

Indicaciones de la Estimulación Magnética Transcraneal: trastorno depresivo mayor y otros trastornos

Informes de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Indicaciones de la Estimulación Magnética Transcraneal: trastorno depresivo mayor y otros trastornos

Informes de Evaluación
de Tecnologías Sanitarias
SESCS

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



PERESTELO-PÉREZ, L.

Indicaciones de la Estimulación Magnética Transcraneal: trastorno depresivo mayor y otros trastornos / L. Perestelo-Pérez... [et al.]. – Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Santa Cruz de Tenerife: Servicio Canario de la Salud. –115 p.; 24 cm. – (Colección: Informes, estudios e investigación. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad). (Serie: Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).

NIPO: 680-14-116-1

1. Estimulación Magnética Transcraneal 2. Depresión 3.
Trastornos Neurológicos y Psiquiátricos
I. Canarias. Servicio Canario de la Salud II. España. Ministerio
de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

El Servicio de Evaluación de la Dirección del Servicio Canario de la Salud asume la responsabilidad exclusiva de la forma y el contenido final de este informe. Las manifestaciones y conclusiones de este informe son las del Servicio de Evaluación y no las de sus revisores.

Edita: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio Canario de la Salud

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y la Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS), en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Para citar este informe:

Perestelo-Pérez L, Rivero-Santana A, Pérez-Ramos J. Indicaciones de la Estimulación Magnética Transcraneal: trastorno depresivo mayor y otros trastornos. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2013. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Agradecimientos

Los autores del presente estudio queremos expresar nuestro especial agradecimiento a D^a. Leticia Cuellar Pompa por su apoyo como documentalista en la revisión y a D^a Carmen Bujalance Jiménez por el apoyo en la búsqueda y obtención de los artículos de la revisión.

Índice

Siglas y Acrónimos	11
Resumen Ejecutivo	13
Executive Summary	17
I. Introducción	21
I.1. Descripción de la tecnología	23
II. Objetivos	27
III. Métodos	29
III.1. Criterios de selección de los estudios de la revisión	29
III.2. Estrategia de búsqueda, selección y revisión de los estudios	30
III.3. Evaluación crítica de la calidad de los estudios	31
III.4. Extracción, análisis y síntesis de datos	32
IV. Resultados	33
IV.1. Calidad metodológica	34
IV.2. Descripción de los metanálisis incluidos	40
IV.2.1. Trastornos Depresivos	41
IV.2.2. Esquizofrenia y Psicosis	67
IV.2.3. Trastorno Obsesivo Compulsivo	76
IV.2.4. Dolor Crónico	78
IV.2.5. Ictus	83
IV.2.6. Enfermedad de Parkinson	86
V. Discusión y Conclusiones	89

Contribución de los autores y revisores externos	93
Declaración de intereses	95
Referencias	97
Anexos	105
Anexo 1. Estrategia de búsqueda	105
Anexo 2. Escala de Oxman	115

Índice de tablas

Tabla 1. Criterios de selección de los estudios.....	29
Tabla 2. Base de datos electrónicas consultadas.....	30
Tabla 3. Resultados en las bases de datos consultadas	33
Tabla 4. Nivel de calidad de los MA (Escala de Oxman et al., 1994)_Depresión.....	35
Tabla 5. Nivel de calidad de los MA (Escala de Oxman et al., 1994)_Esquizofrenia	37
Tabla 6. Nivel de calidad de los MA (Escala de Oxman et al., 1994)_TOC	38
Tabla 7. Nivel de calidad de los MA (Escala de Oxman et al., 1994)_Dolor crónico.....	39
Tabla 8. Nivel de calidad de los MA (Escala de Oxman et al., 1994)_Ictus	39
Tabla 9. Nivel de calidad de los MA (Escala de Oxman et al., 1994)_Parkinson	40
Tabla 10. Principales características de los metanálisis (MA) identificados sobre aplicación de EMT en Depresión.....	42
Tabla 11. Principales características de los metanálisis (MA) identificados sobre aplicación de EMT en Esquizofrenia y Psicosis	69
Tabla 12. Principales características del metanálisis (MA) identificado sobre aplicación de EMT en TOC.....	77
Tabla 13. Principales características de los metanálisis (MA) identificados sobre aplicación de EMT en Dolor crónico	79
Tabla 14. Principales características de los metanálisis (MA) identificados sobre aplicación de EMT en Ictus	84
Tabla 15. Principales características de los metanálisis (MA) identificados sobre aplicación de EMT en Parkinson	88

Índice de figuras

Figura 1. Proceso de selección de estudios.....34

Siglas y Acrónimos

AHRS	Auditory Hallucination Rating Scale (Escala de alucinaciones auditivas)
AHRS	Auditory Hallucination Rating Scale (Escala de alucinaciones auditivas)
BDI	Beck Depression Inventory (Inventario de Depresión de Beck)
BPI	Brief Pain Inventory (Inventario de dolor breve)
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale (Escala de síntomas psiquiátricos breve)
CGI	Clinical Global Impressions scale (Escala de Impresiones Clínicas Globales)
CIE	Clasificación Internacional de Enfermedades
CPFDL	Corteza Prefrontal Dorsolateral
DM	Diferencia de Medias
DME	Diferencia de Medias Estandarizada
DPM	Diferencia Ponderada de Medias
DR	Diferencia de Riesgo
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales)
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales – Cuarta Edición)
EDM	Episodio Depresivo Mayor
EE.UU.	Estados Unidos de América
EEC	Estimulación por Electroterapia Craneal
EEI	Estimulación Epidural Invasiva
EMT	Estimulación Magnética Transcraneal
EMTr	Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva
ETCD	Estimulación Transcraneal de Corriente Directa
EVA	Escala Visual Analógica
FDA	Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos)
HAM-A	Hamilton Rating Scale for Anxiety (Escala de Ansiedad de Hamilton)
HAM-D	Hamilton Rating Scale for Depression (Escala de Depresión de Hamilton)
HCS	Hallucination Change Scale (Cambio en la escala de

	alucinaciones)
HDRS	Hamilton Depression Rating Scale (Escala de Depresión de Hamilton)
HRSD	Hamilton Rating Scale for Depression (Escala de Depresión de Hamilton)
Hz	Hercio
MA	Metanálisis
MADRS	Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (Escala de Depresión de Montgomery-Åsberg)
MMSE	Mini-Mental State Examination
NRS	Numerical Rating Scale (Escala de Calificación Numérica del dolor)
PANSS	Positive and Negative Syndrome Scale (Escala para los síndromes positivos y negativos)
PSYRATS	Psychotic Symptoms Rating Scales (Escala de Síntomas Psicóticos)
RR	Riesgo Relativo
RS	Revisión Sistemática
RU	Reino Unido
SAH	Scale for Auditory Hallucinations (Escala para alucinaciones auditivas)
SANS	Scale for the Assessment of Negative Symptoms (Escala para la evaluación de síntomas negativos)
SAPS	Scale for the Assessment of Positive Symptoms (Escala para la evaluación de síntomas positivos)
SIGH-SAD	Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale–Seasonal Affective Disorder version (Guía para la Entrevista Estructurada de la Escala de Hamilton para Depresión – Versión para los Trastornos Afectivos Estacionales)
T (símbolo)	Tesla (unidad de inducción magnética o densidad de flujo magnético)
TEC	Terapia Electroconvulsiva
TOC	Trastorno Obsesivo Compulsivo
UPDRS	Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (Escala unificada para la Enfermedad de Parkinson)
VRS	Verbal Rating Scale (Escala de Calificación Verbal del dolor)

Resumen Ejecutivo

Introducción:

La estimulación magnética transcraneal (EMT) es una técnica neurofisiológica no invasiva que por inducción de una corriente en el cerebro modula la actividad en determinadas regiones corticales y circuitos neuronales asociados.

Desde su incorporación, se ha producido un rápido incremento en las aplicaciones de la EMT en la clínica y en la investigación, gracias a su uso como complemento de otros métodos neurocientíficos en el estudio de vías motoras centrales, o para el estudio de la excitabilidad cortical y el mapeo de funciones cerebrales corticales.

La estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr) hace referencia a la EMT aplicada de forma rítmica y repetida durante una sesión, permitiendo modular la actividad cerebral en la región cortical afectada más allá de la duración de la estimulación; lo que puede ser de ayuda en la asignación de funciones a zonas cerebrales específicas y en la conectividad entre ésta, así como para aportar datos sobre la excitabilidad cortical. La estimulación puede aplicarse en distintos rangos de frecuencia, igual o menor a un Hercio (1 Hz) por segundo (baja frecuencia) o mayor o igual a 1 Hz, (EMTr de alta frecuencia).

Aunque el trastorno depresivo mayor es la condición donde la aplicación de la EMTr se ha estudiado más extensamente, algunos ensayos clínicos han indicado que la EMTr también puede ser una opción terapéutica para un amplio número de patologías neurológicas y neuropsiquiátricas, tales como el dolor crónico, el ictus, la enfermedad de parkinson, la esquizofrenia y el trastorno obsesivo compulsivo.

En años recientes se han realizado diversos estudios para investigar la eficacia y seguridad de la EMTr y, aunque han reportado resultados positivos en distintas patologías, aún existe incertidumbre y algunas inconsistencias en cuanto a cuáles son los parámetros más efectivos a emplear, como por ejemplo el grado de estimulación, la intensidad, las zonas cerebrales a estimular y los intervalos de tiempo que son más eficaces para tratar y producir una respuesta o remisión en los pacientes con diferentes enfermedades neurológicas y neuropsiquiátricas.

Objetivo:

Revisar las indicaciones terapéuticas de la EMTr para la depresión y otros trastornos como la esquizofrenia, el trastorno obsesivo compulsivo, el dolor crónico, el ictus, y la enfermedad de parkinson, a partir de la evidencia científica actual.

Evaluar la eficacia y seguridad de la EMTr para la depresión y otras patologías neurológicas y psiquiátricas en las que se ha investigado su potencial terapéutico.

Metodología:

Se consultaron las siguientes bases de datos electrónicas: MEDLINE y PreMedline (1950-octubre 2012), EMBASE (1980-octubre 2012), PsycInfo (1887-octubre 2012), CINAHL (1982-octubre 2012), Cochrane Library (1982-octubre 2012), Centre for Reviews & Dissemination (1973-octubre 2012). El análisis bibliográfico se complementó con consultas manuales.

Dos revisores llevaron a cabo todo el proceso de selección de los estudios y en caso de duda y/o desacuerdo entre ellos se acudió a un tercer revisor, quien comprobó los criterios del protocolo e intentó llegar a un consenso con los otros dos revisores. Se seleccionaron revisiones sistemáticas con metanálisis de ensayos controlados aleatorizados que analizaran la eficacia de la EMTr frente al placebo (EMTr simulada) o frente a la terapia electroconvulsiva, para cualquier condición médica. La selección de los estudios se limitó a aquellos publicados en los idiomas inglés y español.

Una vez identificados los estudios que cumplían con los criterios de inclusión, se volcaron los contenidos de interés en unas hojas de extracción de datos. La calidad metodológica de las revisiones incluidas se evaluó utilizando la escala de Oxman.

Resultados:

Un total de 673 referencias fueron localizadas en las bases de datos electrónicas. Tras eliminar los duplicados de las citas resultaron 456 referencias, de las que se seleccionaron 225 abstracts y se excluyeron 231 referencias. Finalmente se incluyeron un total de 33 metanálisis: 17 sobre la EMTr para el tratamiento de la depresión, 7 en esquizofrenia, 1 para el trastorno obsesivo compulsivo, 4 sobre el dolor crónico, 2 para

el ictus y 2 para la enfermedad de parkinson. La mayoría de estudios excluidos fueron revisiones narrativas o revisiones sistemáticas que no incluían metanálisis.

Conclusiones:

En cuanto a la eficacia de la EMTr, en la mayoría de los trastornos evaluados se han obtenido efectos estadísticamente significativos. Sin embargo, salvo para el efecto global de la técnica sobre la reducción a corto plazo de los síntomas depresivos, la evidencia existente es insuficiente para establecer su eficacia en el tratamiento de los diferentes trastornos examinados, al provenir de estudios con muestras pequeñas que producen estimaciones imprecisas.

En muchos casos los resultados de las revisiones no son consistentes, observándose heterogeneidad entre los estudios estadísticamente significativa. No se han identificado de forma consistente predictores o moderadores que expliquen significativamente dicha heterogeneidad, por lo que aún se está lejos de un protocolo de aplicación estandarizado en cuanto a los parámetros de estimulación para cada trastorno. Es necesaria la realización de ensayos controlados aleatorizados con muestras grandes para poder llegar a conclusiones definitivas sobre estas cuestiones. Por otra parte, se hace también imprescindible investigar los efectos del tratamiento a medio y largo plazo, dada la escasez de datos actuales a ese respecto.

Executive Summary

Introduction:

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a noninvasive technique for neurophysiological that inducing a current in the brain modulates the cortical activity in certain regions and neural circuits associated.

Since its incorporation, there has been a rapid increase in the applications of TMS in the clinic and in research, through its use as an adjunct to other neuroscientists methods in the study of central motor pathways, or in the study of the cortical excitability and cortical brain function mapping.

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) refers to the TMS rhythmically and repeatedly applied over a session, allowing regulate the brain activity in the cortical region affected beyond the duration of the stimulation, which can be useful to identify the functions of specific brain areas and the connectivity between it, and to provide data on cortical excitability. Stimulation can be applied in different frequency ranges, equal to or less than one Hertz (1 Hz) per second (low frequency) or greater than or equal to 1 Hz (high frequency rTMS).

Although major depressive disorder is the condition where the application of rTMS has been studied more extensively, some clinical trials have shown that rTMS may also be a treatment option for a wide range of neurological and neuropsychiatric disorders, such as chronic pain, stroke, Parkinson's disease, schizophrenia and obsessive compulsive disorder.

In recent years several studies have been conducted to investigate the efficacy and safety of rTMS, and although positive results have been reported in various diseases, there remains uncertainty and some inconsistencies regarding the most effective parameters to be used, such as the degree of stimulation, the intensity, the brain areas to stimulate, and the time intervals that are more effective to treat and produce a response or remission in patients with different neurological and neuropsychiatric diseases.

Objectives:

To review the therapeutic indications of rTMS for depression and other disorders such as schizophrenia, obsessive compulsive disorder,

chronic pain, stroke, and Parkinson's disease, based on current scientific evidence.

To evaluate the efficacy and safety of rTMS for depression and other neurological and psychiatric diseases which have been investigated for their therapeutic potential.

Method:

The following electronic databases were consulted: MEDLINE and PREMEDLINE (1950-October 2012), EMBASE (1980-October 2012), PsycINFO (1887-October 2012), CINAHL (1982-October 2012), Cochrane Library (1982-October 2012), Centre for Reviews & Dissemination (1973-October 2012). This search strategy was complemented by manual bibliographic.

Two reviewers performed the entire selection process of studies and in case of doubt or disagreement between them a third reviewer was consulted, who revised the protocol criteria and tried to reach a consensus with the other two reviewers. We selected systematic reviews with meta-analysis of randomized controlled trials examining the efficacy of rTMS versus placebo (sham rTMS) or electroconvulsive therapy, for any medical conditions. The study selection was limited to those published in English and Spanish.

The data extraction of the studies was carried out on specific sheet. The methodological quality of included reviews was assessed using the Oxman scale.

Results:

A total of 673 references were found in the electronic databases, and 456 were considered after the elimination of duplicates; 225 were assessed in full-text for possible inclusion. Finally, a total of 33 meta-analysis were included: 17 in depression, 7 in schizophrenia, 4 in chronic pain, 2 in stroke, 2 in Parkinson disease, and 1 in obsessive-compulsive disorder.

Conclusions:

Regarding the effectiveness of rTMS, statistically significant effects were obtained in most evaluated disorders. However, except for the overall effect of the technique on the short-term reduction of depressive symptoms, the evidence is insufficient to establish its efficacy in the

treatment of various disorders examined, because it comes from studies with small samples that yield imprecise estimations.

In many cases the results of the reviews are not consistent, observing a statistically significant heterogeneity between studies. Predictors or moderators that significantly explain this heterogeneity has not been identified, so it is still far from a standardized application protocol regarding the stimulation parameters for each disorder. It is necessary to conduct randomized controlled trials with large samples to reach definitive conclusions on these issues. Moreover, it is also essential to investigate the effects of treatment in the medium and long term, given the current lack of data in this regard.

I. Introducción

La estimulación magnética transcraneal (EMT) es una técnica neurofisiológica no invasiva que por inducción de una corriente en el cerebro modula la actividad en regiones corticales determinadas y circuitos neuronales asociados [1]. La técnica se basa en los principios de inducción electromagnética descubiertos por Michael Faraday en el 1831 por el que se relaciona la energía eléctrica y los campos magnéticos, aunque fueron Anthony Barker y colaboradores [2] quienes introdujeron la técnica en el año 1985 cuando desarrollaron un estimulador capaz de despolarizar neuronas en la corteza cerebral y evocar movimientos contralaterales al activar vías corticoespinales.

Con esta intervención se estimula el cerebro por medio de una bobina magnética mantenida fuera del cráneo que puede ser movida sobre diferentes partes del cerebro, donde los campos magnéticos creados por la bobina inducen corrientes eléctricas diminutas dentro del cráneo que altera la actividad de las vías neurales, estimulando o inhibiendo la actividad en partes del cerebro [3].

Desde su introducción, se ha producido un rápido incremento en las aplicaciones de la EMT en la clínica y en la investigación. Esta técnica se ha usado como complemento de otros métodos neurocientíficos en el estudio de vías motoras centrales, para el estudio de la excitabilidad cortical y en el mapeo de funciones cerebrales corticales. La EMT permite combinar a través del mapeo de funciones cerebrales la resolución espacial y temporal, además de activar o interferir con funciones cerebrales, siendo una herramienta de investigación muy útil para abordar cuestiones clave en la relación causal entre actividad cerebral y comportamiento, y no solo correlaciones como se pueden derivar de estudios con otras técnicas neurofisiológicas o de neuroimagen [4].

Además, la estimulación magnética transcraneal repetitiva (EMTr), que hace referencia a la EMT aplicada de forma rítmica y repetida durante una sesión [5,6], permite modular la actividad cerebral en la región cortical afectada más allá de la duración de la estimulación y puede ayudar en la asignación de funciones a zonas cerebrales específicas y la conectividad entre éstas [7], así como aportar datos sobre la excitabilidad cortical [8,9]. Si la estimulación ocurre a una frecuencia igual o menor a 1 hercio (Hz) por segundo se denomina EMTr

de baja frecuencia, mientras que si la velocidad de estimulación es mayor o igual a 1 Hz, se conoce como EMTr de alta frecuencia [9].

El uso de campos magnéticos variables mucho más débiles (conocido como magnetoestimulación) que los utilizados en la EMTr también han sido utilizados para causar cambios en la actividad del sistema nervioso central y el comportamiento. Sin embargo, en el ámbito clínico la experiencia más amplia en el aplicaciones de los campos magnéticos se ha obtenido gracias a la EMTr con campos de inducción elevados en tiempos muy cortos [10,11]. Este método se ha evaluado en varios ensayos y puede conducir a beneficios clínicos en el tratamiento de la depresión, especialmente en los pacientes resistentes al tratamiento [12–18] y también pueden mostrar efectos aumentativos del tratamiento antidepressivo [19,20]. Siendo ésta la única indicación clínica aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) americana y otros países.

No obstante, algunos ensayos clínicos han indicado que la EMTr puede ser una opción terapéutica no solo para la depresión sino también para un amplio número de patologías neurológicas y neuropsiquiátricas, como el dolor crónico, el ictus, la enfermedad de parkinson, la esquizofrenia y el trastorno obsesivo compulsivo [21–25], aunque sigue siendo el trastorno depresivo mayor la condición donde la aplicación de la EMTr se ha estudiado más extensamente. De hecho, en los últimos años, un número creciente de centros de referencia en la Unión Europea, Canadá, Australia y EE.UU. han comenzado a ofrecer la EMTr para el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento farmacológico como una estrategia controlada y segura, bien tolerada por parte de los pacientes y con efectos secundarios poco frecuentes y poco intensos que en raras ocasiones obligan a la retirada del tratamiento en adultos [16,26] o en niños [27].

Aunque en años recientes se han realizado diversos estudios para investigar la eficacia y seguridad de la EMTr, con resultados positivos en el tratamiento para la depresión y otros trastornos neurológicos y neuropsiquiátricos, aún existe incertidumbre y algunas inconsistencias en cuanto a cuáles son los parámetros más efectivos, como por ejemplo el grado de estimulación, la intensidad, las zonas cerebrales a estimular y los intervalos de tiempo que son más eficaces para tratar y producir una respuesta o remisión en los pacientes con diferentes enfermedades neurológicas y neuropsiquiátricas.

I.1. Descripción de la tecnología

La EMT es un sistema de estimulación (o inhibición) no invasivo del córtex cerebral humano. Al aplicar la EMT, una corriente eléctrica pasa a través de una bobina de estimulación situada sobre el cuero cabelludo y, si ésta tiene la fuerza y la duración adecuadas, se generan campos magnéticos que penetran en el cuero cabelludo, cráneo y meninges. Estos campos magnéticos inducen una corriente eléctrica en el tejido neural, cuyo volumen depende de la forma y tamaño de la bobina de estimulación, de la intensidad del campo magnético y de la frecuencia y duración de los pulsos magnéticos producidos. Este fenómeno da lugar a la despolarización de la membrana de las neuronas y produce un potencial de acción que se propaga a lo largo de la membrana.

La corriente eléctrica inducida en el tejido neural corre paralela a la superficie cortical cuando la bobina se sitúa tangencialmente al cuero cabelludo, de forma que la estimulación se da principalmente sobre los elementos neuronales del córtex que tienen una orientación horizontal y no transversal, activando transinápticamente las células piramidales de la corteza cerebral.

Los primeros dispositivos de EMT solo emiten un breve pulso. En cambio, los dispositivos modernos pueden generar una rápida sucesión de pulsos, denominados EMT repetitiva (EMTr). Un dispositivo de EMT típico produce un campo magnético bastante potente (alrededor de 1.5-3 T), pero sólo muy brevemente (milisegundos). Estos dispositivos se utilizan para la investigación del comportamiento o tratamientos clínicos y pueden emitir descargas de forma intermitente durante varios minutos. Por ejemplo, el tratamiento típico para la depresión se compone de sesiones de 20-40 minutos, 5 días a la semana, durante 4-6 semanas.

El dispositivo básico incluye una bobina magnética, una silla reclinable y una consola. La bobina posee varias formas dependiendo del dispositivo de EMT empleado (en forma de ocho o alas de mariposa), pero todas están orientadas para ser encajadas al cuero cabelludo. La consola contiene la configuración de los parámetros de los estímulos, incluyendo el lugar de estimulación, la frecuencia de estimulación (≤ 1 Hz: efecto inhibitorio, > 1 Hz: efecto excitatorio o facilitador), la intensidad del campo magnético producido (un porcentaje del umbral motor (80-110%) definido como la intensidad necesaria para provocar una respuesta motora cuando la bobina se coloca sobre la corteza motora), duración del impulso, intervalo entre pulsos y número total de pulsos por sesión de tratamiento [28].

El ajuste de estos parámetros altera los efectos del tratamiento. Por ejemplo, la EMTr de alta frecuencia (20 Hz) administrada en el córtex prefrontal izquierdo está asociada con el aumento del flujo sanguíneo cerebral regional (FSCR) en la corteza prefrontal, la circunvolución cingulada, la amígdala izquierda, la ínsula bilateral, el tálamo bilateral, el hipocampo bilateral y otras estructuras límbicas. La baja frecuencia (1 Hz) de EMTr administrada en la misma zona se asocia con descenso del FSCR en la corteza prefrontal derecha, la amígdala izquierda, la corteza temporal medial izquierda y los ganglios basales izquierdos [29].

Durante la sesión de tratamiento el paciente se encuentra despierto y reclinado cómodamente en la silla mientras que la bobina magnética se coloca contra el cuero cabelludo. La ubicación de la bobina está determinada por la identificación de la corteza motora y después se mueve la bobina 5 cm de forma rostral para aproximar la ubicación de la corteza prefrontal dorsolateral. Los tratamientos pueden durar 45 minutos y pueden llevarse a cabo todos los días. En general, los pacientes toleran bien la EMTr y pueden reanudar sus actividades diarias inmediatamente después del tratamiento [29].

Para la mayoría de las aplicaciones de la EMT, probablemente es la electricidad inducida por el imán pulsante, y no el propio campo magnético, la que produce efectos neurobiológicos. Para mantener el dispositivo colocado correctamente, el paciente se reclina en una silla y el dispositivo se mantiene firme contra su cabeza mientras están despiertos, sin necesidad de anestesia [29].

La bobina de la EMT genera un impulso de campo magnético que solo puede alcanzar las capas exteriores de la corteza. El principal efecto del impulso penetra 2-3 cm por debajo del dispositivo. Cuando el dispositivo de la EMT produce un pulso sobre la corteza motora, las fibras descendentes se activan y los impulsos eléctricos descienden, a través de las fibras conectadas, hacia la médula espinal y los nervios periféricos en los que pueden, en última instancia, hacer que el músculo se contraiga. La cantidad mínima de energía necesaria para producir la contracción del pulgar (abductor corto del pulgar) se denomina umbral motor (UM). Como es tan fácil de generar, y varía ampliamente entre los individuos, el UM se usa como una medida de excitabilidad cortical y en general la mayoría de los estudios de EMT reportan la intensidad de la estimulación como una función de UM individual (y no como un valor físico absoluto) [28].

En general, con una EMT más fuerte y un pulso más intenso se genera una mayor activación de los tejidos del sistema nervioso central y un área de activación más amplia. En general, las frecuencias de

menos de un hercio por segundo son inhibidoras. Esto puede deberse a que la baja frecuencia de la EMT estimula más selectivamente las neuronas inhibitoras GABA, o esta frecuencia es como una depresión a largo plazo. A la inversa, una mayor frecuencia de estimulación provoca un comportamiento de excitación. Sin embargo, la alta frecuencia de la EMT sobre algunas regiones cerebrales puede temporalmente bloquear o eliminar la función de esa parte del cerebro [30].

II. Objetivos

- Revisar las indicaciones terapéuticas de la EMTr para la depresión y otros trastornos como la esquizofrenia, el trastorno obsesivo compulsivo, el dolor crónico, el ictus, y la enfermedad de parkinson, a partir de la evidencia científica actual.
- Evaluar la eficacia y seguridad de la EMTr para la depresión y otras patologías neurológicas y psiquiátricas en las que se ha investigado su potencial terapéutico.

III. Métodos

Se realizó una revisión sistemática (RS) de la evidencia científica sobre la eficacia y seguridad de la EMTr para el tratamiento de la depresión y otros trastornos neurológicos y psiquiátricos, hasta octubre de 2012.

Para ello se desarrolló un protocolo detallado que describe las siguientes etapas del proceso: 1) definición de los objetivos de la RS, 2) descripción de los criterios de selección de los estudios de la revisión, 3) fuentes de información y estrategia de búsqueda de los estudios, 4) evaluación de la calidad y riesgo de sesgo de los estudios, 5) extracción, análisis y síntesis de datos.

III.1. Criterios de selección de los estudios de la revisión

Dada la amplitud del objetivo de este informe, en cuanto al número de posibles condiciones clínicas implicadas, y dado el gran número de estudios primarios disponibles (ensayos controlados aleatorizados), la revisión se dirigió principalmente a la identificación de metanálisis (MA) sobre la eficacia y seguridad de la EMTr.

Los estudios fueron seleccionados siguiendo los criterios de selección que se describen en la Tabla 1:

Tabla 1. Criterios de selección de los estudios		
Criterio	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Diseño de estudio	Revisiones sistemáticas con metanálisis	Revisiones sistemáticas sin metanálisis y estudios primarios
Características de la población	Personas con depresión y otras patologías neurológicas y psiquiátricas (esquizofrenia y psicosis, trastorno obsesivo compulsivo, dolor crónico, ictus, enfermedad de parkinson)	
Intervención	Estimulación Magnética Transcraneal	
Comparador	Tratamiento simulado, Terapia	

Tabla 1. Criterios de selección de los estudios		
Criterio	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
	electroconvulsiva	
Medidas de resultado	<p>Eficacia: respuesta al tratamiento (mejoría significativa de los participantes, según el criterio establecido por los investigadores del estudio); nivel de gravedad; recaídas; tiempo hasta el comienzo de la reducción de los síntomas o de la respuesta al tratamiento; calidad de vida relacionada con la salud; funcionamiento social; satisfacción del paciente con el tratamiento; muerte: suicidio y causas naturales.</p> <p>Abandonos y efectos adversos: número total de abandonos; número de abandonos debido a los efectos adversos; número de efectos adversos o de participantes que experimentaron al menos un efecto adverso, número de efectos adversos según el tipo.</p>	
Idioma	Inglés, español	Otros idiomas

III.2. Estrategia de búsqueda, selección y revisión de los estudios

En la Tabla 2 se describen las bases de datos electrónicas que fueron consultadas hasta octubre de 2012 y en el Anexo 1 se hace explícita la estrategia de búsqueda.

Tabla 2. Base de datos electrónicas consultadas	
Bases de datos	Período de búsqueda
MEDLINE y PreMedline (OvidSP)	1950 - octubre 2012

Tabla 2. Base de datos electrónicas consultadas	
Bases de datos	Período de búsqueda
EMBASE (OvidSP)	1980 - octubre 2012
PsycInfo (Ebsco Host)	1887 - octubre 2012
CINAHL (Ebsco Host)	1982 - octubre 2012
Cochrane Library	1982 - octubre 2012
Centre for Reviews & Dissemination (CRD)	1973 - octubre 2012

El proceso de selección de los estudios se realizó por dos revisores de forma independiente y en caso de duda y/o desacuerdos entre ellos se acudió a un tercer revisor, que comprobó los criterios del protocolo e intentó llegar a un consenso con los otros dos revisores.

La selección de los estudios se realizó a partir de los abstracts recuperados en las bases de datos según los criterios de selección antes citados y previa valoración de la relevancia para esta RS.

A continuación, se recuperaron las publicaciones completas (incluyendo todas aquellas en las que su elegibilidad no se podía determinar por el abstract) y se volvió a comprobar la concordancia con los criterios de la revisión.

Una vez seleccionados los artículos, se extrajeron posibles referencias de interés. El análisis bibliográfico se complementó con la consulta manual de referencias extraídas de los metanálisis incluidos, siempre que éstas cumpliesen los criterios de selección establecidos.

III.3. Evaluación crítica de la calidad de los estudios

Los artículos y otros productos obtenidos en la búsqueda de la literatura científica fueron valorados críticamente por dos revisores de forma independiente. La calidad de los estudios se evaluó mediante la Escala de Oxman (Anexo 2) [31], cuyas puntuaciones oscilan entre 0 y 10 puntos. La escala de Oxman evalúa cinco categorías, que se puntúan con 0 (no se cumple el criterio o no se reportan los datos necesarios para valorarlo), 1 (se cumple parcialmente) o 2 puntos (se cumple

adecuadamente): i) definición del tema de estudio de la revisión (pregunta de investigación claramente formulada en términos de población de estudio, intervención realizada y resultados considerados), ii) selección de los artículos de la revisión (estudios con un diseño adecuado para responder a la pregunta de investigación), iii) importancia y relevancia de los artículos incluidos en la revisión (exhaustividad de la búsqueda bibliográfica), iv) valoración de la calidad de los estudios incluidos en la revisión y v) combinación de los resultados de los estudios incluidos en la revisión (conveniencia y adecuación de la combinación cuantitativa de resultados).

III.4. Extracción, análisis y síntesis de datos

Una vez identificados los estudios a incluir en la revisión, se realizó la extracción de los datos en una hoja/ficha para cada estudio y se clasificó la información en tablas de evidencia. Los resultados se describen priorizando aquellas revisiones sistemáticas que realizan una síntesis cuantitativa de resultados (metanálisis), y analizando las potenciales discrepancias entre las distintas revisiones.

IV. Resultados

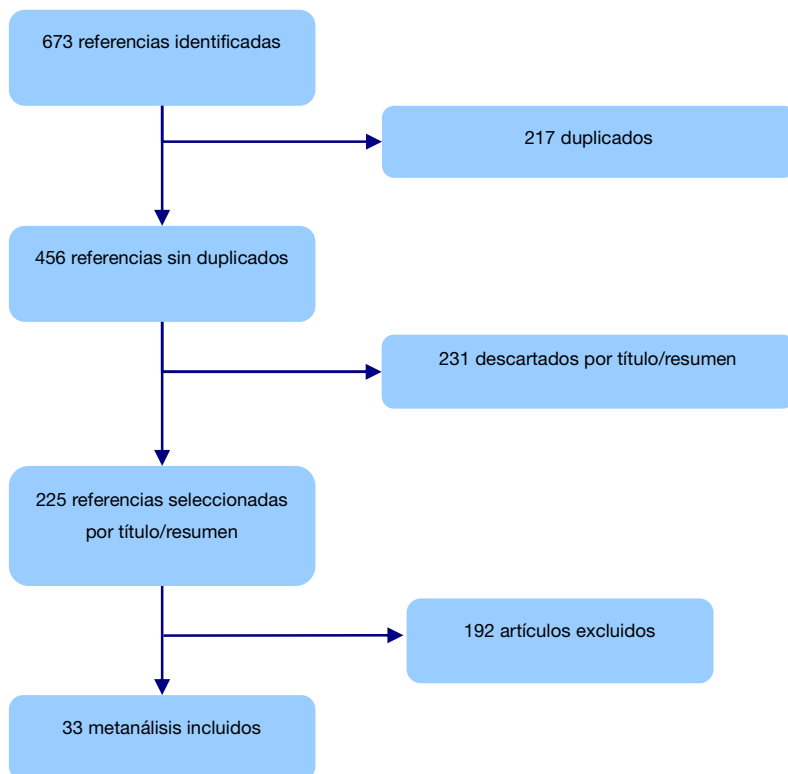
Un total de 673 referencias fueron localizadas en las bases de datos electrónicas (en la Tabla 3 se describen los resultados obtenidos en cada una de las bases de datos electrónicas consultadas). Tras eliminar los duplicados de las citas resultaron 456 referencias, de las que se seleccionaron 225 abstracts y se excluyeron 231 referencias. Finalmente se incluyeron un total de 33 metanálisis¹.

Tabla 3. Resultados en las bases de datos consultadas	
Bases de datos	Nº de resultados obtenidos
MEDLINE y PreMedline (OvidSP)	151
EMBASE (OvidSP)	250
PsycInfo (Ebsco Host)	126
CINAHL (Ebsco Host)	40
Cochrane Library	67
Centre for Reviews & Dissemination (CRD)	39
Total de referencias con duplicados	673
Total de referencias sin duplicados	456

En la Figura 1 se muestra el proceso de selección de referencias identificadas en las bases de datos electrónicas consultadas.

¹ Las razones para la exclusión de los artículos pueden solicitarse a los autores.

Figura 1. Proceso de selección de estudios



IV.1. Calidad metodológica

Para evaluar la calidad metodológica de los metanálisis incluidos en esta revisión, se utilizó la escala de calidad de Oxman [31]. En las Tablas 4 a 9 se puede encontrar la descripción de las puntuaciones de calidad y validez para los metanálisis incluidos según patología. Todas las revisiones logran la máxima puntuación en los apartados “Tema claramente definido” y “Tipo de artículos adecuados”, por lo que los comentarios se centrarán en los otros tres criterios.

En el caso de los trastornos depresivos (tabla 4), 5 revisiones alcanzaron la máxima puntuación (10 puntos) [32–36], 1 fue calificada con 9 puntos [37], 8 con 8 puntos [25,38–44], 1 con 7 puntos [45] y 2 con 6 puntos [46,47].

Tabla 4. Nivel de calidad de los MA (Escala de Oxman et al., 1994)_Depresión						
Estudio	Puntuación (/10)	Tema (/2)	Selección (/2)	Importancia y relevancia (/2)	Calidad (/2)	Combinación de resultados (/2)
Allan 2011 (RU)	8	2	2	2	0	2
Burt 2002 (EE.UU.)	6	2	2	0	0	2
Couturier 2005 (Canadá)	10	2	2	2	2	2
Gaynes 2011 (EE.UU.)	10	2	2	2	2	2
Gross 2007 (Brasil-EE.UU.)	9	2	2	1	2	2
Herrmann 2006a (RU)	7	2	2	1	0	2
Herrmann 2006b (RU)	8	2	2	1	1	2
Herrmann 2009 (RU)	8	2	2	2	0	2
Holtzheimer2001 (EE.UU.)	6	2	2	0	0	2
Kozel 2002 (EE.UU.)	8	2	2	2	0	2
Lam 2008 (Canadá)	10	2	2	2	2	2
McNamara 2001 (RU)	8	2	2	2	0	2

Tabla 4. Nivel de calidad de los MA (Escala de Oxman et al., 1994)_Depresión

Estudio	Puntuación (/10)	Tema (/2)	Selección (/2)	Importancia y relevancia (/2)	Calidad (/2)	Combinación de resultados (/2)
Martín 2002 (España)	10	2	2	2	2	2
Martín 2003 (España)	10	2	2	2	2	2
Schutter 2009 (Países Bajos)	8	2	2	2	0	2
Schutter 2010 (Países Bajos)	8	2	2	2	0	2
Slotema 2010 (Países Bajos)	8	2	2	2	0	2

En el apartado “Importancia y relevancia de los estudios incluidos” (bases de datos usadas, búsqueda manual de referencias, contacto con expertos, restricción por idioma de publicación, etc.) 2 revisiones obtienen una puntuación de cero [46,47] mientras que otras 3 obtienen un 1 [37,40,45]. Por último, 10 revisiones no valoran la calidad metodológica o el riesgo de sesgo de los estudios incluidos [25,38,39,41–47]. Couturier et al. [34] no hace una evaluación de la calidad metodológica posterior a la inclusión de los estudios, pero entre los criterios de inclusión se incluyen restricciones relacionadas con la calidad (evidencia de ocultamiento de la asignación, análisis por intención de tratar, test de interacción o efectos de arrastre en los ensayos cruzados) por lo que se le han otorgado 2 puntos. Herrmann et al. 2006 [40] evalúa cuantitativamente la calidad de los estudios basado en los criterios de inclusión de Couturier et al. [34], pero incluyen como criterios de calidad criterios de inclusión relacionados con los parámetros de estimulación, por lo que se le ha restado un punto. Lam et al. [36] no reportan los resultados de su evaluación de la calidad, pero los criterios planteados son adecuados y además realiza un análisis de subgrupos en función de la calidad metodológica, por lo que se le ha mantenido una puntuación de 2.

En Martín et al. 2002 [32], todos los estudios incluidos presentaron un sesgo incierto en el ocultamiento de la asignación mientras que 12 de

16 estudios aplicaron doble-ciego (pacientes y evaluadores). Todos los estudios describieron las pérdidas en el seguimiento, pero sólo dos aplicaron un análisis “last observation carried forward”. En Gross et al. [37], un 60% de los estudios incluidos reportó el método de ocultamiento de la asignación, un 60% aplicaron análisis por intención de tratar y un 40% reportó una evaluación de la integridad del cegamiento. En Herrmann et al. 2006 [40] se obtuvo una puntuación media de calidad de 7.19 sobre 9; sólo 3 y 5 estudios de 31 ofrecieron datos sobre el ocultamiento de la asignación y análisis por intención de tratar, pero los autores no incluyeron estos criterios en la puntuación total, argumentando que probablemente reflejaban una limitación en la calidad del reporte más que del estudio en sí mismo. En Martín et al. 2003 [33], la mayoría de los estudios sólo ofrecieron descripciones generales del proceso de aleatorización; 6 de 13 estudios tuvieron abandonos y sólo en 2 se aplicó un análisis “last observation carried forward”. La mayoría de los estudios aplicaron doble-ciego.

En el caso de los trastornos del espectro esquizofrénico, de las 7 revisiones obtenidas, Tranulis et al. [48] obtiene la máxima puntuación, 3 revisiones obtienen 8 puntos [25,49,50] y 2 obtienen 7 puntos [51,52]. Aleman et al. [51] y Freitas et al. [52] obtienen un punto en “Importancia y relevancia de los estudios incluidos” y la única revisión que evaluó la calidad metodológica de los estudios fue Tranulis et al. [48], donde 9 de los 10 estudios incluidos en su revisión obtuvieron la máxima puntuación.

Tabla 5. Nivel de calidad de los MA (Escala de Oxman et al., 1994)_Esquizofrenia						
Estudio	Puntuación (/10)	Tema (/2)	Selección (/2)	Importancia y relevancia (/2)	Calidad (/2)	Combinación de resultados (/2)
Aleman 2007 (Países Bajos)	7	2	2	1	0	2
Dlabac-de Lange 2009 (Países Bajos)	8	2	2	2	0	2
Freitas 2009 (EE.UU.)	7	2	2	1	0	2
Slotema 2010 (Países Bajos)	8	2	2	2	0	2

Tabla 5. Nivel de calidad de los MA (Escala de Oxman et al., 1994)_Esquizofrenia						
Estudio	Puntuación (/10)	Tema (/2)	Selección (/2)	Importancia y relevancia (/2)	Calidad (/2)	Combinación de resultados (/2)
Slotema 2012a (Países Bajos)	8	2	2	2	0	2
Slotema 2012b (Países Bajos)	8	2	2	2	0	2
Tranulis 2008 (Canadá)	10	2	2	2	2	2

En el caso del trastorno obsesivo compulsivo, Slotema et al. [25] no evaluaron la calidad metodológica o el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, aunque si alcanzan la máxima puntuación en el resto de criterios de la escala.

Tabla 6. Nivel de calidad de los MA (Escala de Oxman et al., 1994)_TOC						
Estudio	Puntuación (/10)	Tema (/2)	Selección (/2)	Importancia y relevancia (/2)	Calidad (/2)	Combinación de resultados (/2)
Slotema 2010 (Países Bajos)	8	2	2	2	0	2

En el caso del dolor crónico, sólo O’Connell et al. [53] evalúan el riesgo de sesgo de los estudios incluidos. De los 19 estudios incluidos, 2 mostraron un sesgo incierto en el proceso de aleatorización y uno un alto riesgo de sesgo. Tres estudios fueron calificados como “incierto” en lo que se refiere al ocultamiento de la asignación y uno con alto riesgo. Diez estudios no especificaron cómo se cegó a los evaluadores, mientras que el cegamiento de los pacientes se consideró en todos los caso “sub-óptimo” debido a las características de los tratamientos simulados.

Zaghi et al. [54] obtiene una puntuación de 1 en el criterio de “combinación de resultados” al no realizar tests de heterogeneidad.

Tabla 7. Nivel de calidad de los MA (Escala de Oxman et al., 1994)_Dolor crónico						
Estudio	Puntuación (/10)	Tema (/2)	Selección (/2)	Importancia y relevancia (/2)	Calidad (/2)	Combinación de resultados (/2)
Leung 2009 (EE.UU.)	8	2	2	2	0	2
Lima 2008 (EE.UU.)	8	2	2	2	0	2
O'Connell 2010 (RU)	10	2	2	2	2	2
Zaghi 2011 (EE.UU.)	7	2	2	2	0	1

Las dos revisiones sistemáticas con metanálisis obtenidas para el tratamiento del ictus con la EMTr obtienen un total de 10 y 9 puntos respectivamente [55,56]. Tang et al. [56] obtienen 1 punto en el criterio “combinación de resultados”, pues aunque realizan análisis de subgrupos no reportan los datos de heterogeneidad estadística.

Tabla 8. Nivel de calidad de los MA (Escala de Oxman et al., 1994)_Ictus						
Estudio	Puntuación (/10)	Tema (/2)	Selección (/2)	Importancia y relevancia (/2)	Calidad (/2)	Combinación de resultados (/2)
Hsu 2012 (Taiwán)	10	2	2	2	2	2
Tang 2012 (Taiwán)	9	2	2	2	2	1

En el caso de la enfermedad de Parkinson, Elahi et al. [22] comentan que dos autores revisaron la calidad de los estudios, pero no se ofrecen los resultados de esa evaluación. Fregni et al. [57] no evalúan la calidad metodológica.

Tabla 9. Nivel de calidad de los MA (Escala de Oxman et al., 1994)_Parkinson						
Estudio	Puntuación (/10)	Tema (/2)	Selección (/2)	Importancia y relevancia (/2)	Calidad (/2)	Combinación de resultados (/2)
Elahi 2009 (Canadá)	9	2	2	2	1	2
Fregni 2005 (EE.UU.)	8	2	2	2	0	2

IV.2. Descripción de los metanálisis incluidos

De los 33 metanálisis incluidos en esta revisión, 17 son sobre la EMTr para el tratamiento de la depresión [25,32–47], 7 en esquizofrenia [25,48–52,58], 1 para el trastorno obsesivo compulsivo [25], 4 sobre el dolor crónico [53,54,59,60], 2 para el ictus [55,56] y 2 para la enfermedad de parkinson [22,57]. La mayoría de los estudios excluidos fueron revisiones narrativas o revisiones sistemáticas que no incluían metanálisis.

A continuación se describen los principales resultados de los estudios incluidos en esta revisión, así como las conclusiones y recomendaciones en base a la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de la EMTr para la depresión y otras patologías neurológicas y psiquiátricas en las que se ha evaluado su potencial terapéutico. Por defecto, los resultados descritos se referirán a metanálisis de ensayos controlados aleatorizados donde la EMTr se aplica junto al tratamiento estándar o como monoterapia, con un tratamiento simulado como control (en depresión se incluye también la comparación EMTr y Terapia Electroconvulsiva (TEC)). Si alguna de las revisiones analizadas incluyó también estudios cuasi-aleatorizados o se analizaron conjuntamente los efectos de le EMTr junto a otra técnica, se comentará en cada caso. En caso de que en un artículo se reportasen los resultados tanto mediante un modelo de efectos fijos como mediante uno de efectos aleatorios, se expondrán los resultados de este último cuando el test de heterogeneidad haya ofrecido resultados significativos, y viceversa.

IV.2.1. Trastornos Depresivos

Fueron incluidas 17 revisiones sistemáticas con metanálisis sobre la eficacia de la EMTr en los trastornos depresivos [25,32–47]. En todos los casos se analizó la comparación de la EMTr frente al tratamiento simulado, mientras que en cuatro revisiones [25,35,47,61] se incluyó la comparación entre EMTr y TEC. En la mayoría de estudios incluidos la principal variable de resultados, la gravedad de la depresión, se midió con la Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D, HDRS o HRSD), aunque también se utilizan el Beck Depression Inventory (BDI) y la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS). Habitualmente se considera respuesta clínica la reducción de un 50% de la puntuación en línea base, mientras que se considera que un paciente ha remitido del episodio depresivo cuando obtiene una puntuación por debajo de determinado umbral en la escala que ha sido utilizada.

A continuación se describen los resultados obtenidos, desde los estudios más antiguos hasta los más recientes (Tabla 10).

Tabla 10. Principales características de los metanálisis (MA) identificados sobre aplicación de EMT en Depresión

1er autor, año (País)	Patología	Bases de datos consultadas y fecha de búsqueda	Criterios selección	Nº estudios incluidos en MA y tamaño muestral	Localización de la estimulación	Frecuencia e intensidad	Nº de sesiones	Medidas resultado
Allan 2011 (RU)	EDM (Depresión unipolar y bipolar)	Medline, Embase. 1996-final 2008.	<p>- Criterios de inclusión: 1) diseño aleatorizado paralelo o cruzado, con grupo control de estimulación simulada, 1) pacientes e investigadores cegados al tratamiento, 3) muestras mayores o iguales a 10 pacientes en cada grupo, 4) participantes en cada grupo de tratamiento con diagnóstico de episodio depresivo mayor, 5) resultados medidos con versiones de HDRS y MADRS.</p> <p>- Criterios de exclusión: estudios en los que los participantes recibieron cualquier clase de EMT post-</p>	<p>31 estudios</p> <p>N Total = 1531</p> <p>EMT activa (n=815)</p> <p>EMT simulada (n=716)</p>	No informa	No informa	No informa	Respuesta y remisión síntomas depresivos: HDRS, MADRS

Tabla 10. Principales características de los metanálisis (MA) identificados sobre aplicación de EMT en Depresión

1er autor, año (País)	Patología	Bases de datos consultadas y fecha de búsqueda	Criterios selección	Nº estudios incluidos en MA y tamaño muestral	Localización de la estimulación	Frecuencia e intensidad	Nº de sesiones	Medidas resultado
			aleatorización de manera no cegada.					
Burt 2002 (EE.UU.)	Depresión (Depresión mayor)	No informa.	- Criterios de inclusión: 1) ensayos abiertos y no controlados, 2) tratamiento simulado o ensayos controlados de otra manera, 3) comparaciones EMTr y TEC.	23 estudios ECA-EMTr/ simulado N Total = 489 EMT activa (n=247) EMT simulada (n=242) 3 estudios EMTr/TEC Total = 112 EMTr (n=56)	ECA-EMTr/simulada: CPFDLI: 17 estudios CPFDLD: 3 estudios Otros: 3 estudios	Rango: 0.25-40 Hz 80%-110% UM	Rango: 5-14	Respuesta y remisión síntomas depresivos: HDRS, MADRS

Tabla 10. Principales características de los metanálisis (MA) identificados sobre aplicación de EMT en Depresión

1er autor, año (País)	Patología	Bases de datos consultadas y fecha de búsqueda	Criterios selección	Nº estudios incluidos en MA y tamaño muestral	Localización de la estimulación	Frecuencia e intensidad	Nº de sesiones	Medidas resultado
				TEC (n=56)				
Couturier 2005 (Canadá)	Depresión (Depresión mayor, trastornos bipolar I y II)	Medline, Cochrane database of controlled trials y meta-Register of Controlled Trials. 1966 - julio 2003	- Criterios de inclusión: A. En relación con el diseño: 1) estudio aleatorizado paralelo o diseño cruzado con grupo control de estimulación simulada, 2) evidencia de la ocultación de la asignación (los investigadores no pudieron predecir qué pacientes del grupo fueron asignados al azar), 3) los investigadores y los pacientes fueron cegados a si los pacientes estaban recibiendo el tratamiento o tratamiento simulado, 4) uso de análisis por	6 estudios N total = 68 EMTr activa (n=37) EMT simulada (n=31)	CPFDLI	10 Hz (3 estudios), 20 Hz (3 estudios) 80% UM (3 estudios), 90% UM (2 estudios), 100% UM (1 estudio)	10 (4 estudios), 5 (2 estudios)	Respuesta y remisión síntomas depresivos y ansiedad: HAM-D, BDI, CGI, SIGH-SAD, HAM-A, MMSE, MADRS

Tabla 10. Principales características de los metanálisis (MA) identificados sobre aplicación de EMT en Depresión

1er autor, año (País)	Patología	Bases de datos consultadas y fecha de búsqueda	Criterios selección	Nº estudios incluidos en MA y tamaño muestral	Localización de la estimulación	Frecuencia e intensidad	Nº de sesiones	Medidas resultado
			intención de tratar y 5) si se empleó un diseño cruzado, debe realizarse una prueba para la interacción que muestre ser no significativa (si no se realiza o es significativa, sólo los datos de la primera fase del estudio se examinarán). B. En relación con los participantes: 1) adultos con episodio depresivo mayor según DSM-IV. C. En relación con la intervención: 1) EMTr rápida, frecuencia \geq 10 Hz, 2) la aplicación sobre la izquierda DLPFC, 3) duración de 5-10 días, 4) la intensidad de \geq 80% y 5) tratamiento simulado similar en cada estudio, con la					

Tabla 10. Principales características de los metanálisis (MA) identificados sobre aplicación de EMT en Depresión

1er autor, año (País)	Patología	Bases de datos consultadas y fecha de búsqueda	Criterios selección	Nº estudios incluidos en MA y tamaño muestral	Localización de la estimulación	Frecuencia e intensidad	Nº de sesiones	Medidas resultado
			<p>bobina en ángulo entre 45° y 90° desde el cuero cabelludo. D. En relación a los resultados: 1) datos utilizables para el metanálisis, con el post-tratamiento y desviaciones estándar, 2) el 21-HAM-D fue elegido como la medida de resultado primaria.</p> <p>- Criterios de exclusión: 1) ensayos abiertos, 2) estudios que investigan trastornos psicóticos primarios, episodios de depresión mayor con síntomas psicóticos, u otras enfermedades psiquiátricas, 3) estudios dirigidos a poblaciones específicas, tales</p>					

Tabla 10. Principales características de los metanálisis (MA) identificados sobre aplicación de EMT en Depresión

1er autor, año (País)	Patología	Bases de datos consultadas y fecha de búsqueda	Criterios selección	Nº estudios incluidos en MA y tamaño muestral	Localización de la estimulación	Frecuencia e intensidad	Nº de sesiones	Medidas resultado
			como los ancianos o niños y 4) estudios que investigan la EMTr en combinación con la puesta en marcha de un medicamento.					
Gaynes 2011 (EE.UU.)	Depresión (Depresión resistente al tratamiento)	Medline, Embase, the Cochrane Library, PsycInfo, the International Pharmaceutical Abstracts 1980-noviembre 2010	Criterios de inclusión: 1) ensayos clínicos aleatorizados de no fármacos frente a no fármacos, 2) ensayos clínicos aleatorizados de no fármacos frente a fármacos (antidepresivos, con o sin fármacos adicionales), 3) metanálisis de calidad buena o regular, o revisiones sistemáticas, 4) ensayos clínicos aleatorizados de no fármacos frente a placebo o tratamiento simulado.	24 estudios N total = 1306 EMTr activa (n=712) EMTr simulada (n=594)	No informa	Alta frecuencia: 20 estudios Baja frecuencia: 6 estudios Otros: 3 estudios No informa sobre intensidad	Rango: 5-30	Respuesta y remisión síntomas depresivos: HAM-D, MADRS, BDI.

Tabla 10. Principales características de los metanálisis (MA) identificados sobre aplicación de EMT en Depresión

1er autor, año (País)	Patología	Bases de datos consultadas y fecha de búsqueda	Criterios selección	Nº estudios incluidos en MA y tamaño muestral	Localización de la estimulación	Frecuencia e intensidad	Nº de sesiones	Medidas resultado
Gross 2007 (Brasil-EE.UU.)	Depresión (Depresión mayor)	No informa diciembre 2005- noviembre 2006	- Criterios de inclusión: estudios prospectivos que evaluaron los efectos de la EMTr en el estado de ánimo de pacientes con depresión mayor. 1) trabajos publicados en inglés, 2) uso de la EMTr a cualquier frecuencia (baja y alta frecuencia) y en cualquier localización (izquierda o derecha de la corteza prefrontal dorsolateral), 3) efectos del estado de ánimo evaluados por una escala, como HDRS, BDI o MADRS, 4) estudios aleatorizados, doble ciego, con grupo de tratamiento EMTr; 5) los estudios tenían	5 estudios N total (no se desglosa por grupos) = 274	CPFDLI (2 estudios) CPFDLD (1 estudio) Bilateral (2 estudios)	Rango: 1-15 Hz 90%-110% UM	Rango: 10-16	Respuesta y remisión síntomas depresivos: HDRS, MADRS.

Tabla 10. Principales características de los metanálisis (MA) identificados sobre aplicación de EMT en Depresión

1er autor, año (País)	Patología	Bases de datos consultadas y fecha de búsqueda	Criterios selección	Nº estudios incluidos en MA y tamaño muestral	Localización de la estimulación	Frecuencia e intensidad	Nº de sesiones	Medidas resultado
			que informar de la media y la desviación estándar de las puntuaciones del estado de ánimo antes y después del tratamiento o proporcionar otros parámetros estadísticos para deducir estos valores, y 6) estudios publicados en los últimos 12 meses (desde diciembre de 2005 hasta noviembre 2006).					
Herrmann 2006a (RU)	Depresión (Depresión mayor o trastorno bipolar)	Medline No informa, aunque incluye estudios 1996-2006	- Criterios de inclusión: 1) diseños aleatorizados, paralelos o cruzados con grupo control de estimulación simulada, 2) pacientes e investigadores cegados a condiciones de	31 estudios N total: no informa	No informa	No informa	No informa	Respuesta y remisión síntomas depresivos: HDRS, MADRS. Eficacia EMTr inmediatamente después del tratamiento (y

Tabla 10. Principales características de los metanálisis (MA) identificados sobre aplicación de EMT en Depresión

1er autor, año (País)	Patología	Bases de datos consultadas y fecha de búsqueda	Criterios selección	Nº estudios incluidos en MA y tamaño muestral	Localización de la estimulación	Frecuencia e intensidad	Nº de sesiones	Medidas resultado
			tratamiento, 3) pacientes con un diagnóstico depresivo mayor o trastorno bipolar, 4) emplean una versión de HDRS o MADRS, 5) presentan datos basales y de seguimiento con desviaciones estándar.					no en seguimiento).
Herrmann 2006b (RU)	Depresión (Depresión mayor o trastorno bipolar)	Medline, Embase, The Cochrane database for Controlled Trials No informa, aunque incluye estudios 1996-2006	- Criterios de inclusión: 1) diseños aleatorizados, paralelos o cruzados con grupo control de estimulación simulada, 2) pacientes e investigadores cegados a condiciones de tratamiento, 3) pacientes con un diagnóstico depresivo mayor o trastorno bipolar, 4) emplean	33 estudios N total = 877 EMTr activa (n=475) EMTr simulada (n=402)	CPFDLI: 26 estudios (no informa del resto de estudios)	Frecuencia (sólo para los estudios con estimulación en el CPFDLI): <15 Hz (13 estudios), ≥15 Hz (13 estudios) 80% UM (7 estudios), 90% UM (7	5 (5 estudios), 10 (22 estudios), >10 (4 estudios)	Respuesta y remisión síntomas depresivos: HDRS, MADRS. Eficacia EMTr inmediatamente después del tratamiento, y no en seguimiento.

Tabla 10. Principales características de los metanálisis (MA) identificados sobre aplicación de EMT en Depresión

1er autor, año (País)	Patología	Bases de datos consultadas y fecha de búsqueda	Criterios selección	Nº estudios incluidos en MA y tamaño muestral	Localización de la estimulación	Frecuencia e intensidad	Nº de sesiones	Medidas resultado
			una versión de HAMD o MADRS, 5) presentan datos basales y de seguimiento con desviaciones estándar, o datos de los que esto pueda derivarse.			estudios), 100% UM (5 estudios), >100% UM (10 estudios)		
Herrmann 2009 (RU)	Depresión (Depresión mayor o trastorno bipolar)	Embase, Medline 1996-2007	- Criterios de inclusión: 1) diseños aleatorizados, paralelos o cruzados con grupo control de estimulación simulada, 2) pacientes e investigadores cegados a condiciones de tratamiento, 3) al menos 10 pacientes con un diagnóstico depresivo mayor o trastorno bipolar en cada grupo de tratamiento, 4) emplean una versión	24 estudios N total = 1150 EMTr activa (n=617) EMTr simulada (n=543)	No informa	No informa	No informa	Respuesta y remisión síntomas depresivos: HDRS, MADRS.

Tabla 10. Principales características de los metanálisis (MA) identificados sobre aplicación de EMT en Depresión

1er autor, año (País)	Patología	Bases de datos consultadas y fecha de búsqueda	Criterios selección	Nº estudios incluidos en MA y tamaño muestral	Localización de la estimulación	Frecuencia e intensidad	Nº de sesiones	Medidas resultado
			de HDRS o MADRS, 5) puntuaciones basales y de seguimiento disponibles o con posibilidad de derivarse.					
Holtzheimer 2001 (EE.UU.)	Depresión (Depresión mayor o trastorno bipolar en fase depresiva)	Medline No informa sobre fecha de búsqueda	- Criterios de inclusión: 1) diseño paralelo o cruzado con grupo control de estimulación simulada, 2) pacientes con un diagnóstico de trastorno depresivo mayor o trastorno bipolar en fase depresiva, 3) reporta medias y desviaciones típicas para HDRS (pre y post), 4) utiliza estimulación cortical prefrontal (derecha o izquierda) como condición de tratamiento, 5) muestra no	12 estudios N total = 310 EMTr activa (n=183) EMTr simulada (n=127)	CPFDLI (12 estudios) CPFDLD (1 estudio)	Rango: 0.3-20 Hz 80%-110% UM	Rango: 5-20	Respuesta y remisión síntomas depresivos: HDRS.

Tabla 10. Principales características de los metanálisis (MA) identificados sobre aplicación de EMT en Depresión

1er autor, año (País)	Patología	Bases de datos consultadas y fecha de búsqueda	Criterios selección	Nº estudios incluidos en MA y tamaño muestral	Localización de la estimulación	Frecuencia e intensidad	Nº de sesiones	Medidas resultado
			superpuesta con otros estudios incluidos. - Criterios de exclusión: utilizar otro tratamiento para la depresión como control (como solo medicación o TEC).					
Kozel 2002 (EE.UU.)	Depresión	PsycINFO (1887 to April 2002), MEDLINE (1966 to April 2002), and CURRENT CONTENTS (April 2001 to April 2002)	- Criterios de inclusión: 1) ensayos aleatorizados con grupo control con estimulación simulada, doble ciego, publicados en inglés, 2) EMTr limitada a córtex prefrontal izquierdo.	12 estudios N total (no se desglosa por grupos) = 237	CPFDLI	Rango: 1-20 Hz 80%-110% UM	5 (2 estudios), 10 (10 estudios)	Respuesta y remisión síntomas depresivos: HAMD.
Lam 2008 (Canadá)	Depresión (Depresión mayor)	Medline (desde 1966), Embase (desde 1980), PsycINFO (desde 1974), the Cochrane Central Register of Controlled Trials databases (hasta 15 mayo 2008)	- Criterios de inclusión: 1) diagnóstico de trastorno depresivo mayor por el DSM o la CIE, 2) definición explícita de	23 estudios N total (no se desglosa por	CPFDLI: 21 estudios CPFDLD: 4 estudios Bilateral: 1	Rango: 0.3-20 Hz 80%-120% UM	No informa	Respuesta y remisión síntomas depresivos, efectos adversos, aceptabilidad

Tabla 10. Principales características de los metanálisis (MA) identificados sobre aplicación de EMT en Depresión

1er autor, año (País)	Patología	Bases de datos consultadas y fecha de búsqueda	Criterios selección	Nº estudios incluidos en MA y tamaño muestral	Localización de la estimulación	Frecuencia e intensidad	Nº de sesiones	Medidas resultado
			tratamiento resistente a la depresión, que incluye al menos un ensayo fallido de un antidepresivo, una condición de control simulado, una medida de resultado definida en una escala de calificación de la depresión, y una descripción de los parámetros utilizados para EMT. - Criterios de exclusión: estudios que incluyan depresión comórbida con otros trastornos médicos.	grupos) = 1092	estudio			del tratamiento.
Martín 2002 (España)	Depresión (Trastornos depresivos o trastornos	Cochrane Collaboration Depression, Anxiety and Neurosis Review Group trials register (junio 2001), the Cochrane Controlled Trials Register (Issue 2, 2001),	- Criterios de inclusión: 1) ensayos controlados aleatorizados, 2) personas con depresión (trastornos	12 estudios N total = 284	CPFDLI: 11 estudios CPFDLD: 1 estudio	Rango: 1-20 Hz 80%-110% UM	No informa	a) Remisión de los síntomas, b) funcionamiento a corto, medio y largo plazo, c) comportamiento

Tabla 10. Principales características de los metanálisis (MA) identificados sobre aplicación de EMT en Depresión

1er autor, año (País)	Patología	Bases de datos consultadas y fecha de búsqueda	Criterios selección	Nº estudios incluidos en MA y tamaño muestral	Localización de la estimulación	Frecuencia e intensidad	Nº de sesiones	Medidas resultado
	bipolares en fase depresiva)	MEDLINE (1966-2001), EMBASE (1974-2001), PsycLIT (1980-2001)	depresivos o trastornos bipolares en fase depresiva) diagnosticadas mediante cualquier criterio reconocido, independientemente de su sexo, edad o nacionalidad.	EMTr activa (n=155) EMTr simulada (n=129)				social/individual, d) calidad de vida, e) impresión global, f) abandonos, g) efectos adversos, h) tasas de hospitalización, i) mortalidad.
Martín 2003 (España)	Depresión (Trastornos depresivos o trastornos bipolares en fase depresiva)	Medline (1966-marzo 2002), Embase (1974-marzo 2002). PsycLit (1980-2001), the Register of Clinical Trials of the Cochrane Collaboration Depression, Neurosis and Anxiety Review Group (enero 2002), the Cochrane Controlled Trials Register (enero 2002).	- Criterios de inclusión: 1) ensayos aleatorizados que comparen EMTr dada en cualquier frecuencia y en cualquier localización con una intervención simulada, 2) pacientes de cualquier edad y sexo con un diagnóstico de depresión (trastornos depresivos o trastornos bipolares	14 estudios N total (no se desglosa por grupos) = 324	CPFDLI: 13 estudios CPFDLD: 1 estudios	Rango: 0.3-20 Hz 80%-110% UM	No informa	Respuesta y remisión síntomas depresivos, tiempo de tratamiento adyuvante, readmisión o alta hospitalaria, tiempo fuera del trabajo, uso escalas psicométricas adecuadas. Aceptabilidad

Tabla 10. Principales características de los metanálisis (MA) identificados sobre aplicación de EMT en Depresión

1er autor, año (País)	Patología	Bases de datos consultadas y fecha de búsqueda	Criterios selección	Nº estudios incluidos en MA y tamaño muestral	Localización de la estimulación	Frecuencia e intensidad	Nº de sesiones	Medidas resultado
			en fase depresiva), con o sin síntomas psicóticos según DSM-IV o CIE-10.					del tratamiento como medida secundaria.
McNamara 2001 (RU)	Depresión (Episodio depresivo mayor)	Medline (1966- enero 2000), Embase/ Excerpta Medica (1980-enero 2000). Meta registro Controlled trials (www.controlled-trials.com), the national register (www.doh.gov.uk/research/ntr), the Cochrane Library (www.update-software.com/clibhome/clib.htm), the worldwide web usando la herramienta de búsqueda Omni (www.omni.ac.uk).	- Criterios de inclusión: ensayos controlados aleatorizados con grupo control de estimulación simulada.	5 estudios N total = 141 EMTr activa (n=81) EMTr simulada (n=60)	CPFDLI: 3 estudios CPFDLD: 1 estudios Bilaterall: 1 estudio	Rango: 1-20 Hz Intensidad: no informa	No informa	Respuesta y remisión síntomas depresivos.
Schutter 2009 (Países Bajos)	Depresión (Depresión mayor)	- Criterios de selección: 1) estudio con asignación aleatoria, doble ciego, controlado por simulación, diseño paralelo, análisis con intención de tratar, 2) adultos con episodio depresivo mayor sin rasgos psicóticos de acuerdo a DSM-IV,	EMTr activa (n=606)	EMTr simulada (n=558)	Eficacia clínica de la EMTr de alta frecuencia sobre el córtex prefrontal dorsolateral izquierdo: cambio en las	PubMed, Web of Science	Enero 1980-noviembre 2007	30

Tabla 10. Principales características de los metanálisis (MA) identificados sobre aplicación de EMT en Depresión

1er autor, año (País)	Patología	Bases de datos consultadas y fecha de búsqueda	Criterios selección	Nº estudios incluidos en MA y tamaño muestral	Localización de la estimulación	Frecuencia e intensidad	Nº de sesiones	Medidas resultado
		3) EMTr de alta frecuencia (> 5 Hz) EMTr sobre córtex prefrontal dorsolateral izquierdo, intensidad > 80% del umbral motor, en al menos cinco sesiones de tratamiento, la condición simulada; 45° y 90° desde cuero cabelludo o la bobina simulada, 4) medida de resultado primaria: % de cambio en las puntuaciones HAMD o MADRS. *Criterios adicionales: 5) el tratamiento se completó dentro de 6 semanas después de la primera sesión, 6) artículo publicado en una revista revisada por pares de lengua inglesa, 7) estudios aprobados por comités éticos o juntas de revisión.			puntuaciones de depresión (HAMD o MADRS), resistencia al tratamiento.			
Schutter 2010 (Países Bajos)	Depresión (Depresión mayor)	- Criterios de calidad: 1) estudio con asignación aleatoria, doble ciego, controlado por simulación, diseño paralelo, análisis con intención de tratar, 2) adultos con episodio depresivo mayor sin rasgos psicóticos de acuerdo a DSM-IV; 3) EMTr de alta	EMTr activa (n=134)	EMTr simulada (n=118)	Eficacia de la EMTr de frecuencia lenta sobre la corteza frontal: cambio en las puntuaciones de depresión	PubMed, Web of Science	Enero 1994-julio 2009	9

Tabla 10. Principales características de los metanálisis (MA) identificados sobre aplicación de EMT en Depresión

1er autor, año (País)	Patología	Bases de datos consultadas y fecha de búsqueda	Criterios selección	Nº estudios incluidos en MA y tamaño muestral	Localización de la estimulación	Frecuencia e intensidad	Nº de sesiones	Medidas resultado
		frecuencia (> 5 Hz) EMTr sobre córtex prefrontal dorsolateral izquierdo, intensidad > 80% del umbral motor, en al menos cinco sesiones de tratamiento, la condición simulada; 45° y 90° desde cuero cabelludo o la bobina simulada, 4) medida de resultado primaria: % de cambio en las puntuaciones HAMD o MADRS, 5) el tratamiento se completó dentro de 6 semanas después de la primera sesión, 6) artículo publicado en una revista revisada por pares de lengua inglesa, 7) estudios aprobados por comités éticos o juntas de revisión.			(HAMD o MADRS), resistencia al tratamiento.			
Slotema 2010 (Países Bajos)	Depresión	PubMed (1990-2008), Ovid Medline (1990-2008), Embase Psychiatry (1997-2008), Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, PsycINFO (1990-octubre 2008).	- Criterios de inclusión: 1) tratamiento con EMTr, 2) gravedad de los síntomas como medida de resultado, y trastorno psiquiátrico diagnosticado según	34 estudios EMTr vs. EMTr simulada N total = 1383	CPFDLI: 27 estudios CPFDLD: 7 estudios Bilateral: 2 estudios	Rango: 0.3-20 Hz 80%-120% UM	Rango: 5-25	Efectividad, efectos secundarios, empeoramiento de los síntomas.

Tabla 10. Principales características de los metanálisis (MA) identificados sobre aplicación de EMT en Depresión

1er autor, año (País)	Patología	Bases de datos consultadas y fecha de búsqueda	Criterios selección	Nº estudios incluidos en MA y tamaño muestral	Localización de la estimulación	Frecuencia e intensidad	Nº de sesiones	Medidas resultado
			DSM/CIE, 3) No diagnóstico reducido o subgrupo (p.e., depresión vascular), 4) estudio doble ciego, diseño paralelo controlado aleatorizado, utilizando una condición simulada. Los estudios que compararon TEC frente a EMTr, podían estar no cegados, 5) los datos fueron suficientes para calcular g de Hedges (tamaño de la muestra, medias y desviaciones estándar, valores t o p para el efecto principal EMTr sobre las puntuaciones de cambio), 6) al menos 3 estudios por trastorno psiquiátrico / grupo de síntomas, 7)	EMTr activa (n=751) EMTr simulada (n=632) 6 estudios EMTr vs. TEC N total = 215 EMTr activa (n=113) TEC (n=102)	Otros: 4 estudios			

Tabla 10. Principales características de los metanálisis (MA) identificados sobre aplicación de EMT en Depresión

1er autor, año (País)	Patología	Bases de datos consultadas y fecha de búsqueda	Criterios selección	Nº estudios incluidos en MA y tamaño muestral	Localización de la estimulación	Frecuencia e intensidad	Nº de sesiones	Medidas resultado
			más de 3 pacientes por estudio, 8) artículos escritos en Inglés. Cuando diversos artículos describen superposición de muestras, se incluye el artículo con el mayor tamaño muestral.					

BDI = Beck Depression Inventory; CGI = Clinical Global Impressions scale; CIE = Clasificación Internacional de Enfermedades; CPDLD: corteza prefrontal dorsolateral derecha; CPFDLI: corteza prefrontal dorsolateral izquierda; DSM = Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders); DSM-IV = Manual Estadístico de los Trastornos Mentales, cuarta edición; EMTr = Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva; HAM-A = Hamilton Rating Scale for Anxiety; HAM-D = Hamilton Rating Scale for Depression; HDRS = Hamilton Depression Rating Scale; Hz: Hercios; MADRS = Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; MMSE = Mini-Mental State Examination; SIGH-SAD = Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale–Seasonal Affective Disorder version; SIGH-SAD = Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale–Seasonal Affective Disorder version; TEC = Terapia Electroconvulsiva.; UM: umbral motor.

Salvo algunas excepciones que se mencionan, los resultados hacen referencia a las medidas post-intervención, y se señalará en su caso los resultados de seguimiento.

McNamara et al. 2001 [38] incluyeron 5 estudios ($n = 151$) con personas con un episodio depresivo mayor (EDM). No se registraron abandonos, y los efectos adversos reportados fueron leves (19 pacientes del grupo de intervención con dolor de cabeza transitorio y una persona con molestias en la zona de tratamiento). La diferencia observada en la tasa de pacientes que mejoraron fue del 43% (IC 95%: 25%-61%), sin que se encontrara heterogeneidad estadística entre los estudios incluidos.

Holtzheimer et al. 2001 [46] incluyeron 12 estudios ($n = 264$) con pacientes diagnosticados de depresión mayor, obteniendo un efecto significativo de DEM = 0.81 (IC 95%: 0.42-1.20) a favor del tratamiento activo, con heterogeneidad estadística significativa (no reportada en el estudio). En el caso de la estimulación sobre la corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL) izquierda el efecto fue de 0.89 (IC 95%: 0.44-1.35; 11 estudios). El porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento fue del 13.7% en el grupo de EMTr y 7.9% en el grupo de tratamiento simulado (en el estudio no se reporta la significación estadística de esta diferencia). No obstante, este resultado estuvo influenciado por un estudio con una alta tasa de pacientes que respondieron, y al eliminarlo los porcentajes bajaron al 4.7% y 2.1% respectivamente.

Kozel et al. 2002 [39] incluyeron en su metanálisis 12 estudios ($n = 230$) donde se aplicó la estimulación en el cortex prefrontal izquierdo, y encontraron un efecto estadísticamente significativo a favor del tratamiento activo ($d = 0.53$; IC 95%: 0.24-0.82), sin observar heterogeneidad estadística. El gráfico de embudo sugirió un probable sesgo de publicación mientras que el tamaño de seguridad (fail-safe number) estuvo entre 20-55 estudios.

Martín et al. 2002 [32] incluyeron 14 estudios analizando la eficacia de la EMTr en personas con trastornos depresivos, incluyendo personas con trastorno bipolar en fase depresiva. En este metanálisis no se observaron diferencias significativas en el número de abandonos entre el tratamiento con EMTr y el tratamiento simulado. En cuanto a la eficacia, se encontró un efecto significativo en la escala HDRS favorable a la estimulación de alta frecuencia en la CPFDL izquierda tras dos semanas de tratamiento (DME = -0.35; IC 95%: -0.66 a -0.04; $n = 9$ estudios); no siendo así cuando el resultado se midió con el BDI. Tras dos semanas de seguimiento, no se observaron diferencias significativas. Para el resto de comparaciones de tratamiento activo frente al simulado, el número

de estudios incluidos fue muy bajo (uno o dos en la mayoría de los casos) y no se encontraron diferencias significativas. El único estudio incluido que comparó la EMTr frente a la TEC encontró un efecto significativo a favor de esta última sólo en el subgrupo de pacientes con rasgos psicóticos, tras cuatro semanas de tratamiento (DM = -26.10; IC 95%: -41.12 a -11.08).

Burt et al. 2002 [47] realizaron varios metanálisis sobre la eficacia de la EMTr, entre los que se encuentran su comparación frente al tratamiento simulado y frente a la TEC. En el primer caso se incluyeron 23 estudios (n = 489), obteniéndose un efecto significativamente favorable al tratamiento activo (d = 0.67), con heterogeneidad estadísticamente significativa (Q = 47.08; p = 0.001). No se observaron diferencias significativas entre la estimulación de alta y baja frecuencia, ni entre estudios con pacientes con o sin medicación. La diferencia de reducción media en las puntuaciones entre EMTr y tratamiento simulado fue del 16.3%. En la comparación EMTr frente a TEC, se incluyeron 3 estudios (n = 112) y no se obtuvieron diferencias significativas entre ambos tratamientos.

Martín et al. 2003 [33] incluyeron estudios con pacientes con trastornos depresivos (incluyendo pacientes con trastorno bipolar en fase depresiva) donde se aplicó la EMTr, independientemente de los parámetros de estimulación. Fueron incluidos 14 estudios (n = 324) y no se observaron diferencias significativas en el número de abandonos. En los 9 estudios que aplicaron estimulación de alta frecuencia sobre la CPFDL izquierda durante dos semanas se encontró un efecto estadísticamente significativo a favor del tratamiento activo, sin heterogeneidad estadísticamente significativa (DME = -0.35; IC 95%: -0.66 a -0.04) en la escala HDRS, no así en los 8 estudios que utilizaron el BDI. Cinco estudios ofrecieron datos de seguimiento (una o dos semanas) y no se observó en efecto significativo del tratamiento en ninguna de estas medidas de seguimiento, tanto en el caso de la HDRS como del BDI.

Couturier et al. 2005 [34] realizaron un metanálisis de 6 estudios (n = 91) con pacientes con trastorno depresivo mayor sin rasgos psicóticos, y donde la intervención consistió en estimulación de alta frecuencia aplicada sobre la CPFDL izquierda y una intensidad mayor al 80% del umbral motor. No se encontró un efecto significativo del tratamiento activo frente al simulado (DPM = -1.1; IC 95%: -4.5 - 2.3).

Herrmann et al. 2006 [45] incluyeron en su metanálisis estudios con pacientes diagnosticados de depresión mayor o trastorno bipolar en fase depresiva. Fueron incluidos 31 estudios y se obtuvo un efecto

estadísticamente significativo y de intensidad moderada a favor del tratamiento activo ($d = 0.59$; IC 95%: 0.44-0.73). El análisis de subgrupos mostró resultados similares en estudios donde se aplicó estimulación de alta frecuencia sobre la CPFDL izquierda ($d = 0.57$; IC 95%: 0.41-0.74) y en aquellos donde la intervención se añadió al tratamiento farmacológico previo ($d = 0.56$; IC 95%: 0.41-0.71). En todos los análisis se observó una heterogeneidad estadísticamente significativa. En otra publicación del mismo autor en 2006, donde se incluyen 2 estudios más [40] ($n = 877$), el efecto observado fue algo mayor ($d = 0.65$; IC 95%: 0.51 – 0.79; $Q = 47.08$, $p < 0.001$), y un análisis de meta-regresión no observó predictores significativos del efecto de la intervención (edad, resistencia al tratamiento, número de sesiones, tipo de trastorno depresivo, efecto de la medicación, intensidad y frecuencia de la estimulación o calidad metodológica de los estudios). No se detectó sesgo de publicación (test de Kendall no significativo).

Gross et al. 2007 [37] realizaron un metanálisis de 5 ensayos controlados aleatorizados ($n = 274$) publicados entre diciembre de 2005 y noviembre de 2006, para comparar sus resultados con los obtenidos en 2003 por Martín et al. [33]. Obtuvieron un efecto acumulado a favor del tratamiento activo de -0.76 (IC 95%: -1.01 a -0.51), sin observar heterogeneidad estadística significativa. Aunque el número de estudios incluidos fue demasiado pequeño para realizar análisis de subgrupos, los autores sugieren que el número de sesiones de EMTr podría relacionarse positivamente con un mayor efecto terapéutico. No se detectó sesgo de publicación (test de Egger no significativo).

El metanálisis de Lam et al. 2008 [36] incluyó estudios con pacientes resistentes al tratamiento (al menos un ensayo previo fallido con medicamentos). Se calcularon la diferencia de riesgo (DR) en la tasa de respuesta clínica, en la tasa de remisión clínica, así como la diferencia de medias al final del tratamiento. Fueron incluidos 24 estudios ($n = 1092$), y no se encontraron diferencias significativas en el número de abandonos. En cuanto a la eficacia, las tasas acumuladas de respuesta y remisión fueron del 25% y 17% para el tratamiento activo y 9% y 6% para el simulado, respectivamente. La DR fue del 17% (IC 95%: 10%-23%) para la respuesta clínica, y del 14% (IC 95%: 6%-21%) para la remisión, en ambos casos favorable al tratamiento activo; la DME fue de 0.48 (IC 95%: 0.28-0.69). Se realizó un análisis de subgrupos incluyendo, respectivamente, sólo estudios con una estricta definición de DRT, estudios de alta calidad, y estudios donde se aplicó una estimulación de alta frecuencia en la CPFDL izquierda. Los resultados fueron muy parecidos, con efectos algo inferiores en los dos primeros

casos (DME = 0.37; IC 95%: 0.18-0.56, y DME = 0.39; IC 95%: 0.23-0.55, respectivamente). Finalmente, se analizaron 4 estudios que incluían periodos de seguimiento tras el final del tratamiento (una o dos semanas), observándose un efecto significativo e intenso (DME = 1.04; IC 95%: 0.08-2.01), que disminuyó al excluir un estudio con valores extremos (DME = 0.58; IC 95%: 0.13-1.02). En todas las comparaciones mencionadas se observó heterogeneidad estadísticamente significativa.

Herrmann et al. [41] publican en 2009 un metanálisis con los mismos criterios de inclusión que en su estudio de 2006, pero analizando la respuesta clínica. Se incluyeron 24 estudios (n = 1160) y se encontró que un 35.3% de participantes respondieron en el grupo de EMTr frente a un 13.1% en el grupo de tratamiento simulado (Peto OR = 3.88; IC 95%: 2.94-5.13), sin observar heterogeneidad estadísticamente significativa. No se detectó sesgo de publicación (tests de Kendall y Egger no significativos).

En 2009, Schutter et al. [42] llevaron a cabo un metanálisis sobre la eficacia de la EMTr de alta frecuencia aplicada en la CPFDL izquierda, en adultos con un episodio depresivo mayor sin rasgos psicóticos. Se incluyeron 30 estudios (n = 1134), obteniéndose un efecto global estadísticamente significativo a favor de la EMTr frente a la EMTr simulada (d = 0.39; IC 95%: 0.25-0.54), sin que se observara heterogeneidad estadística significativa. El tamaño de seguridad fue de 269 estudios. No se obtuvieron diferencias significativas en los efectos obtenidos de los estudios que incluyeron pacientes con depresión resistente al tratamiento frente a aquellos que no, ni entre estudios con intensidades de estimulación <100% del umbral motor frente a aquellos con intensidades entre 100-120%. En 2010, los autores realizan el mismo metanálisis pero para la EMTr de baja frecuencia [43], incluyendo 9 estudios (n = 252) y obteniendo un efecto de 0.63 (IC 95%: 0.03-1.24) favorable a la intervención activa, sin observar heterogeneidad significativa. El tamaño de seguridad fue de 119 estudios.

En 2010, Slotema et al. [25] publicaron un metanálisis sobre la eficacia de la EMTr en diversos trastornos psiquiátricos. En el caso de la depresión, se incluyeron dos tipos de comparaciones: EMTr activa frente a la EMTr simulada, y EMTr frente a TEC. En el primer caso se incluyeron 34 estudios (n = 1383). El porcentaje de pacientes que mostraron efectos adversos fue mayor en el grupo de alta frecuencia (30.7%) que en el de baja frecuencia (11%) y el de tratamiento simulado (6.9%), pero dichos efectos adversos fueron leves y transitorios (dolor de cabeza, molestias en el cuero cabelludo, tics faciales, eritema, somnolencia), y no se encontraron diferencias significativas en el

número de abandonos. En cuanto a la eficacia, se obtuvo un tamaño del efecto de $g = 0.55$ ($p < 0.001$) favorable a la EMTr, aunque con una heterogeneidad estadística moderada y significativa ($I^2 = 54\%$; $p < 0.001$). No se observaron correlaciones significativas entre los diferentes parámetros de estimulación (localización, frecuencia, intensidad, número de estímulos por sesión, etc.) y el tamaño del efecto observado en cada estudio, ni diferencias significativas entre la estimulación aplicada en lado derecho o izquierdo. El tamaño de seguridad fue de 18462 estudios. Se observó una diferencia marginalmente significativa ($t = 2.12$; $p = 0.06$) en el tamaño del efecto encontrado en los estudios donde la EMT se aplicó como monoterapia ($g = 0.96$; $p < 0.001$) frente a aquellos donde se aplicó junto a un tratamiento farmacológico previo ($g = 0.51$; $p < 0.001$). Los estudios que excluyeron explícitamente a pacientes con rasgos psicóticos (6 estudios) obtuvieron un efecto significativamente mayor que los estudios que no aplicaron este criterio de exclusión ($t = 0.128$, $p = 0.04$). En el caso de la comparación frente a TEC se incluyeron 6 estudios ($n = 215$), obteniéndose un efecto significativo favorable a la TEC ($g = -0.47$; $p = 0.004$), sin heterogeneidad significativa. El tamaño de seguridad fue de 106 estudios.

Allan et al. 2011 [44] incluyeron 31 estudios ($n = 1531$) con pacientes diagnosticados de un episodio depresivo mayor, incluyendo bipolares. Se observó un efecto significativo a favor del tratamiento activo frente al simulado ($g = 0.64$; IC 95%: 0.50-0.79), con un nivel de heterogeneidad estadísticamente significativo ($Q = 54.9$, $p = 0.005$; $I^2 = 43.5\%$). Un 35.8% de participantes en el grupo de EMTr frente a un 15% en el grupo de tratamiento simulado respondieron al tratamiento (Peto OR = 4.1; IC 95%: 2.85-5.90; $Q = 44.6$, $p = 0.01$; $I^2 = 41.7\%$; 25 estudios). Nueve estudios ofrecieron datos de seguimiento hasta 12 semanas (media ponderada de 4.3) y no se observaron cambios significativos en las puntuaciones del final del seguimiento frente a las del final del tratamiento ($g = -0.02$; IC 95%: -0.22 a 0.18), ni heterogeneidad significativa. En el análisis de meta-regresión, ninguno de los predictores examinados se relacionó significativamente con el efecto obtenido. El tamaño de seguridad fue de 1074 estudios y no se detectó sesgo de publicación con el test de Kendall, pero sí con el de Egger ($p = 0.02$).

Por último, Gaynes et al. 2011 [35] publicaron un informe de evaluación de tecnologías sanitarias sobre la eficacia de las intervenciones no farmacológicas en adultos con depresión resistente al tratamiento (se incluyeron estudios con pacientes bipolares sólo si estos no representaban más del 20% de la muestra), entre las que se

encuentra la EMTr. En pacientes con dos o más ensayos sin responder a la medicación, el efecto obtenido (DPM) para la EMTr fue de -5.74 (IC 95%: -7.79 a -3.68; 15 estudios), con una tasa de respuesta (RR = 3.34; IC 95%: 1.92-5.82) y remisión (RR = 6.12; IC 95%: 1.89-19.8) también significativamente favorables a la intervención. Cuando se analizan conjuntamente los estudios con pacientes resistentes al tratamiento, independientemente de su nivel de resistencia, se obtuvieron resultados similares desde un punto de vista dimensional (DPM = -5.92; IC 95%: -8.15 a -3.70; $I^2 = 80\%$), y algo menores en la tasa de respuesta (RR = 2.68; IC 95%: 1.52-4.70) y de remisión (RR = 3.73; IC 95%: 1.23-11.30).

IV.2.1.1. Conclusiones y Recomendaciones

Existe una evidencia sólida de que la EMTr es más eficaz que el tratamiento simulado en la reducción de la sintomatología depresiva. Si bien el tamaño del efecto es de intensidad moderada en la mayoría de los estudios (entre 0.40 y 0.70), las tasas de respuesta clínica obtenidas son modestas, en torno al 35% según los metanálisis más recientes y con más estudios [40,43], y del 25% en el caso de la depresión resistente al tratamiento [39]. En la mayoría de análisis se observa heterogeneidad estadísticamente significativa, sin que se haya logrado identificar predictores o moderadores consistentes del efecto de la intervención, ya sea en relación a los parámetros de la estimulación como a las características de los pacientes. Por otra parte, la evidencia existente sobre la eficacia de la EMTr más allá del final del tratamiento es aún insuficiente, si bien los datos sugieren que el efecto podría perdurar al menos un mes. Comparada con la TEC, el metanálisis de Slotema et al. [25] muestra una eficacia superior de esta última técnica, si bien solo incluyen 6 estudios con muestras pequeñas.

En síntesis, en el caso de pacientes resistentes al tratamiento farmacológico, la EMTr representa una alternativa a considerar de cara a una reducción a corto plazo de los síntomas depresivos. Sin embargo, es necesaria más investigación tanto sobre sus efectos a medio y largo plazo, como sobre su eficacia, seguridad y coste-efectividad comparada con la TEC. Respecto a esta última cuestión, un análisis de decisión publicado en 2004 [62] sobre el coste-efectividad de la EMTr frente a la TEC para la depresión no psicótica, concluyó que la EMTr ofrece un considerable beneficio económico frente a la TEC, mientras que la estrategia EMTr más TEC para los pacientes que no responden a la primera produciría además un incremento en los años de vida ajustados por calidad. Sin embargo, un ensayo más reciente realizado con

personas con depresión severa concluyó que la TEC es más coste-efectiva que la EMTr [63].

IV.2.2. Esquizofrenia y Psicosis

Se han incluido 7 revisiones sistemáticas de la evidencia científica con metanálisis sobre la eficacia de la EMTr en esquizofrenia o trastornos del espectro esquizofrénico [25,48–52,58] (Tabla 11). Tres de ellas estudian el efecto de la intervención sobre los síntomas negativos (afectividad plana, apatía, pobreza del lenguaje, aislamiento social) [25,49,52], en 6 se evalúan las alucinaciones auditivas [25,48,50,52,58], y en 2 los síntomas positivos (alucinaciones, delirios) [50,51].

Aleman et al. 2007 [51] analizaron el efecto de la EMTr sobre las alucinaciones auditivas resistentes al tratamiento y los síntomas positivos. Se incluyeron 10 estudios ($n = 212$), que aplicaron estimulación de baja frecuencia sobre la corteza temporoparietal izquierda (dos también aplicaron estimulación en el hemisferio derecho), obteniéndose un efecto significativo favorable a la intervención de DME = 0.76 (IC 95%: 0.36 – 1.17), con heterogeneidad significativa ($Q = 21.4$, $p = 0.01$). Cuando se excluyó el único estudio que insertó pausas múltiples durante la sesión de estimulación (en lugar de estimulación continua) la heterogeneidad desapareció y el tamaño del efecto fue de 0.88 (IC 95%: 0.52-1.23) a favor de la intervención. Al analizar por separado los estudios que aplicaron menos de cinco sesiones (4 estudios) y los que aplicaron cinco o más, el efecto fue significativo y ligeramente menor en este último subgrupo y marginalmente significativo en el primero (DME = 0.79; IC 95%: -0.01 a 1.60). No se encontró un efecto significativo sobre los síntomas positivos. En los ensayos paralelos (5 estudios, $n = 149$), el efecto fue de 0.63 (IC 95%: 0.30-0.97), sin heterogeneidad significativa. En los ensayos cruzados (5 estudios, $n = 63$) fue de 0.96 (IC 95%: 0.17 – 1.69) con heterogeneidad significativa ($Q = 17.2$, $p = 0.002$). Al excluir el estudio citado anteriormente la heterogeneidad desapareció y el efecto fue de 1.22 (IC 95%: 0.71-1.74).

Tranulis et al. 2008 [48] incluyeron 10 estudios ($n = 232$) en su metanálisis sobre el efecto de la EMTr aplicada en la corteza temporoparietal izquierda sobre las alucinaciones auditivas en pacientes con trastornos del espectro esquizofrénico. Se obtuvo un efecto significativo en la diferencia de las puntuaciones al final del tratamiento ($g = 0.51$; $p = 0.001$), sin observar heterogeneidad estadística significativa. El tamaño de seguridad fue de 38 estudios. Un ANOVA 2x2

mostró una interacción significativa tiempo x grupo ($F = 7.66$, $p < 0.01$), indicando un cambio significativo pre-post en las puntuaciones en el grupo de intervención, no así cuando se analizó como medida de resultados la gravedad de los síntomas positivos. Los parámetros de estimulación no predijeron significativamente los efectos obtenidos.

Freitas et al. 2009 [52] incluyeron estudios controlados y no controlados sobre el efecto de la EMTr en la reducción de síntomas positivos (estimulación de baja frecuencia sobre la corteza temporoparietal) y negativos (estimulación de alta frecuencia sobre la CPFDL izquierda) en esquizofrenia. En el caso de los síntomas negativos se incluyeron 8 estudios, 5 de los cuáles fueron ensayos controlados aleatorizados con tratamiento simulado como control. El metanálisis de estos 5 estudios mostró un efecto de la intervención no significativo ($d = 0.27$; IC 95%: -0.38 a 0.92) con un nivel de heterogeneidad marginalmente significativo ($Q = 8.65$, $p = 0.07$). El test de Egger para el sesgo de publicación resultó significativo ($p = 0.046$). En el caso de los síntomas positivos, se incluyeron 12 estudios de los cuales 10 usaron un tratamiento simulado como control. El metanálisis de esos 10 estudios mostró un efecto no significativo de la intervención ($d = 0.17$; IC 95%: -0.05 - 0.39) sin heterogeneidad significativa. El test de Egger resultó significativo ($p = 0.008$). Cuando se analizó el efecto de la intervención sobre la reducción de las alucinaciones auditivas, los 7 estudios mostraron un efecto significativo favorable a la intervención ($d = 1.04$; IC 95%: 0.38 - 1.71), con heterogeneidad estadísticamente significativa ($Q = 26.85$, $p < 0.001$).

Tabla 11. Principales características de los metanálisis (MA) identificados sobre aplicación de EMT en Esquizofrenia y Psicosis

1er autor, año (País)	Patología	Bases de datos consultadas y fecha de búsqueda	Criterios selección	Nº estudios incluidos en MA y tamaño muestral	Localización de la estimulación	Frecuencia e intensidad	Nº de sesiones	Medidas resultado
Aleman 2007 (Países Bajos)	Esquizofrenia	PubMed, Web of Science. 1966-febrero 2006	- Criterios de inclusión: 1) diseño paralelo o cruzado, 2) estudios que aplican EMTr con una frecuencia de 1 Hz en la corteza temporoparietal izquierda vs. tratamiento simulado o tratamiento de control activo, 3) pacientes con diagnóstico de esquizofrenia. - Criterios de exclusión: 1) estudios que no aportan datos suficientes para calcular.	10 estudios N total (no se desglosa por grupos) = 209	CTPI	Rango: 1 Hz 80%-100% UM	Rango: 4-10	Reducción de las alucinaciones, gravedad de los síntomas positivos: PANSS, SAPS y escalas psicométricas para alucinaciones.
Dlabac-de Lange 2010 (Países Bajos)	Esquizofrenia (esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, o trastorno esquizoafectivo)	Pubmed, ISI Web of Science, Embase. 1985-julio 2008	- Criterios de inclusión: 1) diseño paralelo o cruzado con control simulado, 2) pacientes con esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, o trastorno esquizoafectivo, 3) EMTr (sólo en córtex prefrontal). - Criterios de exclusión: 1) estudios de cohorte sin control simulado, 2) estudios que no aportan suficientes datos para calcular tamaños del efecto.	9 estudios N total (no se desglosa por grupos) = 213	CPFDLI: 7 estudios CPFDLD: 1 estudio Bilateral: 1 estudio	Rango: 1-20 Hz 90%-110% UM	Rango: 10-20	Reducción de los síntomas negativos: BPRS, PANSS, SANS.9
Freitas 2009 (EE.UU.)	Esquizofrenia refractaria (1) síntomas negativos; (2)	Web of Science. Hasta julio 2008	- Criterios de inclusión: 1) diseño de estudio abierto, cruzado o paralelo; 2) EMT se aplicó durante más de una sesión; 3) las dosis psicotrópicas se mantuvieron sin cambios durante al	(1) 8 estudios EMTr activa (n=63)	(1) CPFDLI (2 y 3) CTPI	Rango: (1) 10-20 Hz 80%-	Rango: (1) 5-20 (2 y 3)	(1) BPRS, PANSS-N, SANS (2) PANSS-P,

Tabla 11. Principales características de los metanálisis (MA) identificados sobre aplicación de EMT en Esquizofrenia y Psicosis

1er autor, año (País)	Patología	Bases de datos consultadas y fecha de búsqueda	Criterios selección	Nº estudios incluidos en MA y tamaño muestral	Localización de la estimulación	Frecuencia e intensidad	Nº de sesiones	Medidas resultado
	síntomas positivos; (3) alucinaciones auditivas verbales		<p>menos 4 semanas antes del tratamiento EMTr (y se mantuvieron todo el ensayo), 4) se escogió la mayor muestra en los estudios que solapaban datos, 5) todos los estudios tenían que informar de la media y la desviación estándar de las medidas de resultados antes y después del tratamiento o proporcionar otros parámetros estadísticos que podrían ser utilizados para deducir estos valores.</p> <p>- Criterios de exclusión: 1) liberación de un único pulso o pulsos pareados con la EMT, 2) informes de casos, 3) los efectos EMT fueron evaluados después de una sola sesión, 3) los pacientes se encontraban en régimen de medicación estable durante menos de 4 semanas antes de la EMTr.</p>	<p>EMTr simulada (n=44)</p> <p>(2) 12 estudios</p> <p>EMTr activa (n=149)</p> <p>EMTr simulada (n=121)</p> <p>(3) 9 estudios</p> <p>EMTr activa (n=96)</p> <p>EMTr simulada (n=94)</p>		<p>110% UM</p> <p>(2 y 3) 1 Hz</p> <p>80%-100% UM</p>	4-15	SAPS + (3) AHRS, HCS, SAH.
Slotema 2010 (Países Bajos)	Esquizofrenia (1) síntomas negativos; (2) alucinaciones auditivas verbales	PubMed (1990-2008), Ovid Medline (1990-2008), Embase Psychiatry (1997-2008), Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of	- Criterios de inclusión: 1) gravedad de los síntomas como medida de resultado y trastorno psiquiátrico diagnosticado de acuerdo con DSM/CIE, 2) no diagnóstico reducido o subgrupo, 3) estudio doble ciego, diseño paralelo controlado aleatorizado, utilizando una condición simulada. Los estudios que compararon TEC frente a EMTr,	<p>(1) 7 estudios</p> <p>EMTr activa (n=74)</p> <p>EMTr simulada (n=74)</p> <p>(2) 7 estudios</p>	<p>(1) CPFDLI (5 estudios), CPFDLI (1 estudio), bilateral (1 estudio)</p> <p>(2) CTPI (7 estudios), CTPD (1</p>	<p>Rango:</p> <p>(1) 1-20 Hz</p> <p>90%-110% UM</p> <p>(2) 1 Hz</p>	<p>Rango:</p> <p>(1) 10-15</p> <p>(2) 4-10</p>	Efectividad sobre síntomas negativos y alucinaciones auditivas verbales.

Tabla 11. Principales características de los metanálisis (MA) identificados sobre aplicación de EMT en Esquizofrenia y Psicosis

1er autor, año (País)	Patología	Bases de datos consultadas y fecha de búsqueda	Criterios selección	Nº estudios incluidos en MA y tamaño muestral	Localización de la estimulación	Frecuencia e intensidad	Nº de sesiones	Medidas resultado
		Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, PsycINFO (1990-octubre 2008).	podían estar no cegados, 4) los datos fueron suficientes para calcular g de Hedges (tamaño de la muestra, medias y desviaciones estándar, valores t o p para el efecto principal EMTr sobre las puntuaciones de cambio), 5) al menos 3 estudios por trastorno psiquiátrico / grupo de síntomas, 6) más de 3 pacientes por estudio, 7) artículos escritos en Inglés. Cuando diversos artículos describen superposición de muestras, se incluye el artículo con el mayor tamaño muestral.	EMTr activa (n=105) EMTr simulada (n=84)	estudio)	80%-100% UM		
Slotema 2012a (Países Bajos)	Esquizofrenia	Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Embase Psychiatry, Ovid Medline, PsycInfo, PubMed. 1966-agosto 2012	- Criterios de inclusión: 1) tratamiento con EMTr usando 1 Hz de frecuencia, 2) el sumatorio de la puntuación AHRS es usada como medida de resultado. Si no se incluye esta medida, entonces se obtienen las puntuaciones de una escala para síntomas positivos de esquizofrenia, 3) diseño aleatorizado, doble ciego, con condición simulada, 4) los datos fueron suficientes para calcular g de Hedges (tamaño de la muestra, medias y desviaciones estándar, valores t o p para el efecto principal EMTr sobre las puntuaciones de cambio), 5) artículos escritos en Inglés, 6) cuando diversos artículos	17 estudios N total = 406 EMTr activa en zona temporo-parietal izquierda (n=209) EMTr simulada (n=197)	CTPI (16 estudios), CTPD (5 estudios) Otros (2 estudios)	Rango: 1 Hz 80%-115% UM	Rango: 4-20	Cambios en alucinaciones: PANSS, SAH, HCS, PSYRATS, AHRS.

Tabla 11. Principales características de los metanálisis (MA) identificados sobre aplicación de EMT en Esquizofrenia y Psicosis

1er autor, año (País)	Patología	Bases de datos consultadas y fecha de búsqueda	Criterios selección	Nº estudios incluidos en MA y tamaño muestral	Localización de la estimulación	Frecuencia e intensidad	Nº de sesiones	Medidas resultado
			describen superposición de muestras, se incluye el artículo con el mayor tamaño muestral. - Criterios de exclusión: en un análisis separado, se excluyeron los estudios cruzados, ya que los pacientes no podían mantenerse cegados.					
Slotema 2012b (Países Bajos)	Alucinaciones auditivas verbales	PubMed y Ovid Medline (1990-enero 2011), Embase Psychiatry (1997-enero 2011), the Cochrane Central Register of Controlled Trials, the Cochrane Database of Systematic Reviews, the Database of Abstracts of Reviews of Effects, PsycInfo (1990-enero 2011).	- Criterios de inclusión: 1) gravedad de los síntomas en cuanto a alucinaciones auditivas verbales como medida de resultado, 2) estudio doble ciego, diseño paralelo controlado aleatorizado, utilizando una condición placebo, 3) los datos fueron suficientes para calcular g de Hedges (tamaño de la muestra, medias y desviaciones estándar, valores t o p para el efecto principal EMTr sobre las puntuaciones de cambio), 4) más de 3 pacientes por estudio, 5) artículos escritos en Inglés. Cuando diversos artículos describen superposición de muestras, se incluye el artículo con el mayor tamaño muestral.	10 estudios N total = 308 EMTr activa (n=182) EMTr simulada (n=126)	CTPI (11 estudios), CTPD (2 estudios) Otros (1 estudio)	Rango: 1 Hz 80%-100% UM	Rango: 4-20	Gravedad de las alucinaciones auditivas verbales después de la EMTr.
Tranulis 2008 (Canadá)	Alucinaciones auditivas	Medline (PubMed and in-process citations), Embase	- Criterios de inclusión: 1) estudios experimentales con humanos sobre el tratamiento con EMTr, 2) pacientes	10 estudios N total (no se	CTPI	Rango: 1 Hz	Rango: 4-20	Efecto del tratamiento activo sobre

Tabla 11. Principales características de los metanálisis (MA) identificados sobre aplicación de EMT en Esquizofrenia y Psicosis

1er autor, año (País)	Patología	Bases de datos consultadas y fecha de búsqueda	Criterios selección	Nº estudios incluidos en MA y tamaño muestral	Localización de la estimulación	Frecuencia e intensidad	Nº de sesiones	Medidas resultado
		(OVID platform), the Cochrane Central Register of Controlled Trials, the Current Controlled Trials website. 1985-mayo 2006	con trastornos del espectro esquizofrénico y tratamiento de alucinaciones auditivas. - Criterios de exclusión; 1) estudios no aleatorizados o que carecen de control con placebo, 2) menos de 3 sesiones de tratamiento, 3) no se miden las alucinaciones con una escala psicométrica válida, 4) la bobina no se ha colocado sobre la corteza temporoparietal izquierda o la EMTr no se ha aplicado a baja frecuencia (1 Hz o menos).	desglosa por grupos)= 232		80%-100% UM		las alucinaciones: HCS, AHRS, SAH scale, PSYRATS-AH, PANSS-AH, SAPS.

AHRS = Auditory Hallucination Rating Scale (Escala de alucinaciones auditivas); BPRS = Brief Psychiatric Rating Scale (Escala de síntomas psiquiátricos breve); CPFDLD: corteza prefrontal dorsolateral derecha; CPFDLI: corteza prefrontal dorsolateral izquierda; CTPD: corteza temporoparietal derecha; CTPI: corteza temporoparietal izquierda; EMTr = Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva; HCS = Hallucination Change Scale (Cambio en la escala de alucinaciones); Hz: Hercios; PSYRATS = Psychotic Symptoms Rating Scales; SAH = Scale for Auditory Hallucinations (Escala para alucinaciones auditivas); SANS = Scale for the Assessment of Negative Symptoms (Escala para la evaluación de síntomas negativos); SAPS = Scale for the Assessment of Positive Symptoms (Escala para la evaluación de los síntomas positivos); PANSS = Positive and Negative Syndrome Scale (Escala para los síndromes positivos y negativos); UM: umbral motor

Diabac-de Lange et al. 2010 [49] realizaron un metanálisis sobre el efecto de la EMTr aplicada sobre el córtex prefrontal en la reducción de los síntomas negativos de los trastornos del espectro esquizofrénico. Se incluyeron 9 estudios (213 pacientes), y se obtuvo un efecto acumulado de $d = 0.43$ (IC 95%: 0.05-0.80) aunque con heterogeneidad significativa ($\chi^2 = 16.69$; $p < 0.05$; $I^2 = 46\%$) frente al tratamiento simulado. La inspección visual del gráfico de embudo mostró asimetría. Al eliminar el único estudio donde los pacientes estaban libres de tratamiento farmacológico al comenzar el estudio, la heterogeneidad dejó de ser estadísticamente significativa con un tamaño del efecto ligeramente menor ($d = 0.34$; IC 95%: 0.01-0.67), y el gráfico de embudo fue simétrico. En los 7 estudios que aplicaron una frecuencia de 10Hz, el efecto fue de $d = 0.63$ (IC 95%: 0.11 – 1.15), con heterogeneidad significativa ($\chi^2 = 12.96$; $p < 0.04$; $I^2 = 54\%$), que de nuevo dejó de serlo al excluir el estudio comentado arriba ($d = 0.50$; IC 95%: 0.03 – 0.96). En los 6 estudios que aplicaron el tratamiento por menos de 3 semanas el efecto no resultó significativo, aunque sí lo fue en los 3 estudios con duración mayor a 3 semanas ($d = 0.58$; IC 95%: 0.19-0.97). El efecto encontrado fue significativo en los 3 estudios que utilizaron como medida de resultados la Scale for Assessment of Negative Symptoms (SANS) ($d = 0.73$; IC 95%: 0.26-1.19), no siendo así en los 8 que utilizaron la Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) ($d = 0.35$; IC 95%: -0.12 a 0.82).

En 2010, Slotema et al. [25] realizaron un metanálisis sobre la eficacia de la EMTr en las alucinaciones verbales auditivas y los síntomas negativos en esquizofrenia. Respecto a las alucinaciones, se incluyeron 7 estudios ($n = 189$), seis de los cuales aplicaron la estimulación en la corteza temporoparietal izquierda y uno de forma bilateral. Los porcentajes de efectos adversos (leves en todos los casos) fueron de 8.6% y 4.8% en los grupos activos y simulado respectivamente, mientras que se dieron más abandonos en el grupo de tratamiento simulado, 3.7% frente a 1.9% (no se realizaron tests estadísticos). Se obtuvo un efecto acumulado de $g = 0.54$ ($p < 0.001$) a favor de la intervención, sin heterogeneidad estadística significativa. El tamaño de seguridad fue de 269 estudios. En el caso de los síntomas negativos se incluyeron 7 estudios ($n = 148$), de los cuales 5 estimularon la CPFDL izquierda, uno el derecho y otro utilizó estimulación bilateral. El efecto obtenido no resultó estadísticamente significativo. El tamaño de seguridad fue de 13 estudios. Debido a la existencia de heterogeneidad significativa se realizó un análisis de moderadores (parámetros de estimulación) sin obtener resultados significativos. Un

24% de pacientes en el grupo de intervención mostró efectos adversos y ninguno en el grupo de tratamiento simulado.

Slotema et al. 2012 [50] realizaron un metanálisis sobre la eficacia de la EMTr (frecuencia de 1 Hz) en la reducción de las alucinaciones auditivas verbales u otros síntomas positivos en esquizofrenia, incluyendo 17 estudios (n = 459). No se obtuvieron diferencias significativas en el número de abandonos. En cuanto a la eficacia, se obtuvo un efecto estadísticamente significativo sobre las alucinaciones a favor de la intervención ($g = 0.33$; IC 95%: 0.17-0.50), con baja heterogeneidad ($I^2 = 12.9\%$). Este efecto fue superior cuando se incluyeron sólo los estudios donde la estimulación se aplicó en el área temporoparietal izquierda (15 estudios; $g = 0.44$; IC 95%: 0.19-0.68; $I^2 = 35.7\%$; tamaño de seguridad = 996 estudios). No se encontró ningún resultado significativo en el análisis de moderadores (parámetros de estimulación, medida de resultados auto-informada o evaluada por el clínico, resistencia al tratamiento). Cuando la medida de resultados fue la gravedad de la psicosis, el efecto obtenido fue significativo pero pequeño ($g = 0.28$; IC 95%: 0.04-0.52; $I^2=0$). Cinco estudios ofrecieron datos de seguimiento de un mes y los resultados no fueron significativos ($g = 0.40$; IC 95%: -0.23 a 1.02; $I^2= 63.6\%$; tamaño de seguridad = 10 estudios). Se observó una relación significativa entre el efecto obtenido y el año de publicación del estudio, obteniéndose efectos de menor intensidad en los estudios publicados después del año 2007 ($r = 0.658$; $p = 0.002$).

En 2012, Slotema et al. [58] analizaron de nuevo la eficacia de la EMTr sobre las alucinaciones auditivas verbales, incluyendo ensayos aleatorizados paralelos con tratamiento simulado como control. Se incluyeron 10 estudios (n = 308 pacientes), donde se aplicó en todos los casos estimulación de baja frecuencia (1 Hz) sobre la corteza temporoparietal (excepto en un estudio donde se estimularon distintas áreas de forma guiada por neuroimagen) y en su mayor parte sobre el área izquierda. No hubo diferencias significativas en el número de abandonos, y aunque se observaron más efectos secundarios en el grupo de tratamiento (no se reportan test estadísticos) estos fueron leves y transitorios (dolor de cabeza, mareos). En cuanto a la eficacia de la intervención, se observó un efecto significativo de $g = 0.38$ ($p<0.001$), sin heterogeneidad significativa. El tamaño de seguridad fue de 372 estudios. Ninguno de los parámetros de estimulación evaluados (intensidad, número de estímulos, número de sesiones) correlacionó significativamente con los efectos obtenidos.

IV.2.2.1. Conclusiones y Recomendaciones

En el caso de las alucinaciones auditivas, la evidencia existente sugiere un efecto significativo de la EMTr de baja frecuencia, aplicada sobre la corteza temporoparietal izquierda, frente al tratamiento simulado. En los metanálisis más recientes, sin embargo, se trata de un efecto moderado (estimaciones puntuales entre 0.30-0.50), poco preciso, y cuya significación clínica no es clara. La evidencia sobre los efectos de la intervención más allá del final del tratamiento es insuficiente. En el caso de los síntomas positivos en general, y de los síntomas negativos, la evidencia es insuficiente.

En síntesis, a partir de la evidencia disponible, no es posible recomendar la EMTr para el tratamiento de los síntomas positivos o negativos de la esquizofrenia. En el caso de las alucinaciones auditivas resistentes al tratamiento farmacológico, y sin entrar en consideraciones sobre coste-efectividad ni eficacia comparada con otras intervenciones no farmacológicas, puede considerarse la aplicación de EMTr de baja frecuencia sobre el córtex temporoparietal de cara a una reducción de los síntomas a corto plazo.

IV.2.3. Trastorno Obsesivo Compulsivo

Slotema et al. 2010 [25] incluyeron 3 estudios ($n = 66$) sobre la eficacia de la EMTr en la reducción de síntomas del TOC (Tabla 12). En ninguno de los estudios hubo abandonos. No se concretan las medidas de resultado utilizadas en los estudios. Se obtuvo un efecto no significativo ($g = 0.16$; $p = 0.52$) sobre la reducción de los síntomas, sin heterogeneidad significativa entre estudios.

IV.2.3.1. Conclusiones y Recomendaciones

No existe evidencia suficiente sobre el efecto de la EMTr en el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo, por lo que no es posible recomendar la EMTr para este trastorno en base a la evidencia científica disponible.

Tabla 12. Principales características del metanálisis (MA) identificado sobre aplicación de EMT en TOC

1er autor, año (País)	Patología	Bases de datos consultadas y fecha de búsqueda	Criterios selección	Nº estudios incluidos en MA y tamaño muestral	Localización de la estimulación	Frecuencia e intensidad	Nº de sesiones	Medidas resultado
Slotema 2010 (Países Bajos)	TOC	PubMed Medline (1990-2008), Ovid Medline (1990-2008), Embase Psychiatry (1997-2008), Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, PsycInfo (1990-octubre 2008).	- Criterios de inclusión: 1) gravedad de los síntomas como medida de resultado y trastorno psiquiátrico diagnosticado de acuerdo con DSM/CIE, 2) no diagnóstico reducido o subgrupo, 3) estudio doble ciego, diseño paralelo controlado aleatorizado, utilizando una condición simulada. Los estudios que compararon TEC vs. EMTr, podían estar no cegados, 4) los datos fueron suficientes para calcular g de Hedges (tamaño de la muestra, medias y desviaciones estándar, valores t o p para el efecto principal EMTr sobre las puntuaciones de cambio), 5) al menos 3 estudios por trastorno psiquiátrico / grupo de síntomas, 6) más de 3 pacientes por estudio, 7) artículos escritos en Inglés. Cuando diversos artículos describen superposición de muestras, se incluye el artículo con el mayor tamaño muestral.	3 estudios N total = 66 EMTr activa (n=38) EMTr simulada (n=28)	CPFDLI (2 estudios), CPFDLD (1 estudio)	1 Hz (2 estudios), 10 Hz (1 estudio) 110% UM	10 (2 estudios), 18 (1 estudio)	Efectos del tratamiento sobre los síntomas del TOC.

EMTr = Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva; TEC = Terapia Electroconvulsiva; Hz: Hercios; UM: umbral motor; TOC = Trastorno Obsesivo Compulsivo

IV.2.4. Dolor Crónico

Se han incluido un total de 4 revisiones sistemáticas de la evidencia científica con metanálisis sobre la eficacia de la EMTr para el tratamiento del dolor crónico [53,54,59,60] (Tabla 13).

La primera revisión sistemática de Lima et al. 2008 [59] analizó el efecto de las técnicas invasivas y no invasivas de estimulación cerebral en la reducción del dolor crónico. Se incluyeron 9 estudios que compararon la EMTr con el tratamiento simulado, obteniéndose una tasa de pacientes que respondieron del 40% (definiéndose la respuesta al tratamiento según los criterios establecidos en cada estudio). En la comparación con el grupo de tratamiento simulado se analizaron conjuntamente los 9 estudios mencionados con 2 estudios de estimulación transcraneal por corriente directa (ETCD). Los resultados fueron estadísticamente significativos a favor de la estimulación no invasiva (RR = 2.54; IC 95%: 1.71-3.77), sin observar heterogeneidad significativa. Un análisis de meta-regresión no observó predictores significativos del tamaño del efecto (tipo de técnica, edad, duración de la enfermedad, dolor en línea base y número de sesiones de tratamiento). No se detectó sesgo de publicación (test de Egger no significativo).

En Leung et al. 2009 [60], los autores realizaron un metanálisis con datos individuales del efecto de la EMTr sobre el dolor neuropático cuando es aplicada sobre la corteza motora primaria, frente al tratamiento simulado. Se incluyeron 5 artículos con datos de 149 personas. Se calculó el porcentaje de reducción de puntuaciones en la Escala Visual Analógica (EVA) de dolor tras el tratamiento, observándose un efecto acumulado del 16.1% ($p < 0.001$). Según el origen del dolor, los mayores efectos se observaron en los subgrupos de “ganglio o nervio trigémino” (28.8%) y “dolor supraespinal tras ictus” (16.7%). Al excluir el único estudio que aplicó varias sesiones de tratamiento, un bajo número de pulsos (< 1000) fue más efectivo que un alto número ($p < 0.038$), y un rango de frecuencia entre 1-10Hz fue más efectiva que la de 10-20 Hz ($p < 0.001$).

Tabla 13. Principales características de los metanálisis (MA) identificados sobre aplicación de EMT en Dolor crónico

1er autor, año (País)	Patología	Bases de datos consultadas y fecha de búsqueda	Criterios selección	Nº estudios incluidos en MA y tamaño muestral	Localización de la estimulación	Frecuencia e intensidad	Nº de sesiones	Medidas resultado
Leung 2009 (EE.UU.)	Dolor crónico	Pubmed, PsycInfo, Cinahl, Cochrane, Embase. Hasta agosto de 2007	- Criterios de inclusión: 1) estudios con humanos, 2) estudios relacionados con dolor neuropático, 3) el dolor puede ser atribuido a un origen neuroanatómico, 4) corteza motora primaria (M1) como zona de tratamiento, 5) EMTr como tratamiento, 6) escala visual analógica de dolor (EVA) como una de las medidas de resultado primarias. - Criterios de exclusión: 1) estudios no publicados en inglés, 2) estudios no publicados en revistas con revisión por pares, 3) estudios que utilizaron paradigma de tratamiento fuera de las normas de seguridad.	5 estudios N total (no se desglosa por grupos) = 149	CMP	5 Hz (1 estudio), 10 Hz (1 estudio), 20 Hz (3 estudios) Intensidad: no se informa	1 (4 estudios) 5 (1 estudio)	Eficacia: reducción del dolor (EVA)
Lima 2008 (EE.UU.)	Dolor crónico	Medline, Embase, Cochrane, Scielo. 1960-mayo 2007	- Criterios de inclusión: 1) estudios prospectivos escritos en inglés, 2) estimulación de la corteza motora (invasiva o no invasiva) en pacientes con dolor crónico, 3) dolor medido con EVA, 4) informes publicados en un libro, revista, procedimiento o resumen indexado, 5) estudios que informan del	9 estudios N total (no se desglosa por grupos) =232	CMP	Rango: 0.2-20 Hz 80%-100% UM	1 (8 estudios) 5 (1 estudio)	Eficacia terapia invasiva y terapias no invasivas: reducción del dolor (EVA)

Tabla 13. Principales características de los metanálisis (MA) identificados sobre aplicación de EMT en Dolor crónico

1er autor, año (País)	Patología	Bases de datos consultadas y fecha de búsqueda	Criterios selección	Nº estudios incluidos en MA y tamaño muestral	Localización de la estimulación	Frecuencia e intensidad	Nº de sesiones	Medidas resultado
			<p>número de personas que responden antes y después del tratamiento, 6) para estudios de estimulación cerebral invasiva, se incluyeron estudios abiertos con más de dos pacientes, ya que no hubo estudios controlados con placebo en esta área, 7) para estudios de estimulación cerebral no invasiva, sólo se incluyeron estudios controlados simulados, 8) Para los casos en que dos o más estudios publicados reportan superposición de datos, se escogió el de mayor tamaño muestral.</p> <p>- Criterios de exclusión: 1) informes de casos.</p>					
O'Connell 2010 (RU)	Dolor crónico	The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (The Cochrane Library 2009, issue 4), the Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group Trials Register (current issue), Ovid Medline (1950-	<p>- Criterios de inclusión: 1) estudios aleatorizados o cuasi aleatorizados sobre EMTr, EEC y ETCD, 2) emplean grupo control de estimulación simulada, 3) pacientes mayores de 18 años con dolor de 3 meses o más de duración, 4) estudios cuya medida de resultado primaria es el dolor.</p> <p>- Criterios de exclusión: migraña</p>	<p>19 estudios</p> <p>N total (no se desglosa por grupos)= 368</p>	CMP (16 estudios) Otras (4 estudios)	<p>Rango:</p> <p>0.5-20 Hz</p> <p>80%-115% UM</p>	<p>1 (13 estudios), 3 (1 estudio), 5 (2 estudios), 10 (2 estudios), hasta 20 (1 estudio)</p>	<p>Eficacia terapias no invasivas: cambios en dolor autoinformado (EVA, NRS, VRS).</p> <p>- Como medidas secundarias: datos de discapacidad autoinformados,</p>

Tabla 13. Principales características de los metanálisis (MA) identificados sobre aplicación de EMT en Dolor crónico

1er autor, año (País)	Patología	Bases de datos consultadas y fecha de búsqueda	Criterios selección	Nº estudios incluidos en MA y tamaño muestral	Localización de la estimulación	Frecuencia e intensidad	Nº de sesiones	Medidas resultado
		noviembre 2009), Ovid Embase (1980-2009), PsycInfo (1806-noviembre 2009), CINAHL (1982-enero 2010), Lilacs (1982-diciembre 2009).	y dolor de cabeza.					medidas de calidad de vida y efectos adversos.
Zaghi 2011 (EE.UU.)	Dolor crónico	Pubmed, Embase, Cochrane, Scielo. 1960-enero 2010	<p>- Criterios de inclusión: 1) estudios prospectivos escritos en inglés, 2) estimulación de la corteza motora en pacientes con dolor crónico, 3) dolor medido con EVA o BPI, 4) estudios publicados en un libro, revista, procedimiento o resumen indexado, 5) estudios que informan de los resultados EVA o BPI antes y después del tratamiento, 6) emplean condición de control simulado, 7) Utilizan EMTr o ETCD como intervención principal.</p> <p>- Criterios de exclusión: 1) informes de casos.</p>	13 estudios N total (no se desglosa por grupos)= 341	CMP	Rango: 0.5-20 Hz 80%-115% UM	1 (7 estudios), 5 (4 estudios), 10 (2 estudios)	Eficacia terapias no invasivas para el tratamiento del dolor (EVA, BPI).

BPI = Brief Pain Inventory (Inventario de dolor breve); CMP: corteza motora primaria; EMTr = Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva; EVA = Escala Visual Analógica; Hz: Hercios; NRS = Numerical Rating Scale (Escala de Calificación Numérica del dolor); UM: umbral motor; VRS = Verbal Rating Scale (Escala de Calificación Verbal del dolor).

O'Connell et al 2010 [53] realizaron una revisión Cochrane sobre la eficacia de las técnicas no invasivas de estimulación cerebral en el caso del dolor crónico (más de tres meses con dolor, se excluyeron migraña y dolor de cabeza por su carácter episódico), incluyendo ensayos aleatorizados y cuasi-aleatorizados. En el caso de la EMTr, se incluyeron 19 estudios, en 13 de los cuales se incluían pacientes con dolor refractario al tratamiento médico. Se obtuvo un efecto de la intervención sobre la reducción del dolor a corto plazo (menos de una semana tras el fin de la intervención) significativo pero pequeño (DME = -0.20; IC 95%: -0.37 a -0.03), con heterogeneidad estadísticamente significativa ($\chi^2 = 85.27$; $p < 0.0001$; $I^2 = 71\%$). En el subgrupo de estudios ($n = 6$) que aplicaron estimulación de baja frecuencia ($< 1\text{Hz}$) no se observó heterogeneidad estadística significativa, y el efecto no resultó significativo (DME = 0.17; IC 95%: 0.01-0.35), mientras que en el grupo de alta frecuencia el efecto sí resultó significativo (DME = -0.32; IC 95%: -0.51 a -0.13) pero con una heterogeneidad también estadísticamente significativa ($\chi^2 = 60.05$; $p < 0.0001$; $I^2 = 68\%$). Tras restringir el análisis a estudios que aplicaron estimulación de alta frecuencia sobre la corteza motora en una sola sesión, no se observó heterogeneidad significativa y un efecto de -0.40 (IC 95%: -0.26 a -0.54). Cuatro estudios ofrecieron datos a medio plazo (de una a seis semanas tras el tratamiento), observándose heterogeneidad significativa y un efecto no significativo. Sólo dos estudios ofrecieron datos a largo plazo (más de seis semanas tras el tratamiento) y no se observaron diferencias significativas. De los 11 estudios que evaluaron efectos adversos, sólo en tres se reportaron dolor de cuello o de cabeza, náuseas o empeoramiento de la depresión (en un paciente), pero no se realizaron tests estadísticos sobre las diferencias frente al tratamiento simulado.

Finalmente, Zaghi et al. 2011 [54] llevaron a cabo en 2011 una actualización de la revisión realizada por Lima et al. [59] sobre la eficacia de la EMTr o la estimulación transcraneal por corriente directa (ETCD), aplicadas sobre la corteza motora primaria, frente al tratamiento simulado en pacientes con dolor crónico. El metanálisis se realizó conjuntamente para ambas técnicas (13 estudios de EMTr y 5 de ECDT), encontrando un efecto significativo de DME = -0.86 (IC 95%: -1.54 a -0.19) favorable a la intervención.

IV.2.4.1. Conclusiones y Recomendaciones

A partir de las revisiones comentadas, la evidencia sobre la eficacia de la EMTr en el tratamiento del dolor crónico es limitada. La estimulación

de baja frecuencia no parece tener un efecto superior al placebo. Los estudios que aplican una única sesión de estimulación de alta frecuencia sobre la corteza motora primaria muestran una reducción del dolor estadísticamente significativa a corto plazo (máximo de una semana). Sin embargo, el efecto encontrado supone un 15% de reducción en las puntuaciones directas en la EVA, lo que se supone aproximadamente el límite inferior de la significación clínica [53]. En el caso del dolor neuropático, este efecto podría ser mayor en el dolor de origen nervioso central que en el de etiología periférica.

En síntesis, no existe evidencia suficiente sobre la eficacia de la EMTr más allá de una semana tras el tratamiento, por lo que no es posible recomendar la aplicación de la EMTr en el tratamiento del dolor crónico.

IV.2.5. Ictus

Se han incluido dos revisiones sistemáticas con metanálisis que evaluaron la eficacia de la EMTr sobre la función motora tras un accidente cerebrovascular. En todos los casos la estimulación se aplicó sobre la corteza motora primaria (del hemisferio afectado o del no afectado), a diferentes frecuencias e intensidades, con un número de sesiones entre 1-10 (Tabla 14).

En la primera revisión sistemática, Hsu et al. 2012 [55] realizaron un metanálisis del efecto de la EMTr en la recuperación de la función motora de las extremidades superiores en adultos con ictus. Se incluyeron 18 estudios ($n = 362$ pacientes) y se obtuvo un efecto significativo de la intervención sobre la recuperación motora (DME = 0.55; IC 95%: 0.37-0.72) sin observar heterogeneidad significativa. En la aplicación de estimulación de baja frecuencia, el efecto fue de DME = 0.69 (IC 95%: 0.42-0.95), mientras que en el caso de la alta frecuencia fue de 0.41 (IC 95%: 0.14-0.68). Para el ictus agudo el efecto fue de 0.79 (IC 95%: 0.42-1.16), para el subagudo de 0.63 (IC 95%: 0.18-1.08) y para el crónico de 0.66 (IC 95%: 0.31-1.00). En el caso de las lesiones no específicas, el efecto fue de 0.45 (IC 95%: 0.23-0.67), mientras que en el de las subcorticales fue de 0.73 (IC 95%: 0.44-1.02). En ninguno de los análisis comentados se observó heterogeneidad estadísticamente significativa. No se detectó sesgo de publicación (tests de Begg-Mazumdar y test de Egger).

Tabla 14. Principales características de los metanálisis (MA) identificados sobre aplicación de EMT en Ictus

1er autor, año (País)	Patología	Bases de datos consultadas y fecha de búsqueda	Criterios selección	Nº estudios incluidos en MA y tamaño muestral	Localización de la estimulación	Frecuencia e intensidad	Nº de sesiones	Medidas resultado
Hsu 2012 (Taiwán)	Ictus	PubMed, Cochrane, CINAHL Enero 1990-octubre 2011	- Criterios de inclusión: 1) pacientes con diagnóstico de ictus, 2) pacientes adultos, 3) 5 o más pacientes reclutados, 4) la atención se centró en los efectos EMTr sobre la función motora de las extremidades superiores, 5) las medidas de resultado se informaron con escalas continuas que evaluaron la función motora de la mano afectada, 6) ensayos controlados aleatorizados.	18 estudios N total = 362	CMP	Rango: 1-50 Hz 80%-130% UM	Rango: 1-10	Mejora de las funciones motoras.
Tang 2012 (Taiwán)	Ictus	PubMed, Cochrane Library, Scirus, the Chinese Electronic Periodical Services (CEPS) Hasta marzo 2010	- Criterios de inclusión: 1) EMTr como única intervención frente a control, 2) medidas de resultado objetivas para evaluar función motora en extremidades superiores (a partir de estudios basados en la evidencia). - Criterios de exclusión: 1) informes de casos.	9 estudios EMTr activa de baja frecuencia No informa	CMP	1 Hz (6 estudios), 10 Hz (1 estudio), 20 Hz (2 estudios) 80% UM (1 estudio), 90% UM (4 estudios), 100% UM (4 estudios)	1 (6 estudios), 5 (1 estudio), 8 (1 estudio), 10 (1 estudio)	Mejora de las funciones motoras.

CPM = Corteza motora primaria; EMTr = Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva; Hz = Hercios; UM = Umbral motor

El efecto de la intervención sobre la excitabilidad cortical (medida por el umbral motor en el hemisferio afectado) no resultó significativo (DME = 0.30; IC 95%: -0.09 a 0.68). Sólo en un estudio de los 13 que evaluaron los efectos adversos, se encontraron alguno de éstos en cuatro pacientes (dos pacientes manifestaron dolor de cabeza, uno ansiedad y uno fatiga).

También en 2012, Tang [56] publica un metanálisis con el mismo objetivo que el trabajo de Hsu et al. mencionado anteriormente [55], aunque incluyendo estudios donde la EMTr fuera el único tratamiento aplicado. Se incluyeron 9 estudios y se obtuvo un efecto de $g = 0.59$ (IC 95%: 0.13-1.04; tamaño de seguridad = 125 estudios) favorable a la intervención. En el subgrupo de ictus agudo (periodo posterior inferior a 6 meses) el efecto fue significativo (4 estudios; $g = 0.91$; IC 95%: 0.34-1.48), no así en el caso de ictus crónico. En el caso de la aplicación de baja frecuencia sobre la corteza motora primaria (grupo M1) del hemisferio no lesionado, el efecto también resultó estadísticamente significativo (6 estudios; $g = 0.81$; IC 95%: 0.05-1.56), no siendo así con la estimulación de alta frecuencia en el hemisferio afectado. No se reporta la heterogeneidad estadística de los análisis.

IV.2.5.1. Conclusiones y Recomendaciones

Existe cierta evidencia de que la aplicación de EMTr produce una mejoría a corto plazo en la función motora de las extremidades superiores tras el ictus, especialmente la aplicación de baja frecuencia sobre el hemisferio no afectado. El efecto es de intensidad moderada-alta en el caso del ictus agudo y de las lesiones subcorticales. Sin embargo, el límite inferior de los intervalos de confianza obtenidos se sitúa alrededor de 0.45 en el mejor de los casos, con lo que la significación clínica es incierta. No existen datos sobre el efecto a medio/largo plazo de la intervención.

En este sentido y en base a la evidencia científica disponible, no es posible recomendar la aplicación de la EMTr para la rehabilitación motora tras un accidente cerebrovascular. Se necesita más investigación, con muestras más grandes que permitan estimaciones más precisas y análisis de subgrupos más potentes.

IV.2.6. Enfermedad de Parkinson

Se han obtenido 2 revisiones sistemáticas [22,57]. En los estudios incluidos la aplicación de la EMTr se ha realizado sobre distintas áreas corticales (corteza motora primaria, área motora suplementaria, corteza prefrontal, CPFDL izquierda o bilateral), a distintas frecuencias e intensidades, y con un número de sesiones entre 1 y 14 (tabla 15).

Fregni et al. 2005 [57] analizan el efecto de la EMTr y la TEC sobre la función motora en la enfermedad de Parkinson, evaluada con la UPDRS. Se incluyeron 12 estudios sobre EMTr, 8 de los cuales eran controlados por placebo. El metanálisis de estos últimos produjo un efecto favorable a la intervención de $d = 1.19$ (IC 95%: 0.44-1.94), con heterogeneidad estadísticamente significativa ($\chi^2 = 45.61$, $p < 0.0001$). Un análisis de meta-regresión no encontró predictores significativos. El análisis de las medidas de seguimiento se hizo en 6 estudios (3 controlados por placebo y 3 no controlados) que evaluaron la función motora al mes (5 estudios) o a los 2 meses (1 estudio). Se observó un efecto frente a las puntuaciones en línea base estadísticamente significativo ($d = 0.71$; IC 95%: 0.26-1.17) con heterogeneidad significativa ($\chi^2 = 26.21$; $p = 0.001$). No se detectó sesgo de publicación (test de Egger no significativo).

Elahi et al. [22] realizan en 2009 un metanálisis con el mismo objetivo que Fregni et al. [57]. Incluyen 10 estudios (275 pacientes). Para la estimulación de alta frecuencia (>1 Hz), se observó un efecto significativo favorable a la intervención ($d = -0.58$; IC 95%: -0.90 a -0.27) sin heterogeneidad significativa. No se observó sesgo de publicación (test de Egger no significativo). En el grupo de baja frecuencia (4 estudios) sólo se incluyeron dos en el análisis, sin efecto significativo.

IV.2.6.1. Conclusiones y Recomendaciones

La evidencia sugiere que la aplicación de la EMTr en la enfermedad de Parkinson puede producir una mejora significativa de la función motora. El trabajo de Fregni et al. [57] encuentra un efecto intenso de la intervención frente al placebo, pero con heterogeneidad significativa que no pudo ser explicada por los predictores examinados. En el trabajo de Elahi et al. [22] se obtiene un efecto moderado para la estimulación de alta frecuencia, sin heterogeneidad significativa pero con un amplio intervalo de confianza. Se necesitan más estudios que permitan concluir con más precisión el efecto de la EMTr sobre la función motora en la

enfermedad de Parkinson, por tanto, no es posible recomendar la EMTr en el tratamiento de la rehabilitación motora en esta enfermedad.

Tabla 15. Principales características de los metanálisis (MA) identificados sobre aplicación de EMT en Parkinson

1er autor, año (País)	Patología	Bases de datos consultadas y fecha de búsqueda	Criterios selección	Nº estudios incluidos en MA y tamaño muestral	Localización de la estimulación	Frecuencia e intensidad	Nº de sesiones	Medidas resultado
Elahi 2009 (Canadá)	Parkinson	Medline, Embase, Cinahl, Web of Science, Scopus bibliographic, Google Scholar. Enero 1985-octubre 2007	- Criterios de inclusión: 1) estudios clínicos prospectivos, 2) poseen grupo control, 3) función motora medida con la sección motora (parte 3) de la UPDRS, 4) estudios aportan la media y desviación típica.	10 estudios N total = 260 EMTr activa (n=135) EMTr simulada (n=125)	CMP (4 estudios), CPF (4 estudios), CF (1 estudio)	Rango: 0.2-25 Hz 80%-120% UM	Rango: 1-10	Efecto sobre los signos motores (UPDRS).
Fregni 2005 (EE.UU.)	Parkinson	Medline, Embase, Cochrane, Scielo. 1980-enero 2005	- Criterios de inclusión: 1) estudios publicados en inglés, alemán, italiano, francés, español o portugués, 2) uso de EMT o TEC en pacientes con parkinson, 3) efectos motores medidos con la escala UPDRS u otra escala clínica para TEC, 4) informe publicado en libro, revista, proceeding o resúmenes indexados, 5) los estudios informan sobre la media y desviación típica de la función motora antes y después del tratamiento, o proporcionan otros parámetros estadísticos que podrían ser utilizados para deducir estos valores. - Criterios de exclusión: informes o series de casos.	12 estudios N total = 224	CMP (5 estudios), CPF (3 estudios), otros (4 estudios)	Rango: 0.2-15 Hz 80%-120% UM	Rango: 1-14	Efectos sobre la función motora: UPDRS y otras escalas clínicas para TEC.

CF = Corteza frontal; CMP = Corteza motora primaria; CPF = Corteza prefrontal; EMTr = Estimulación Magnética Transcraneal Repetitiva; HZ = Hercios; TEC = Terapia Electroconvulsiva; UM = Umbral motor; UPDRS = Unified Parkinson's Disease Rating Scale

V. Discusión y conclusiones

La EMTr representa una alternativa de interés para el tratamiento de la depresión y otros trastornos neurológicos y psiquiátricos, dado su carácter no invasivo y la baja probabilidad de presentar efectos adversos significativos. La evidencia científica sobre la EMTr coincide en que se trata de una técnica segura [64], siempre que su aplicación se realice en un rango de parámetros acorde a los definidos en la guía de seguridad de Wassermann [65]. De las revisiones incluidas en este trabajo, sólo 6 de ellas mencionan los efectos adversos observados, aunque en ninguna se realizaron tests estadísticos [25,38,53,66]. Aunque se observan más efectos adversos en los grupos de tratamiento activo, en prácticamente todos los casos se trató de efectos leves, principalmente dolor de cabeza transitorio que remitió con analgésicos. Un paciente de la revisión de O'Connell et al. [53] sobre dolor crónico reportó un empeoramiento de sus síntomas depresivos, mientras que un paciente de la revisión de Hsu et al. [55] sobre ictus reportó un aumento de ansiedad. De 9 revisiones que informaron del número de abandonos, en 8 se realizaron tests estadísticos sin obtener resultados significativos [25,32,33,36,38,50,58]. La mayor preocupación sobre la seguridad de la técnica ha sido la posibilidad de inducir convulsiones cuando se aplica con alta frecuencia o intensidad. Sin embargo, Muller et al. [67], en una revisión sobre la seguridad de la EMTr en pacientes con experiencias sensoriales patológicas, sólo documentó convulsiones en 3 de 1815 pacientes (0.16%), mientras que Machii et al. [68], en una revisión sobre la seguridad de la técnica aplicada en áreas no motoras, sólo observa 4 casos de 3092 (0.13%).

En cuanto a la eficacia de la EMTr, en la mayoría de los trastornos evaluados se han obtenido efectos estadísticamente significativos, con tamaños del efecto en general de intensidad moderada. Sin embargo, salvo para el efecto global de la técnica sobre la reducción a corto plazo de los síntomas depresivos, la evidencia existente es insuficiente para establecer su eficacia en el tratamiento de los diferentes trastornos examinados, al provenir de estudios con muestras pequeñas que producen estimaciones imprecisas, lo que plantea dudas sobre la significación clínica de los efectos. En muchos casos los resultados de las revisiones no son consistentes, observándose heterogeneidad entre los estudios estadísticamente significativa. Destaca la dificultad de encontrar predictores o moderadores que expliquen significativamente

dicha heterogeneidad, lo cual no es sorprendente dado el pequeño número de estudios incluidos en la mayoría de los casos, por lo que los análisis de meta-regresión o de moderadores no disponen de la potencia suficiente. Por tanto, aún se está lejos de un protocolo de aplicación estandarizado en cuanto a los parámetros de estimulación para cada trastorno (intensidad, frecuencia, lugar de estimulación, número de pulsos, número de sesiones, etc). Esta incertidumbre es extensible al efecto de otras posibles variables moderadoras de la intervención como la cronicidad del trastorno, el uso concomitante de tratamiento farmacológico, el tipo de bovina utilizada o el método de localización del lugar a estimular. Sobre esta última cuestión, la mayoría de los estudios realizados han utilizado un sistema llamado 'la regla de los 5 cm', que implica que una vez localizada la corteza motora tras estimular el músculo abductor corto, a partir de este punto se efectúa una medición de 5 cm a lo largo del cuero cabelludo para identificar el córtex prefrontal dorsolateral. Sin embargo, recientemente se han comenzado a utilizar técnicas de neuronavegación que permitan localizar con mayor precisión la zona de estimulación [69,70], si bien el número de estudios que permitan comparar esta técnica con el procedimiento tradicional es aún escaso. Es necesaria la realización de ensayos controlados aleatorizados con muestras grandes para poder llegar a conclusiones definitivas sobre estas cuestiones. Por otra parte, se hace también imprescindible investigar los efectos del tratamiento a medio y largo plazo, dada la escasez de datos actuales a ese respecto.

La mayoría de las revisiones sistemáticas con metanálisis incluidas obtienen puntuaciones de calidad metodológica superiores a los siete puntos en la escala de Oxman [31]. Sin embargo, el criterio en el que se obtienen peores puntuaciones se refiere a la evaluación de la calidad de los estudios primarios obtenidos, pues en 21 de las 33 revisiones sistemáticas incluidas no realizaron dichas evaluaciones. Una de las principales preocupaciones con respecto a la calidad metodológica de los ensayos en EMTr se refiere al tipo de tratamiento simulado aplicado y sus posibles efectos. En los estudios primarios incluidos se han utilizado distintos tipos de placebo: una bobina falsa, una bobina real pero girada 45° o 90° sobre la zona de estimulación, o sin aplicar estimulación real, o aplicándola sobre otra zona donde no se espera que produzca efectos terapéuticos. Todos los casos implican sesgos potenciales: en el caso de los aparatos simulados, existe el riesgo de ruptura del cegamiento de los pacientes debido a la ausencia de los sonidos característicos de los aparatos auténticos, o de las sensaciones producidas por éstos (especialmente en los ensayos cruzados), mientras

que en el resto de los casos no existe certeza de que no se produzca una estimulación con efectos terapéuticos (placebo activo). Por otra parte, cabe la posibilidad de que la persona que aplica el tratamiento y que no puede ser cegado actúe de forma diferente en una u otra condición pudiendo romper el cegamiento de los pacientes. Sin embargo, una reciente revisión con metanálisis (9 estudios incluidos) no encontró diferencias significativas entre el tratamiento activo y el simulado en la tasa de participantes que acertaron a qué grupo fueron asignados (52% frente a 59%, respectivamente en el caso de la EMTr de alta frecuencia, y 63% frente a 58% en la EMTr bilateral frente a simulada) y lo mismo ocurrió entre los grupos placebo que utilizaron una bobina falsa frente a aquellos que utilizaron la angulación de la bobina real, concluyendo que la capacidad de los métodos de simulación para mantener el cegamiento en el caso de la EMT es aceptable .

Dado el amplio foco de esta revisión, al no restringir inicialmente el número de condiciones médicas a incluir donde se aplicase la EMTr, el objetivo de la búsqueda se centró en las revisiones sistemáticas con metanálisis, estudios que representan el máximo nivel de evidencia científica. Salvo en el caso de la enfermedad de Parkinson y el trastorno obsesivo-compulsivo, en todas las demás condiciones se dispone de uno o dos metanálisis publicados en los últimos dos años, lo que no excluye la posibilidad de que ensayos clínicos recientes hayan aportado nueva evidencia a añadir a la reseñada.

Contribución de los autores y revisores externos

Autores

- *Lilisbeth Perestelo Pérez*. Técnico investigador del Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud (SESCS) – Contribución realizada: desarrollo del estudio, elaboración y revisión de la versión final del manuscrito.
- *Amado Rivero Santana*. Técnico investigador de la Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS) – Contribución realizada: desarrollo del estudio, elaboración y revisión de la versión final del manuscrito.
- *Jeanette Pérez Ramos*. Técnico investigador de la Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS) – Contribución realizada: desarrollo del estudio, elaboración y revisión de la versión final del manuscrito.

Revisores externos

El presente informe, una vez finalizado y antes de su publicación, se sometió a un proceso de revisión crítica por parte de los siguientes reconocidos expertos en el tema, para asegurar su calidad, precisión y validez. Las aportaciones realizadas que modificaban las conclusiones iniciales del informe fueron incorporadas al documento sólo si estuvieron suficientemente argumentadas o basadas en pruebas científicas de calidad.

- *María Dolores Soler*. Institut Guttmann, Institut Universitari de Neurorehabilitació adscrit a la Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, España. Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, España.

- *Mauro García Toro*. Institut Universitari d'Investigació en Ciències de la Salut, Universitat de les Illes Balears, Red de Investigación en Actividades Preventivas y Promoción de la Salud, Palma de Mallorca, España.
- *Juan José López-Ibor*. Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM). Fundación Juan José López-Ibor. Madrid, España.

Declaración de intereses

Los autores del presente informe, así como sus revisores externos, declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Referencias

1. George MS, Lisanby SH, Sackeim HA. Transcranial magnetic stimulation: applications in neuropsychiatry. *Archives of general psychiatry*. 1999 Apr;56(4):300–11.
2. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985 May 11;1(8437):1106–7.
3. Fox P, Ingham R, George MS, Mayberg H, Ingham J, Roby J, et al. Imaging human intra-cerebral connectivity by PET during TMS. *Neuroreport*. 1997 Aug 18;8(12):2787–91.
4. Schlaepfer TE, Kosel M, Nemeroff CB. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of affective disorders. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2003 Feb;28(2):201–5.
5. Padberg F, George MS. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex in depression. *Experimental neurology*. 2009 Sep;219(1):2–13.
6. Schlaepfer TE, George MS, Mayberg H. WFSBP Guidelines on Brain Stimulation Treatments in Psychiatry. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. 2010 Feb;11(1):2–18.
7. Shajahan PM, Glabus MF, Steele JD, Doris AB, Anderson K, Jenkins JA, et al. Left dorso-lateral repetitive transcranial magnetic stimulation affects cortical excitability and functional connectivity, but does not impair cognition in major depression. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2002 Jun;26(5):945–54.
8. Speer AM, Benson BE, Kimbrell TK, Wassermann EM, Willis MW, Herscovitch P, et al. Opposite effects of high and low frequency rTMS on mood in depressed patients: relationship to baseline cerebral activity on PET. *Journal of affective disorders*. 2009 Jun;115(3):386–94.
9. Wassermann EM, Wedegaertner FR, Ziemann U, George MS, Chen R. Crossed reduction of human motor cortex excitability by 1-Hz transcranial magnetic stimulation. *Neuroscience letters*. 1998 Jul 10;250(3):141–4.
10. Eitan R, Lerer B. Nonpharmacological, somatic treatments of depression: electroconvulsive therapy and novel brain stimulation

- modalities. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2006 Jan;8(2):241–58.
11. O'Reardon JP, Blumner KH, Peshek AD, Pradilla RR, Pimiento PC. Long-term maintenance therapy for major depressive disorder with rTMS. *The Journal of clinical psychiatry*. 2005 Dec;66(12):1524–8.
 12. Garcia-Toro M, Salva J, Daumal J, Andres J, Romera M, Lafau O, et al. High (20-Hz) and low (1-Hz) frequency transcranial magnetic stimulation as adjuvant treatment in medication-resistant depression. *Psychiatry research*. 2006 Jan 30;146(1):53–7.
 13. Fregni F, Marcolin MA, Myczkowski M, Amiaz R, Hasey G, Rumi DO, et al. Predictors of antidepressant response in clinical trials of transcranial magnetic stimulation. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*. 2006 Dec;9(6):641–54.
 14. Rossini D, Lucca A, Zanardi R, Magri L, Smeraldi E. Transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depressed patients: a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychiatry research*. 2005 Nov 15;137(1-2):1–10.
 15. Avery DH, Holtzheimer PE, Fawaz W, Russo J, Neumaier J, Dunner DL, et al. A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression. *Biological psychiatry*. 2006 Jan 15;59(2):187–94.
 16. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biological psychiatry*. 2007 Dec 1;62(11):1208–16.
 17. Stern WM, Tormos JM, Press DZ, Pearlman C, Pascual-Leone A. Antidepressant effects of high and low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2007 Jan;19(2):179–86.
 18. Brakemeier E-L, Wilbertz G, Rodax S, Danker-Hopfe H, Zinka B, Zwanzger P, et al. Patterns of response to repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: replication study in drug-free patients. *Journal of affective disorders*. 2008 May;108(1-2):59–70.
 19. Rossini D, Magri L, Lucca A, Giordani S, Smeraldi E, Zanardi R. Does rTMS hasten the response to escitalopram, sertraline, or

- venlafaxine in patients with major depressive disorder? A double-blind, randomized, sham-controlled trial. *The Journal of clinical psychiatry*. 2005 Dec;66(12):1569–75.
20. Bretlau LG, Lunde M, Lindberg L, Undén M, Dissing S, Bech P. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in combination with escitalopram in patients with treatment-resistant major depression: a double-blind, randomised, sham-controlled trial. *Pharmacopsychiatry*. 2008 Mar;41(2):41–7.
 21. Borich M, Arora S, Kimberley TJ. Lasting effects of repeated rTMS application in focal hand dystonia. *Restorative neurology and neuroscience*. 2009 Jan;27(1):55–65.
 22. Elahi B, Elahi B, Chen R. Effect of transcranial magnetic stimulation on Parkinson motor function--systematic review of controlled clinical trials. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorder Society*. 2009 Feb 15;24(3):357–63.
 23. Klein E, Kolsky Y, Puyerosky M, Koren D, Chistyakov A, Feinsod M. Right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: a double-blind sham-controlled pilot study. *Biological psychiatry*. 1999 Nov 15;46(10):1451–4.
 24. Theodore WH, Hunter K, Chen R, Vega-Bermudez F, Boroojerdi B, Reeves-Tyer P, et al. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of seizures: a controlled study. *Neurology*. 2002 Aug 27;59(4):560–2.
 25. Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, Sommer IEC. Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *The Journal of clinical psychiatry*. 2010 Jul;71(7):873–84.
 26. Janicak PG, O'Reardon JP, Sampson SM, Husain MM, Lisanby SH, Rado JT, et al. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depressive disorder: a comprehensive summary of safety experience from acute exposure, extended exposure, and during reintroduction treatment. *The Journal of clinical psychiatry*. 2008 Feb;69(2):222–32.
 27. Frye RE, Rotenberg A, Ousley M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in child neurology: current and future directions. *Journal of child neurology*. 2008 Jan;23(1):79–96.
 28. George MS, Aston-Jones G. Noninvasive techniques for probing neurocircuitry and treating illness: vagus nerve stimulation (VNS), transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychopharmacology*. 2010 Jan;35(1):301–16.

29. Marangell LB, Martinez M, Jurdi RA, Zboyan H. Neurostimulation therapies in depression: a review of new modalities. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2007 Sep;116(3):174–81.
30. Schlaepfer TE, George MS, Mayberg H. WFSBP Guidelines on Brain Stimulation Treatments in Psychiatry. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2010 Feb;11(1):2–18.
31. Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1994 Nov 2;272(17):1367–71.
32. Martin JL, Barbanoj MJ, Schlaepfer TE, Clos S, Perez V, Kulisevsky J, et al. Transcranial magnetic stimulation for treating depression. *Cochrane database of systematic reviews (Online)*. 2002 Jan;(2):CD003493.
33. Martin JLR, Barbanoj MJ, Schlaepfer TE, Thompson E, Pérez V, Kulisevsky J. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. Systematic review and meta-analysis. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2003 Jun;182:480–91.
34. Couturier JL. Examen critique Efficacy of rapid-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression : a systematic review and meta-analysis. 2005;30(2):83–90.
35. Gaynes BN, Lux L, Lloyd S, Hansen RA, Gartlehner G, Thieda P BS, Swinson Evans T, Jonas D, Crotty K, Viswanathan M LK. Nonpharmacologic Interventions for Treatment-Resistant Depression in Adults. Comparative Effectiveness Review No. 33. (Prepared by RTI International-University of North Carolina (RTI-UNC) Evidence based Practice Center under Contract No. 290-02-0016I.) AH. 2011;
36. Lam RW, Chan P, Wilkins-Ho M, Yatham LN. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and metaanalysis. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*. 2008 Sep;53(9):621–31.
37. Gross M, Nakamura L, Has FF. Has repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment for depression improved ? A systematic review and meta-analysis comparing the recent vs . the earlier rTMS studies. 2007;;165–73.
38. McNamara B, Ray JL, Arthurs OJ, Boniface S. Transcranial magnetic stimulation for depression and other psychiatric disorders. *Psychological medicine*. 2001 Oct;31(7):1141–6.

39. Kozel FA, George MS. Meta-analysis of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to treat depression. *Journal of psychiatric practice*. 2002 Sep;8(5):270–5.
40. Herrmann LL, Hons MA, Ebmeier KP. Factors Modifying the Efficacy of Transcranial Magnetic. 2006;;1870–6.
41. Herrmann LL, Ebmeier KP. Transcranial magnetic stimulation. *Psychiatry*. 2009 Apr;8(4):130–4.
42. Schutter DJLG. Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: a meta-analysis. *Psychological medicine*. 2009 Jan;39(1):65–75.
43. Schutter DJLG. Quantitative review of the efficacy of slow-frequency magnetic brain stimulation in major depressive disorder. *Psychological medicine*. 2010 Nov;40(11):1789–95.
44. Allan CL, Herrmann LL, Ebmeier KP. Transcranial magnetic stimulation in the management of mood disorders. *Neuropsychobiology*. 2011 Jan;64(3):163–9.
45. Herrmann LL, Ebmeier KP. Transcranial magnetic stimulation. *Psychiatry*. 2006 Jun;5(6):204–7.
46. Holtzheimer PE, Russo J, Avery DH. A meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Psychopharmacology bulletin*. 2001 Jan;35(4):149–69.
47. Burt T, Lisanby SH, Sackeim H a. Neuropsychiatric applications of transcranial magnetic stimulation: a meta analysis. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*. 2002 Mar;5(1):73–103.
48. Tranulis C, Sepehry AA, Galinowski A, Stip E. Should we treat auditory hallucinations with repetitive transcranial magnetic stimulation? A metaanalysis. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*. 2008 Sep;53(9):577–86.
49. Dlabac-de Lange JJ, Knegtering R, Aleman A. Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: review and meta-analysis. *The Journal of clinical psychiatry*. 2010 Apr;71(4):411–8.
50. Slotema CW, Aleman a, Daskalakis ZJ, Sommer IE. Meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of auditory verbal hallucinations: update and effects after one month. *Schizophrenia research*. 2012 Dec;142(1-3):40–5.
51. Aleman A, Sommer IE, Kahn RS. Efficacy of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant

- auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. *The Journal of clinical psychiatry*. 2007 Mar;68(3):416–21.
52. Freitas C, Fregni F, Pascual-Leone A. Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia research*. 2009 Mar;108(1-3):11–24.
 53. O'Connell NE, Wand BM, Marston L, Spencer S, Desouza LH. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane database of systematic reviews* (Online). 2010 Jan;47(9):CD008208.
 54. Zaghi S, Thiele B, Pimentel D, Pimentel T, Fregni F. Assessment and treatment of pain with non-invasive cortical stimulation. *Restorative neurology and neuroscience*. 2011 Jan;29(6):439–51.
 55. Hsu W-Y, Cheng C-H, Liao K-K, Lee I-H, Lin Y-Y. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor functions in patients with stroke: a meta-analysis. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2012 Jul;43(7):1849–57.
 56. Tang I. The Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Upper Extremity i V lotor Function in Stroke Patients : A Meta-Anaiytical Review. 2012;20(1):1–5.
 57. Fregni F, Simon DK, Wu a, Pascual-Leone a. Non-invasive brain stimulation for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2005 Dec;76(12):1614–23.
 58. Slotema C, Daskalakis Z. Experimental Somatic Treatments: Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Auditory Verbal Hallucinations – A Meta-Analysis and Review. In: Blom J, Sommer I, editors. *Hallucinations: Research and Practice*. NY: Springer US; 2012. p. 349–60.
 59. Lima MC, Fregni F. Motor cortex stimulation for chronic pain: systematic review and meta-analysis of the literature. *Neurology*. 2008 Jun 10;70(24):2329–37.
 60. Leung A, Donohue M, Xu R, Lee R, Lefaucheur J-P, Khedr EM, et al. rTMS for suppressing neuropathic pain: a meta-analysis. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2009 Dec;10(12):1205–16.
 61. Martin JL, Barbanoj MJ, Schlaepfer TE, Clos S, Perez V, Kulisevsky J, et al. Transcranial magnetic stimulation for treating depression. *Cochrane database of systematic reviews* (Online). 2002 Jan;(2):CD003493.
 62. Kozel FA, George MS, Simpson KN. Decision analysis of the cost-effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation

- versus electroconvulsive therapy for treatment of nonpsychotic severe depression. *CNS spectrums*. 2004 Jun;9(6):476–82.
63. Knapp M, Romeo R, Mogg A, Eranti S, Pluck G, Purvis R, et al. Cost-effectiveness of transcranial magnetic stimulation vs. electroconvulsive therapy for severe depression: a multi-centre randomised controlled trial. *Journal of affective disorders*. 2008 Aug;109(3):273–85.
 64. Rachid F, Bertschy G. Safety and efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a critical appraisal of the last 10 years. *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology*. 36(3):157–83.
 65. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1998 Jan;108(1):1–16.
 66. Hsu W-Y, Cheng C-H, Liao K-K, Lee I-H, Lin Y-Y. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor functions in patients with stroke: a meta-analysis. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2012 Jul;43(7):1849–57.
 67. Muller P a, Pascual-Leone A, Rotenberg A. Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with pathologic positive sensory phenomena: a review of literature. *Brain stimulation*. 2012 Jul;5(3):320–9.e27.
 68. Machii K, Cohen D, Ramos-Estebanez C, Pascual-Leone A. Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients. *Clinical neurophysiology: official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2006 Feb;117(2):455–71.
 69. Ahdab R, Ayache SS, Brugières P, Goujon C, Lefaucheur J-P. Comparison of “standard” and “navigated” procedures of TMS coil positioning over motor, premotor and prefrontal targets in patients with chronic pain and depression. *Clinical Neurophysiology*. 2010 Mar;40(1):27–36.
 70. Fitzgerald PB, Hoy K, McQueen S, Maller JJ, Herring S, Segrave R, et al. A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. 2009 Apr;34(5):1255–62.

Anexos

Anexo 1. Estrategia de búsqueda

Medline / OvidSP		
1	*Transcranial Magnetic Stimulation/is, mt, tu [Instrumentation, Methods, Therapeutic Use]	1425
2	magnetic stimulation\$ transcranial.mp.	11
3	stimulation\$ transcranial magnetic.mp.	20
4	transcranial magnetic stimulation\$.mp.	7634
5	repetitive transcranial magnetic stimulation.mp.	1746
6	paired pulse transcranial magnetic stimulation.mp.	186
7	single pulse transcranial magnetic stimulation.mp.	165
8	Transcranial direct current stimulation.mp.	501
9	tDCS.mp.	548
10	rTMS.mp.	1781
11	TMS.mp.	6460
12	((transcranial magnetic stimulation or tms) adj5 rhythmic).tw.	12
13	((transcranial magnetic stimulation or tms) adj5 repetitive).tw.	1946
14	Or/ 1-13	11418
26	Meta-Analysis as Topic/	12484
27	meta analy\$.tw.	42703
28	metaanaly\$.tw.	1115

Medline / OvidSP

29	Meta-Analysis/	36925
30	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.	34454
31	exp Review Literature as Topic/	6550
32	Or/ 26-31	11418
33	cochrane.ab.	21023
34	embase.ab.	18608
35	(psychlit or psyclit).ab.	848
36	(psychinfo or psycinfo).ab.	6618
37	(cinahl or cinhal).ab.	7060
38	science citation index.ab.	1583
39	bids.ab.	318
40	cancerlit.ab.	543
41	Or/ 33-40	33714
42	reference list\$.ab.	7515
43	bibliograph\$.ab.	9776
44	hand-search\$.ab.	3106
45	relevant journals.ab.	553
46	manual search\$.ab.	1787
47	Or/ 42-46	20341
48	selection criteria.ab.	16484
49	data extraction.ab.	7628
50	48 or 49	22788
51	Review/	1744529
52	50 and 51	16095
53	Comment/	489151
54	Letter/	762519
55	Editorial/	308438

Medline / OvidSP		
56	animal/	5065472
57	human/	12612202
58	56 not (56 and 57)	3701567
59	Or/ 53-55; 58	4814518
60	32 or 41 or 47 or 51	111341
61	60 not 59	103598
62	14 and 61	151

Embase / OvidSP		
1	*transcranial magnetic stimulation/	4554
2	magnetic stimulation\$ transcranial.mp.	14
3	stimulation\$ transcranial magnetic.mp.	33
4	transcranial magnetic stimulation\$.mp.	11596
5	repetitive transcranial magnetic stimulation.mp.	2564
6	paired pulse transcranial magnetic stimulation.mp.	241
7	single pulse transcranial magnetic stimulation.mp.	211
8	Transcranial direct current stimulation.mp.	983
9	tDCS.mp.	953
10	rTMS.mp.	2712
11	TMS.mp.	8705
12	((transcranial magnetic stimulation or tms) adj5 rhythmic).tw.	17
13	((transcranial magnetic stimulation or tms) adj5 repetitive).tw.	2753
14	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	16260

Embase / OvidSP

15	exp Meta Analysis/	66488
16	((meta adj analys\$) or metaanalys\$).tw.	61329
17	(systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw.	47300
18	15 or 16 or 17	122281
19	cancerlit.ab.	664
20	cochrane.ab.	28117
21	embase.ab.	24925
22	(psychlit or psyclit).ab.	956
23	(psychinfo or psycinfo).ab.	6145
24	(cinahl or cinhal).ab.	8554
25	science citation index.ab.	1874
26	bids.ab.	410
27	19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26	42648
28	reference lists.ab.	8508
29	bibliograph\$.ab.	12970
30	hand-search\$.ab.	3916
31	manual search\$.ab.	2237
32	relevant journals.ab.	718
33	28 or 29 or 30 or 31 or 32	25513
34	data extraction.ab.	10494
35	selection criteria.ab.	19134
36	34 or 35	28275
37	review.pt.	1884188
38	36 and 37	17019
39	letter.pt.	795011
40	editorial.pt.	414313
41	animal/	1796624

Embase / OvidSP

42	human/	13792982
43	41 not (41 and 42)	1343135
44	39 or 40 or 43	2538929
45	18 or 27 or 33 or 38	152177
46	45 not 44	146401
47	14 and 46	250

PsycInfo / Ebsco

S15	S13 and S14	(126)
S14	(TI (systematic* n3 review*)) or (AB (systematic* n3 review*)) or (TI (systematic* n3 bibliographic*)) or (AB (systematic* n3 bibliographic*)) or (TI (systematic* n3 literature)) or (AB (systematic* n3 literature)) or (TI (systematic* n3 review*)) or (AB (systematic* n3 review*)) or (TI (comprehensive* n3 literature)) or (AB (comprehensive* n3 literature)) or (TI (comprehensive* n3 bibliographic*)) or (AB (comprehensive* n3 bibliographic*)) or (JN "Cochrane Database of Systematic Reviews") or (TI (information n2 synthesis)) or (TI (data n2 synthesis)) or (AB (information n2 synthesis)) or (AB (data n2 synthesis)) or (TI (data n2 extract*)) or (AB (data n2 extract*)) or (TI (medline or pubmed or psyclit or cinahl or (psycinfo not "psycinfo database") or "web of science" or scopus or embase)) or (AB (medline or pubmed or psyclit or cinahl or (psycinfo not "psycinfo database") or "web of science" or scopus or embase)) or (MH "Systematic Review") or (MH "Meta Analysis") or (TI (meta-	(30191)

PsycInfo / Ebsco

analy* or metaanaly*) or (AB (meta-analy* or metaanaly*)) (TI (systematic* n3 review*)) or (AB (systematic* n3 review*)) or (TI (systematic* n3 bibliographic*)) or (AB (systematic* n3 bibliographic*)) or (TI (systematic* n3 literature)) or (AB (systematic* n3 literature)) or (TI (systematic* n3 review*)) or (AB (systematic* n3 review*)) or (TI (comprehensive* n3 literature)) or (AB (comprehensive* n3 literature)) or (TI (comprehensive* n3 bibliographic*)) or (AB (comprehensive* n3 bibliographic*)) or (JN "Cochrane Database of Systematic Reviews")

S13	S1 or S2 or S3 or S4 or S5 or S6 or S7 or S8 or S9 or S10 or S11 or S12	(6168)
S12	TI transcranial magnetic stimulation N5 repetitive	(581)
S11	transcranial magnetic stimulation N5 rhythmic	(1372)
S10	TI TMS OR AB TMS	(2335)
S9	TI rTMS OR AB rTMS	(1473)
S8	TI tDCS OR AB tDCS	(432)
S7	TI Transcranial direct current stimulation OR AB Transcranial direct current stimulation	(424)
S6	TI single pulse transcranial magnetic stimulation OR AB single pulse transcranial magnetic stimulation	(167)
S5	TI paired pulse transcranial magnetic stimulation OR AB paired pulse transcranial magnetic stimulation	(117)

PsycInfo / Ebsco

S4	TI repetitive transcranial magnetic stimulation OR AB repetitive transcranial magnetic stimulation	(1356)
S3	TI stimulation transcranial magnetic OR AB stimulation transcranial magnetic	(4004)
S2	TI magnetic stimulation transcranial OR AB magnetic stimulation transcranial	(4006)
S1	TI Transcranial Magnetic Stimulation OR AB Transcranial Magnetic Stimulation	(4005)

Cinahl / Ebsco

S15	S13 and S14	(40)
S14	(TI (systematic* n3 review*)) or (AB (systematic* n3 review*)) or (TI (systematic* n3 bibliographic*)) or (AB (systematic* n3 bibliographic*)) or (TI (systematic* n3 literature)) or (AB (systematic* n3 literature)) or (TI (systematic* n3 review*)) or (AB (systematic* n3 review*)) or (TI (comprehensive* n3 literature)) or (AB (comprehensive* n3 literature)) or (TI (comprehensive* n3 bibliographic*)) or (AB (comprehensive* n3 bibliographic*)) or (JN "Cochrane Database of Systematic Reviews") or (TI (information n2 synthesis)) or (TI (data n2 synthesis)) or (AB (information n2 synthesis)) or (AB (data n2 synthesis)) or (TI (data n2 extract*)) or (AB (data n2 extract*)) or (TI (medline or pubmed or psyclit or cinahl or (psycinfo not "psycinfo database") or "web of science" or scopus or embase)) or (AB (medline or pubmed or psyclit or cinahl or (psycinfo not "psycinfo	(47539)

Cinahl / Ebsco

database”) or “web of science” or scopus or embase)) or (MH “Systematic Review”) or (MH “Meta Analysis”) or (TI (meta-analy* or metaanaly*)) or (AB (meta-analy* or metaanaly*)) (TI (systematic* n3 review*)) or (AB (systematic* n3 review*)) or (TI (systematic* n3 bibliographic*)) or (AB (systematic* n3 bibliographic*)) or (TI (systematic* n3 literature)) or (AB (systematic* n3 literature)) or (TI (systematic* n3 review*)) or (AB (systematic* n3 review*)) or (TI (comprehensive* n3 literature)) or (AB (comprehensive* n3 literature)) or (TI (comprehensive* n3 bibliographic*)) or (AB (comprehensive* n3 bibliographic*)) or (JN “Cochrane Database of Systematic Reviews”) or (T ...Mostrar menos

S13	S1 or S2 or S3 or S4 or S5 or S6 or S7 or S8 or S9 or S10 or S11 or S12	(1083)
S12	TI transcranial magnetic stimulation N5 repetitive	(120)
S11	transcranial magnetic stimulation N5 rhythmic	(982)
S10	TI TMS OR AB TMS	(300)
S9	TI rTMS OR AB rTMS	(171)
S8	TI tDCS OR AB tDCS	(55)
S7	TI Transcranial direct current stimulation OR AB Transcranial direct current stimulation	(79)
S6	TI single pulse transcranial magnetic stimulation OR AB single pulse transcranial magnetic stimulation	(13)

Cinahl / Ebsco

S5	TI paired pulse transcranial magnetic stimulation OR AB paired pulse transcranial magnetic stimulation	(16)
S4	TI repetitive transcranial magnetic stimulation OR AB repetitive transcranial magnetic stimulation	(215)
S3	TI stimulation transcranial magnetic OR AB stimulation transcranial magnetic	(623)
S2	TI magnetic stimulation transcranial OR AB magnetic stimulation transcranial	(623)
S1	TI Transcranial Magnetic Stimulation OR AB Transcranial Magnetic Stimulation	(623)

Cochrane / OvidSP

1	transcranial magnetic stimulation\$.mp.	33
2	TMS.mp.	17
3	repetitive transcranial magnetic stimulation.mp.	15
4	Transcranial direct current stimulation.mp.	7
5	tDCS.mp.	6
6	rTMS.mp.	13
7	((transcranial magnetic stimulation or tms) adj5 rhythmic).tw.	4
8	((transcranial magnetic stimulation or tms) adj5 repetitive).tw.	15
9	Or/ 1-8	39

CRD: DARE, HTA, NHS Economic Evaluation Database / OvidSP

1	transcranial magnetic stimulation\$.mp.	60
2	TMS.mp.	16
3	repetitive transcranial magnetic stimulation.mp.	28
4	Transcranial direct current stimulation.mp.	4
5	tDCS.mp.	2
6	rTMS.mp.	19
7	((transcranial magnetic stimulation or tms) adj5 repetitive).tw.	29
8	Or/ 1-7	67

Anexo 2. Escala de Oxman

Revisor:	Fecha:
REVISIÓN SISTEMÁTICA: Estimulación Magnética Transcraneal	
Nº Estudio:	Primer autor:
Fecha de publicación:	Revista:

1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?

☐Sí ☐Sí, parcialmente ☐No se puede saber ☐No

PISTA: Un tema puede ser definido en términos de la población de estudio, la intervención realizada y los resultados ("outcomes") considerados

2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuados?

☐Sí ☐Sí, parcialmente ☐No se puede saber ☐No

PISTA: La mejor "clase de estudios" es la que se dirige a la pregunta objeto de la revisión y tiene un diseño apropiado

3. ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y relevantes?

☐Sí ☐Sí, parcialmente ☐No se puede saber ☐No

PISTA:

- ¿Qué bases de datos bibliográficas se han usado?
- ¿Seguimiento de las referencias?
- ¿Contacto personal con experto?
- ¿Búsqueda también de estudios no publicados?
- ¿Búsqueda de estudios en idiomas distintos del inglés?

4. ¿Crees que los autores de la revisión han hecho lo suficiente para valorar la calidad de los estudios incluidos?

☐Sí ☐Sí, parcialmente ☐No se puede saber ☐No

PISTA: Los autores necesitan considerar el rigor de los estudios que han identificado. La falta de rigor puede afectar al resultado de los estudios ("No es oro todo lo que reluce")

5. Si los resultados de la revisión han sido combinados, ¿era razonable hacer eso?

☐Sí ☐Sí, parcialmente ☐No se puede saber ☐No

PISTA: Considera si:

- Los resultados de los estudios eran similares entre si
- Los resultados de todos los estudios incluidos están claramente presentados
- Están discutidos los motivos de cualquier variación de los resultados

Estas 5 preguntas están adaptadas de: Oxman AD, Guyatt GH et al. User's Guides to The Medical Literature. VI. How to use an overview. JAMA 1994; 272 (17): 1367

