- no hubo imprecisión ,
- la publicación de sesgo fue muy seria,
- la calidad de evidencia fue moderada.

En el cálculo estadístico de este trabajo se muestra el gráfico de Galbraith para el metaanálisis de acupuntura en acúfenos, ya que representa la precisión de cada estudio (el inverso del error estándar de la estimación del efecto) frente al efecto estandarizado (la estimación del efecto dividida por su error estándar). Se representa también la línea de regresión ajustada a estos puntos y una banda de confianza, de modo que todos los puntos deberían situarse dentro de dicha banda. Los puntos fuera de esos márgenes de confianza son los que mayor variabilidad aportan al análisis. Además, aquellos estudios con un mayor peso en el metaanálisis serán los de mayor precisión y podrán identificarse, por lo tanto, a la derecha del gráfico.

Una vez realizados los cálculos anteriores, representamos los resultados de los metaanálisis en una gráfica ("forest plot") en la que se muestra el efecto estimado en cada estudio junto con el valor obtenido, combinando los resultados de todos los ensayos y acompañados por sus respectivos intervalos de confianza. Además, suele representarse en la gráfica la línea vertical del valor correspondiente a la ausencia de efectos ($RR=1$ o Diferencia de medias=0). Podría resultar útil fijar también los límites de relevancia clínica para determinar si las diferencias, además de alcanzar significación estadística, son de una magnitud relevante. En el análisis de los datos se empleó el programa MIX 2.0 Pro (versión profesional).

En esta parte se muestran los resultados en la medida escogida para reflejar el tamaño del efecto (diferencia entre los grupos). La medida escogida puede ser la diferencia de medias o la diferencia estandarizada de medias. A su vez, la diferencia estandarizada de medias se puede dar como d de Cohen o como g de Hedges. Cuando hay pocos estudios en el metaanálisis o el tamaño muestral utilizado en los estudios es pequeño, se aconseja utilizar la g de Hedges, que es la que se ha utilizado en estos metaanálisis. Para cada uno de los estudios se ha calculado la g con su correspondiente intervalo de confianza y su p -valor para ver si hay o no efectos significativos asociados a cada estudio. También se muestra el peso que cada estudio tendría en la g . Y en la última fila aparece la g global obtenida con su intervalo al 95% de confianza y su p -valor para ver si hay o no un efecto global significativo (no darle ninguna importancia a la fila que aparece encabezada por "prediction"). Para analizar si hay sesgo en la publicación de estudios, es decir, para ver si se publican más los estudios que reflejan diferencias significativas entre grupos y, por contra, no se publican los que no obtienen resultados significativos, se utiliza la prueba de Egger, que, en esencia, es un ajuste lineal y se contrasta si la ordenada en el origen (intercept de la recta) puede o no ser nula. La hipótesis nula es que la ordenada vale 0, es decir, no hay sesgo de publicación; si el p -valor obtenido es menor que 0.05, se rechaza la hipótesis nula y hay que concluir que sí que hay sesgo de publicación.

La prueba de Egger es poco sensible a la presencia de sesgo cuando el metaanálisis se hace con pocos estudios (de hecho, cuando sólo hay dos,

ni tan siquiera puede aplicarse), por lo que también se utiliza el “gráfico de embudo” (funnel plot). En dicho gráfico, si los estudios aparecen distribuidos de forma asimétrica, especialmente concentrados en la parte alta (estudios con mucha precisión lo cual implica tamaños muestrales grandes) y en tamaños de efecto grandes (si el tamaño de efecto es positivo, sería la zona de la derecha del gráfico de embudo), entonces queda vacía la parte baja (tamaños muestrales pequeños) con tamaño de efecto pequeño y eso implica que es muy probable que haya sesgo. De todas formas, tanto la prueba de Egger como el funnel plot apenas aportan información cuando el número de estudios en el metaanálisis es pequeño. [77]

Tabla 5. El perfil de evidencia de la Clasificación de Recomendaciones, Desarrollo y Evaluación (GRADE)

Número de estudios	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Indirección de las pruebas	Imprecisión	Sesgo de publicación	Calidad de las pruebas	hg [IC 95%]
Estimulación auricular unilateral frente a THH de control							
Grupo postratamiento (n=3)	En serio	Alta	bajo/acceptable	No	Muy grave	Muy bajo	0.69 (0.06, 1.32)
Subgrupo de corta duración (n=2)	No	bajo	bajo/acceptable	No	Muy grave	Moderado	0.28 (-0.25, 0.81)
Estimulación auricular unilateral vs Control IVA Sonoridad							
Grupo postratamiento (n=2)	No	bajo	bajo/acceptable	No	Muy grave	Moderado	-0.01 (-0.47, 0.45)
Subgrupo de corta duración (n=2)	No	bajo	bajo/acceptable	No	Muy grave	Moderado	-0.02 (-0.48, 0.44)
Estimulación auricular unilateral vs Control IVA Malestar							
Grupo postratamiento (n=2)	No	bajo	bajo/acceptable	No	Muy grave	Moderado	0.31 (-0.34, 0.96)
Subgrupo de corta duración (n=2)	No	bajo	bajo/acceptable	No	Muy grave	Moderado	0.31 (-0.16, 0.77)
Estimulaciones unilaterales frente a THH bilateral							
Grupo postratamiento (n=4)	En serio	Alta	bajo/acceptable	No	Muy grave	Muy bajo	0.21 (-0.13, 0.55)
Subgrupo de corta duración (n=2)	No	bajo	bajo/acceptable	No	Muy grave	Moderado	0.3 (-0.22, 0.83)
Estimulaciones unilaterales Vs Bilaterales IVA Sonoridad							
Grupo postratamiento (n=2)	No	bajo	bajo/acceptable	No	Muy grave	Moderado	0.19 (-0.34, 0.71)
Subgrupo de corta duración (n=2)	No	bajo	bajo/acceptable	No	Muy grave	Moderado	0.13 (-0.39, 0.65)
Estimulaciones unilaterales Vs Bilaterales VAS Incómodo							
Grupo postratamiento (n=2)	No	bajo	bajo/acceptable	No	Muy grave	Moderado	0.15 (-0.38, 0.67)
Subgrupo de corta duración (n=2)	No	bajo	bajo/acceptable	No	Muy grave	Moderado	0.16 (-0.36, 0.67)
TENS VS PLACEBO THH							
Grupo postratamiento (n=3)	En serio	Moderado	bajo/acceptable	No	Muy grave	Muy bajo	0.51 (0.1, 0.91)
Subgrupo de corta duración (n=2)	No	bajo	bajo/acceptable	No	Muy grave	Moderado	0.3 (-0.23, 0.83)
TENS VS PLACEBO IVA Sonoridad							
Grupo postratamiento (n=2)	No	bajo	bajo/acceptable	No	Muy grave	Moderado	0.19 (-0.34, 0.71)
Subgrupo de corta duración (n=2)	No	bajo	bajo/acceptable	No	Muy grave	Moderado	0.13 (-0.39, 0.65)
TENS VS PLACEBO IVA Malestar							
Grupo postratamiento (n=2)	No	bajo	bajo/acceptable	No	Muy grave	Moderado	0.07 (-0.45, 0.59)
Subgrupo de corta duración (n=2)	No	bajo	bajo/acceptable	No	Muy grave	Moderado	0.16 (-0.36, 0.68)

3.2.2. las escalas de valoración de calidad metodológica y sesgo en migraña

En el caso de la revisión de la migraña, el riesgo de sesgo en el que se empleó la escala de fisioterapia PEDro sólo 5 estudios tenían una puntuación igual o superior a 5, el resto resultaron ser inferiores, por lo tanto su sesgo metodológico era mucho mayor y por tanto la veracidad de los resultados debía de ser interpretada con cautela. En el ítem de si fue aleatorizado el estudio fueron dos de nueve estudios que no fueron realmente aleatorizados después de una lectura en profundidad de los estudios[86-93]. En cuanto si la asignación fue cegada tan solo un estudio de nueve la realizó o la dejó sin lugar a dudas reflejada en el material y métodos del mismo[94]. Todos los estudios salvo dos, mantuvieron similitudes en el periodo de medición y recogida muestral entre grupos lo que luego lleva a una mejor comparación y/o contraste de los resultados ya que los sujetos parten de una misma base[86-90, 92, 94].

En tres de los estudios realizados no fue posible el cegamiento de los sujetos de los estudios al tipo de terapia aplicada y, por lo tanto, la recogida de datos en los seguimientos no pudo evitar el compromiso de sesgo[86, 88, 91].

En ninguno de los estudios fue posible cegar a los terapeutas o personal facultativo que aplicaba la terapia debido a la naturaleza de los diseños de estudio y las terapias de neuromodulación empleadas[86-94].

Solo en un estudio fue posible el cumplimiento del ítem que hace referencia a si se cegó al personal que realizaba las mediciones de las variables[92].

El porcentaje reportado del seguimiento superior al 85% solo se cumplió dos estudios que reportaron las pérdidas finales y a cuantos sujetos se les hizo la recogida final y posterior análisis de los datos[89, 90]. Los dos últimos ítems que hacen referencia a la comparación entre grupos y si se reportó la variabilidad de los resultado en los estudios[91, 93], hubo dos estudios en cada ítem respectivo que no lo reportaron correctamente, lo que conlleva a un sesgo metodológico para su posterior interpretación y también por la ineficiencia de los datos estadísticos correctamente reportados para su interpretación clínica tras su lectura[93, 94].

Tabla 7. Escala PEDro para la revisión sistemática de la Migraña crónica											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	TOTAL
Wie et al 2022	N	N	S	N	N	N	N	N	S	S	3/10
Sacca et al 2022	Y	N	Y	N	N	N	N	N	S	S	4/10
Cao et al 2021	S	N	S	S	N	N	S	S	S	S	7/10
Zhang et al 2021	S	N	S	S	N	S	N	S	S	S	7/10
Luo et al 2020	S	N	S	S	N	N	S	N	S	S	6/10
Zhang et al 2019	N	S	S	S	N	N	N	S	S	N	5/10
Straube Et al 2015	S	N	S	S	N	N	N	S	S	S	6/10
Yang et al 14	S	N	N	S	N	N	N	N	N	S	3/10
Vijayalakshmi et al 14	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	2/10

1: Aleatorización de la muestra; 2: Asignación oculta; 3: Similitud entre los grupos en el periodo basal; 4: Cegamiento de los participantes; 5: Cegamiento de los terapeutas; 6: Cegamiento de los asesores; 7: Pérdidas menores del 15%; 8: Principio de intención de tratamiento; 9: Comparación entre grupos; 10: Puntos de medición y de variabilidad para al menos una variable principal.

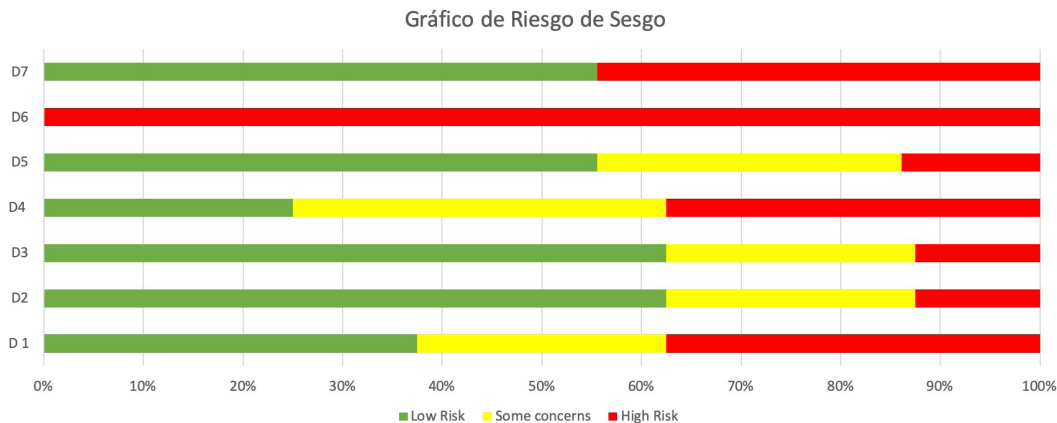
S; Sí, el criterio se cumple

N; No, el criterio no se cumple

En el caso de los estudios incluidos para el tratamiento de la migraña crónica, el análisis del riesgo de sesgo según ROB fue el siguiente: secuencia de generación aleatoria [86-94] en la Figura 5;

- D1 (asignación aleatoria): 44.4% % para riesgo bajo 22.2% para moderado y 33,3% para riesgo alto de sesgo

- D2 (cegamiento de participantes e investigadores): 55.5% para riesgo bajo, 33.3% para moderado y 11.1% para riesgo alto de sesgo
- D3 (cegamiento de la variable del estudio): 66.6% para riesgo bajo, 22.2% para moderado y 11.1% para riesgo alto de sesgo
- D4 (datos incompletos de la variable de estudio.): 33.3% para riesgo bajo, 33.3% para moderado y para riesgo alto de sesgo
- D5 (selección del reporte de los resultados): 55.5% para bajo riesgo, 33.3% para moderado y 11.1% para riesgo alto de sesgo.



D1. Proceso de aleatorización. D2. Desviaciones de las intervenciones previstas . D3 Falta de datos de los resultados. D4 Medición de los resultados. D5 Selección de los resultados comunicados. D6 Sesgo selectivo de la información. D7 Otros sesgos.

Figura 5 Escala Rob para la revisión sistemática para migraña crónica

La escala Oxford en el caso de la migraña crónica fue el siguiente:

- nivel 1- fue un estudio (11.17%)
- nivel 2- seis estudios (66.66%)
- nivel 3- dos estudios (22.2%).

3.2.3. las escalas de valoración de calidad metodológica y sesgo en cefaleas en racimo.

Mientras que la escala PEDro para la revisión sistemática de cefaleas en racimo de los tres estudios seleccionados, obtuvieron una alta puntuación y por tanto un bajo sesgo metodológico menos uno. Siendo en el primer estudios el sesgo en la asignación aleatoria, el cegamiento de terapeutas y asesores donde hubo fallos en el diseño de estudio [95, 96]. El estudio con una puntuación menor a cinco tuvo el sesgo en los siguientes ítems: aleatorización no cegada, cegamiento de sujetos, terapeutas y asesores, un inadecuado reporte de una pérdida de seguimiento de los sujetos mayor al 15%, así como de la comparación entre grupos[97].

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Total
Goadsby et al 2018	S	N	S	S	N	N	S	S	S	S	7.0
Silberstein et al 16	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	10.0
Gaul et al 2017	S	N	S	N	N	N	N	S	N	S	4.0

1: Aleatorización de la muestra; 2: Asignación oculta; 3: Similitud entre los grupos en el periodo basal; 4: Cegamiento de los participantes; 5: Cegamiento de los terapeutas; 6: Cegamiento de los asesores; 7: Pérdidas menores del 15%; 8: Principio de intención de tratamiento; 9: Comparación entre grupos; 10: Puntos de medición y de variabilidad para al menos una variable principal.

S; Sí, el criterio se cumple

N; No, el criterio no se cumple

En el caso de los estudios incluidos para el tratamiento de las cefaleas en racimo, el análisis del riesgo de sesgo según ROB fue el siguiente [95-97]:

- D1 (asignación aleatoria): 66% % para riesgo bajo 22.2% para moderado y 33,3%; asignación aleatoria.
- D2 (cegamiento de participantes e investigadores): 66% % para riesgo bajo 22.2% para moderado y 33,3%; cegamiento de participantes e investigadores.
- D3 (cegamiento de la variable de estudio): 66% % para riesgo bajo 22.2% para moderado y 33,3%.; Cegamiento de la variable del estudio.
- D4 (datos incompletos de la variable de estudio): 66% % para riesgo bajo 22.2% para moderado y 33,3%.; Datos incompletos de la variable de estudio.
- D5 (selección del reporte de los resultados): 55.5% para bajo riesgo, 33.3% para moderado, y 11.1% para riesgo alto de sesgo.

Intención de Tratar	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7
Gaul et al 2017	+	!	!	+	+	+	+
Goadsby et al 2018	+	+	!	+	+	+	+
Silberstein et al 2016	+	+	+	+	+	!	!
	Bajo Riesgo +	Riesgo Moderado !	Alto Riesgo -				

D1. Proceso de aleatorización. D2. Desviaciones de las intervenciones previstas . D3 Falta de datos de los resultados. D4 Medición de los resultados. D5 Selección de los resultados comunicados. D6 Sesgo selectivo de la información. D7 Otros sesgos.

Tabla 10 GRADE Cefaleas en racimo	Riesgo de sesgo	Imprecisión	Inconsistencia	Indirección	Publicación de sesgo
Charly Gaul	Bajo	No	Puede que bajo	Bajo/ aceptable	moderado
Peter J Goadsby	Moderado	No	Puede que bajo	Bajo/ aceptable	moderado
Stephen D. Silberstein	Bajo	No	Puede que bajo	Bajo/ aceptable	moderado

La escala Oxford en el caso de las cefaleas en racimo fue el siguiente:

- nivel 1 los tres estudios (100%)[95-97]

Tabla 11. Escala Oxford de cefaleas en racimo	Grado
Goadsby et al 2018	1
Silberstein et al 16	1
Gaul et al 2017	1

3.3. Resultados de las revisiones sistemáticas por estudios

3.3.1. Resultados de la revisión sistemática y Meta-análisis de los acúfenos

Variables y seguimientos:

En el caso de los acúfenos se pudieron extraer las siguientes variables primarias: EVA (loudness, annoyance y discomfort), media de tono, speech discriminatorio, escalas de depresión y ansiedad, audiometría, y en algunos estudios se realizó una resonancia magnética nuclear funcional para comprobar la activación cortical, el ritmo cardíaco y respuestas vagales evocadas.

Se recogieron las mediciones de todas las variables de los nueve estudios post-tratamiento, pero solo en dos de los estudios se realizó un seguimiento a las cuatro semanas de finalizar el mismo como medición a corto plazo[78-85].

En cuanto a las intervenciones en la neuromodulación no invasiva del nervio vago para los acúfenos es importante subrayar las diferentes modalidades con las que los autores condujeron sus estudios en relación a este tema.

En algunos de los estudios se empleó la corriente eléctrica tipo TENS en la rama auricular del vago, en otros estudios se empleó el estímulo monomodal contra bimodal como estimulación somato-sensorial del vago.

En lo referente a los parámetros de la estimulación, no se encontró homogeneidad entre los estudios en términos de frecuencia, intensidad, tiempo de tratamiento. En cuatro de los estudios incluidos se mantienen frecuencias similares (20-30 Hz)[81], sin embargo en cuanto a la anchura de pulso y la localización de los electrodos se encontró escasa homogeneidad. Aunque el área de estimulación es similar, la colocación de dichos electrodos no es exacta, las áreas más comunes fueron: tragus interno, cymba conchae, dermatoma de C2, fossa triangularis, meatus y tragus[81, 83,85].

En cuanto al grupo control, los autores reflejaron lo siguiente: TENS apagados, regiones anatómicas sin inervaciones y/o aferencia vagal, el lóbulo del oído, acupuntura manual u otro tipo de intervención que no fuera neuromodulación no invasiva del vago[78-85].

Tabla 2. Resumen de todos los estudios incluidos.

Estudio (Diseño)	Número de participantes & Masculino/Femenino	Edad (años)	Duración Tinnitus	Duración de la intervención (Sesiones/Semanas) Área de tratamiento	Comparación y medida de los resultados	Diferencias entre grupos (IC 95%) [Iq]
Kim et al. 2020 [31] (RCA)	G1; at-VNS (15) G2; MA; 15 G3; 15 13/2 12/0 8/7	47.3 ± 9.5 48.6 ± 7.8 46.2 ± 11.0	98,1 ± 97,7 meses 105,1 ± 142,0 meses 107,8 ± 115,9 meses	G1; 15; 30 Hz G2; MA G3; 30/90 Hz con un intervalo de 3 segundos) 20 min para 10 sesiones Trago interno, cymba conchae	TIE, sonoridad VAS y Molestia VAS PTA y prueba de discriminación del habla G1 vs. G2 vs. G3	TIE Posttratamiento (-0,16, 1,3) [0,57] Corto plazo (-0,25, 1,2) [0,48] Sonoridad VAS Post-tratamiento (-0,02, 1,13) [0,41] A corto plazo (-0,53, 0,9) [0,18] VAS Incómodo Posttratamiento (-0,45, 0,59) [0,07] A corto plazo (-0,36, 0,68) [0,16]
Tutar et al. 2019 [30] (RCA)	G1; TENS (tinnitus unilateral); 20 G2; TENS (tinnitus bilateral); 20 G3; Control; 20 NR NR NR	41.17 ± 10.75	31 ± 49 meses [intervalo: 3-198 meses]	G1 y G2; 1-200 Hz, 10-30 mA, 1000 ms wdg. 10 sesiones en 1 mes durante 30 min (máximo de 4 días entre cada sesión) Trago interno, cymba conchae	TIE DASS (radiometría de tonos puros, timpanometría, discriminación del habla puntuación G1 vs. G2 vs. G3)	TIE Posttratamiento (0,11, 1,4) [0,79]
Yakusina et al. 2018 [34] (CT)	G1; at-VNS con acúfenos; 36 G2; at-VNS con sujetos normales; 37 27/9 18/19	51.0 ± 11.9 30.9 ± 8.2	63,2 ± 59,5 (3-134) meses	G1 y G2; 500 µs, 25 Hz, 0,1 mA Sesión única de RMT, total de seis pasadas de RMT de 5 min. Trago interno, cymba conchae	Evaluación de la audición y los acúfenos IBM	NR
Kim et al. 2017 [32] (RCA)	G1; at-VNS (región auricular); 14 G2; MA; 13 G3; en el SNV (región distal); 15 12/2 6/6 10/0	54.6 ± 14.3 49.3 ± 15.6 53.9 ± 13.2	9,55 ± 11,55 años 7,1 ± 7,85 años 5,7 ± 6,4 años	G1 y G2; intervalo de 4/100 Hz 3 s 20 min para 8 sesiones 2 sesiones/semana Trago interno, cymba conchae	ESTO, VAS de sonoridad, y VAS de incomodidad, PTA, y test de discriminación del habla G1 vs. G2 vs. G3/G1 vs. G2 Función (subescala de función (KDC) G1 contra G2 G1 contra G2	TIE Posttratamiento (-0,06, 0,85) [0,1] Corto plazo (-0,04, 0,87) [0,12] Sonoridad VAS Post-tratamiento (-0,81, 0,7) [-0,06] Corto plazo (-0,09, 0,82) [0,06] VAS Incómodo Posttratamiento (-0,88, 0,63) [0,25] Corto plazo (-0,09, 0,82) [0,06]
Hamilton et al. 2016 [29] (CT)	G1; Estimulación bimodal Tinnitus compatible; NR G2; Estimulación bimodal Tinnitus no compatible; NR 34 (83%) hombres	47.5 ± 11	>2 años<2 años 36 (79%)/30 (22%)	G1; estímulo auditivo G2; estimulación bimodal; 20 Hz-20 kHz Durante 14 semanas cada visita cada 2 semanas, 7 sesiones, 47 min cada sesión Trago interno, cymba conchae	TIE, MME, TLM y sonoridad VAS G1 contra G2	TIE Posttratamiento (-0,35, 0,93) [0,29]

DASS-Escala de depresión, ansiedad y estrés; TIE-Índice de misovalor por acúfenos; TENS-estimulación nerviosa eléctrica transcutánea; at-VNS-estimulación transcutánea del nervio vago auricular; ABVN-rama auricular del nervio vago; MA-acupuntura manual; EA-acupuntura eléctrica; PTA-medida de tonos puros; SD-discriminación del habla; HRV-variabilidad de la frecuencia cardíaca; PE-grupo de electroacupuntura periauricular; DE-grupo de electroacupuntura distal; MML-nivel mínimo de enmascaramiento; TLM-igualación de sonoridad de acúfenos; MEG-magnetoencefalografía; fMRI-imagen de resonancia magnética funcional; CT-ensayo clínico; RCT-ensayo controlado aleatorizado.

Estimulación auricular unilateral frente a control

95%, 0,06 a 1,32; Z=2,15; P=0,04; I2=56%; n=3; véase la figura 6 a), pero no sobre la sonoridad de la EVAV (hg=-0,01; IC del 95%, -0. 47 a 0,45; Z=-0,04; P=0,97; I2=0%; n=2; véase la figura 3b) ni en el malestar de la EVA (hg=0,31; IC del 95%, -0,34 a 0,96; Z=0,95; P=0,34; I2=32%; n=2; véase la figura 3c) después del tratamiento. [81-83]

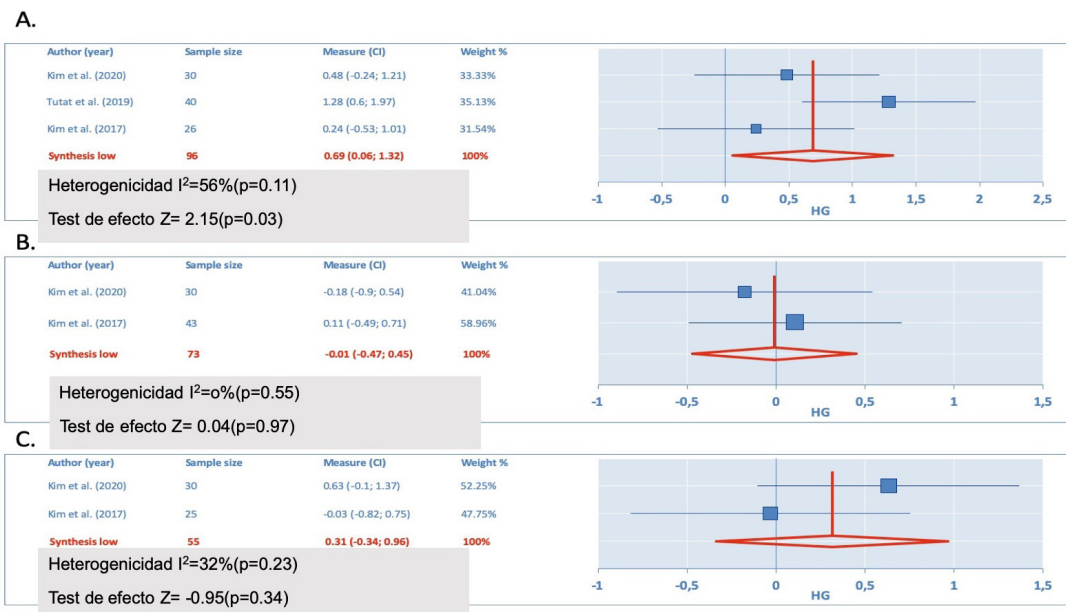


Figura 6. Meta-análisis de los acúfenos. A) Comparación de los efectos de la estimulación auricular unilateral frente al control para THI. B) A) Comparación de los efectos de la estimulación auricular unilateral frente al control para EVA sonoridad C) Comparación de los efectos de la estimulación auricular unilateral frente al control para EVA Malestar

Figura 6. (a) Comparación de los efectos de la estimulación auricular unilateral frente al control para el THI. (b) Comparación de los efectos de la estimulación auricular unilateral frente al control para la sonoridad de la EVA. (c) Comparación de los efectos de la estimulación auricular unilateral frente al control para las molestias de la EVA.

Ningún efecto significativo sobre el THI ($hg=0,28$; IC del 95%: -0,25 a 0,81; $Z=1,03$; $P=0,3$; $I^2=0\%$; $n=2$), la sonoridad de la EVAV ($hg=-0,02$; IC del 95%: -0,48 a 0,44; $Z=-0.1$; $P=0,92$; $I^2=0\%$; $n=2$) o molestias en la EVA ($hg=0,31$; IC del 95%: -0,16 a 0,77; $Z=1,29$; $P=0,2$; $I^2=0\%$; $n=2$).

Estimulación auricular unilateral frente a estimulación bilateral

El metanálisis reveló un efecto no significativo sobre el THI ($hg=0,21$; IC del 95%: -0,13 a 0,55; $Z=1,21$; $P=0,23$; $I^2=0\%$; $n=4$), la sonoridad EVA ($hg=0.19$; IC del 95%: -0,34 a 0,71; $Z=0,7$; $P=0,49$; $I^2=0\%$; $n=2$) y molestias EVA ($hg=0,15$; IC del 95%: -0,38 a 0,67; $Z=0,55$; $P=0,58$; $I^2=0\%$; $n=2$) después del tratamiento. No hubo efectos significativos sobre el THI ($hg=0,3$; IC del 95%: -0,22 a 0,83; $Z=1,13$; $P=0,26$; $I^2=0\%$; $n=2$), la sonoridad EVA ($hg=0,13$; IC del 95%: -0.39 a 0,65; $Z=0,48$; $P=0,63$; $I^2=0\%$; $n=2$), o molestias EVA ($hg=0,16$; IC 95%: -0,36 a 0,67; $Z=0,59$; $P=0,55$; $I^2=0\%$; $n=2$) a corto plazo. [82,83]]

TENS frente a control

El metanálisis reveló un efecto significativo sobre el THI ($hg=0,51$; IC del 95%: 0,1 a 0,9; $Z=2,45$; $P=0,01$; $I^2=0\%$; $n=3$) pero no sobre la sonoridad de la EVA ($hg=0.19$; IC del 95%: -0,34 a 0,71; $Z=0,7$; $P=0,49$; $I^2=0\%$; $n=2$) ni en la EVA de molestias ($hg=0,07$; IC del 95%: -0,45 a 0,59; $Z=0,27$; $P=0,79$; $I^2=0\%$; $n=2$) después del tratamiento. No hubo efectos significativos sobre

el THI (hg=0,3; IC del 95%: -0,22 a 0,83; Z= 1,14; P=0,26; I2=0%), la sonoridad de la EVAV (hg=0,13; IC del 95%: -0,39 a 0,65; Z= 0. 48; P=0,63; I2=0%; n=2), o molestias VAS (hg=0,16; IC 95%: -0,36 a 0,68; Z= 0,6; P= 0,55; I2=0%; n=2). [82, 83]

3.3.2. Resultados por estudios de las migrañas

En los estudios sobre la migraña crónica se extrajeron las siguientes variables primarias: EVA [89, 90, 91, 92], la frecuencia y duración del ataque de las migrañas [87, 89, 90, 93, 94], una escala de calidad de vida (las siglas QoL en inglés) [89, 91], una escala de depresión autoadministrada, una escala de ansiedad auto-administrada [87,89,90, 93,94], una escala específica de calidad de vida con migraña[87, 91], el test de impacto de dolor de cabeza [87], la escala de calidad de vida de la Organización Mundial de la Salud abreviada [91], y resonancia magnética nuclear funcional[86]. Se realizó una comparación a la finalización de los estudios de las variables primarias en el total de los estudios[94]. A corto plazo sólo algunos autores valoraron al final de la sesión la EVA en intensidad y frecuencia de los ataques de migraña usando MSQ y SAS, [89, 94]. hicieron las mediciones de la duración media de la migraña, el número de ataques de migraña, la media de intensidad de dolor con la EVA y la MSQ al final del tratamiento. Straube et al midieron con el test el impacto del dolor de cabeza y la MIDAS (Migraine Disability Assessment Scale) en el seguimiento tras catorce días, veintiocho y cincuenta y seis días[89]. Mientras que otro estudio hizo los siguientes post-tratamiento y a una semana después de haber finalizado[90]. Adicionalmente, dos estudios realizaron sus mediciones solo al finalizar los estudios[91, 93], no realizaron a corto ni a medio ni largo plazo.

Los estudios de migraña crónica en el grupo de intervención localizaron principalmente los electrodos en las siguientes regiones anatómicas: lado izquierdo de la cymba conchae, la concha y meatus auditivo externo[87, 89, 94]. Mientras que tres estudios eligieron puntos de acupuntura para realizar sus estimulaciones del nervio vago y fueron; TE 19[93], ST16[91] y CO11, CO14[90], y GB8 [88], las cuales concordaban con zonas de estimulación de la rama auricular del nervio vago.

Se encontraron pruebas de baja calidad que muestran algunos efectos positivos sobre la intensidad y la frecuencia de los ataques de migraña. En uno de los diseños de estudio se incluyen dos grupos con ENV (anchura del pulso: 250µs; frecuencia: 1Hz o 25Hz; ciclo de trabajo: 30 s encendido/30 s apagado, 4 horas al día durante 12 semanas) y encontró efectos positivos en la reducción de días con migraña y también en HIT-6 y MIDAS tras 12 semanas con ENV en zona auricular a 1 Hz, en comparación con el otro grupo con 25 Hz [87]. Un protocolo diferente empleó 2 grupos a los que se les estimuló con frecuencias y tiempo de aplicación de la ENV en el área

auricular, comparó 20 Hz y 1 Hz de frecuencia de ENV en el área auricular con una amplitud de 0,2 ms durante 8 minutos, y observó que la ENV en el área auricular con 1 Hz podría ser beneficiosa para reducir el dolor de la migraña crónica como tratamiento alternativo y seguro en cuanto a los efectos secundarios y/o adversos. Además, se evaluaron la EVA, el MSQ, la SDS y la SAS antes y después del tratamiento (4º semana)[89]. Sólo se observaron resultados positivos en la EVA y en el número de crisis de migraña 39. Por otro lado, se compararon tres grupos: uno sometido a electroacupuntura con TENS (la frecuencia de estimulación fue de 100 Hz, y la intensidad del estímulo eléctrico varió de 0,1 a 1,0 mA durante 30 min) y dos como control, uno de ellos con un punto de acupuntura simulado y otro de un grupo control en lista de espera de migrañosos en una única sesión [93].

Este protocolo presenta más diferencias en los parámetros, y se compararon dos grupos: uno sometido a electroacupuntura con TENS (pulso de onda y una corriente de 0,5 mA; se administraría una salida de 6-9 voltios a 10-20 Hz durante 20 min) durante 10 sesiones, y otro con tratamiento farmacológico (flunarizina 20 mg OD junto con paracetamol tab 500 mg SOS), ambos durante 30 días [91]. Sólo uno difirió en días de aplicación en puntos de acupuntura utilizando ENV en zona auricular a 1 Hz y 0,2 ms de intensidad en el cymba concha izquierdo, y un placebo en ENV en zona auricular en 7 días de estimulación de 8 minutos cada uno. Se identificó una disminución de la intensidad del dolor migrañoso, pero no de los demás resultados [90].

Hubo cuatro estudios en los que los parámetros de sus protocolos eran lo suficientemente similares como para poder comparar los resultados obtenidos en cada uno de ellos. Uno de ellos utilizó ENV en zona auricular, con 1 Hz y 0,2 ms de duración durante 30 minutos cada sesión durante 12 sesiones en total en la concha cimba izquierda, y un grupo de la estimulación auricular del nervio vago simulado en el que los electrodos se colocaron en la cola izquierda del hélix. Descubrieron un efecto positivo en los días de migraña, la intensidad del dolor y la duración de los ataques de migraña en comparación con el grupo simulado, sin diferencias en el MSQ, el SAS y el SDS[92]. El mismo autor publicó otro estudio con los parámetros de 1Hz, anchura de 0,2ms, y una intensidad de 1,5-3 mA, y un grupo sham ENV en zona auricular (sin estimulación), durante 8 minutos en una sesión. El estudio sugiere algunos efectos positivos sobre el dolor y el MSQ y una relación entre el sistema cerebral y la modulación del dolor[94]Un estudio comparó resultados similares en tres grupos: Grupo de electroacupuntura (AG), Grupo de acupuntura simulada (SAG) y Grupo de control en lista de espera de migrañosos (MG). Para el AG, los puntos de acupuntura fueron los siguientes: Meridianos Shaoyang, Luxi (TE19), San Yangluo (TE8) y Xi Yangguan (GB33), con un dispositivo TENS (electrodos) del estimulador nervioso de acupuntos de Han (HANS; modelo LH 200A; TENS, Nanjing,

China) con los siguientes parámetros: la frecuencia de estimulación fue de 100 Hz, y la intensidad del estímulo eléctrico varió de 0,1 a 1,0 mA durante 30 min. El SAG se diseñó para elegir puntos no acupunturales, y los puntos fueron los siguientes: borde anterior de la inserción del músculo deltoides, ST 36 y lado cubital del brazo. Sólo hubo una aplicación, y se midieron dos resultados: la EAV y el TEP-TC se midieron antes y después de la intervención. Los resultados obtenidos fueron las diferencias en AG ($P < 0,05$) y SAG ($P < 0,05$) de cada grupo, pero no entre ellos, y no hubo diferencias en MG ($P = 0,047$). Además, el último [86] utilizó dos grupos de ENV en zona auricular - 1 Hz y 20 Hz, respectivamente - con dos exploraciones fMRI. Los resultados obtenidos en este estudio fueron la duración de la migraña (en años), el número de ataques de migraña en las últimas cuatro semanas, la medida de la intensidad del dolor de 0 a 100, el Cuestionario de calidad de vida específico para la migraña y la RMf. Los resultados obtenidos fueron los siguientes: con 1 Hz ENV en zona auricular, se produjo un aumento en el NTS (Núcleo del Tracto Solitario)/LC (locus coeruleus)-córtex occipital sFC (estático) y una disminución en el NTS-tálamo en comparación con 20 Hz, que fue un aumento en el LC-córtex cingulado anterior (ACC) ambos comparados al inicio.

Además, la ENV en zona auricular a 1 Hz produjo una mayor dFC de LC-precuneus y LC-corteza parietal inferior que a 20 Hz y la estimulación a 20 Hz produjo una mayor dFC de LC-ACC y LC-gyrus temporal superior/ínsula en comparación con 1 Hz en la FC estática. En la FC dinámica de 1 Hz, la ENV en zona auricular disminuyó la dFC de la circunvolución NTS-postcentral (menor variabilidad), y la ENV en zona auricular de 20 Hz disminuyó la dFC (FC dinámica) de la circunvolución LC-superior temporal y de la corteza LC-occipital. La conclusión de estos resultados fue la relación entre el número de ataques de migraña en las últimas cuatro semanas y la sFC del NTS-tálamo durante el estado de reposo pre-ENV en zona auricular en relación a la comparación tras la aplicación de la técnica. En consecuencia, los parámetros son vitales para obtener un tratamiento eficaz para las personas que padecen migraña.

Se utilizó la terapia farmacológica (Grupo D) como grupo de comparación frente al grupo de intervención, la electroacupuntura (Grupo A). El Grupo A recibió 10 sesiones de tratamiento en un periodo de 30 días, y si se producía algún ataque, el paciente podía tomar un comprimido de 500 mg de paracetamol. El grupo D tomó dos comprimidos: uno de flunarizina de 20 mg y otro de paracetamol de 500 mg durante 30 días. Los resultados se midieron antes y después del tratamiento, y fueron WHO, QOL y BREF. Los resultados mostraron que los pacientes con migraña tienen una menor calidad de vida y mayores puntuaciones de discapacidad, y sólo dos grupos de estudio mostraron un cambio significativo. Se determinó que el grupo de electroacupuntura mostró un mejor alivio del dolor que el grupo de terapia

farmacológica ($P=0,005$ a $0,000$)[91].

Intensidad del dolor, ataques de migraña, frecuencia y duración

No hubo diferencias en cuatro estudios con respecto a la intensidad del dolor con la puntuación de la EVA, el número de ataques de migraña y la frecuencia después de la estimulación mediante ENV en el área auricular con 1 Hz [86, 89, 94]

Hubo resultados positivos en dos estudios con respecto a los días de migraña y los ataques de migraña utilizando ENV en zona auricular de 1 Hz en comparación con el grupo simulado, y sólo un estudio con resultados positivos en la intensidad del dolor utilizando la puntuación de la EVA[87, 92, 93].

Condición de imagen y análisis

En todos los estudios se aplicó la resonancia magnética funcional (RMf) para medir la actividad neuronal y la estructura cerebral en pacientes con migraña tratados con ENV en zona auricular y electroacupuntura. Seis estudios evaluaron la FC[86, 88, 89, 90, 92, 94], uno ellos empleó la sFC y la dFC[86], mientras que los demás emplearon la rsFC[94] y la FC[86, 89, 92].

Datos de imagen cerebral

Se comunicaron datos de imágenes cerebrales en siete estudios, como se muestra en la Tabla 2.

Hubo tres estudios que emplearon protocolos similares de frecuencia con 1 Hz en el grupo de intervención, pero difieren en el número de sesiones y el tiempo de aplicación de la ENV en el área auricular. Como resultado, hubo similitudes en las áreas cerebrales estimuladas, pero también hubo otras diferencias, una de las cuales fue que la señal fMRI aumentó en el putamen bilateral, el caudado derecho, el pallidum/ínsula anterior derecho, el tálamo derecho y el opérculo frontal izquierdo, junto con una disminución en el precuneus bilateral/corteza cingulada posterior (PCC)/hipocampo/giro precentral/giro prefrontal medial (mPFC)/corteza cingulada anterior (ACC), LC bilateral, SN izquierda, RN/PBN derecha, ínsula posterior izquierda y giro frontal superior/medio bilateral durante la ENV en zona auricular real, en comparación con la línea de base. La comparación entre el grupo ENV en zona auricular y el grupo simulado mostró una desactivación importante en el grupo ENV en zona auricular en el LC bilateral. La rsFC proporcionada LC rsFC con la unión temporoparietal derecha, y la corteza somatosensorial secundaria izquierda (S2) aumentaron significativamente en comparación con el grupo simulado.[94] Mientras tanto, en otro estudio con un protocolo similar de ENV en zona auricular con 1 Hz y 8 minutos de intervención, la exploración fMRI indicó que la FC disminuyó durante la ENV en zona

auricular entre la amígdala izquierda y la circunvolución frontal media (MFG) izquierda, la circunvolución frontal superior dorso lateral izquierda, el área motora suplementaria (SMA) derecha, los lobulillos paracentrales bilaterales, la circunvolución postcingulum bilateral y la circunvolución frontal superior medial derecha, al igual que la FC de la amígdala derecha y la MFG izquierda[90]. Además, el último estudio informó de las siguientes áreas cerebrales relacionadas con la ENV en zona auricular con 1 Hz: la señal fMRI aumentó junto con la conectividad entre la subregión del tálamo relacionada con el motor y la corteza cingulada anterior/corteza prefrontal medial, y se produjo una disminución de la conectividad entre la subregión del tálamo relacionada con la corteza occipital y la circunvolución postcentral/precuneus[92].

Por otro lado, hubo dos estudios que emplearon dos grupos utilizando frecuencias diferentes, pero el último utilizó dos sesiones en lugar de una única sesión. El estudio con una sesión informó, mediante un escáner fMRI, de que un aumento de la señal en las siguientes áreas cerebrales producía un aumento significativo de la conectividad funcional entre el GAP y el córtex cingulado medio (CCM) bilateral: precuneus derecho, giro frontal medio (MFG) izquierdo y cuneus izquierdo con 1 Hz. Además, comparando 1 Hz frente a 20 Hz, 1 Hz en el SNV aumentó la conectividad del GAP con el CCM, el precuneus derecho/córtex cingulado posterior, la ínsula izquierda y el córtex cingulado anterior (CCA)[89]. Otro estudio que constaba de dos sesiones informó de que en sFC y Fc, la comparación de 1 Hz y 20 Hz ENV en zona auricular mostró que 1 Hz ENV en zona auricular producía una mayor sFC LC-precuneus y LC-corteza parietal inferior que 20 Hz. Además, la dFC 1-Hz ENV en zona auricular disminuyó la dFC de la circunvolución NTS-postcentral (menor variabilidad), 20-Hz ENV en zona auricular disminuyó la dFC de la circunvolución temporal LC-superior y de la corteza LC-occipital[86].

Sólo hubo un estudio en el que se comparó a personas sanas con pacientes migrañosos y en el que se comparó la electroacupuntura en GB8 con el grupo simulado mediante una exploración fMRI, y se observó un aumento de la FC entre la PI (ínsula posterior) y el precúneo izquierdo en el grupo de acupuntura eléctrica en la línea de base, en comparación con el grupo simulado y el grupo de intervención posterior a la intervención. Se observó una disminución de la FC entre el dAI y la circunvolución post-central derecha en el grupo de intervención al inicio del estudio, en comparación con el grupo simulado y el grupo posterior a la intervención. Además, se observó un aumento de la FC entre el PI y el precuneus izquierdo en el grupo de intervención de referencia, en comparación con el grupo simulado y el grupo posterior a la intervención. El análisis de correlación mostró que el valor de la FC de la circunvolución poscentral derecha en el grupo de intervención inicial se correlacionó negativamente con las puntuaciones

de la Escala de Calificación de la Depresión de Hamilton y la Escala de Calificación de la Ansiedad de Hamilton. El valor de FC del precuneus izquierdo en el grupo de intervención basal se correlacionó positivamente con la puntuación de la escala analógica visual[88].

El resultado de la exploración fMRI proporciona pruebas sólidas con respecto a la eficacia, el efecto y la relación entre las ramas del nervio vago auricular (AVNB); el uso de ENV, ENV en zona auricular o electroacupuntura con 1 Hz en la concha izquierda tuvo algunos efectos positivos en la corteza frontal (CF) del cerebro y algunas otras áreas, como el gris periacueductal (PAG), MCC bilateral, precuneus derecho/corteza cingulada posterior, MFG izquierdo, cuneus izquierdo, ínsula izquierda y ACC[89]. El ENV en el área auricular ENV en zona auricular a GB8 dentro de 1 Hz pudo mejorar las subregiones de la ínsula derecha y el lóbulo parietal; concretamente, el dAI derecho y la circunvolución postcentral derecha, así como el PI derecho y el precuneus izquierdo[95]. En el protocolo del estudio llevado a cabo por CITAR, también utilizó en el área auricular la ENV dentro de 1 Hz en el cymba conchae izquierda para proporcionar evidencia fMRI del efecto en la semilla talámica occipital y el PoG bilateral[92]. En áreas cerebrales similares se aumentó la señal en la fMRI FC mejorada, amígdala izquierda, MFG izquierda, SMA derecha, giro frontal superior dorsolateral izquierdo, lobulillos paracentrales bilaterales, giro post cíngulo bilateral, giro frontal superior medial derecho, y FC izquierda y SMA derecha con 1 Hz en 8 minutos de frecuencia/tiempo de estimulación ENV en zona auricular en migraña durante 4 semanas[90]. El último protocolo de estudio que empleaba ENV en zona auricular con 1 Hz en el cymba conchae izquierdo obtuvo mejores resultados en la RMf que la ENV en zona auricular simulada, con una mayor desactivación en el LC bilateral, el rsFC, la unión temporoparietal derecha y el córtex somatosensorial secundario izquierdo[94]. Sólo hubo un protocolo con tres grupos que utilizó electroacupuntura en TE8, TE19 y GB33, que obtuvo mejores resultados en comparación con el grupo migrañoso y el grupo simulado. La PET-TC demostró que la señal estaba aumentada en la circunvolución frontal media, la circunvolución postcentral, el precuneus, el parahipocampo, el cerebelo y la corteza cingulada media (CCM), y disminuida en el hemisferio izquierdo de la corteza temporal media (CTM) [93].

Tabla 13 : Resumen de todos los estudios incluidos en la migraña

Estudiar	Intervención(es)	Tamaño de la muestra	Edad (años)	Duración de la intervención (sesiones/semanas)	Área de tratamiento	Comparación y medida de los resultados	Resultados	Efectos adversos	Duración Migraña	Nivel de evidencia*
	Migraña									
d8e1f2	G1; ENV auricular=NR; 20-Hz. G2; taVNS= NR 1 Hz	N=24	31.33 ± 1.55	La estimulación taENV duró unos 8 min.Sesión única	concha izquierda (cymba y cavum)	EVA, MSQ, SDS, SAS, número de migrañas fMRI G1 contra G2	G2; ENV auricular (1 Hz) mejoró la FC en PAG, MCC bilateral, precuneus derecho/córtex cingulado posterior, MFG izquierdo, cuneus izquierdo, ínsula izquierda, ACC. Las migrañas numéricas mejoran con ENV auricular de 1 Hz. NS VAS, MSQ, SDS, SAS	Ninguno	8.68 ± 1.47 y.	2
Wei et al 2022, China	G1; EA G2; personas sanas	N=30	32,285 ±6,41	2 Hz, 1 mA durante 8 min hasta el final de la exploración fMRI	GB 8	HRSD-17 Y HRSA-14	G1 podría mejorar (GB8) la FC entre las subregiones de la ínsula derecha y el lóbulo parietal, a saber, el dAI derecho y la circunvolución postcentral derecha, y el PI derecho y el precuneus izquierdo.	Ninguno	16.20 ± 8.19	3
Sacca et al 2022, EE.UU.	G1; ENV auricular S=; 1-Hz. G2; ENV auricular = 20 Hz	N=20	31.33 ± 1.55 y	Estimulación ENV auricular 1 Hz, 8 minutos, 4 mA, 2 sesiones con exploración fMRI	concha izquierda (cymba y cavum)	duración de la migraña, número de ataques de migraña, EVA, Cuestionario de calidad de vida específico para la migraña, fMRI	G1 Mejora de la sFC NTS/LC-corteza occipital y disminución de la sFC NTS-tálamo , mayor sFC LC precuneus y LC-corteza parietal inferior que G2. G1 disminuyó el dFC de la circunvolución poscentral del NTS más que G2. G2 en comparación con el aumento basal de la sFC LC-corteza cingulada anterior (ACC).	ninguno		2
Zhang et al. 2021, China	G1; ENV auricular S=33, 1Hz, 0,2ms G2; Grupo simulado=26	N=70	NR	30 min de 12 sesiones de tratamiento en total durante las 4 semanas de tratamiento	cymba concha izquierda	EVA MSQ Horarios de los ataques de migraña SAS fMRI G1 VS G2	G1 SF número de días de migraña (p=0,024) G1 SF (p=0,008), ataque de migraña veces (p=0,015) NS MSQ, SAS, SDS fMRI G1; FC, occipital semilla talámica y la reducción bilateral PoG de los días de migraña p=0,016) G2; NS	Ninguno	4,0 (1,9) días 4,0 (3,2) días	1
Luo et al. 2020, China	G1 ; ENV auricular 1Hz, 0,2ms. G2 ; ENV auricular placebo.	N=27	29.85 ± 8.09	Sesión única de RMN, total de seis pasadas de RMNf de 20 minutos y 8 minutos de ta-VNS	CO11 y CO14, cymba concha izquierda	EVA, MSQ, SAS, SDS, fMRI G1 contra G2	G1; FC mejorada, amígdala izquierda, MFG izquierdo, SMA derecho, giro frontal superior dorsolateral izquierdo, lobulillos paracentrales bilaterales, giro postcingulum bilateral y giro frontal superior medial derecho. FC izquierda y SMA derecha en frecuencia/tiempo en migraña en 4 ^{as} semanas.	Ninguno	NR NR	2
Zhang et al. 2020, China	G1; ENV auricular S, 1Hz, 0,2ms. G2; ENV auricular placebo	N=26	32.50 ± 7.57	Sesión de IRM de 30 minutos	cymba concha izquierda	EVAS, MSQ, SDS, SAS, fMRI G1 contra G2	G1 mayor desactivación en el LC bilateral. rsFC la unión temporoparietal derecha y el córtex somatosensorial secundario (S2) izquierdo SF aumentado Vs G2	Ninguno	7.15±2.87 Y. 3,23±1,58 mo	3
Straube et al 2015, Alemania	G1; ENV auricular 25 Hz, 250 µs, ciclo: 30 s encendido, 30 s apagado G2; ENV auricular 1 Hz 250 µs, ciclo: 30 s encendido, 30 s apagado	N=46 n=24 n=22	41,55 ± 11,95	4 h al día durante 12 semanas	concha del oído externo	Intensidad del dolor (NRS), MIDAS, HIT-6, BDI G1 contra G2	G2 SF días de cefalea, (p = 0,035). HIT-6 & MIDAS SF G1 & G2	Sólo 3 de 46 pacientes (7 %) abandonaron debido a los efectos secundarios de la t-VNS.	20,4 ± 12,1 años 27,1 ± 13,0 años	2
Yang et al 14, China	G1; AG G2; SAG G3; MG	N=30	33.28 ±8.03	30 min de sesión única 30 min Sham acupuntura 40 min de descanso	TE8,TE19, GB33	EVA PET-TAC	G1 & G2 VAS SF (P < 0,05) MG NS(P = 0,047) AG Vs MG giro frontal medio, postcentral la circunvolución, el precuneus, el parahipocampo, el cerebelo y el córtex cingulado medio (CCM), y disminuyó en el hemisferio izquierdo de (MTC) SAG Vs MG PCC, ínsula, temporal inferior giro, MTC, giro temporal superior, giro postcentral, giro fusiforme, lóbulo parietal inferior, parietal superior lóbulo, giro supramarginal, lóbulo occipital medio, angular y precuneus cerebelo, parahipocampo	Ninguno	NR NR	2
Vijayalakshmi et al 14, India	G1; Electroacupuntura G2; Tratamiento farmacológico	N=60 n=30 cada grupo	NR	10 sesiones durante 30 días (0,5 mA; 10-20Hz) flunarizina 20 mg OD y paracetamol 500 tab. mg SOS) durante 30 días	DU 20, P.6, St.36, GB.41, GB.14, EM, LI.4, LI.10, ST.44, Puntos de la oreja: Oreja shenmen y Oreja estómago (16)	MIDAS OMS QOL BREF	G1 SF (P=0,005 a 0,000) en todos los resultados.	Ninguno	NR NR	2

VAS, escala analógica visual, MSQ, calidad de vida específica de la migraña, SDS, escala de autoevaluación de la depresión, SAS, escala de autoevaluación de la ansiedad, NVS, estimulación transcutánea del nervio auricular-vago; fMRI, Imagen de Resonancia Magnética funcional AG Grupo de electroacupuntura, SAG Grupo de acupuntura simulada, MG Grupo de control en lista de espera de migrañosos, WHO QOL BREF, *Niveles de evidencia basados en el Quality Rating Scheme for Studies and Other Evidence modificado del Oxford Centre for Evidence-Based Medicine para la calificación de estudios individuales; disponible en línea en <https://www.cebm.net/2016/05/ocebm-levels-of-evidence/>. RCT, NR No comunicado, LC; locus coeruleus, Resting state functional connectivity (rsFC), SF; Significancia. EA; electroacupuntura, PCC; MTC corteza temporal media, SMA área motora suplementaria, MFG giro frontal medio, MFC corteza frontal media.

Tabla 14. Eficacia de los estudios de migraña			
Estudiar	Intervención(es)	Duración de la intervención (sesiones/semanas)	Eficacia
ENV auricular vs. ENV auricular(Diferentes parámetros de Frecuencia)			
Cao et al. 2021, China	G1;ENV auricular= 20-Hz. G2; ENV auricular= 1 Hz onda continua (anchura:~ 0,2 ms), estimulación de 8 min Intensidad approx.. 4 mA	Sesión única	ENV auricular 1 HZ fue superior en cuanto al número de ataques de migraña y la conectividad cerebral funcional.
Wei et al. 2022, China	G1; acupuntura eléctrica con instrumento de terapia de impulsos de baja frecuencia G2; personas sanas 2 Hz, 1 mA durante 8 min	Sesión única	G1(acupuntura eléctrica) tuvo cierta influencia en la conectividad cerebral con una función terapéutica.
Sacca et al. 2022, EE.UU.	G1;ENV auricular= 1 Hz. G2; ENV auricular= 20 Hz 8 minutos, 4 mA,	2 sesiones	G1 (1 Hz) mejora más que G2 (20 Hz) en los ataques de migraña. Ambos mejoraron la conectividad funcional del cerebro.
Straube et al. 2015, Alemania	G1;ENV auricular 25 Hz, 250 µs, ciclo: 30 s encendido, 30 s apagado G2; ENV auricular 1 Hz 250 µs, ciclo: 30 s encendido, 30 s apagado	4 h al día durante 12 semanas	G2; t-VNS a 1 Hz fue seguro y eficaz y tras 12 semanas mostró una reducción de la migraña.
Terapias ENV auricular reales frente a terapias at-VNS simuladas			
Zhang et al. 2021, China	G1 ENV auricular 1 Hz con una duración de 0,2 ms. La estimulación se aplicó de forma continua durante 30 min. Intensidad 1,5-5 mA G2; Grupo simulado= otro lugar	30 min de 12 sesiones de tratamiento en total durante las 4 semanas de tratamiento	G1; alivió los síntomas de la cefalea y moduló los circuitos talamocorticales en pacientes con migraña
Luo et al. 2020, China	G1 ; ENV auricular 1Hz, 0,2ms. intensidad inferior al umbral del dolor (fibras aferentes vagales) G2 ;ENV auricular placebo. (sin fibras aferentes vagales)	Sesión única de RMN, total de 6 sesiones de RMNf de 20 min y 8 min de ENV auricular	G1; FC mejorada, amígdala izquierda, MFG izquierdo, SMA derecho, giro frontal superior dorsolateral izquierdo, lobulillos paracentrales bilaterales, giro postcingulum bilateral y giro frontal superior medial derecho. FC izquierda y SMA derecha en frecuencia/tiempo en migraña en 4ªsemanas.
Zhang et al. 2020, China	G1; ENV auricular=(frecuencia: 1 Hz; anchura: 0,2 ms). La intensidad de la estimulación se ajustó a aproximadamente 1,5-3 mA) G2; Grupo simulado= otro lugar	Sesión única de fMRI con ENV auricular yENV auricular simulada	G1 ; 1 Hz puede modular significativamente la actividad/conectividad de las regiones cerebrales y el sistema de modulación del dolor en la migraña.
Electroacupuntura (rama auricular) frente a otra técnica			
Yang et al. 14, China	G1; Acupuntura G2; SAG 100 Hz, durante 30 min, 1,0 mA G3; MG	30 min de sesión única	La estimulación acupuntural en ambos acupuntos subespecíficos evoca el mecanismo central de la analgesia acupuntural mediante la medición de neuroimágenes.
Vijayalakshmi et al. 14, India	G1; Electroacupuntura 10-20 Hz , 0,5 mA; una salida de 6-9 voltios durante 20 min. G2; Farmacoterapia; flunarizina 20 mg OD y paracetamol 500 tab. mg SOS)	10 sesiones durante 30 días	G1 mejoró en QOL y MIDAS.

VAS, escala analógica visual, MSQ, calidad de vida específica de la migraña, SDS, escala de autoevaluación de la depresión, SAS, escala de autoevaluación de la ansiedad, NVS, estimulación transcutánea del nervio auricular-vago; fMRI, Imagen de Resonancia Magnética funcional AG Grupo de electroacupuntura, SAG Grupo de acupuntura simulada, MG Grupo de control en lista de espera de migrañosos, WHO QOL BREF, *Niveles de evidencia basados en el Quality Rating Scheme for Studies and Other Evidence modificado del Oxford Centre for Evidence-Based Medicine para la calificación de estudios individuales; disponible en línea en <https://www.cebm.net/2016/05/ocbcm-levels-of-evidence/>. RCT, NR No comunicado, LC; locus coeruleus, Resting state functional connectivity (rsFC), SF; Significancia. EA; electroacupuntura, PCC; MTC corteza temporal media, SMA área motora suplementaria, MFG giro frontal medio, MFC corteza frontal media.

El primer grupo era ENV en zona auricular frente a otro grupo de ENV en zona auricular, pero con parámetros diferentes para comparar qué frecuencia era más eficaz.

Además, la eficacia mejoró en el grupo de ENV en zona auricular a 1 Hz, mientras que el dolor de los ataques de migraña no lo hizo; se demostró una relación entre la conectividad cerebral y la rama periférica del nervio vago en la aurícula con zonas superiores del cerebro, como MCC, precuneus derecho, giro frontal medio (MFG) izquierdo, cuneus izquierdo, PAG y AC.

El siguiente grupo fue el de los estudios ENV en zona auricular comparado con el grupo simulado, en el que el grupo simulado fue la estimulación o fiebre vagal del nervio vago comparada con la no estimulación. La eficacia de la terapia se mostró al evidenciar que ENV en zona auricular tenía un mayor efecto en el alivio del dolor y los ataques de migraña en comparación con el grupo simulado y la actividad cerebral y la conectividad en la modulación del dolor con áreas cerebrales superiores, como la amígdala izquierda y la circunvolución frontal media (MFG) izquierda, la circunvolución frontal superior dorso lateral izquierda, el área motora suplementaria (SMA) derecha, los lobulillos paracentrales bilaterales, la circunvolución post cingulum bilateral y la circunvolución frontal superior medial derecha, al igual que la FC de la amígdala derecha y la MFG izquierda.

En el último grupo se comparó la ENV en zona auricular con otro tratamiento o técnica, como la farmacoterapia o la acupuntura manual. Los resultados mostraron que la eficacia en la ENV en zona auricular era superior en comparación con la farmacoterapia sola y la acupuntura manual o la acupuntura en puntos distales.

Efectos adversos

Sólo hubo 1 estudio de los 7 que mostró efectos secundarios, en el análisis se se informó de que el 7% de los pacientes habían abandonado debido a los efectos adversos de la estimulación no invasiva del nervio vago 36. Los otros seis estudios no informaron de acontecimientos adversos ni de efectos secundarios de la aplicación de la neuromodulación (ENV en zona auricular, oído-electroacupuntura) 35,37-42 (Tabla X).

En el protocolo del estudio... se señalan el empleo de tres grupos para evitar el riesgo de sesgo y enmascarar mejor que otros el verdadero efecto de la ENV en zona auricular, e informó de la obtención de imágenes por escáner con un aumento de la señal de PET en la circunvolución frontal media, la circunvolución postcentral, el precúneo, el parahipocampo, el cerebelo y la corteza cingulada media (CCM), y una disminución en el hemisferio izquierdo de la corteza temporal media (CTM) en el grupo de acupuntura en comparación con el grupo de migraña. Por otro lado, se observó un aumento

en el área estimulada de la CCP (Circunvalación Cingulada Posterior), la ínsula, la circunvolución temporal inferior, la CCM, la circunvolución temporal superior, la circunvolución postcentral, la circunvolución fusiforme, el lóbulo parietal inferior, el lóbulo parietal superior, la circunvolución supramarginal, el lóbulo occipital medio, el angular y el precuneus, y una disminución en la actividad neuronal detectada en el cerebelo así como en el parahipocampo en comparación con el grupo control[40].

Migraña crónica

Los parámetros de la neuromodulación no invasiva del nervio vago elegidos para tratar la migraña crónica se encuentran vaga y pobremente descritos en cuanto a la homogeneidad de sus rangos de aplicación:

- Frecuencia,
- Intensidad,
- Tiempo de estimulación,
- La anchura de pulso es entre 150 y 200 microsegundos.

La intensidad era normalmente la más alta que pudieran tolerar los pacientes, y la frecuencia oscila entre 1 y 20-25 hercios. El número de las sesiones también mostraba discrepancias entre los estudios encontrados siendo cortos periodos de tiempo entre la aplicación de la corriente durante un ataque de migraña, y normalmente eran de ocho minutos en algunos estudios, un estudio específico la aplicación de terapia durante doce sesiones de treinta minutos por sesión, durante cuatro semanas, otro estudio era una única aplicación de la corriente durante una resonancia magnética nuclear funcional de treinta minutos. Wie et al utilizaba un TENS de dos hercios con un miliamperio con una corriente continua durante ocho minutos en una resonancia magnética nuclear funcional en el punto GB8 de acupuntura. Mientras que Sacca et al aplicó un hercio durante ocho minutos con cuatro miliamperios de intensidad en el cymba conchae y cavum izquierdo (concha) durante la realización de RMN funcional.

En cuanto a la aplicación de la terapia en los grupos de control de los tres estudios mencionados se usaron zonas anatómicas diferentes al oído o concha para la localización de los electrodos como por ejemplo el cuello, usando diferentes parámetros al grupo de tratamientos, TENS apagados, estimulación de fibras aferentes no vagales o el empleo de sujetos sanos.

En base a la calidad metodológica de las tres líneas de investigación de las revisiones sistemáticas se mencionará una por una el riesgo de sesgo, la calidad metodológica y el nivel de evidencia con las escalas ya previamente enunciadas y explicadas en el apartado de material y métodos.

3.3.3. Resultados por estudios de las cefaleas en racimo

En el caso de las cefaleas en racimo los resultados para las variables principales fueron:

Se extrajeron los siguientes resultados: intensidad del dolor después del tratamiento; frecuencia media de los ataques y duración de los ataques de cefalea en racimos, diferencias medias entre respondedores y respondedores sostenidos, y acontecimientos adversos[96-98].

Todos los resultados se midieron en el postratamiento, y los seguimientos fueron semanales según el diseño de cada estudio. Uno de los estudios incluyó seguimientos hasta 8 semanas después del tratamiento, otro estudio incluyó seguimientos hasta 48 semanas[96-98].

Intervenciones

Para el grupo de intervención, tres estudios investigaron la ENV y un estudio utilizó la ENV con implante auricular. En la mayoría de estos estudios, los dispositivos ENV se colocaron en el tracto del nervio vago; un estudio no dio más detalles, otro colocó el dispositivo en el lado derecho del cuello y el último colocó el implante cerca del nervio occipital.

En cuanto para las cefaleas en racimo los parámetros en base a el grupo intervención y placebo fueron:

Los parámetros de la estimulación eléctrica se describieron de forma escasa, normalmente con una anchura de pulso de 200 mS, una frecuencia de 5 kHz y una intensidad máxima de 24 V[96]. Un estudio describió un protocolo de ENV que incluía tres estimulaciones profilácticas autoadministradas de 2 minutos (cada una separada por un periodo de 5 min) en el lado derecho del cuello (nervio vago derecho), y otro estudio utilizó un régimen de tratamiento preventivo que se producía dos veces al día para un total de seis estimulaciones al día con pulsos de 5.000 Hz repetidos a una frecuencia de 25 Hz [97]. En el estudio con el implante, los parámetros de frecuencia de estimulación y anchura de pulso se fijaron en 60 hercios y 450 μ s, respectivamente, y la intensidad se aumentó en dos grupos hasta el 30% en uno de ellos y hasta la intensidad máxima tolerable del 100% en el otro. En el cuarto estudio, los parámetros utilizados para la ENV fueron de 1 ms (cinco ondas sinusoidales, cada una de 200 microsegundos de duración), repitiéndose dichas ráfagas una vez cada 40 milisegundos (25 Hz), generando un pico de tensión de 24 V y un pico de corriente de salida de 60 mA, y los participantes podían ajustar la amplitud de la estimulación [98].

Por el contrario, el ENV auricular simulado habitual era un dispositivo simulado que producía una señal bifásica de baja frecuencia que podía

percibirse como una sensación variable de hormigueo, pero que no estimulaba el nervio vago ni provocaba contracción muscular, u otra terapia como el tratamiento estándar (SoC) [96-98].

En el caso de las cefaleas en racimo solo de los tres estudios obtenidos, aunque arrojaron resultados positivos sobre la neuro-modulación no invasiva del vago en sus conclusiones . Sin llevar a cabo un meta-análisis se debe tener precaución a la hora de aceptar las conclusiones:

Se extrajeron los siguientes resultados en base a las siguientes variables: Intensidad del dolor tras el tratamiento: frecuencia y duración medias de los ataques de cefalea en racimo, las diferencias medias a los respondedores al tratamiento, el respondedor sostenido y los acontecimientos adversos.

Todos los resultados se midieron después del tratamiento y los seguimientos fueron semanales. según el diseño de cada estudio. Uno de ellos midió el seguimiento hasta las 8 semanas, otro hasta las 48 semanas.

Intervenciones

Para el grupo de intervención, tres estudios investigaron la ENV y un estudio utilizó la ENV con implante auricular. ENV con implante auricular. Los dispositivos ENV se colocaron en la mayoría de los estudios en el tracto del Nervio vago, uno de ellos no fue específico, otro se colocó en el lado derecho del cuello, y el último se colocó en el implante cerca del nervio occipital. Los parámetros de la estimulación eléctrica estaban mal descritos, anchura de pulso 200 mS, frecuencia 5 kHz, intensidad máxima 24V (96). Mientras tanto, otro autor describió el protocolo ENV como tres estimulaciones profilácticas autoadministradas de 2 minutos (cada una separada por un periodo de 5 minutos) en el lado derecho del cuello (nervio vago derecho); Otro estudio utilizó este régimen de tratamiento preventivo: se aplicó dos veces diarias (un total de 6 estimulaciones al día), pulsos de 5.000 Hz repetidos a una frecuencia de 25 Hz (97).

En el estudio con el implante se estudiaron los siguientes parámetros: a frecuencia de estimulación y anchura de pulso se fijaron en 60 Hertz y 450 μ s; en cuanto a la intensidad, se incrementó en dos grupos: uno hasta el 30% y el otro al máximo tolerado 100%.

En el tercer estudio se utilizaron en la ENV parámetros de 1 ms (cinco ondas sinusoidales, cada una de 200 microsegundos), repitiéndose dichas ráfagas una vez cada 40 milisegundos (25 Hz), generando un pico de tensión de 24 V y un pico de corriente de salida de 60 mA, pudiendo ajustar la amplitud de la estimulación [98]. Por el contrario, el simulacro de SNV habitual consistía en que el dispositivo simulacro producía una señal bifásica de baja frecuencia que podía ajustarse a la amplitud de la estimulación y que podía percibirse como una sensación de hormigueo variable, pero no estimulaba el nervio vago u otra terapia como con el tratamiento estándar (SoC). O un bajo voltaje que no provoca una contracción muscular ni estimula el nervio vago.

Estudio	Intervenciones y grupos	TAMAÑO DE LA MUESTRA	Masculino/Femenino	Edad (años)	Duración CH	Duración de la intervención	Comparación y medida de los resultados	Resultados	AE	Nivel de evidencia
Gaul et al. 17 ECA [35]	G1;(ENV + SoC) G2; SoC solo (placebo)	97	G1; 34 hombre G2;33 hombre	G1; 45,4 ± 11,0 G2; 42,3 ± 11,0	G1;95,2 ± 57,7 G2; 103,3 ± 66,8 min	El lado derecho del cuello; dos veces al día durante un total de seis estímulos al día; lado del cuello (nervio vago derecho).	Frecuencias medias de ataque, tasas de respuesta, seguridad y tolerabilidad.	Ataque semanal medio G1 vs. G2 p > 0,02 Frecuencia de ataque G1 frente a G2 (p < 0,05). G1 frente a G 2; tasas de respuesta ≥25%, ≥50%, y ≥75% desde el inicio (≥25% y ≥50%, p < 0,001; ≥75%, p = 0,009).	N.R	1
Goadsby et al., 18 [34]	G1; ENV G2;Dispositivo placebo	102	G1; 35 hombres G2; 38 hombres	G1;43,9 (10,6) G2; 46,9 (10,6)	G1; 69,9 (68,7) G2; 77,4 (76,9) min	G1: 200 mS, frecuencia 5 kHz, intensidad máxima 24 V. Administrarse tres veces consecutivas 120-segundas estimulaciones ipsilaterales a su ataque de CH.	Ataques de CR, intensidad del dolor al inicio y a los 15 y 30 min del inicio de la estimulación; uso de tratamiento de rescate, número de estimulaciones utilizadas y acontecimientos adversos.	Ataques de CRc La ENVN fue superior a la terapia simulada en la CRE, pero no en la CR.	ENV (18%) y simulacro (19%)	1
Stephen D. Silberstein [36]	G1; ENV G2; Dispositivo simulado	133	G1; 59 hombres G2; 67 hombres	G1; 47,1 +- 13,5 G2; 48,6 +- 11,7	G1; 86 +- 119 G2; 64 +- 71 min	G1: 5 kHz, 1 ms (cada 200 ms), una vez cada 40 ms (25 Hz), tensión de pico de 24 V y corriente de salida de pico de 60 mA. G2: la señal bifásica de 0,1 Hz no estimula el nervio vago. Estimulaciones consecutivas de 2 minutos al lado derecho del cuello al inicio de los síntomas o dolores premonitorios.	Intensidad del dolor, duración del ataque, uso de medicación de rescate, EA, dispositivo percepciones y respuestas ciegas al cuestionario para cada ataque.	Tasas de respuesta (ENV, 34,2%; simulacro, 10,6%; p 5,008), pero no la cohorte CRc (ENV, 13,6%; sham, 23,1%; p 5,48). Las tasas de respuesta sostenida fueron significativamente superiores con ENV para la cohorte CRe(p 5,008) y la población total (p 5,04).	N.R	1

IV. DISCUSIÓN

4.1. Aportaciones y contrastes con la evidencia actual de los resultados.

4.1.1. Aportaciones de anteriores publicaciones de neuromodulación en acúfenos

El objetivo de este metanálisis fue determinar los efectos de la neuromodulación no invasiva del nervio vago para el tratamiento de los síntomas asociados a los acúfenos. Los resultados sugieren que la aplicación de la neuromodulación no invasiva del nervio vago tiene un efecto positivo posterior al tratamiento sobre las discapacidades que afectan a pacientes que sufren de acúfenos, aunque su relevancia clínica es pequeña.

Algunos aspectos requieren mayor consideración, ya que tanto las revisiones sistemáticas iniciales como una revisión relacionada con la ENV publicada en los últimos años [100] revelaron hallazgos ligeramente distintos. La primera diferencia se establece en cuanto a los criterios de elegibilidad. En este metanálisis sólo se incluyen ensayos clínicos, mientras que Stegeman et al. [100] incluyeron informes de casos, series de casos, estudios de cohortes y sólo dos ECA. La inclusión únicamente de ensayos clínicos ha permitido agrupar los datos y realizar el primer metanálisis.

En segundo lugar, las evaluaciones de la calidad metodológica y del riesgo de sesgo revelaron un alto riesgo de sesgo y varias preocupaciones con respecto a la calidad de los ensayos [78,81,84, 85]. Estos estudios también utilizaron grupos de control, que pueden utilizarse para comparar intervenciones con dispositivos de desactivación y diferentes intervenciones o comparar la misma intervención con diferentes espacios anatómicos [78-85]. Según la evidencia reciente no hubo comparaciones con grupo control, lo que indica que existe un alto riesgo de sesgo en cuanto a las conclusiones [100], con una excepción que fue el estudio cruzado ECA, que se excluyó en esta revisión sistemática ya que se utilizó intervención invasiva [100, 101]

Por último, otra diferencia importante fue que las pruebas recientes se dividieron en ENV con sonido emparejado y ENV sin sonido emparejado, incluido un único estudio que utilizó ENV que, sin embargo, se trataba de un estudio prospectivo de cohortes [100]. Recientemente, se ha demostrado que el uso de la ENV en ratas es una terapia de neurorehabilitación prometedora porque influye en la conectividad de la red y el control motor. Libera factores favorables a la plasticidad neuronal como la norepinefrina, la acetilcolina, la serotonina, el factor neurotrófico derivado del cerebro y el factor de crecimiento de fibroblastos [102].

La mayoría de los ensayos recogidos en este estudio se realizaron en estudios clínicos que utilizaron ratas con lesiones medulares o cerebrales. Sin embargo, estos estudios sólo demuestran las vías de tratamiento y cómo funciona la neuroplasticidad. La terapia ENV puede estimular los músculos, los nervios y el cerebro; por lo tanto, podría ayudar a tratar patologías como las lesiones medulares porque refuerza la conectividad entre el sistema nervioso periférico y central y podría ayudar a la recuperación de la lesión medular. Por otro lado, la terapia ENV muestra más evidencias de activación de las vías moduladoras colinérgica y noradrenérgica que otras terapias. Se ha apuntado que estos nuevos avances podrían tener aplicaciones en humanos como nuevos tratamientos para lesiones medulares y trastornos neurológicos, entre ellos acúfenos [103-106].

4.1.2. Aportaciones de anteriores publicaciones de neuromodulación en migraña crónica

El objetivo de esta revisión sistemática es determinar los efectos de la ENV auricular para el tratamiento de los síntomas crónicos asociados a la migraña. Los resultados sugieren que la aplicación de ENV en zona auricular puede tener algunos efectos positivos en el postratamiento sobre la frecuencia y la intensidad de los ataques de migraña crónica con 1 Hz de aplicación, en comparación con el grupo control. Sin embargo, dado que cada estudio presenta algunas diferencias, se requieren más estudios para obtener un buen protocolo con los parámetros exactos para así encontrar la mejor opción de tratamiento para estos pacientes. Este estudio refuerza que nuestra teoría es una buena opción de tratamiento valorativo y de bajo coste[107], en comparación con los tratamientos farmacéuticos que están disponibles y que son caros[108].

Las últimas publicaciones sobre acupuntura como único procedimiento para tratar la migraña han mostrado los mismos resultados que la presente revisión, corroborando así que el seguimiento de esta terapia debe aplicarse de forma sistemática para determinar el efecto positivo a largo plazo

En el caso de la ENV en zona auricular, se excluyeron dos estudios que la aplicaban en la zona del cuello, y solo se encontraron ocho cuya zona de aplicación fue la aurícula.

Sin embargo, es importante hacer notar que se ha encontrado un escaso número de estudios de alta relevancia válidos en la selección final que pudieran permitir obtener conclusiones definitivas.[109, 110].

Las revisiones sistemáticas anteriores incluyeron tipos de neuromodulación como la estimulación magnética transcraneal (EMT), la estimulación no invasiva del nervio vago (ENV), la estimulación eléctrica remota no dolorosa

(EENR) y la estimulación externa del nervio trigémino (e-EnT)[110, 111], así como la estimulación transcraneal por corriente continua (ETCD)[112]. Todas las revisiones sugieren un posible efecto positivo, aunque pequeño, para el tratamiento de la migraña[110,113, 114].

Una diferencia entre las revisiones anteriores y la actual es que la mayoría de las primeras se centraron en la migraña aguda, mientras que la presente revisión se ha centrado en la migraña crónica[114]. Se ha encontrado una única revisión que se ha centrado en la migraña crónica, pero utilizó el tratamiento con tDCS, que es muy diferente de la ENV en zona auricular[48]. Los resultados en otros dos estudios fueron similares en la medición de la intensidad del dolor y el número de ataques de migraña o la duración del ataque[95, 114].

Como conclusión para los resultados de los estudios comparativos clínicos, se constata que hay muchos tipos de ENV diferentes para el tratamiento de la migraña (ya sean agudas o crónicas) y que hay efectos positivos de las diferentes aplicaciones de ENV que deben tenerse en cuenta para garantizar una elección segura y adecuada del tratamiento[110-114].

Algunas publicaciones han investigado las vías comunes de tratamiento de acúfenos y la migraña, y los mecanismos subyacentes sobre cómo la ENV podría actuar a través del nervio vago para su óptimo tratamiento. Estos estudios se centran en la aplicación de estímulos en el sistema nervioso periférico (SNP) a través del sistema nervioso central (SNC) hasta zonas cerebrales superiores, como el hipocampo, la amígdala, el córtex cingulado anterior y el hipotálamo[110-114].

Esta publicación se centra específicamente en la aplicación de la terapia en la zona auricular para tratar la migraña crónica mediante la ENV. Una de las publicaciones sobre ENV se refiere a la aplicación en el cuello, lo que la hace inválida como muestra en este trabajo ya que muestra resultados diferentes debido al área de aplicación. [115]

La red neuronal podría representar una relación entre el sistema nervioso periférico y el SNC relacionada con el gate control como alivio primario del dolor, así como con el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y su papel en el sistema modulador descendente del dolor (DPMS) [87, 90, 92, 115]. Además, en algunos estudios, la ENV en zona auricular tuvo efectos en el sistema nervioso periférico que, a través del sistema nervioso central, alcanzaron zonas cerebrales superiores, como la corteza cingulada anterior (ACC), el gris periacueductal (PAG), la corteza prefrontal (PFC), la circunvolución cingulada, el área motora suplementaria (SMA), la amígdala y el tálamo[110-114].

Tomando como base la bibliografía reciente y los resultados de esta revisión sistemática, no se puede concluir que existan mecanismos claros respecto al papel del ENV y la ENV en zona auricular mediante puntos de acupuntura para tratar la migraña crónica y su relación con las ramas periféricas del nervio vago y el SNA. Sin embargo, se han evidenciado positivos que animan a realizar más estudios con mejor metodología para extraer conclusiones sólidas que aclaren las vías y la relación que existe entre ellas.

Por otro lado, los resultados de los estudios incluidos en esta y otra revisión que analizan la utilización de la RMf proporcionan una posible relación entre el ENV en zona auricular y los efectos positivos en pacientes con migraña evidencian la relación con el sistema neuronal. Como resultado, podría relacionarse dicha influencia positiva activa en otras áreas como la ínsula dorsoposterior, tronco encefálico medular bajo, talámico medial, ACC, ínsula posterior, tronco encefálico medular bajo y desactivación talámica medial/ACC con el uso de ENV en zona auricular/ENV.[118]

Estos hallazgos proporcionan una convergencia de pruebas preliminares que respaldan la relación entre las áreas periféricas de la rama del nervio vago y las áreas superiores del cerebro demostrada previamente [117, 118]. Los hallazgos neuroanatómicos apoyan la evidencia de la relación entre el SNT y los siguientes sitios: área parabraquial, locus coeruleus, rafe dorsal, gris periacueductal, tálamo, amígdala, ínsula, núcleo accumbens y núcleo del lecho de la estría terminal a través del cimbo izquierdo. Además, la antinocepción está bien referenciada con la estimulación de áreas cerebrales como el gris periacueductal, el rafe dorsal y el locus coeruleus, cada una de las cuales activa vías inhibitorias descendentes hasta el asta dorsal de la médula espinal[53] aunque el tratamiento antidepressivo y el anticonvulsivo tengan efectos similares en algunas áreas, como la amígdala, el accumbens y el hipocampo, el rafe dorsal y el locus coeruleus, respectivamente. Basándonos en los estudios incluidos que muestran anomalías de estas áreas en comparación con las de los grupos de control con pacientes sanos hay suficientes hallazgos que apoyan la relación entre el AVNB (oído, concha) con el tronco cerebral (ACC, NTS, LC, etc.) en personas migrañosas y sanas. Sin embargo, se necesitan más ensayos clínicos para respaldar la evidencia de los mejores parámetros de tratamiento con ENV en zona auricular/ENV.

Por otro lado, existen hallazgos que respaldan la relación entre las áreas superiores del tronco encefálico y los puntos de acupuntura mediante IRMf. Las zonas del cerebro implicadas fueron las siguientes: PAG, ACC, PCC izquierdo, ínsula, límbico/paralímbico y precuneus[26]. Se han revisado publicaciones en las que se reflejan más pruebas que aportan resultados relacionados con otras patologías, tales como el dolor lumbar, los acúfenos

y la conectividad de la red entre el cerebro y los puntos de acupuntura periféricos[54]. Las áreas de estimulación en el cerebro fueron: PFC (corteza prefrontal), ínsula, cerebelo, SI (corteza somatosensorial secundaria) y ACC para el dolor lumbar. Para los acúfenos, áreas similares, como el MTG (giro temporal medio) derecho. Como hemos destacado anteriormente, existe una relación entre los nervios de rama periférica y los puntos de acupuntura vinculados a áreas cerebrales superiores con un cambio positivo a partir de la aplicación de la ENV en zona auricular/ENV a través de fMRI.

4.1.3 Aportaciones de anteriores publicaciones de neuromodulación en migraña

Se requieren investigaciones futuras para aclarar algunos aspectos importantes, entre ellos, el diseño metodológico basado en el empleo de los mismos parámetros: frecuencia, intensidad, tiempo, número de sesiones de tratamiento, de la propia técnica, los puntos de medición de las variables, el empleo de las mismas o similares variables, grupos controlados aleatorizados. Esto permitiría la comparación con el grupo de intervención para en un futuro poder compararlas y por tanto asegurar la eficiencia con el mayor rigor científico.

En cuanto a la evaluación de la calidad de los estudios, se deben emplear escalas metodológicas, como puntuaciones PEDro o GRADE altas para evitar el riesgo de sesgo. Además, una publicación reciente relativa al CONSORT incluyó más ítems, lo que refuerza la necesidad de mejorar la calidad de la investigación de futuros estudios. [119]

En conclusión, esta revisión sistemática resume los principales puntos y analiza las principales similitudes y discrepancias en las publicaciones analizadas con el fin de plantear un método de análisis protocolizado para futuros estudios y así evitar falta de similitud y favorecer un bajo riesgo de sesgo[119].

Como recomendación para futuras investigaciones, se indica la promoción de la utilización de los dispositivos portátiles para la ENV en zona auricular. Esto supondría un avance en cuanto al autotratamiento en cualquier lugar y en cualquier momento de la aparición de la migraña. Sería realmente útil para dar a los pacientes que sufren estos ataques repentinos la posibilidad de controlarlos.

Anteriormente se publicó un informe sobre el coste y la eficacia y el papel de las estrategias secuenciales en los ataques de migraña. Las conclusiones fueron que un dispositivo portátil y eficaz podría cambiar la calidad de vida de estos pacientes, como opción de bajo coste para la mayoría de ellos, en cuanto al tratamiento de la aparición de un ataque repentino[107]. Si esto

se compara con los métodos tradicionales, los bajos costes, la facilidad de uso, la mejora de la calidad de vida, el compromiso social y la eficacia del tratamiento son los principales puntos en los que se basan las ventajas de los nuevos modelos frente a los tradicionales. Está bien documentado que los nuevos modelos, como el NEMOS ® o el gammaCore ®, son más seguros y tolerables que los tradicionales, así como el implante quirúrgico debido a los efectos adversos y/o secundarios [107, 108, 119].

4.1.4. Aportaciones de anteriores publicaciones de neuromodulación en cefaleas en racimo

El objetivo de esta revisión sistemática fue determinar los efectos de la ENV y la ENV en zona auricular para el tratamiento de la cefalea en racimo. Los resultados sugieren que la aplicación de ENV puede tener efectos positivos en el postratamiento respecto a la frecuencia de los ataques en la cefalea en racimo con 5-25 Hz de aplicación, en comparación con el grupo control. Sin embargo, dado que cada estudio presenta algunas diferencias entre sí, es obligatorio realizar más estudios para obtener un buen protocolo con los parámetros exactos y así encontrar la mejor aplicación de terapia de tratamiento para estos pacientes.

Por otro lado y al igual que con las patologías anteriores, existen algunas limitaciones importantes en relación a los protocolos utilizados en cada uno de los estudios ya que se aplican diferentes parámetros y se realizan distintos seguimientos que permitan una comparación y análisis eficaz de los datos. Por lo tanto, en este momento no ha sido posible realizar un metaanálisis. Es necesario realizar más estudios de alta calidad metodológica y bajo riesgo de sesgo, con un diseño de estudio similar, para agrupar los análisis y extraer conclusiones sólidas sobre la eficacia de la ENV como tratamiento de la cefalea en racimo.

Esta publicación refuerza que nuestra teoría ofrece una opción de tratamiento de bajo coste [107], en comparación con los tratamientos farmacéuticos que están disponibles, pero al mismo tiempo son caros[108].

En una publicación relativa al uso de la ENVn en la HC se medía la calidad de vida mediante la puntuación del índice EQ-5D-3L. Fue el mismo autor quien aportó pruebas de un novedoso dispositivo de ENV para tratar y mejorar la calidad de vida de los migrañosos. De hecho, el uso de este tipo de dispositivos está mostrando menos efectos adversos que los tradicionales o incluso los implantes quirúrgicos de ENV como tratamiento[120].

En la última publicación relativa a la aplicación de la ENV en el tratamiento para la cefalea en racimo y la migraña no fue tan clara en cuanto a la calidad de los estudios incluidos y la diferencia de los tipos de cefalea en

racimo. Se realizaron algunas escalas metodológicas importantes en la comparación entre la selección de los estudios, el riesgo de sesgo y la calidad de las pruebas que no se informaron de forma tan amplia como se ha hecho en esta revisión sistemática.

La selección de estudios se basa en que todos ellos deben ser aleatorizados y con un grupo de control para extraer resultados sólidos con la mejor evidencia. Comparando ambos, esa publicación no se tuvo en cuenta por la calidad de los métodos, sino sólo por la zona de aplicación y la patología. De este modo, no es fácil saber qué publicaciones ofrecen resultados fiables. Por este motivo, se ha realizado un análisis del nivel de evidencia, del riesgo de sesgo y de la metodología y extraemos las conclusiones respecto a la puntuación Oxford, ROB-2 y PEDro que evidenció la discrepancia de resultados por la heterogeneidad de los mismos.

En resumen y en referencia a los parámetros, los seguimientos y los principales resultados de cada estudio, el riesgo de sesgo, la metodología y el nivel de evidencia se deben estandarizar para certificar la fiabilidad de la aplicación de ENV en el tratamiento de las cefaleas en racimo.

Se informó de la importancia de las técnicas con bajos ingresos económicos para poder tratar a tantos pacientes como fuera posible. La ENV es una opción de terapia óptima para estos tipos de patología y con menos o incluso ningún efecto secundario que no fueron reportados en los estudios sobre las cefaleas en racimo y en otros estudios para tratar los acúfenos o la migraña crónica no fueron reportados tampoco. Uno de los estudios que no se incluyó en la revisión sistemática fue un trabajo previo de Goabsdy et al, la razón de la exclusión fue que el mismo estudio se aplicó en un análisis no post hoc[120].

Los puntos fuertes de estas revisiones sistemáticas son el alto nivel de evaluación metodológica con PEDro y el bajo riesgo de sesgo utilizando GRADE, ROB y la escala de Oxford. Se trata de una observación importante, ya que los resultados que se extraigan en el futuro en un metaanálisis serán más precisos. Además, los resultados están adecuadamente presentados para su extracción y análisis. El uso de un registro adecuado del ensayo en todos ellos es otro punto a tener en cuenta, ya que sólo las revistas destacadas pueden publicar ensayos con altos estándares de publicación.

Por lo tanto, en lo referente al uso de la neuromodulación no invasiva del nervio vago y su empleo centrado en el mecanismo de acción de la estimulación del mismo en el tratamiento de la cefalea en racimo es multifactorial. A nivel anatómico presenta una relación con las vías aferentes de la rama cervical del nervio vago que son de tipo visceral y se proyectan en el núcleo del tracto solitario (NTS), mientras que otras se proyectan en el núcleo caudal del trigémino (TNC) según un estudio de ENV invasiva

en ratas[121].

La opción invasiva también ha evidenciado la efectividad en las neuronas del núcleo trigémino espinal en reacción a la estimulación de la duramadre. En cuanto a la sincronización y el ritmo cortical mediante la activación de receptores muscarínicos en roedores, los resultados de análisis evidenciaron que la estimulación de las fibras aferentes del nervio vago en el cuello (principalmente las fibras Ab y Ad) suprimen la alodinia facial causada por la estimulación dural en ratas [122].

La disminución del dolor del trigémino asociada a la ENV se produce por una reducción del glutamato en el TNC. Un estudio de imágenes por resonancia magnética funcional (IRMf) en sujetos sanos mostró que la ENV activaba el SNT y varias áreas cerebrales que reciben la entrada vagal y desactivaban el TNC[117, 118]. Por lo que se puede indicar un camino como vía de tratamiento opcional. Lo que se debe objetivar a día de hoy, es saber que área de tratamiento sería la más idónea para aplicar la neuromodulación del vago, si la zona auricular o cervical[118]. Ya que la calidad metodológica, tal y como se ha ido mencionando a lo largo del estudio, no es lo suficientemente alta sino que es escasa y no concluyente para establecer mejor los protocolos de tratamiento.

La zona cervical ha sido una de las más estudiadas con resonancia magnética funcional en los últimos años, no solo en pacientes con este tipo de patologías sino también en personas sanas. Basándonos en una de las últimas publicaciones en este tema, se concluía que el área cervical en su vía aferente vagal con estimulación eléctrica transcutánea de la superficie antero-lateral del cuello (ENV) de manera no invasiva, mostraba la activación cerebral regional que provocaba la ENV, es análoga a la provocada por la estimulación invasiva del nervio vago y otras formas de estimulación del nervio vago[26]. Se dan otras formas de estimulación vagal no invasiva, en concreto la aplicada en el oído externo en el campo sensorial de la rama auricular del nervio vago. Sería necesario continuar investigando para evaluar la eficacia terapéutica de la ENV. Su facilidad de uso y aplicación de la ENV hacen factible probar su eficacia para el tratamiento de patologías que responden a la estimulación vagal aferente.

4.2. Limitaciones de las revisiones sistemáticas.

4.2.1. Limitaciones de neuromodulación en acúfenos

Una de las principales limitaciones de este metanálisis es el reducido número de estudios disponibles y su escasa calidad metodológica [81-83]. La mayoría de los resultados de las intervenciones no arrojaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los seguimientos

y/o mediciones posteriores. Solo hubo diferencias en el THI después del tratamiento, con algunos resultados positivos en los grupos de TENS y estimulación auricular unilateral. En consecuencia, es necesario realizar ECA con una mejor metodología y un bajo riesgo de sesgo para obtener pruebas sólidas de la posible eficacia de la ENV auricular en pacientes con acúfenos. Otra limitación fue la diferencia entre los parámetros, las posiciones de los electrodos y los protocolos de estudio de la ENV auricular [78, 79-81-85] y la estimulación bifásica [80], lo que dificulta la comprobación de cuál es más eficaz en el tratamiento del acúfenos.

4.2.2. Limitaciones de anteriores publicaciones de neuromodulación en migraña

Se deben reconocer algunas limitaciones en la presente revisión. En primer lugar, si el análisis metodológico presenta un riesgo de sesgo moderado en los estudios, se comprometen los resultados obtenidos, ya que aun siendo positivos no permiten asegurar las conclusiones arrojadas en cuanto al uso de la ENV en el tratamiento de las patologías estudiadas así como de las modalidades de neuromodulación como la auriculo electroacupuntura para el tratamiento de la migraña crónica[86-94].

La inconsistencia de los períodos de seguimiento y la diferencia entre los protocolos de estudio, así como el pequeño número de ensayos disponibles para la revisión sistemática, no permitieron realizar un meta análisis completo y eficaz, del que se pudieran extraer conclusiones válidas[86-94].

Los protocolos de estudio que tenían en cuenta los mismos parámetros, tiempos de aplicación, mediciones y puntos de electroacupuntura deben ser similares, incluso incluyendo la misma patología si se trata de migraña aguda o crónica. Para obtener conclusiones sólidas, se deben seguir las directrices y normas de STRICTA (Standards for Reporting Interventions in Clinical Trials of Acupuncture)[123].

4.2.3. Limitaciones de anteriores publicaciones de neuromodulación en cefaleas en racimo

La presente revisión presenta algunas limitaciones. En primer lugar, la pequeña muestra de estudios disponibles, incluso si los resultados mostraron algunos efectos positivos como la baja intensidad del dolor tras la aplicación de la terapia, aumenta el riesgo de sesgo y afecta la calidad de las pruebas. Por este motivo, no se pueden establecer conclusiones firmes con respecto a la efectividad de la ENV auricular y la electroacupuntura auricular para el tratamiento de la cefalea en brotes.[96-98]

La inconsistencia de los períodos de seguimiento y las diferencias entre los

protocolos de estudio, así como el pequeño número de ensayos disponibles para la revisión sistemática, no permitieron la realización de un metanálisis. Para ello es necesario que los protocolos de estudio tengan parámetros, tiempos de aplicación, mediciones y puntos de electroacupuntura similares, así como la misma patología como la cefalea en racimo episódica o crónica[96-98].

4.3. Puntos para futuras investigaciones

4.3.1. Aportaciones futuras de neuromodulación en acúfenos

En el último año han surgido hallazgos que avalan nuevos avances en el uso de la neuromodulación para tratar trastornos neurológicos. Estas técnicas de implante demuestran la relación entre los nervios periféricos y el sistema nervioso central. Es importante subrayar que estas técnicas están demostrando su seguridad y fiabilidad como tratamientos de neuromodulación, son más precisas que otros tratamientos en cuanto a parámetros específicos y tienen mayor eficacia [124]. También existen dispositivos no invasivos, que representan una nueva opción de tratamiento clínico, como han demostrado ensayos clínicos recientes; estos dispositivos estimulan táctilmente el nervio vago mediante un implante EVN. Esta técnica proporciona pruebas de una estimulación periférica mejorada, lo que sugiere que la neuroplasticidad puede utilizarse para recuperar las funciones motoras después de un daño cerebral.

En lo referente a los aparatos de neuromodulación, se presentan varios tipos de modelos para la aplicación de dicho tratamiento, entre ellos el gammaCore ® o NEMOS®, en el tratamiento de patologías como la migraña o las cefaleas en racimo. Se valora las pocas adversidades en el empleo del mismo. Se ha podido evidenciar con este trabajo y con otras publicaciones relacionadas con la neuromodulación no invasiva, su seguridad y aplicabilidad a la vez que su menor coste, en oposición a la intervención quirúrgica de la neuromodulación. Por otro lado, es necesario valorar de antemano los riesgos para los pacientes al tener que someterse a una intervención quirúrgica tan delicada y de gran precisión que conlleva riesgos importantes.

Ya en muchos países se ofrece la posibilidad de tratamiento, aprobado por las diferentes entidades médicas; así se aplica en Australia, Brasil, Canadá, Colombia, la Unión Europea (UE), India, Malasia, Nueva Zelanda y Sudáfrica. Por otro lado, en lo referente a los efectos adversos en un estudio publicado se ha podido comprobar que los efectos positivos eran de pocos a ninguno comparando con un grupo de pacientes de placebo con el gammaCore ®) apagado, con otro grupo a modo de tratamiento con el propio gammaCore ® encendido[107,108].

4.3.2. Aportaciones futuras de neuromodulación en migraña y en cefaleas en racimo

Según dicha publicación, comparando la efectividad con los costes que conlleva, se ofrecen claros resultados de que supera en el beneficio como opción de tratamiento el empleo de gammaCore® para el tratamiento de migraña y cefaleas en racimo [107]. Se han encontrado algunas publicaciones de los últimos cinco años que aportan aún más evidencia acerca de la utilidad previamente mencionada. Aún no se han establecido protocolos sobre los mejores parámetros y más efectivos para el tratamiento de acúfenos, migraña crónica y las cefaleas en racimo. Ya que no presentan ninguno de los estudios en sus propios diseños una homogeneidad en la intensidad, frecuencia, tiempo de aplicación y anchura de pulso de la propia corriente empleada. Se manejan márgenes dependiendo o adaptándolo según el paciente, lo que conlleva que sin la homogeneidad previa de los mismos estímulos la comparación se sesga. Y por tanto, los resultados, aunque positivos, no son igual de concluyentes.

Por tanto, en relación a los costes y en la ausencia de efectos adversos post utilización, el gammaCore® se presenta como la opción más viable de aparato portátil de auto tratamiento. Cabe resaltar que los efectos a largo plazo deben de ser estudiados en cuanto a la efectividad del autotratamiento como técnica en dichas patologías. Se deben analizar también los costes y durabilidad del aparato[107,108].

Así mismo, con este proyecto y las tres líneas de investigación analizadas, se debe ser riguroso en la calidad metodológica y tipos de estudios, es decir, no todos los estudios fueron ECAs que garantizan mayor calidad científica de estudios clínicos sin aleatorizar. Por lo cual, sí se puede extraer que la validez es óptima pero no concluyente del todo por ese mismo motivo, ya que al no estar correctamente aleatorizado o planteado en el diseño de estudio de manera primordial puede y se da riesgo de sesgo para la futura interpretación de los datos como tal. En esta publicación solo hubo dos ECAs mientras que los seis restantes fueron estudios clínicos sin aleatorizar. Como se ha referido anteriormente, el gammaCore® queda por encima en los resultados de efectividad para tratar migraña crónica y cefaleas en racimo frente al grupo de control y/o placebo[107,108].

Es importante tener en cuenta que este estudio se ha llevado a cabo analizando el material publicado hasta la fecha en el que se observan algunas deficiencias, como ya se ha mencionado con anterioridad respecto al protocolo aplicado en cada uno de ellos, lo que indica la existencia de sesgo. En esta publicación solo hubo dos ECAs mientras que los seis restantes fueron estudios clínicos sin aleatorizar [107,108].

El uso de gammaCore ® está respaldado por un creciente conjunto de pruebas que demuestra lo positivo de su aplicación y uso para los pacientes que padecen migraña. gammaCore ® también aportará valor a los pagadores. Por último, hay pruebas suficientes que respaldan la necesidad de seguir actualizando[107,108].

Una de las últimas revisiones evidenció la necesidad de comparar los diferentes modelos de neuromodulación no invasiva para ver posibles implicaciones y efectividad de los mismos. No obstante, en los últimos años el que ha tenido más uso y por tanto más comercialización ha sido el mencionado el gammaCore ®. En numerosas ocasiones anteriormente se ha resaltado que este modelo es el más empleado a nivel cervical, mientras que para aplicaciones auriculares, debido a la zona anatómica, se utilizan adaptaciones con electrodos de superficie de pequeño tamaño aptos para la estimulación en la Concha o Cymba del oído. Por tanto, se puede entender que la idoneidad de esta marca y modelo depende a su vez de la zona de aplicación de la terapia[107,108].

En otros estudios podemos apreciar cómo los estudios en lo que se aplica en pacientes con cefaleas de tipo primario muestran que los resultados representan pruebas del mundo real basadas en observaciones prácticas sin requisitos estrictos de estudio clínico y diseñadas para mostrar cómo responderán los pacientes al uso de gammaCore ® ahora que el dispositivo se está lanzando al mercado más ampliamente. Creemos que esta es la primera prueba que demuestra el efecto de gammaCore ® en pacientes con multimorbilidad documentada.

La reducción observada en las consultas al médico de cabecera y del número de códigos de diagnóstico utilizados por parte de pacientes tratados con gammaCore ® se traduce en una disminución significativa de los costes asociados a un menor número de intervenciones médicas así como un menor número de pruebas de laboratorio, un menor número de solicitudes de pruebas de diagnóstico por imagen y una disminución de otros costes relacionados. La elección de utilizar el número de consultas médicas, derivaciones, códigos de diagnóstico y partes de baja como medidas de utilización y productividad se basó en estudios publicados anteriormente y en la disponibilidad de datos en estas clínicas de atención primaria[107,108].

La implementación de este modelo de tratamiento puede suponer una reducción de costes de tipo farmacológico que se han evidenciado en los países anteriormente mencionados, De nuevo se evidencia la necesidad de continuar la investigación para poder asegurar con mayor fuerza dichos resultados publicados hasta la fecha.

V. CONCLUSIÓN

5.1. Conclusión de la evidencia de las tres revisiones sistemáticas

Los resultados de la presente tesis doctoral otorgan las siguientes conclusiones:

1. La revisión sistemática en base a la neuromodulación no invasiva del nervio vago a nivel auricular para el tratamiento de los acúfenos muestra que la calidad metodológica es media-alta, ya que solo tres artículos mostraban calidad alta.
2. La revisión sistemática en base a la neuromodulación no invasiva del nervio vago ular para el tratamiento de las migrañas crónicas nos muestra que la calidad metodológica es media-alta, ya que solo tres artículos mostraban calidad media-baja en función a las escalas de sesgo y metodológicas empleadas.
3. Las conclusiones obtenidas a partir de la revisión sistemática de los estudios sobre la aplicación de la neuromodulación no invasiva del nervio vago a nivel auricular en pacientes con patología de migraña crónica nos lleva a concluir que ofrece efectos positivos. Dependiendo de la intensidad y la frecuencia media de ataques de migraña presenta una cierta disminución. Debido a la poca homogeneidad entre los estudios no se pudo realizar un metanálisis para asegurar en mayor o menor medida dichas conclusiones.
4. La revisión sistemática en base a la neuromodulación no invasiva del nervio vago ular para el tratamiento de la cefalea en racimo nos demuestra que la calidad metodológica es media-alta, en función a las escalas de sesgo y metodológicas empleadas. Las conclusiones extraídas sobre la efectividad de la neuromodulación no invasiva en el nervio vago para las cefaleas en racimo indican que existe un alto nivel de evaluación metodológica mediante las escalas GRADE, ROB-2 y Oxford. Esto es importante porque en el futuro se podrán extraer resultados más precisos para realizar un metanálisis. El registro adecuado de los ensayos clínicos es otro punto a tener en cuenta porque sólo los ensayos con estándares elevados pueden publicarse en revistas de alta calidad.
5. La revisión sistemática en base a la neuromodulación no invasiva del nervio vago ular para el tratamiento de la cefalea en racimo halló pruebas de calidad moderada a alta que apoyan que la neuromodulación no invasiva del nervio vago a nivel cervical pueden tener efectos positivos después del tratamiento en cuanto a la reducción de la frecuencia y la intensidad de la cefalea en racimo.
6. El meta-análisis para el tratamiento de los acúfenos evidenció datos positivos en la escala de valoración THI tras tratamiento a corto plazo.

Referencias:

1. Li, T.-T.; Wang, Z.-J.; Yang, S.-B.; Zhu, J.-H.; Zhang, S.-Z.; Cai, S.-J.; Ma, W.-H.; Zhang, D.-Q.; Mei, Z.-G. Transcutaneous electrical stimulation at auricular acupoints innervated by auricular branch of vagus nerve pairing tone for tinnitus: Study protocol for a randomized controlled clinical trial. *Trials* 2015, 16, 1–9. <https://doi.org/10.1186/s13063-015-0630-4>.
2. Amiri, S.; Behnezhad, S.; Azad, E. Migraine headache and depression in adults: A systematic Review and Meta-analysis. *Neuropsychiatrie* 2019, 33, 131–140. <https://doi.org/10.1007/s40211-018-0299-5>.
3. Yap, J.Y.Y.; Keatch, C.; Lambert, E.; Woods, W.; Stoddart, P.R.; Kameneva, T. Critical Review of Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation: Challenges for Translation to Clinical Practice. *Front. Neurosci.* 2020, 14, 284. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00284>.
4. Badran, B.W.; Dowdle, L.T.; Mithoefer, O.J.; LaBate, N.T.; Coatsworth, J.; Brown, J.C.; DeVries, W.H.; Austelle, C.W.; McTeague, L.M.; George, M.S. Neurophysiologic effects of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) via electrical stimulation of the tragus: A concurrent taVNS/fMRI study and review. *Brain Stimul.* 2018, 11, 492–500. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.12.009>.
5. Benemei, S.; Labastida-Ramírez, A.; Abramova, E.; Brunelli, N.; Caronna, E.; Diana, P.; Gapeshin, R.; Hofacker, M.D.; Maestrini, I.; Pías, E.M.; et al. Persistent post-traumatic headache: A migrainous loop or not? The preclinical evidence. *J. Headache Pain* 2020, 21, 90. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01135-0>.
6. Richards et al. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiol. Behav.* 2018, 176, 139–148.
7. Choi, W.S.; Kim, S.J.; Chang, D.S.; Lee, H.Y.; Suk, W.C. Characteristics of Stimulus Intensity in Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation for Chronic Tinnitus. *J. Int. Adv. Otol.* 2018, 14, 267–272. <https://doi.org/10.5152/iao.2018.3977>.
8. Kaniusas, E.; Kampusch, S.; Tittgemeyer, M.; Panetsos, F.; Gines, R.F.; Papa, M.; Kiss, A.; Podesser, B.; Cassara, A.M.; Tanghe, E.; et al. Current Directions in the Auricular Vagus Nerve Stimulation I—A Physiological Perspective. *Front. Neurosci.* 2019, 13, 1–23. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00854>.

9. Zhang, Y.; Liu, J.; Li, H.; Yan, Z.; Liu, X.; Cao, J.; Park, J.; Wilson, G.; Liu, B.; Kong, J. Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation at 1 Hz modulates locus coeruleus activity and resting state functional connectivity in patients with migraine: An fMRI study. *NeuroImage Clin.* 2019, 24, 101971. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101971>.
10. Sclocco, R.; Garcia, R.G.; Kettner, N.W.; Isenburg, K.; Fisher, H.P.; Hubbard, C.S.; Ay, I.; Polimeni, J.R.; Goldstein, J.; Makris, N.; et al. The influence of respiration on brainstem and cardiovagal response to auricular vagus nerve stimulation: A multimodal ultrahigh-field (7T) fMRI study. *Brain Stimul.* 2019, 12, 911–921. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.02.003>.
11. Moulton, E. A., Burstein, R., Tully, S., Hargreaves, R., Becerra, L., Borsook, D., et al. (2008). Interictal dysfunction of a brainstem descending modulatory center in migraine patients. *PloS ONE.* 3, e3799. doi: 10.1371/journal.pone.0003799
12. Lerman, I., Davis, B., Huang, M., Huang, C., Sorkin, L., Proudfoot, J., et al. (2019). Noninvasive vagus nerve stimulation alters neural response and physiological autonomic tone to noxious thermal challenge. *PloS ONE.* 14, e0201212. doi: 10.1371/journal.pone.0201212
13. Borgmann, D., Rigoux, L., Kuzmanovic, B., Edwin Thanarajah, S., Münte, T. F., Fenselau, H., & Tittgemeyer, M. (2021). Technical Note: Modulation of fMRI brainstem responses by transcutaneous vagus nerve stimulation. *NeuroImage*, 244, 118566. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118566>
14. Luckey, A. M., Adcock, K., & Vanneste, S. (2023). Peripheral nerve stimulation: A neuromodulation-based approach. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 149, 105180. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2023.105180>
15. Catala M, Kubis N. Gross anatomy and development of the peripheral nervous system. *Handb Clin Neurol.* 2013;115:29-41. [PubMed]
16. Lien RJ, Naidich TP, Delman BN. Embryogenesis of the peripheral nervous system. *Neuroimaging Clin N Am.* 2004 Feb;14(1):1-42, vii. [PubMed]
17. Waxenbaum JA, Reddy V, Varacallo M. StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL): Jul 25, 2022. Anatomy, Autonomic Nervous System. [PubMed]

18. Sapunar D, Kostic S, Banozic A, Puljak L. Dorsal root ganglion - a potential new therapeutic target for neuropathic pain. *J Pain Res.* 2012;5:31-8. [PMC free article] [PubMed]
19. Safa B, Shores JT, Ingari JV, Weber RV, Cho M, Zoldos J, Niaccaras TR, Nesti LJ, Thayer WP, Buncke GM. Recovery of Motor Function after Mixed and Motor Nerve Repair with Processed Nerve Allograft. *Plast Reconstr Surg Glob Open.* 2019 Mar;7(3):e2163. [PMC free article] [PubMed]
20. Bădoiu SC, Lascăr I, Enescu DM. Peripheral nerve allografting - why and how? *Chirurgia (Bucur).* 2014 Sep-Oct;109(5):584-9. [PubMed]
21. Nonis R, D'Ostilio K, Schoenen J, Magis D. Evidence of activation of vagal afferents by non-invasive vagus nerve stimulation: An electrophysiological study in healthy volunteers. *Cephalalgia.* 2017;37(13):1285-1293. doi:10.1177/0333102417717470.
22. Konjusha, A., Yu, S., Mückschel, M., Colzato, L., Ziemssen, T., & Beste, C. (2023). Auricular Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Specifically Enhances Working Memory Gate Closing Mechanism: A System Neurophysiological Study. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 43(25), 4709–4724. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2004-22.2023>.
23. D'Agostini, M., Burger, A. M., Jelinčić, V., von Leupoldt, A., & Van Diest, I. (2023). Effects of transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on P300 magnitudes and salivary alpha-amylase during an auditory oddball task. *Biological psychology*, 182, 108646. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2023.108646>.
24. Li, Y. H., Hsu, D. Z., Liu, C. T., Chandrasekaran, V. R. M., & Liu, M. Y. (2022). The protective effect of muscimol against systemic inflammatory response in endotoxemic mice is independent of GABAergic and cholinergic receptors. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 100(7), 665–678. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2021-0682>.
25. Hoffmann, J., Baca, S. M., & Akerman, S. (2019). Neurovascular mechanisms of migraine and cluster headache. *Journal of cerebral blood flow and metabolism : official journal of the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 39(4), 573–594. <https://doi.org/10.1177/0271678X17733655>.
26. Frangos, E., and Komisaruk, B. R. (2017). Access to vagal projections via cutaneous electrical stimulation of the neck: fMRI evidence

- in healthy humans. *Brain Stimulat.* 10, 19–27. doi: 10.1016/j.brs.2016.10.008.
27. Butt, M.F., Albusoda, A., Farmer, A.D. and Aziz, Q. (2020), The anatomical basis for transcutaneous auricular vagus nerve stimulation. *J. Anat.*, 236: 588-611. <https://doi.org/10.1111/joa.13122>.
28. Platzbecker, K., Timm, F. P., Ashina, S., Houle, T. T., and Eikermann, M. (2020). Migraine treatment and the risk of postoperative, pain-related hospital readmissions in migraine patients. *Cephalalgia.* 40, 1622–1632. doi: 10.1177/0333102420949857.
29. Blech, B., and Starling, A. J. (2020). Noninvasive neuromodulation in migraine. *Curr. Pain Headache Rep.* 24, 78. doi: 10.1007/s11916-020-00914-3.
30. Borgmann, D., Rigoux, L., Kuzmanovic, B., Edwin Thanarajah, S., Münte, T. F., Fenselau, H., & Tittgemeyer, M. (2021). Technical Note: Modulation of fMRI brainstem responses by transcutaneous vagus nerve stimulation. *NeuroImage*, 244, 118566. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118566>.
31. Farrand, A., Jacquemet, V., Verner, R., Owens, M., & Beaumont, E. (2023). Vagus nerve stimulation parameters evoke differential neuronal responses in the locus coeruleus. *Physiological reports*, 11(5), e15633. <https://doi.org/10.14814/phy2.15633>.
32. de Gurtubay, I. G., Bermejo, P., Lopez, M., Larraya, I., & Librero, J. (2021). Evaluation of different vagus nerve stimulation anatomical targets in the ear by vagus evoked potential responses. *Brain and behavior*, 11(11), e2343. <https://doi.org/10.1002/brb3.2343>
33. Cheng, S., Xu, G., Zhou, J., Qu, Y., Li, Z., He, Z., et al. (2020). A multimodal metaanalysis of structural and functional changes in the brain of tinnitus. *Front. Human Neurosci.* 14, 28. doi: 10.3389/fnhum.2020.00028
34. Henssen, D. J. H. A., Derks, B., van Doorn, M., Verhoogt, N. C., Staats, P., Vissers, K., et al. (2019a). Visualizing the trigeminovagal complex in the human medulla by combining ex-vivo ultra-high resolution structural MRI and pola
35. Zhang, Y., Liu, J., Li, H., Yan, Z., Liu, X., Cao, J., et al. (2019). Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation at 1 Hz modulates locus coeruleus activity and resting state functional connectivity in patients with migraine: an fMRI study. *NeuroImage Clin.* 24, 1–8. doi: 10.1016/j.nicl.2019.101971.

36. Lehtimäki, J.; Hyvärinen, P.; Ylikoski, M.; Bergholm, M.; Mäkelä, J.P.; Aarnisalo, A.; Pirvola, U.; Mäkitie, A.; Ylikoski, J. Transcutaneous vagus nerve stimulation in tinnitus: A pilot study. *Acta Oto-Laryngologica* 2013, 133, 378–382. <https://doi.org/10.3109/00016489.2012.750736>
37. Bhatt, J.M.; Bhattacharyya, N.; Lin, H.W. Relationships between tinnitus and the prevalence of anxiety and depression. *Laryngoscope* 2017, 127, 466–469. <https://doi.org/10.1002/lary.26107>.
38. Kim, H.-J.; Lee, H.-J.; An, S.-Y.; Sim, S.; Park, B.; Kim, S.W.; Lee, J.S.; Hong, S.K.; Choi, H.G. Analysis of the Prevalence and Associated Risk Factors of Tinnitus in Adults. *PLoS ONE* 2015, 10, e0127578. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127578>.
39. Rhee, J.; Lee, D.; Suh, M.-W.; Lee, J.H.; Hong, Y.-C.; Oh, S.H.; Park, M.K. Prevalence, associated factors, and comorbidities of tinnitus in adolescents. *PLoS ONE* 2020, 15, e0236723. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0236723>.
40. McCormack, A.; Edmondson-Jones, M.; Somerset, S.; Hall, D. A systematic review of the reporting of tinnitus prevalence and severity. *Hear. Res.* 2016, 337, 70–79. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2016.05.009>.
41. Jarach, C.M.; Lugo, A.; Scala, M.; Brandt, P.A.V.D.; Cederroth, C.R.; Odone, A.; Garavello, W.; Schlee, W.; Langguth, B.; Gallus, S. Global Prevalence and Incidence of Tinnitus: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2022, 79, 888–900. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.2189>.
42. Stegeman, I.; Velde, H.M.; Robe, P.A.J.T.; Stokroos, R.J.; Smit, A.L. Tinnitus treatment by vagus nerve stimulation: A systematic review. *PLoS ONE* 2021, 16, e0247221. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247221>.
43. Peter, N.; Kleinjung, T. Neuromodulation for tinnitus treatment: An overview of invasive and non-invasive techniques. *J. Zhejiang Univ. Sci. B* 2018, 20, 116–130. <https://doi.org/10.1631/jzus.b1700117>.
44. Vetvik, K. G., and MacGregor, E. A. (2017). Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurol.* 16, 76–87. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30293-9
45. Stovner, L. J., and Andree, C. (2010). Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J. Headache Pain.* 11, 289–299. doi: 10.1007/s10194-010-0217-0

46. Woldeamanuel, Y. W., and Cowan, R. P. (2017). Migraine affects 1 in 10 people worldwide featuring recent rise: a systematic review and meta-analysis of communitybased studies involving 6 million participants. *J. Neurol. Sci.* 372, 307–315. doi: 10.1016/j.jns.2016.11.071
47. Amiri, P., Kazeminasab, S., Nejadghaderi, S. A., Mohammadasab, R., Pourfathi, H., Araj-Khodaei, M., et al. (2022). Migraine: a review on its history, global epidemiology, risk factors, and comorbidities. *Front. Neurol.* 12, 800605. doi: 10.3389/fneur.2021.800605
48. Huang, T., Wang, S., and Kheradmand, A. (2020). Vestibular migraine: an update on current understanding and future directions. *Cephalalgia.* 40, 107–121. doi: 10.1177/0333102419869317
49. GBD 2016 Headache Collaborators (2018). Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 17, 954–976. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30322-3
50. Song, Y., Li, T., Ma, C., Liu, H., Liang, F., Yang, Y., et al. (2022). Comparative efficacy of acupuncture-related therapy for migraine: a systematic review and network meta-analysis. *Front. Neurol.* 13, 1010410. doi: 10.3389/fneur.2022.1010410
51. de Tommaso, M., Vecchio, E., Quitadamo, S. G., Coppola, G., Di Renzo, A., Parisi, V., et al. (2021). Pain-related brain connectivity changes in migraine: a narrative review and proof of concept about possible novel treatments interference. *Brain Sci.* 11, 234. doi: 10.3390/brainsci11020234
52. Torelli, P.; Beghi, E.; Manzoni, G.C. Cluster headache prevalence in the Italian general population. *Neurology* 2005, 64, 469–474.
53. Stovner, L.J.; Nichols, E.; Steiner, T.J.; Abd-Allah, F.; Abdelalim, A.; Al-Raddadi, R.M.; Ansha, M.G.; Barac, A.; Bensenor, I.M.; Doan, L.P. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018, 17, 954–976. [CrossRef]
54. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013, 33, 629–808. Available online: <http://www.thelancet.com/article/S1474442218303223/fulltext> (accessed on 2 February 2023). [CrossRef]

55. Fischera, M.; Marziniak, M.; Gralow, I.; Evers, S. The Incidence and Prevalence of Cluster Headache: A Meta-Analysis of Population-Based Studies. *Cephalalgia* 2008, 28, 614–618. [CrossRef]
56. O'Connor, E.; Simpson, B.S.; Houlden, H.; Vandrovцова, J.; Matharu, M. Prevalence of familial cluster headache: A systematic review and meta-analysis. *J. Headache Pain* 2020, 21, 37. [CrossRef]
57. ICHD-3 Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 2018, 38, 1–211. [CrossRef]
58. Bussone, G. Strictly unilateral headaches: Considerations of a clinician. *Neurol. Sci.* 2014, 35, 71–75.
59. Musubire, A.K.; Cheema, S.; Ray, J.C.; Hutton, E.J.; Matharu, M. Cytokines in primary headache disorders: A systematic review and meta-analysis. *J. Headache Pain* 2023, 24, 36. [CrossRef]
60. Wang, Z.; Yang, X.; Zhao, B.; Li, W. Primary headache disorders: From pathophysiology to neurostimulation therapies. *Heliyon* 2023, 9, e14786. [CrossRef]
61. Benkli, B.; Kim, S.Y.; Koike, N.; Han, C.; Tran, C.K.; Silva, E.; Yan, Y.; Yagita, K.; Chen, Z.; Yoo, S.-H.; et al. Circadian Features of
62. Cluster Headache and Migraine A Systematic Review, Meta-analysis, and Genetic Analysis. *Neurology* 2023, 100, e2224–e2236.
63. Henssen, D.J.H.A.; Derks, B.; van Doorn, M.; Verhoogt, N.; Van Cappellen van Walsum, A.M.; Staats, P.; Vissers, K. Vagus nerve stimulation for primary headache disorders: An anatomical review to explain a clinical phenomenon. *Cephalalgia Int. J. Headache* 2019, 39, 1180–1194. [CrossRef] [PubMed]
64. Simon, B.; Blake, J. Mechanism of action of non-invasive cervical vagus nerve stimulation for the treatment of primary headaches. *Am. J. Manag. Care* 2017, 23 (Suppl. S17), S312–S316. [PubMed]
65. Page, M.J.; McKenzie, J.E.; Bossuyt, P.M.; Boutron, I.; Hoffmann, T.C.; Mulrow, C.D.; Shamseer, L.; Tetzlaff, J.M.; Akl, E.A.; Brennan, S.E. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n7>.

66. Eriksen MB, Frandsen TF. The impact of patient, intervention, comparison, outcome (PICO) as a search strategy tool on literature search quality: a systematic review. *J Med Libr Assoc.* 2018 Oct;106(4):420-431. doi: 10.5195/jmla.2018.345. Epub 2018 Oct 1. PMID: 30271283; PMCID: PMC6148624.
67. Methley, A.M., Campbell, S., Chew-Graham, C. et al. PICO, PICOS and SPIDER: a comparison study of specificity and sensitivity in three search tools for qualitative systematic reviews. *BMC Health Serv Res* 14, 579 (2014). <https://doi.org/10.1186/s12913-014-0579-0>
68. Nishikawa-Pacher, A. Research Questions with PICO: A Universal Mnemonic. *Publications* 2022, 10, 21. <https://doi.org/10.3390/publications10030021>
69. Schardt, C., Adams, M.B., Owens, T. et al. Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions. *BMC Med Inform Decis Mak* 7, 16 (2007). <https://doi.org/10.1186/1472-6947-7-16>
70. Considine, J., Shaban, R. Z., Fry, M., & Curtis, K. (2017). Evidence based emergency nursing: Designing a research question and searching the literature. *International emergency nursing*, 32, 78–82. <https://doi.org/10.1016/j.ienj.2017.02.001>
71. Sisson H. (2017). How helpful are mnemonics in the development of a research question?. *Nurse researcher*, 25(3), 42–45. <https://doi.org/10.7748/nr.2017.e1540>
72. Schiavenato, M., & Chu, F. (2021). PICO: What it is and what it is not. *Nurse education in practice*, 56, 103194. <https://doi.org/10.1016/j.nepr.2021.103194>.
73. Maher, C.G.; Sherrington, C.; Herbert, R.D.; Moseley, A.M.; Elkins, M. Reliability of the PEDro Scale for Rating Quality of Randomized Controlled Trials. *Phys. Ther.* 2003, 83, 713–721. <https://doi.org/10.1093/ptj/83.8.713>.
74. Higgins, J.P.T.; Altman, D.G.; Gøtzsche, P.C.; Jüni, P.; Moher, D.; Oxman, A.D. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011, 343, d5928.
75. Ball CM, Phillips RS. *Evidence-Based On-Call*. Churchill Livingstone: Edinburgh, 2001.

76. Schünemann, H.J.; Oxman, A.D.; Brozek, J.; Glasziou, P.; Bossuyt, P.; Chang, S.; Muti, P.; Jaeschke, R.; Guyatt, G.H. GRADE: Assessing the quality of evidence for diagnostic recommendations. *BMJ Evidence-Based Med.* 2008, 13, 162–163. <https://doi.org/10.1136/ebm.13.6.162-a>.
77. Deeks, J.J. Chapter 9: Analyzing data and undertaking meta-analyses. In *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, version 5.20 (updated June 2017); Higgins, J.P.T., Churchill, R., Chandler, J., Cumpston, M.S., Eds; Cochrane: Singapore, 2017. Available online: www.training.cochrane.org/handbook (accessed on 15 October 2022).
78. Hyvärinen, P.; Yrttiaho, S.; Lehtimäki, J.; Ilmoniemi, R.; Mäkitie, A.; Ylikoski, J.; Mäkelä, J.P.; Aarnisalo, A.A. Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation Modulates Tinnitus-Related Beta- and Gamma-Band Activity. *Ear Hear.* 2015, 36, e76–e85. <https://doi.org/10.1097/aud.000000000000123>.
79. Ylikoski, J.; Markkanen, M.; Pirvola, U.; Lehtimäki, J.A.; Ylikoski, M.; Jing, Z.; Sinkkonen, S.T.; Mäkitie, A. Stress and Tinnitus; Transcutaneous Auricular Vagal Nerve Stimulation Attenuates Tinnitus-Triggered Stress Reaction. *Front. Psychol.* 2020, 11, 570196. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.570196>.
80. Hamilton, C.; D'arcy, S.; Pearlmutter, B.A.; Crispino, G.; Lalor, E.C.; Conlon, B.J. An Investigation of Feasibility and Safety of Bi-Modal Stimulation for the Treatment of Tinnitus: An Open-Label Pilot Study. *Neuromodulation* 2016, 19, 832–837. <https://doi.org/10.1111/ner.12452>.
81. Tutar, B.; Atar, S.; Berkiten, G.; Üstün, O.; Kumral, T.L.; Uyar, Y. The effect of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) on chronic subjective tinnitus. *Am. J. Otolaryngol.* 2019, 41, 102326. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2019.102326>.
82. Kim, B.H.; Moon, Y.K.; Kim, M.H.; Nam, H.J. Comparing the effects of manual acupuncture, electroacupuncture, and transcutaneous electrical nerve stimulation on chronic tinnitus: A randomized controlled trial. *Integr. Med. Res.* 2020, 9, 100409. <https://doi.org/10.1016/j.imr.2020.100409>.
83. Kim, B.H.; Kim, K.; Nam, H.J. A comparative study on the effects of systemic manual acupuncture, periauricular electroacupuncture, and

digital electroacupuncture to treat tinnitus: A randomized, paralleled, open-labeled exploratory trial. *BMC Complement. Altern. Med.* 2017, 17, 1–7. <https://doi.org/10.1186/s12906-017-1589-3>.

84. Peng, L.; Mu, K.; Liu, A.; Zhou, L.; Gao, Y.; Shenoy, I.T.; Mei, Z.; Chen, Q. Transauricular vagus nerve stimulation at auricular acupoints Kindey (CO10), Yidan (CO11), Liver (CO12) and Shenmen (TF4) can induce auditory and limbic cortices activation measured by fMRI. *Hear. Res.* 2018, 359, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.heares.2017.12.003>.
85. Yakunina, N.; Kim, S.S.; Nam, E.-C. BOLD fMRI effects of transcutaneous vagus nerve stimulation in patients with chronic tinnitus. *PLoS ONE* 2018, 13, e0207281. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207281>.
86. Sacca, V., Zhang, Y., Cao, J., Li, H., Yan, Z., Ye, Y., et al. (2022). evaluation of the modulation effects evoked by different transcutaneous auricular vagus nerve stimulation frequencies along the central vagus nerve pathway in migraines: a functional magnetic resonance imaging study. *Neuromodulation.* 26, 620–628. doi: 10.1016/j.neurom.2022.08.459
87. Straube, A., Ellrich, J., Eren, O., Blum, B., and Ruscheweyh, R. (2015). Treatment of chronic migraine with transcutaneous stimulation of the auricular branch of the vagal nerve (Auricular t-VNS): a randomized, monocentric clinical trial. *J Headache and Pain.* 16, 543. doi: 10.1186/s10194-015-0543-3
88. Wei, X. Y., Luo, S. L., Chen, H., Liu, S. S., Gong, Z. G., Zhan, S. H., et al. (2022). Functional connectivity changes during migraine treatment with electroacupuncture at Shuaigu (GB8). *J. Integrat. Med.* 20, 237–243. doi: 10.1016/j.joim.2022.01.009
89. Cao, J., Zhang, Y., Li, H., Yan, Z., Liu, X., Hou, X., et al. (2021). Different modulation effects of 1 hz and 20 hz transcutaneous auricular vagus nerve stimulation on the functional connectivity of the periaqueductal gray in patients with migraine. *J. Translational Med.* 19, 354. doi: 10.1186/s12967-021-03024-9
90. Luo, W., Zhang, Y., Yan, Z., Liu, X., Hou, X., Chen, W., et al. (2020). The instant effects of continuous transcutaneous auricular vagus nerve stimulation at acupoints on the functional connectivity of amygdala in migraine without aura: a preliminary study. *Neural Plasticity.* 2020, 1–13. doi: 10.1155/2020/8870589

91. Vijayalakshmi, I., Shankar, N., Saxena, A., and Bhatia, M. S. (2014). Comparison of effectiveness of acupuncture therapy and conventional drug therapy on psychological profile of migraine patients. *Indian J Physiol Pharmacol.* (2014) 58, 69–76.
92. Zhang, Y., Huang, Y., Li, H., Yan, Z., Zhang, Y., Liu, X., et al. (2021). Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (TaVNS) for migraine: an fMRI study. *Regional Anesthesia Pain Med.* 46, 145–150. doi: 10.1136/rapm-2020-102088.
93. Yang, M., Yang, J., Zeng, F., Liu, P., Lai, Z., Deng, S., et al. (2014). Electroacupuncture stimulation at sub-specific acupoint and non-acupoint induced distinct brain glucose metabolism change in migraineurs: a PET-CT study. *J. Transl. Med.* 12, 351. doi: 10.1186/s12967-014-0351-6
94. Zhang, Y., Liu, J., Li, H., Yan, Z., Liu, X., Cao, J., et al. (2019). Transcutaneous auricular vagus nerve stimulation at 1 Hz modulates locus coeruleus activity and resting state functional connectivity in patients with migraine: an fMRI study. *NeuroImage Clin.* 24, 1–8. doi: 10.1016/j.nicl.2019.101971
95. Martelletti, P., Barbanti, P., Grazi, L., Pierangeli, G., Rainero, I., Geppetti, P., et al. (2018). Consistent effects of non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS) for the acute treatment of migraine: additional findings from the randomized, sham-controlled, double-blind PRESTO trial. *J. Headache Pain.* 19, 101. doi: 10.1186/s10194-018-0949-9
96. Goadsby, P.J.; de Coo, I.F.; Silver, N.; Tyagi, A.; Ahmed, F.; Gaul, C.; Jensen, R.H.; Diener, H.C.; Solbach, K.; Straube, A. Non-invasive vagus nerve stimulation for the acute treatment of episodic and chronic cluster headache: A randomized, double-blind, sham-controlled ACT2 study. *Cephalalgia* 2018, 38, 959–969.
97. Gaul, C.; Magis, D.; Liebler, E.; Straube, A. Effects of non-invasive vagus nerve stimulation on attack frequency over time and expanded response rates in patients with chronic cluster headache: A post hoc analysis of the randomised, controlled PREVA study. *J. Headache Pain* 2017, 18, 22.
98. Silberstein, S.D.; Mechtler, L.L.; Kudrow, D.B.; Calhoun, A.H.; McClure, C.; Saper, J.R.; Liebler, E.J.; Rubenstein Engel, E.; Tepper, S.J.; ACT1 Study Group. Non-Invasive Vagus Nerve Stimulation for the ACute Treatment of Cluster Headache: Findings From the Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled ACT1 Study. *Headache*

2016, 56, 1317–1332.

99. Sterne, J.A.C.; Savović, J.; Page, M.J.; Elbers, R.G.; Blencowe, N.S.; Boutron, I.; Cates, C.J.; Cheng, H.Y.; Corbett, M.S.; Eldridge, S.M.; et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2019, 366, l4898. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>.
100. Stegeman, I.; Velde, H.M.; Robe, P.A.J.T.; Stokroos, R.J.; Smit, A.L. Tinnitus treatment by vagus nerve stimulation: A systematic review. *PLoS ONE* 2021, 16, e0247221. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247221>.
101. Peter, N.; Kleinjung, T. Neuromodulation for tinnitus treatment: An overview of invasive and non-invasive techniques. *J. Zhejiang Univ. Sci. B* 2018, 20, 116–130. <https://doi.org/10.1631/jzus.b1700117>.
102. Collins, L.; Boddington, L.; Steffan, P.J.; McCormick, D. Vagus nerve stimulation induces widespread cortical and behavioral activation. *Curr. Biol.* 2021, 31, 2088–2098.e3. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.02.049>.
103. Souza, R.R.; Robertson, N.M.; McIntyre, C.K.; Rennaker, R.L.; Hays, S.A.; Kilgard, M.P. Vagus nerve stimulation enhances fear extinction as an inverted-U function of stimulation intensity. *Exp. Neurol.* 2021, 341, 113718. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113718>.
104. Sivaji, V.; Grasse, D.W.; Hays, S.A.; Bucksot, J.E.; Saini, R.; Kilgard, M.P.; Rennaker, R.L. ReStore: A wireless peripheral nerve stimulation system. *J. Neurosci. Methods* 2019, 320, 26–36. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2019.02.010>.
105. Ganzer, P.D.; Darrow, M.J.; Meyers, E.C.; Solorzano, B.R.; Ruiz, A.D.; Robertson, N.M.; Adcock, K.S.; James, J.T.; Jeong, H.S.; Becker, A.M.; et al. Closed-loop neuromodulation restores network connectivity and motor control after spinal cord injury. *Elife* 2018, 7, e32058. <https://doi.org/10.7554/elife.32058>.
106. Kilgard, M.P.; Rennaker, R.L.; Alexander, J.; Dawson, J. Vagus nerve stimulation paired with tactile training improved sensory function in a chronic stroke patient. *Neurorehabilitation* 2018, 42, 159–165. <https://doi.org/10.3233/nre-172273>.

107. Mwamburi, M., Tenaglia, A. T., and Leibler, E. J. (2018). Cost-effectiveness of noninvasive vagus nerve stimulation for acute treatment of episodic migraine and role in treatment sequence strategies. *Am. J. Managed Care.* 24, S527–S533.
108. Ben-Menachem, E., Revesz, D., and Simon, B. J. (2015). Surgically implanted and non-invasive vagus nerve stimulation: a review of efficacy, safety and tolerability. *Eur. J. Neurol.* 22, 1260–1268. doi: 10.1111/ene.12629
109. Cheng, S., Xu, G., Zhou, J., Qu, Y., Li, Z., He, Z., et al. (2020). A multimodal meta-analysis of structural and functional changes in the brain of tinnitus. *Front. Human Neurosci.* 14, 28. doi: 10.3389/fnhum.2020.00028
110. Naguit, N., Laeeq, S., Jakkoju, R., Reghefaoui, T., Zahoor, H., Yook, J. H., et al. (2022). Is acupuncture safe and effective treatment for migraine? a systematic review of randomized controlled trials. *Cureus.* (2022) 14, e20888. doi: 10.7759/cureus.20888.
111. Clark, O., Mahjoub, A., Osman, N., Surmava, A. M., Jan, S., Lagman-Bartolome, A. M., et al. (2022). Non-invasive neuromodulation in the acute treatment of migraine: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurol Sci.* 43, 153–165. doi: 10.1007/s10072-021-05664-7
112. Moreno-Ajona, D., Hoffmann, J., and Akerman, S. (2022). Devices for episodic migraine: past, present, and future. *Curr. Pain Headache Rep.* 26, 259–265. doi: 10.1007/s11916-022-01024-y
113. Moisset, X., Pereira, B., Ciampi, D., Andrade, D., Fontaine, D., Lantéri-Minet, M., et al. (2020). Neuromodulation techniques for acute and preventive migraine treatment: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Headache Pain.* 21, 142. doi: 10.1186/s10194-020-01204-4
114. Cai, G., Xia, Z., Charvet, L., Xiao, F., Datta, A., Androulakis, X. M. A., et al. (2021). Systematic review and meta-analysis on the efficacy of repeated transcranial direct current stimulation for migraine. *J. Pain Res.* 14, 1171–1183. doi: 10.2147/JPR.S295704.
115. Fernández-Hernando, D., Fernández-de-las-Peñas, C., Pareja-Grande, J. A., García Esteo, F. J., & Mesa-Jiménez, J. A. (2023). Management of auricular transcutaneous neuromodulation and

- electro-acupuncture of the vagus nerve for chronic migraine: a systematic review. *Frontiers in Neuroscience*, 17. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1151892>
116. Marx, R. G., Wilson, S. M., and Swiontkowski, M. F. (2015). Updating the assignment of levels of evidence. *J. Bone. Joint Surg. Am.* 97, 1–2. doi: 10.2106/JBJS.N.01112
117. Moulton, E. A., Burstein, R., Tully, S., Hargreaves, R., Becerra, L., Borsook, D., et al. (2008). Interictal dysfunction of a brainstem descending modulatory center in migraine patients. *PLoS ONE*. 3, e3799. doi: 10.1371/journal.pone.0003799
118. Lerman, I., Davis, B., Huang, M., Huang, C., Sorkin, L., Proudfoot, J., et al. (2019). Noninvasive vagus nerve stimulation alters neural response and physiological autonomic tone to noxious thermal challenge. *PLoS ONE*. 14, e0201212. doi: 10.1371/journal.pone.0201212
119. Butcher, N. J., Monsour, A., Mew, E. J., Chan, A.-W., Moher, D., Mayo-Wilson, E., et al. (2022). Guidelines for reporting outcomes in trial reports: the CONSORT-outcomes 2022 extension. *JAMA*. 328, 2252–2264. doi: 10.1001/jama.2022.21022.
120. Gaul, C.; Diener, H.C.; Silver, N.; Magis, D.; Reuter, U.; Andersson, A.; Liebler, E.J.; Straube, A.; PREVA Study Group. Non- invasive vagus nerve stimulation for PREvention and Acute treatment of chronic cluster headache (PREVA): A randomised controlled study. *Cephalgia Int. J. Headache* 2016, 36, 534–546.
121. *Cephalgia* 2017, Vol. 37(13) 1285–1293 ! International Headache Society 2016 Reprints and permissions: sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav DOI: 10.1177/0333102417717470 journals.sagepub.com/home/cep
122. Kilgard, M.P.; Rennaker, R.L.; Alexander, J.; Dawson, J. Vagus nerve stimulation paired with tactile training improved sensory function in a chronic stroke patient. *Neurorehabilitation* 2018, 42, 159–165. <https://doi.org/10.3233/nre-172273>.
123. MacPherson, H., Altman, D. G., Hammerschlag, R., Youping, L., Taixiang, W., White, A., et al. (2010). Revision group. revised standards for reporting interventions in clinical trials of acupuncture (STRICTA): extending the CONSORT statement. *PLoS Med*. 7, e1000261. doi: 10.1371/journal.pmed.1000261

124. Ganzer, P.D.; Darrow, M.J.; Meyers, E.C.; Solorzano, B.R.; Ruiz, A.D.; Robertson, N.M.; Adcock, K.S.; James, J.T.; Jeong, H.S.; Becker, A.M.; et al. Closed-loop neuromodulation restores network connectivity and motor control after spinal cord injury. *Elife* 2018, 7, e32058. <https://doi.org/10.7554/elife.32058>.

Anexo I Abreviaturas:

EMT: estimulación magnética transcraneal

tDCS: estimulación transcraneal por corriente continua

tACS: estimulación transcraneal con corriente alterna

tRNS: estimulación transcraneal con ruido aleatorio

tPNS - Estimulación nerviosa periférica transcutánea

Neurofisiología:

EEG - Electroencefalograma

EMG - Electromiografía

Electrooculograma (EOG)

ERP: potencial relacionado con eventos

MEG: magnetoencefalografía

Áreas cerebrales:

PFC: corteza prefrontal

ACC: corteza cingulada anterior

Amígdala: parte del sistema límbico que interviene en las emociones.

Hipocampo: importante para la memoria y la navegación espacial

NAcc - Núcleo Accumbens, asociado a la recompensa y el placer

VTA: área tegmental ventral, implicada en el procesamiento de la recompensa.

SNC - Sistema Nervioso Central

SNP: sistema nervioso periférico

LCR: líquido cefalorraquídeo

WM - Materia blanca

GM: sustancia gris

IRM: imágenes por resonancia magnética

TC: tomografía computarizada

EMT: estimulación magnética transcraneal

tDCS: estimulación transcraneal por corriente continua

tACS: estimulación transcraneal con corriente alterna

EEG: electroencefalografía

EMG: electromiografía

EOG: electrooculografía

ERP: potencial relacionado con eventos

MEG: magnetoencefalografía

NIRS: espectroscopia del infrarrojo cercano

fNIRS: Espectroscopia funcional del infrarrojo cercano

EMTr: estimulación magnética transcraneal repetitiva

fMRI: Resonancia Magnética Funcional

PET: tomografía por emisión de positrones

SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único

ENV: estimulación del nervio vago

tACS: estimulación transcraneal por corriente alterna

ECP: estimulación cerebral profunda
HD-tDCS: estimulación transcraneal por corriente continua de alta definición
PFC: corteza prefrontal
MFC: corteza frontal media
ACC: corteza cingulada anterior
OFC: corteza orbitofrontal
VMPFC: corteza prefrontal ventromedial
PCC: corteza cingulada posterior
Amígdala
Hipocampo
BG: ganglios basales
Tálamo
Striatum - Parte de los ganglios basales
Cereb - Cerebelo
Lóbulo parietal - Parte de la corteza cerebral
Lóbulo occipital - Parte de la corteza cerebral
Lóbulo temporal - Parte de la corteza cerebral

Anexo II Leyenda de tablas y Figuras:

Figura 1 Diagrama de Flujo de la revisión sistemática y meta-análisis para acúfenos.

Figura 2 Diagrama de Flujo de la revisión sistemática para migraña crónica.

Figura 3 Diagrama de Flujo de la revisión sistemática para cefaleas en racimo.

Figura 4. Escala Rob para la revisión sistemática revisión sistemática y meta-análisis para acúfenos.

Figura 5 Escala Rob para la revisión sistemática para migraña crónica

Figura 6. Meta-análisis de los acúfenos.

Tabla 1. Marcos identificados de las preguntas clínicas.

Tabla 2. Escala PEDro explicativa

Tabla 3. Escala Oxford explicativa.

Tabla 4. Explicación escala GRADE

Tabla 5. Escala PEDro para la revisión sistemática de los acúfenos

Tabla 6 GRADE.

Tabla 7. Escala PEDro para la revisión sistemática de la Migraña

Tabla 8 Escala PEDro para la revisión sistemática de las cefaleas en racimo

Tabla 9. Escala ROB para la revisión sistemática para cefaleas en racimo

Tabla 10 GRADE Cefaleas en racimo

Tabla 11. Escala Oxford de cefaleas en racimo

Tabla 12. Estudios incluidos en la revisión sistemática de los acúfenos.

Tabla 13. Resumen de todos los estudios incluidos en la migraña.

Tabla 14. Eficacia de los estudios en migraña

Tabla 15. Estudios incluidos en la revisión sistemática de la cefalea en racimo.