

Dispositivo portátil de neuroestimulación combinada: occipital y trigeminal, para el tratamiento de la migráña

Ficha de Evaluación de Tecnologías
Nuevas y Emergentes

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN

Dispositivo portátil de neuroestimulación combinada: occipital y trigeminal, para el tratamiento de la migráña

Ficha de Evaluación de Tecnologías
Nuevas y Emergentes

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Dispositivo portátil de neuroestimulación combinada: occipital y trigeminal, para el tratamiento de la migraña. Elena de Tomás Mateo, Juan Ignacio Martín Sánchez, Montserrat Salas Valero. - Madrid: Ministerio de Sanidad; Zaragoza: Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS), Año 2023 p. 90 – 24 cm. (Colección: Informes, estudios e investigación) (Serie: Ficha de Evaluación de Tecnologías Nuevas y Emergentes. IACS)

NIPO: 133-23-117-7

ISBN: 978-84-09-55961-9

DOI: https://doi.org/10.46994/ets_35

1. Tecnologías nuevas y emergentes. 2. Dispositivo de neuromodulación no invasivo. 3. Migraña

I. de Tomás Mateo, Elena II. España. Ministerio de Sanidad III. Aragón. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS)

Edición: 2023

Edita: Ministerio de Sanidad

Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS)

NIPO: 133-23-117-7

ISBN: 978-84-09-55961-9

DOI: https://doi.org/10.46994/ets_35

Maquetación: Gambón, S. A.

Este documento es una ficha de Evaluación de Tecnologías Sanitarias Nuevas y Emergentes. Su objetivo es proporcionar la información disponible que permita que la evaluación pueda llevarse a cabo en una fase temprana de la aparición de una técnica, tecnología o procedimiento, que se prevé va a tener impacto en la calidad de vida y en el sistema sanitario. Se contribuye así a facilitar la toma de decisiones sobre la incorporación de las tecnologías nuevas y emergentes en el sistema sanitario, cuando corresponda llevarla a cabo.

Para citar este informe:

de Tomás Mateo E, Salas Valero M, Martín Sánchez Jl. Dispositivo portátil de neuroestimulación combinada: occipital y trigeminal, para el tratamiento de la migraña. Ministerio de Sanidad. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2023. Ficha de Evaluación de Tecnologías Nuevas y Emergentes: IACS



Índice

Autoría	9
Abreviaturas	13
Glosario	15
Datos generales	17
Nombre de la tecnología	17
Compañía comercial o elaboradora del producto	17
Breve descripción de la tecnología	17
Población diana	20
Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología	20
Área de especialización / abordaje	24
Dirección web de los documentos publicados	24
Desarrollo y uso de la tecnología	25
Grado de desarrollo de la tecnología	25
Tipo y uso de la tecnología	25
Lugar o ámbito de la aplicación de la tecnología	25
Relación con tecnologías previas	26
Tecnología alternativa en uso actual	32
Aportación de la nueva tecnología en relación a la tecnología en uso actual	34
Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones	35
Importancia sanitaria de la condición clínica o la población a la que se aplica	37
Incidencia	37
Prevalencia	37
Carga de la enfermedad	38
Requerimiento para usar la tecnología	43
Requerimientos de infraestructura y formación	43
Coste y precio unitario	43

Riesgos y seguridad	45
Eficacia / efectividad	49
Evaluación económica	57
Impactos	59
Impacto en salud	59
Impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología	60
Impacto económico de la tecnología	61
Difusión e introducción esperada de la tecnología	63
Recomendaciones e investigación en curso	65
Investigación en curso	65
Guías y directrices	65
Puntos clave	67
Bibliografía	71
Anexos	79
Anexo 1. Criterios diagnósticos de la migraña sin aura	79
Anexo 2. Criterios diagnósticos de la migraña con aura	80
Anexo 3. Criterios diagnósticos de la migraña crónica	81
Anexo 4. Metodología empleada para la realización de la ficha técnica	82
Anexo 5. Estrategias de búsqueda	84
Anexo 6. Diagrama de flujo	86
Anexo 7. Tablas de síntesis de la evidencia científica	87
Anexo 8. Tabla de estudios excluidos y motivos	89

Autoría

Elena de Tomás Mateo. Bióloga especialista en Biología Molecular. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza.

Juan Ignacio Martín Sánchez. Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza.

Montserrat Salas Valero. Documentalista. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza.

Declaración de intereses

Todos los profesionales que han participado en este proyecto de evaluación han completado el formulario de declaración de intereses. Tras la aplicación del procedimiento de gestión de los conflictos de interés de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS se declara que: ningún profesional fue excluido del proceso en base a la información declarada.

Este documento ha sido realizado por el Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud en el marco de la financiación del Ministerio de Sanidad para el desarrollo de las actividades del Plan anual de Trabajo de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS, aprobado en el Pleno del Consejo Interterritorial del SNS el 15 de junio de 2022.

Abreviaturas

- AINES:** Antiinflamatorios no esteroides.
- AIT:** Análisis por intención a tratar.
- AVAD:** Años de vida ajustados en función de la discapacidad.
- AVD:** Años vividos con discapacidad.
- CCAA:** Comunidades Autónomas.
- CGRP:** Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (*Calcitonin gene-related peptide*).
- MCD:** Modulación condicionada de dolor.
- EAs:** Efectos Adversos.
- e-TNS:** Estimulación transcutánea nerviosa externa (*External Trigeminal Nerve Stimulator*).
- EVA:** Escala Visual Analógica.
- FDA:** *Food & Drug Administration*.
- GBD:** Estudio de la Carga Global de las Enfermedades (*Global Burden Disease*).
- IC:** Intérvalo de confianza.
- ICHD-3:** *International Classification of Headaches Disease 3rd edition*.
- MAUDE:** Experiencia de usuario y fabricante en dispositivos (*Manufacturer and User Facility Device Experience*).
- MBS:** Síntomas más molestos (*Most Bothersome Symptons*).
- MC:** Migraña Crónica.
- ME:** Migraña Episódica.
- MIDAS:** Escala de evaluación de la discapacidad por migraña (*Migraine Disability Assessment Scale*).
- mAIT:** Análisis por intención a tartar modificada.
- N:** Tamaño muestral.

- REN:** Neuromodulación eléctrica en remoto (*Remote Electrical Neuromodulation*).
- SEN:** Sociedad Española de Neurología.
- SENEC:** Sociedad Española de Neurocirugía.
- SNC:** Sistema Nervioso Central.
- SNPs:** Polimorfismos de un solo nucleótido (*Single Nucleotide Polymorphism*).
- tDCS:** Estimulación transcraneal directa (*Transcranial Direct Current Stimulation*).
- tNS:** Estimulación transcutánea nerviosa (*Transcutaneous Nerve Stimulation*).
- tVNS:** Estimulación transcutánea del nervio vago (*Non-invasive transcutaneous Vagal Nerve Stimulation*).

Glosario

AIT: Análisis por intención a tratar. Incluye todos los sujetos que han sido aleatorizados a los grupos de tratamiento, independientemente que hayan recibido o no alguna dosis de tratamiento asignado o se haya producido algún error en la administración.

Aura: Síntomas que suelen preceder el dolor de cabeza con una duración de aproximadamente entre 20 y 30 minutos. Se cree que son manifestaciones de disfunción focal cerebral.

AVAD: Años de vida ajustados en función de la discapacidad, ya sea por mortalidad prematura o por el tiempo vivido con una salud menguada. Así, es la suma de los años de vida perdidos por muerte prematura (AVP) y los años vividos con discapacidad o mala salud (AVD).

AVD: Años vividos con discapacidad. Estiman las pérdidas de años de vida en estado de salud óptimo que supone sufrir una enfermedad o discapacidad frente a no padecerla, ponderadas en función de la gravedad, duración y eventual remisión o cronicidad de la patología.

Cefalea primaria: Dolor de cabeza o desorden de dolor de cabeza, no atribuible a otro desorden. Se diferencia del desorden de dolor de cabeza secundario.

Escala EVA: Escala usada para la valoración del dolor mediante la asignación de un valor numérico a la percepción del dolor por parte del paciente.

MBS (*Most Bothersome Symptons*): Conjunto de síntomas calificados como “los más molestos” asociados a individuos que padecen migraña; náuseas, fonofobia y fotofobia son los más comunes.

MIDAS (*Migraine Disability Assessment Scale*): Evaluación de evaluación de la discapacidad por migraña. Cuestionario que evalúa la pérdida de días en las áreas personal, profesional y familiar durante los últimos tres meses como consecuencia de crisis de migraña. La puntuación de esta escala se obtiene de la suma de los días perdidos por migraña registrados en base a cinco preguntas formuladas.

mAIT: Análisis por intención a tratar modificada o por protocolo. Tipo de análisis donde se excluyen a los pacientes perdidos y a lo largo del transcurso de la investigación.

Migraña crónica: Dolor de cabeza que presenta características de cefalea migrañosa y que aparece durante 15 o más días al mes durante más de tres meses, y al menos durante 8 días al mes de acuerdo a la clasificación ICHD-3 (*International Classification of Headaches Disease 3rd edition*).

Migraña episódica: En la práctica clínica se refiere a migraña episódica cuando la presencia de las crisis de migraña es de menos de 15 días al mes.

Postdrómico: Fase sintomática de hasta 48 horas de duración, seguida de la resolución del dolor un ataque de migraña con o sin aura. Entre los síntomas prodrómicos se encuentra la fatiga, exaltación o estado depresivo y dificultades cognitivas.

Prodrómico: Fase sintomática de hasta 48 horas de duración, que precede un ataque de migraña con o sin aura. Entre los síntomas prodrómicos se encuentra la fatiga, exaltación o estado depresivo y hambre inusual y antojo a determinados alimentos.

SNPs: Single Nucleotide Polymorphism (Polimorfismos de un solo nucleótido). Variación en la secuencia de ADN que afecta a una sola base (adenina, timina, citosina o guanina) de una secuencia del genoma.

Datos generales

Nombre de la tecnología

Relivion® o Relivion® MG

Compañía comercial o elaboradora del producto

TECNOLOGÍA	FABRICANTE	DESARROLLA/FABRICA/ COMERCIALIZA	MARCADO CE	510 (K)*
Relivion®	Neurolief Brand Innovation	EEUU (Estados Unidos): <i>Neurolief Inc.</i> 1501 W Cleveland St, Suite 200 Tampa, FL 33606 USA Telf: 888-473-5484 <i>Advanced Medical DME, LLC</i> 10211 West Sample Road, Suite 217 Coral Springs FL 33065 USA Telf :754-812-1935 Israel: <i>Neurolief Ltd.</i> 12 Giborei Israel Netanya, Israel 4250412 +972-9-3730288 web ¹ : www.relivion.com web: support@relivion-medical.com	Sí	K203419

* 510 (K): Notificación previa a la comercialización con aprobación por la FDA “Food and Drug Administration” de EEUU.

Breve descripción de la tecnología

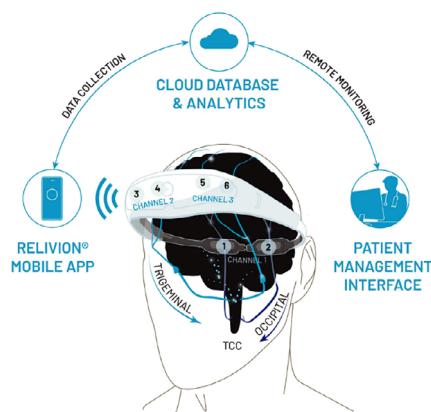
Relivion® es un dispositivo de neuroestimulación transcutánea combinada, no invasivo y portátil para su uso como alternativa terapéutica o complementaria en el tratamiento de la migraña. Su mecanismo de funcionamiento se basa en su capacidad de transferir determinados patrones de pulsos eléctricos a las inervaciones del nervio trigémino (supraorbital y supratroclear) y nervio occipital, con el objetivo reducir el dolor asociado a la migraña y otros síntomas ligados².

Relivion® está compuesto por unos auriculares y un total de seis electrodos integrados que son los encargados de estimular los nervios craneales. Los cuatro electrodos situados en la parte frontal estimulan las ramas del nervio trigémino; mientras que los dos electrodos ubicados en la parte posterior de la cabeza, estimulan principalmente el nervio occipital (Figura 1). Los electrodos se colocan junto con unas almohadillas que se humedecen previamente con el fin de proporcionar conductividad entre los electrodos y el cuero cabelludo del usuario. El dispositivo Relivion® se puede adaptar fácilmente al paciente ya que es ajustable a varios tamaños de cabeza².

Relivion® viene precargado para administrar de 6 a 10 ciclos de tratamiento. Cada ciclo de tratamiento tiene una duración de hasta 60 minutos por sesión que el usuario puede finalizar cuando desee. Una vez completados los ciclos de tratamiento, se puede recargar electrónicamente con la aplicación para Smartphone, e-Relief®, que almacena los datos en la nube. Esta aplicación también permite tener indicaciones visuales y auditivas que muestran cuándo el dispositivo está activado o desactivado, si se encuentra con nivel bajo de batería; así como ajustar la intensidad de la estimulación².

El dispositivo Relivion® permite a través de inteligencia artificial, proporcionar un tratamiento personalizado; posibilitando su monitorización en remoto por los profesionales sanitarios del hospital, lo que incurre en una optimización progresiva².

Figura 1. Mecanismo de funcionamiento del dispositivo Relivion® “eCOT-NS: external Combined Occipital and Trigeminal Neurostimulation System”. TCC, complejo trigeminocervical; Canal 1, canal de estimulación occipital; Canal 2 y 3, canales de estimulación trigeminal (supraorbital/supratroclear). Los números del 1 al 6 representan los seis electrodos³.



Fuente: Tepper et al. 2022³.

En la tabla 1 (Tabla 1: Características de Relivion®) se recogen algunas de las características del dispositivo Relivion® que se describen en la ficha de la FDA².

Tabla 1. Características de Relivion®

PARÁMETRO	DISPOSITIVO RELIVION®
Tipo de producto	Clase II
Nombre regulador	Estimulador eléctrico transcutáneo para el tratamiento del dolor de cabeza
Invasivo	No invasivo
Localizaciones de electrodos	Frontal y occipital
Nervios donde se posicionan los electrodos	Ramificaciones de los nervios supratroclear y supraorbital del nervio trigémino y los nervios occipitales
Energía	Eléctrica
Tipo de batería	Batería recargable Li-Po 3.7 V
Software	1 programa almacenado
Corriente constante	Sí
Voltaje constante	No
Función del software	Controlar el funcionamiento del dispositivo y las indicaciones del dispositivo
Tipos de botón	Botón ON/OFF y botones para ajustar la intensidad del pulso eléctrico
Características funcionales	Indicadores visuales y auditivos para informar al usuario que el dispositivo está encendido o apagado y ayudar si no funciona correctamente
Bluetooth	Sí
Asociado a una aplicación móvil para mostrar el estado del dispositivo, tratamiento, duración y estatus de batería	Sí (e-Relief®)
Peso	90gr.
Dimensiones	209mm x 128mm x 39mm
Material	Plástico de poliamida y silicona
Máximo tiempo de uso del dispositivo	60 minutos
Duración del pulso (μsec)	850
Frecuencia (Hz)	80
Modulaciones de los programas	Manual

La indicación prevista de uso del estimulador eléctrico Relivion® acorde a la solicitud de la FDA (K203419) es para el tratamiento del dolor de cabeza y migraña aguda con o sin aura en pacientes de 18 años de edad o mayores no respondedores a los tratamientos habituales o intolerantes a los tratamiento médicos o quirúrgicos. Se trata de un dispositivo para ser autoadministrado en el domicilio del paciente bajo prescripción médica².

Población diana

La categorización oficial de dolores de cabeza según la Organización Mundial de la Salud es la clasificación beta ICHD-3, “*International Classification of Headache Disorders 3rd Edition*”, 2018 elaborada por la “*International Headache Society*”⁴. En esta clasificación se exponen las diferentes características clínicas que establecen el diagnóstico de la migraña y sus tipos y subtipos.

Atendiendo a la ICHD-3 las cefaleas se dividen en tres grandes tipos:

1. Cefaleas primarias.
2. Cefaleas secundarias.
3. Neuropatías craneales dolorosas, otros dolores faciales y otras cefaleas.

Las migrañas sin aura, migraña con aura y migraña crónica estarían incluidas dentro del grupo de cefaleas primarias⁴.

Los pacientes mayores de 18 años que cumplen con los criterios de diagnóstico de cefaleas para migraña con o sin aura de acuerdo a la clasificación ICHD-3, y que refieren entre 1 a 6 ataques de migraña al mes, serían los pacientes susceptibles de beneficiarse del uso de Relivion®².

Descripción de la patología a la que se aplica la tecnología

La migraña es una enfermedad neurológica considerada como una cefalea primaria frecuente e incapacitante. Se pueden diferenciar tres tipos principales: migraña sin aura, migraña con aura y migraña crónica (MC)⁴.

La migraña sin aura es un síndrome clínico con características específicas y síntomas asociados. Se define como una cefalea recurrente que se manifiesta con crisis de 4 a 72 horas de duración. Las características típicas

de esta cefalea son la localización unilateral, el carácter pulsátil, la intensidad moderada o grave, el empeoramiento con la actividad física rutinaria y la asociación con náuseas y/o fotofobia y fonofobia. Los criterios diagnósticos se recogen en el Anexo 1 (Anexo 1: Criterios diagnósticos de la migraña sin aura)⁴.

La migraña con aura consta de crisis recurrentes de varios minutos de duración con síntomas visuales, sensitivos o del sistema nervioso central (SNC), de localización unilateral y completamente reversibles, que suelen desarrollarse de manera gradual y precederán a una cefalea y síntomas asociados a migraña. Los criterios diagnósticos se resumen en el Anexo 2 (Anexo 2 : Criterios diagnósticos de la migraña con aura)⁴.

Por último, la MC se corresponde con el dolor de cabeza que aparece durante 15 o más días al mes durante más de tres meses, y que, al menos durante 8 días al mes, presenta características de cefalea migrañosa. Los criterios diagnósticos se resumen en el Anexo 3 (Anexo 3: Criterios diagnósticos de la migraña crónica)⁴.

En la práctica clínica, se habla de migraña episódica (ME) cuando las crisis aparecen menos de 15 días cada mes. Sin embargo, el concepto de ME no está recogido en la “*International Classification of Headache Disorders III, (ICHD-3)*”⁴.

La aparición de la migraña suele estar asociada a síntomas prodrómicos, que pueden comenzar hasta dos días antes de una crisis migrañosa con o sin aura. Entre ellos se incluye el cansancio, la dificultad para concentrarse, la rigidez cervical, la sensibilidad a la luz o al ruido, las náuseas, la visión borrosa, los bostezos o la palidez. Por su parte, una vez finalizada la crisis migrañosa se describen síntomas postdrómicos, representados por sensación de cansancio, depresión, avidez por determinados alimentos, bostezos repetidos, rigidez cervical, dificultad para concentrarse y otros síntomas cognitivos. Estos síntomas pueden mantenerse hasta dos días tras la resolución del dolor de cabeza⁴.

Fisiopatología y origen de la migraña

La fisiopatología y el origen de la migraña no son del todo conocidos. Uno de los aspectos que más se está estudiando actualmente es su posible origen genético.

En estudios de secuenciación de variantes genéticas se han identificado un total de 44 SNPs (“*Single Nucleotide Polymorphisms*”) significativamente asociados con riesgo de padecer migraña. Se han comprobado

mediante análisis bioinformático que estos marcadores genéticos se encuentran altamente expresados en el tejido muscular liso y vascular. Este hallazgo sería consistente con la teoría predominante que indica la etiología vascular de la migraña⁵. También se han identificado tres grupos de genes (CACNA1A, ATP1A2 y SCN1A) que están asociados con la migraña hemipléjica familiar tipo, una clase de migraña común entre varios miembros de una misma familia⁶. En un metanálisis recientemente publicado de estudios de asociación genética a gran escala se han identificado 86 nuevos *loci* asociados con migraña. A partir de estos *loci* se han podido identificar algunos de ellos como variantes de riesgo de padecer MC o ME⁷. Es frecuente que los pacientes con migraña tengan antecedentes familiares y se estima que su heredabilidad es del 42%⁸.

Aunque este trastorno se ha considerado típicamente de origen vascular, la posibilidad de que las crisis pudieran tener su origen en el SNC ha ido cobrando fuerza en las últimas décadas. Es por ello que la migraña es calificada como un trastorno altamente complejo y dependiente a su vez del sistema nervioso⁹.

El mecanismo clave que explica la aparición del dolor en la migraña depende principalmente de dos factores: a) activación del denominado sistema trigénimo-vascular, que induce la liberación de neuropéptidos vasoactivos y provoca vasodilatación e inflamación de los vasos sanguíneos meníngeos, y b) la disfunción de estructuras del SNC implicadas en la regulación del dolor y la activación neuronal¹⁰. La aparición de aura se explica por la generación de una onda de despolarización neuronal y glial que se propaga lentamente por la corteza cerebral¹¹.

Factores precipitantes del desarrollo de una crisis migrañosa

Se han descrito una serie de factores que junto con las causas de origen fisiológico podrían ser desencadenantes del desarrollo de un ataque de migraña. En diferentes estudios publicados se ha observado que el estrés era el factor precipitante de migraña más común, seguido de estímulos auditivos, fatiga física, ayuno, factor hormonal en las mujeres o cambios en patrones del sueño, cambios climáticos bruscos, estímulos visuales, olores o el consumo de alcohol¹².

Cronificación de la migraña

Se estima que cada año aproximadamente del 2,5% al 3,1% de pacientes con ME desarrollarán MC, habiéndose identificado varios factores de riesgo predisponentes¹³. En un estudio publicado en el año 2020 por Xu J, se describen factores altamente asociados a la cronificación de la migraña, como es la elevada frecuencia de crisis, bajos ingresos anuales o nivel socioeconómico; mientras otros condicionantes detallados en este trabajo, guardan una relación de asociación muy baja como la alodinia y el uso excesivo de medicamentos¹³. Otros factores de riesgo para la cronificación de la migraña incluyen pertenecer al género femenino, sufrir obesidad, trastornos del sueño, enfermedades psiquiátricas, lesiones en la cabeza o en el cuello y otros trastornos del dolor asociados, vivir acontecimientos importantes o traumatizantes e ingerir cafeína en exceso¹⁴.

Comorbilidades asociadas a la migraña

Las personas con migraña pueden presentar comorbilidades asociadas tales como trastornos cardiológicos y vasculares, enfermedades neurológicas, trastornos psiquiátricos y psicológicos, trastornos del sueño, enfermedades inflamatorias o dolor crónico (Tabla 2: Posibles comorbilidades asociadas a la migraña).

Tabla 2. Posibles comorbilidades asociadas a la migraña

Trastornos cardiovasculares	Hipertensión, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, fenómeno de Raynaud
Enfermedades neurológicas y trastornos mentales	Epilepsia, trastorno depresivo, trastorno de ansiedad, trastorno bipolar
Trastornos del sueño-vigilia	Trastorno de insomnio, parasomnias (síndrome de las piernas inquietas), trastornos del sueño relacionado con la respiración (apnea del sueño)
Trastornos inflamatorios	Rinitis alérgica, asma bronquial, lupus eritematoso sistémico
Dolor crónico	Fibromialgia
Otros	Trastornos gastrointestinales

Fuente: Libro Blanco de la Migraña en España¹⁵.

Una de las principales comorbilidades asociadas a la migraña y que los expertos puntualizan que hay que prestar especial atención es a aquellos trastornos de tipo psicológico y psiquiátrico. En este escenario, destacan la

ansiedad y la depresión como las más frecuentes cuyo desarrollo podría relacionarse con la discapacidad asociada a la enfermedad. Según diferentes estudios el cuadro ansioso-depresivo, y en general la presencia de comorbilidades es más frecuente en pacientes con MC que en ME¹⁶⁻¹⁸.

Área de especialización/abordaje

Neurología

Dirección web de los documentos publicados

<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/pmn.cfm?ID=K203419>²

Desarrollo y uso de la tecnología

Grado de desarrollo de la tecnología

Tecnología en investigación.

Este dispositivo está aprobado por la FDA en el año 2021 y se comercializa en EEUU.

También cuenta con la autorización para su utilización y venta con marcado CE.

Su comercialización en Europa está prevista para el año 2023-2024 (de acuerdo a información suministrada por la empresa por correo electrónico en octubre de 2022).

Tipo y uso de la tecnología

Relivion® es una tecnología diseñada como alternativa terapéutica y complementaria para el tratamiento de la migraña en pacientes no respondedores al tratamiento habitual o intolerantes a los tratamientos médicos o quirúrgicos. El modo de acción de este dispositivo está basado en la neuroestimulación combinada; occipital y trigeminal².

Lugar o ámbito de aplicación de la tecnología

Este dispositivo de neuromodulación está pensado para ser usado por el paciente en su propio domicilio. Su tecnología permite el control remoto por parte de un profesional especializado de ámbito hospitalario quien puede ir supervisando el tratamiento y duración; así como proponiendo nuevos y optimizados protocolos.

Relación con tecnologías previas

En los últimos años, y como consecuencia de una mayor comprensión de la patofisiología de la migraña, se han desarrollado varios dispositivos de neuromodulación que actúan a nivel central o periférico en el tratamiento de cefaleas y neuralgias craneofaciales. Esta opción está cobrando un creciente interés para aquellos pacientes no tolerantes a los tratamientos farmacológicos o que prefieren otras opciones no farmacológicas. Algunos dispositivos de neuromodulación son de auto-aplicación externa (no invasivos) y otros requieren implantación quirúrgica (invasivos)¹⁹.

El principio subyacente del tratamiento de neuroestimulación no invasiva se basa en que las fibras nerviosas son estimuladas por acción mecánica, eléctrica, magnética o térmica. También se llama neuromodulación, ya que la estimulación de las estructuras de los nervios periféricos probablemente no es el mecanismo básico por el cual se produce alivio en el dolor, pero conduce a una modulación de estructuras implicadas en el procesamiento del dolor. La neuromodulación no invasiva es autoaplicable y evita la realización de procedimientos quirúrgicos con sus correspondientes complicaciones y coste asociado¹⁹.

El autor de un estudio publicado sobre el uso de diferentes métodos de neuroestimulación para el tratamiento de la migraña, diferencia hasta seis tipos de categorías de neuroestimulación¹⁹:

1. Estimulación transcutánea del nervio vago (tVNS: “*Non-invasive transcutaneous vagal nerve stimulation*”).
2. Estimulación transcutánea nerviosa: estimulación del nervio trigémino y/o supraorbital (tNS: “*transcutaneous nerve stimulation*”).
3. Estimulación magnética.
4. Estimulación transcraneal directa (tDCS: “*Transcranial direct current stimulation*”).
5. Neuromodulación eléctrica en remoto (REN: “*Remote Electrical Neuromodulation*”).
6. Estimulación no eléctrica.

A continuación, se realiza una breve descripción sobre los principales tipos de dispositivos de neuromodulación no invasiva que cuentan con la aprobación por la FDA para el tratamiento de la migraña:

– GammaCore™/ GammaCore Saphire™:

Dispositivo desarrollado por la compañía ElectroCore cuyo mecanismo de acción es la estimulación no invasiva del nervio vago (tVNS: “*transcutaneous vagal nerve stimulation*”) y cuyo modelo más reciente se llama GammaCore Saphire™. Los estudios demuestran que mediante la estimulación del nervio vago se puede modular áreas neuronales que son responsables de la patofisiología de la migraña y por tanto contribuir a mitigar el dolor asociado. En el año 2017 GammaCore Saphire™ fue aprobado para el tratamiento agudo de la migraña y para el tratamiento de la cefalea en racimo. Recientemente, también se ha autorizado su uso para tratamiento tanto a nivel episódico como preventivo de las migrañas en pacientes de 12 años o mayores²⁰.

La autorización para su comercialización por parte de la FDA fue gracias a los resultados obtenidos con el estudio PRESTO²¹. Más adelante, se han llevado a cabo otros estudios para verificar su validez como tratamiento preventivo en pacientes con MC (estudio EVENT)²² o en caso de ME (estudio PREMIUM)^{22,23}.

– Cefaly®

Es el siguiente dispositivo que estuvo disponible comercialmente después del GammaCore™. Se basa en la estimulación externa del nervio trigémino (eNS: “*electrical nerve stimulation*”) y está fabricado por la compañía Cefaly Technology. Su mecanismo de funcionamiento se basa en la neuroestimulación de las inervaciones nerviosas del trigémino incluyendo las inervaciones supratrocleares y supraorbitales del nervio oftálmico por medio de su colocación en la frente²⁴.

Fue declarado por la FDA como tratamiento preventivo en adultos con migraña en el año 2014 gracias a los resultados obtenidos con el ensayo clínico PREMICE²⁵. En el año 2019, el estudio ACME valida su uso como dispositivo para tratamiento agudo de la ME²⁶. El modelo más reciente se llama Cefaly Dual® fue autorizado en el año 2020 y sirve tanto para el tratamiento de la migraña a nivel preventivo como para las crisis agudas²⁰.

– Nerivio®

Es un dispositivo de neuromodulación eléctrica en remoto desarrollado por la compañía Theranica y el cual se aplica en la parte superior del brazo. Este tratamiento suministra una estimulación neural en los nervios periféricos de la parte superior del brazo, lo que regularía el

dolor por medio de lo que se conoce como modulación condicionada del dolor (MCD)²⁴.

Nerivio Migra™ Fue autorizado por la FDA para el tratamiento de la migraña episódica en adultos en mayo del 2019^{24,27}. En el año 2020, la autorización por parte de la FDA se extendió al tratamiento agudo de la migraña en pacientes menores de 12 años²⁸.

— **springTMS mini™**

El primer dispositivo autorizado por la FDA basado en la tecnología de estimulación magnética transcraneal de un sólo pulso (sTMS: “*single transcranial magnetic stimulation*”) fue desarrollada por la compañía eNeura. Inicialmente fue autorizado su uso para el tratamiento de la ME con aura en adultos a finales del año 2013. En el año 2014, eNeura recibió la autorización por parte de la FDA para comercializar SpringTMS, un modelo nuevo que más adelante fue seguido por el TMS mini™^{24,29}.

Los datos preliminares que hay disponibles sugieren que no sólo puede ser beneficioso para el tratamiento de la migraña aguda sino también a nivel preventivo. En el estudio ESPOUSE se estudia su uso en pacientes con MC a nivel preventivo³⁰. SAVI dual™ es último nuevo modelo que comercializa eNeura y está autorizado para su uso como tratamiento preventivo y agudo en adultos y niños mayores de 12 años. Este modelo permite además el tratamiento personalizado mediante control remoto³¹ (<https://www.eneura.com/>).

En la tabla 3 (Tabla 3: Principales dispositivos de neuromodulación no invasiva con autorización FDA) se presenta un resumen indicando algunas de las características y estudios clínicos finalizados de los dispositivos descritos anteriormente de acuerdo a la base de datos del clinicaltrial.gov³² <https://clinicaltrials.gov/>. En la figura 2 se muestra una imagen de los diferentes dispositivos.

Tabla 3. Principales dispositivos de neuromodulación no invasiva con autorización FDA

MÉTODO	DISPOSITIVO	CASA COMERCIAL	INTENCIÓN DE USO	ESTUDIOS CLÍNICOS COMPLETADOS PUBLICADOS EN LA BASE DE DATOS CLINICALTRIALS.GOV ⁽¹⁾
tVNS	gammaCore Saphire™/ gammaCore™	ElectroCore, Inc, EEUU	preventivo y/o crisis migrañas agudas. Su uso está permitido en pacientes de 12 años o mayores para el manejo de las crisis episódicas y preventivo	NCT02686034, NCT02388269, NCT01792817, NCT01667250, NCT02378844, NCT03716505, NCT01701245, NCT01958125
eNS	Cefaly®	CEFALY- Technology, Bélgica	preventivo y/o crisis migrañas agudas	NCT03217968, NCT02342743, NCT02411513, NCT02616978, NCT03125525, NCT02590939, NCT03465904, NCT02122237
REN	Nerivio Migra™	Theranica Bio-Electronics, EEUU	preventivo y/o crisis migrañas agudas. Su uso está permitido en pacientes mayores de 12 años para el manejo de las crisis migrañas.	NCT04194008, NCT04600388, NCT04161807, NCT04828707, NCT03361423, NCT05443659
sTMS	springTMS mini™/SAVI	eNeura Inc. EEUU	preventivo y/o crisis migrañas agudas. Su uso está permitido en pacientes mayores de 12 años para el manejo de las crisis episódicas y preventivo	NCT02357381

tVNS = “transcutaneous vagal nerve stimulation”; eNS = “electrical nerve stimulation”; sTMS = “single transcranial magnetic stimulation”; rTMS = “repetitive transcranial magnetic stimulation”; tDCS = “transcranial direct current stimulation”; REN: “Remote Electrical Neuromodulation”.

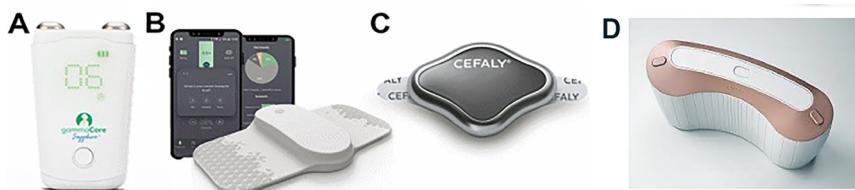
CVS = “caloric vestibular stimulation”; KOS = “kinetic oscillation stimulation”.

Sólo se han incluido los estudios completados y en los que el objetivo del estudio era el uso del dispositivo para el tratamiento de la ME o MC ya sea para alivio de las crisis o como tratamiento preventivo.

Fuente: Elaboración propia a partir de el estudio de Evers et al. 2021¹⁹, página web comercial: 31, 33-35 (<https://www.gammacore.com/>, <https://es.cefaly.com/>, <https://nerivo.com/>, <https://www.eneura.com/>) y registro de ensayos clínicos³².

Figura 2. Dispositivos de neuromodulación no invasiva aprobados por la FDA.

A) gammaCore Sapphire™, B) Nerivio®, C) Cefaly®, D) SAVI dualF31,33-35.



Relivion®, a diferencia de los dispositivos anteriormente citados, es el primer dispositivo no invasivo de estimulación combinada de dos regiones de forma simultánea: trigémino y occipital. Este tipo de estimulación concurrente ya se había descrito anteriormente en un dispositivo invasivo con prometedores resultados pero con altas tasas de complicaciones por la naturaleza intrínseca del procedimiento^{36,37}.

A continuación, se presenta un cuadro que resume las principales diferencias y similitudes entre Relivion® y uno de sus comparadores; Cefaly® de acuerdo a información publicada en la base de datos de la FDA² (Tabla 4: Comparativa Relivion® vs. Cefaly®).

Tabla 4. Comparativa Relivion® vs. Cefaly®

PARÁMETRO	RELIVION®	CEFALY®	COMPARACIÓN
Indicaciones de uso	Tratamiento agudo de la migraña con o sin aura en pacientes mayores de 18 años.	Tratamiento agudo de la migraña con o sin aura en pacientes mayores de 18 años	Ambos dispositivos están pensados para la auto-administración por parte del paciente. De uso domiciliario
Tecnología	Estimulador eléctrico transcutáneo para el tratamiento del dolor de cabeza	Estimulador eléctrico transcutáneo para el tratamiento del dolor de cabeza	Igual
Localizaciones de electrodos	Frontal y occipital	Frontal	Similar
Nervios donde se posicionan los electrodos	Ramificaciones de los nervios supratroclear y supraorbital del nervio trigémino y los nervios occipitales	Ramificaciones de los nervios supratroclear y supraorbital del nervio trigémino	Relivion® trata el nervio occipital a parte del trigeminal
Función Bluetooth	Si	No	Relivion incluye una aplicación móvil y la posibilidad de conexión bluetooth
Asociado a una aplicación móvil	Si	No	
Peso	90 gr	12 gr	La diferencia de peso no es clínicamente relevante
Dimensiones	209mm x 128mm x 39mm	55mm x 40mm x 15 mm	La diferencia de tamaño no es clínicamente relevante
Materiales	Plástico poliamida y silicona	Plástico policarbonato	La diferencia de los materiales no conlleva riesgos para la seguridad ni efectividad del tratamiento.
Ajustes del tratamiento	Manualmente	Predefinidos (14 minutos, 1 minuto)	La diferencia en la modulación del tratamiento no afecta a la eficacia o seguridad del tratamiento.

Fuente: Notificación previa a la comercialización 510K (K203419)².

Se han omitido algunas de las características comparadas entre los dispositivos, debido a que son similares entre sí y no comprometen la eficacia ni seguridad del uso de los dispositivos.

Según la SEN (Sociedad Española de Neurología) y la SENE (Sociedad Española de Neurocirugía) en un documento consenso publicado en el año 2021, donde realiza una revisión exhaustiva sobre diferentes dispositivos de neuromodulación, en el manejo de cefaleas y neuralgias; se concluye que los estudios publicados hasta el momento proporcionan evidencias para su indicación en casos refractarios de cefaleas y neuralgias (sobre todo en migraña, cefalea en racimos y neuralgia del trigémino) seleccionados por neurólogos especialistas en el área tras comprobar el agotamiento de otras opciones terapeúticas. En el caso de la neuromodulación invasiva, ya que las tecnologías son altamente complejas y su manejo requiere un alto grado especialización neurológica y neuroquirúrgica, se recomienda que sean debatidos por comités multidisciplinares y la cirugía sea llevada a cabo por un neurocirujano especialista en neurocirugía funcional³⁸.

Los dispositivos de neuromodulación no invasiva, aunque ofrecen una alternativa terapeútica a la terapia oral o invasiva, sobre todo para aquellos individuos que son intolerantes o no respondedores a la medicación; su uso no está exento de controversia. Según Puledda et al. 2018³⁹ en los ensayos clínicos aleatorios publicados hasta la fecha el grupo placebo es pequeño y las cuestiones acerca del grado de enmascaramiento van en aumento por lo que es difícil establecer una guía actualizada de la eficacia de estos tratamientos³⁹. Por otro lado, la mayoría de los estudios de neuroestimulación en migraña se han hecho con pacientes refractarios, lo que significa que no se sabe realmente la eficacia y aplicabilidad de estos métodos en la población general de migraña. Por otro lado, algunos ensayos clínicos realizados separan ME y MC, pero otros incluyen todo tipo de pacientes por lo que los estudios no son comparables¹⁹.

Hasta la fecha hay investigaciones puestas en marcha para el uso de estos dispositivos autorizados por la FDA o en investigación en pacientes con MC y sólo algunos de ellos están aprobados para ser usados en este contexto clínico²⁰.

Tecnología alternativa en uso actual

Los tratamientos para el manejo de la migraña se pueden englobar en dos grandes categorías: tratamientos farmacológicos y no farmacológicos, que se describen a continuación.

A. Tratamiento no farmacológico de la migraña

En general, se trata de un grupo de medidas encaminadas a evitar los factores desencadenantes reconocidos: estrés, ansiedad y depresión, uso de anovulatorios, ciertos alimentos, alteraciones del sueño, uso concomitante de fármacos. Es significativo mencionar la importancia, en la medida de lo posible, de instaurar hábitos de vida saludables: descanso y alimentación adecuada y la práctica de la actividad física regular⁴⁰.

Dentro de esta categoría también se integran otro tipo de aproximaciones como el uso de neuroestimuladores no invasivos e invasivos³⁹, consumo de nutraceúticos (vitamina B2, coenzima Q10 y magnesio principalmente)³⁹, acupuntura³⁹, terapia manual de tejido blanco⁴¹ o el uso de punción seca⁴¹ para el abordaje de la migraña.

B. Tratamiento farmacológico de la migraña

Existe una gran variedad de tratamientos farmacológicos para el manejo de la migraña ya sea para su uso durante las fase sintomática o aguda de la crisis cuya finalidad es controlar los episodios y reducir los síntomas o con objetivo preventivo; cuyo objetivo es reducir el número y frecuencia de los episodios. Los expertos recomiendan individualizar la terapia, teniendo en cuenta aspectos como la gravedad de los episodios, contraindicaciones, comorbilidades, interacción con el uso de otros medicamentos y la propia elección del paciente¹⁵.

Tratamiento sintomático

Las opciones terapéuticas disponibles se dividen en fármacos inespecíficos: analgésicos/AINEs (antiinflamatorios no esteroides; paracetamol / ácido acetilsalicílico, naproxeno sódico, ibuprofeno, diclofenaco, etc.), específicos: triptanes (sumatriptán, zolmitriptán, rizatriptán, almotriptán, eletriptán y frovatriptán) y ergóticos. También es posible la prescripción de otros tratamientos adyuvantes, sobre todo para las náuseas y vómitos: antieméticos/procinéticos (metoclopramida / domperidona)¹⁵.

El tipo de tratamiento sintomático atiende a la gravedad del episodio de cefalea que se presente. Si se trata de una crisis leve-moderada se recomienda el uso de AINEs, mientras que si las crisis son moderadas-graves la indicación es el uso de triptanes como tratamiento de primera línea¹⁵.

En los casos donde no se consigue aliviar el dolor con el uso de triptanes se recomienda aumentar la dosis de los mismos, cambiar la vía de admisión

nistración o probar con otro triptán diferente. Se puede considerar el uso de otro tipo de fármacos con una vida media más prolongada o combinar un triptán con un AINE de acción prolongada si el dolor persiste⁴².

Tratamiento preventivo

Está indicado, entre otras situaciones, en los pacientes que sufren tres o más crisis de migraña al mes, crisis de varios días de duración y de difícil manejo terapéutico, auras prolongadas, auras con hemiparesia, afasia o clínica de tronco y en pacientes con crisis epilépticas relacionadas a la migraña⁴².

El esquema de tratamiento preventivo para la ME y MC sería el uso de topiramato (neuromodulador) o betabloqueante. Se puede variar entre uno u otro por ausencia de respuesta por parte del paciente o en caso de contraindicación. Como alternativa a nivel preventivo para aquellos individuos adultos con MC no respondedores, destaca el uso de la toxina botulínica tipo A. La alternativa a los medicamentos profilácticos de la migraña en el caso de la ME lo constituye el uso de anticuerpos monoclonales frente a CGRP (Péptido relacionada con el gen de calcitonina, del inglés “*Calcitonin gene-related peptide*”) o su receptor. Este tipo de aproximación también está indicada para aquellos pacientes con MC no respondedores a la toxina botulínica tipo A o que presenten algún tipo de contraindicación¹⁵.

Aportación de la nueva tecnología en relación a la tecnología en uso actual

La biología y las vías patofisiológicas que subyacen a la de la migraña son complejas y podrían explicar en muchos casos la considerable tasa de fallo de los tratamientos de referencia en el contexto del manejo de los casos agudos. Otros problemas asociados a la migraña como fotofobia, náusea y fonofobia; los tres síntomas más molestos (MBS: “*most bothersome symptoms*”), tienen una pobre respuesta a los triptanes, e incluso las náuseas se pueden ver aumentadas con estos agentes³.

El desarrollo de nuevos fármacos como tratamiento de primera línea para el manejo de la migraña podría beneficiar a algunas personas. Sin embargo, gran parte de los pacientes continúan siendo no respondedores al tratamiento farmacológico, hay contraindicaciones del uso de ciertos agentes en algunas personas o una minoría de pacientes puede experimentar

eventos poco comunes pero potencialmente peligrosos relacionados con intolerancia al tratamiento³. En este contexto, y teniendo en cuenta que se trata de una condición altamente discapacitante que afecta a toda la población mundial de ambos sexos y de todas las edades, sobre todo en mujeres jóvenes y de media edad⁴³; es necesario poder garantizar tratamientos alternativos.

En los últimos años se han desarrollado varios dispositivos de neuromodulación que actúan a nivel central o periférico en el tratamiento de cefaleas y neuralgias craneofaciales refractarias a los tratamientos farmacológicos. Los tratamientos por neuromodulación cerebral comercializados hasta el momento requieren implantación quirúrgica (invasivos) y los de autoaplicación externa (no invasivos) incluyen una sola localización (Cefaly® GammaCore® y Nerivio®)^{21,24,26}. Entre ellos, se encuentra un dispositivo no invasivo de estimulación supraorbital trigeminal (e-TNS: Estimulador externo del Nervio Trigeminal, del inglés “*external Trigeminal Nerve Stimulator*”), que ha sido previamente autorizado para su uso para el tratamiento agudo y preventivo de la migraña^{25,26,44}.

El dispositivo Relivion® está diseñado con neuroestimulación combinada occipital y trigeminal (eCOT-NS) no invasiva^{3,45}. Esta estimulación concurrente se había descrito previamente en un dispositivo invasivo donde se había comprobado en estudios clínicos preliminares su potencial eficacia^{36,37}. El uso de Relivion® permitiría aprovechar el potencial terapeútico de la modulación neural multifocal sin necesidad de una aproximación invasiva con todas las complicaciones y costes inherentes a este tipo de aproximaciones. Esta tecnología busca reducir los EAs (efectos adversos) de los tratamientos farmacológicos y aumentar la efectividad de los dispositivos de neuroestimulación cerebral de un solo canal. Además, Relivion® permite mediante conexión bluetooth comunicarse con una aplicación al móvil del usuario. Lo cual ofrece al paciente la posibilidad de optimizar sus tratamientos bajo la supervisión de un profesional especializado sin necesidad de tener que desplazarse al centro sanitario de referencia, lo que aporta un valor añadido en la calidad de vida del paciente.

Licencia, reintegro de gastos u otras autorizaciones

Relivion® tiene el marcado CE que permite su comercialización en Europa y cuenta con su correspondiente 510 (K) remitido a la FDA².

Tabla 5. 510 (K) de los dispositivos a estudio e identificador de sus equivalentes

DISPOSITIVO	TIPO DE DISPOSITIVO	CÓDIGO DE PRODUCTO	510 (K)	APROBADO	COMPARADOR 510 (K)	APROBADO
Relivion®	Clase II	PCC ^(*)	K203419	16/02/2021	K171446	15/09/2017
Pueden consultarse los registros en la base de datos de la FDA, disponible en la siguiente URL: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/pmn.cfm ²						

(*) Código de producto PCC de acuerdo a FDA: “estimulador eléctrico nervioso transcutáneo para el tratamiento de la migraña”.

Importancia sanitaria de la condición clínica o la población a la que se aplica

Incidencia

Los estudios de incidencia de migraña son escasos, tanto a nivel mundial como en España, identificándose resultados que indican que la incidencia en EEUU es de 3,43 nuevos casos por 1.000 personas/año⁴⁶, en Reino Unido de 3,69 por 1.000 personas/año⁴⁷, y en Dinamarca de 8,1 por 1.000 personas/año⁴⁸. En España se ha estimado una tasa de incidencia de 4 por cada 1.000 habitantes durante el año 2008⁴⁹.

Prevalencia

Se ha observado que la migraña afecta, aproximadamente, al 14,4% de la población mundial, estando presente en casi el 19% de las mujeres y en casi el 10% de los hombres⁴³. Se han registrado diferencias considerables entre las distintas regiones del mundo, siendo mayor la prevalencia en Europa, seguida del sudoeste asiático y, en menor proporción, en el continente africano^{43,50}.

En la revisión sistemática de Stovner et al. 2010 se recogieron datos de 205.000 participantes adultos de Europa, determinándose que la migraña afecta aproximadamente al 14% de la población general en Europa, al 17% de las mujeres y al 8% de los hombres⁵¹. En cuanto a la prevalencia en niños y jóvenes, los estudios que los incluyen son mucho más escasos, con resultados que indican que el 9,2% de los niños y jóvenes padecen migraña, siendo más frecuente en el sexo femenino (9,1%) que en el masculino (5,2%)⁵¹.

Según un estudio publicado en el año 2011 la prevalencia de la migraña en España es de aproximadamente el 12% de población general, con variaciones de hasta el 17% en el sexo femenino y del 8% en el sexo masculino⁵². Esto significa que, sobre la población actual, más de 5 millones de personas padecen migraña en nuestro país, de las que aproximadamente el 80% son mujeres⁵³. Del mismo modo, la prevalencia presenta variaciones geográficas en las diferentes Comunidades Autónomas (CCAA), siendo menos preva-

lente en Navarra, con el 7,6% de la población afectada. En cambio, en las Islas Canarias se estima que hasta un 18% de la población general padece migraña, siendo ésta la CCAA incluida en el estudio con mayor prevalencia de migraña en España⁵².

En referencia a la MC, en una revisión sistemática publicada en el año 2010 se recogieron los datos de incidencia y prevalencia de 12 estudios publicados anteriormente. La prevalencia de la MC calculada, acorde a estos estudios, fue entre el 0,9% y 5,1% con estimaciones típicas en el rango de 1,4% a 2,2%. Al analizar los diferentes estudios observaron que la prevalencia varió según la región y el género, sin embargo, la heterogeneidad entre los estudios y la falta de datos de ciertas regiones no permitió precisar los datos⁵⁴.

Carga de la enfermedad

La migraña es un desorden de cefalea primaria altamente incapacitante, teniendo en cuenta su alta prevalencia, esta patología llega a representar el segundo desorden neurológico más prevalente a nivel mundial. Es responsable de un mayor número de incapacidades frente a otros desórdenes neurológicos combinados, de acuerdo con los datos del Estudio de la Carga de las Enfermedades publicados en el año 2016 (GBD, del inglés; “*Global Burden of Disease Study*”)⁴³.

La migraña tiene un impacto significativo en las vidas de las personas que la padecen, ya que es una enfermedad discapacitante que afecta tanto al bienestar físico, psicológico y social; así como a la situación laboral de la persona que lo padece. A continuación, se detalla la carga de la migraña en términos de su impacto como enfermedad discapacitante y su repercusión en la calidad de vida del paciente y en el ámbito social, laboral, económico y educativo.

Impacto de la migraña sobre la discapacidad

La migraña representa en España la primera causa de discapacidad en adultos menores de 50 años, considerado el grupo de edad más productivo a nivel laboral y familiar. Más del 50% de las personas que padecen migraña presentan un grado de discapacidad grave o muy grave, medida a través de la escala MIDAS (Escala de Evaluación de la Discapacidad por Migraña, del inglés “*Migraine Disability Assessment Scale*”)⁵³. Concretamente, el porcentaje de personas con migraña con nivel de discapacidad

muy grave en España se estima en el 19% en caso de la ME y asciende hasta el 70% en el caso de la MC. En este contexto, los pacientes con MC sufren de cuatro a seis veces más discapacidad y disminución de la productividad que la ME⁵³.

En cuanto a los años vividos con discapacidad (AVD), el *Global Burden of Disease 2019* (GBD 2019) sitúa a la migraña como segunda causa responsable de más AVD en la clasificación de trastornos específicos y primera en mujeres en jóvenes⁵⁵. Las cefaleas fueron la causa de 46,6 millones de AVD a nivel mundial en 2019, lo que representa el 5,4% del total de AVD, de los cuales, el 88,2% se atribuyó a la migraña. En lo que respecta a años de vida ajustados por discapacidad (AVAD) atribuidos a las enfermedades neurológicas, globalmente la migraña es la segunda causa de AVAD en todas las regiones del mundo, siendo la primera en mujeres jóvenes^{43,55}. Es destacable que, tanto en términos de AVD como en términos de AVAD, existe una mayor afectación de las mujeres con respecto a los hombres⁵⁵.

Impacto de la migraña sobre la calidad de vida

La migraña puede comprometer gravemente la calidad de vida del paciente, lo que hace que esta enfermedad no sea sólo un “problema de dolor” sino un “problema de vida” que tiene una repercusión significativa en la conciliación de actividades en la vida diaria¹⁵.

La afectación de la migraña en la vida del paciente es debida tanto a las limitaciones causadas directamente por el dolor durante las crisis y síntomas asociados (lo que se conoce como carga ictal de la migraña) como a las limitaciones que se dan durante los períodos entre crisis (carga interictal), en forma de síntomas cognitivos, psicológicos y emocionales, y limitaciones para realizar ciertas actividades^{56,57}. Cabe resaltar, de igual manera que ocurre con la discapacidad, la merma en calidad de vida es más acusada en las mujeres que en los hombres⁵⁸. Una de las principales preocupaciones del paciente es la imprevisibilidad de las crisis, no rendir en el trabajo o la conciliación con la vida familiar^{15,59}. La mayoría de las personas con migraña afirma que la migraña impacta en la conciliación de las labores asociadas al ámbito familiar, por ejemplo, en la interacción diaria con los hijos o la pareja. Por otra parte, los expertos destacan que la presencia de comorbilidades aumenta de manera significativa el impacto de la migraña en la vida del paciente¹⁵.

Impacto de la migraña en el ámbito laboral, escolar y universitario

En el ámbito laboral la migraña influye negativamente en la productividad a nivel individual y para el empleador, pérdida de tiempo de trabajo, subempleo, e incluso desempleo en los casos de cefaleas persistentes más graves⁶⁰. Esto es debido, tanto a las limitaciones asociadas con los síntomas de la migraña como a los efectos secundarios de los medicamentos⁶¹.

Por otra parte, la migraña puede conllevar graves consecuencias para la carrera profesional del paciente. El 25% de los pacientes con migraña declara haber perdido su empleo como consecuencia de la migraña, el 28% reporta dificultad para ascender profesionalmente y el 43% de los pacientes empleados afirma que la migraña le ha impedido acceder a un trabajo o renovar un contrato. España se postula como uno de los países europeos en los que los trabajadores afirman tener mayores dificultades en el acceso a un trabajo debido a la migraña¹⁵.

Así mismo, la migraña también tiene un impacto significativo en el ámbito educativo de la población pediátrica, adolescente y universitaria, ya que se asocia a una mayor tasa de absentismo escolar y una disminución del rendimiento académico⁶². Según un estudio realizado en España la migraña provoca que los estudiantes universitarios falten 13 días en un curso académico, e impide que el estudiante lleve a cabo sus funciones en los estudios con el rendimiento habitual, en su mayoría por problemas de concentración⁶³.

Impacto económico de la migraña sobre el sistema sanitario y el paciente

Las cefaleas primarias, y en especial la migraña, no solo suponen una carga importante para la calidad de vida de quien la padece, sino también un coste económico para la sociedad y para el propio individuo, ya que es una enfermedad discapacitante que requiere de una alta utilización de recursos sanitarios. Según los expertos, esta repercusión económica se acentúa en el caso de la MC, especialmente la de carácter refractario¹⁵.

En la Unión Europea, a través del proyecto Eurolight (población entre 18 y 65 años de edad, periodo de estudio años 2008 y 2009, participación de 8 países), se estimó que el coste anual de las cefaleas era de 173 millones de euros y que el coste de la migraña supuso el 64% de dicho coste (111 millones de euros)⁶⁴.

Los costes asociados a la migraña pueden clasificarse como costes directos e indirectos, siendo los costes asociados a la MC significativamente mayores que los asociados a la ME en ambos tipos de costes^{53,65}.

- En los costes directos, se incluyen tanto los costes asumidos por el Sistema Nacional de Salud (consumo de medicación, visitas y pruebas médicas, utilización de los Servicios de Urgencias y costes derivados de la hospitalización) como los costes directos asumidos íntegramente por los propios pacientes, derivados de terapias/actividades fuera del sistema sanitario (acupuntura, osteopatía, fisioterapia, servicios de nutrición, tratamientos preventivos, terapias psicológicas y psiquiátricas y entrenamientos físicos específicos, entre otros).

Cabe destacar que España es uno de los países europeos con mayores costes directos sanitarios asociados a la migraña, según el *International Burden of Migraine Study*.

- Para el cálculo de los costes indirectos, es necesario medir los costes derivados del absentismo laboral, las bajas laborales, el abandono del trabajo y la reducción del rendimiento en el puesto de trabajo. Estos costes tienen un gran impacto, pues la enfermedad generalmente afecta a personas laboralmente activas¹⁵.

En un estudio publicado en el año 2018 se estima que, en España, la carga económica anual asociada a la ME es de 5.041 € paciente/año, frente a 12.970 € paciente/año en el caso de la MC (Tabla 6: Costes directos e indirectos para la MC y ME en España). Los costes indirectos suponen más del 50% de los costes totales en ambos casos (57% en el caso de la ME y 64% en el caso de la MC)⁵³.

Tabla 6. Costes directos e indirectos para la MC y ME en España

COSTES DIRECTOS*	ME	MC
Asumidos por el sistema sanitario	964 (19%)	3.847 (30%)
Asumidos por el paciente	878 (17%)	1.658 (13%)
Costes directos totales	1.842 (36%)	5.505 (43%)
COSTES INDIRECTOS**		
Pérdida de productividad**	3.199 (64%)	7.465 (57%)
COSTE TOTAL	5.041	12.970

Fuente: Libro Blanco de la Migraña en España¹⁵. **MC:** migraña crónica. **ME:** migraña episódica.

* Los costes se expresan en euros (€)/ paciente/ año y (%) sobre el coste total.

** La pérdida de productividad laboral incluye los días de absentismo laboral debido a las visitas médicas, bajas laborales, días de hospitalización, falta de concentración, abandono prematuro, etc.

La distribución porcentual de los costes directos sanitarios en ME y MC se encuentra reflejada en la Tabla 7 (Tabla 7: Distribución de los costes directos asociados a la MC y ME). De todos los factores propuestos, la utilización del Servicio de Urgencias es el que más impacto tiene en el coste asociado a la ME (30,7%). En el caso de MC, el costo en concepto de ingreso hospitalario es el de mayor impacto (48,7%)¹⁵.

Tabla 7. Distribución de los costes directos asociados a la MC y ME

ME	MC	
964€* (100%)	3.487€* (100%)	
18,60%	11,00%	Visitas médicas
7,10%	3,90%	Pruebas médicas
30,70%	20%	Urgencias
25,80%	48,70%	Ingresos hospitalarios
17,80%	16,30%	Medicación

Fuente: Libro Blanco de la Migraña en España¹⁵. **MC:** migraña crónica. **ME:** migraña episódica.

* Costes totales expresados en euros (€) / paciente / año.

Requerimiento para usar la tecnología

Requerimientos de infraestructura y formación

El uso del dispositivo se puede realizar en el propio domicilio del paciente bajo prescripción médica. Es recomendable una explicación por parte del profesional sanitario acerca de su correcto funcionamiento y colocación.

Coste y precio unitario

Según consulta vía correo electrónico en octubre del 2022 con la casa comercial Neurolief el coste del dispositivo es 1800 dólares. Durante los dos primeros años están incluidos las almohadillas desechables necesarias para su funcionamiento y el uso de la aplicación móvil. Una vez transcurrido ese tiempo el precio es de 15 euros al mes por el fungible y el uso de la aplicación.

Riesgos y seguridad

El dispositivo Relivion® se está usando a lo largo de EEUU sin ningún efecto adverso relevante de acuerdo a la consulta en la base de datos MAUDE (Experiencia de usuario y fabricante en dispositivos, del inglés “*Manufacturer and User Facility Device Experience*”) de la FDA, que aporta informes de eventos adversos relacionados con dispositivos médicos⁶⁶.

No obstante, sí se han encontrado problemas con dispositivos relacionados o equivalentes a Relivion® en la base de datos MAUDE sintetizados en la tabla 8 (Tabla 8: Número de eventos adversos registrado en MAUDE con dispositivos con el código PCC).

Tabla 8. Número de eventos adversos registrado en MAUDE con dispositivos con el código PCC*

INCIDENCIA DEL DISPOSITIVO	N	INCIDENCIA PARA EL PACIENTE	N
Incompatibilidad del paciente con el dispositivo	3	Dolor cabeza	6
Problemas de calidad del producto	2	Problemas de visión	6
Problema de colocación o activación	2	Dolor	4
Información insuficiente	2	Cambios cognitivos/confusión/desorientación	3
Problemas de comunicación wireless	1	Problemas de oido	3
Descomposición térmica del dispositivo	1	Mareo /debilidad	3
Problemas de uso o eventos adversos no identificados	1	Reacción	3
Resultados terapeúticos inesperados	1	Sin consecuencias ni impacto para el paciente	2
Dispositivo funciona diferente de lo esperado	1	Entumecimiento	1
Factores de tipo humano	1	Sensación de quemazón	1
Problema de batería	1	Respuesta terapeútica disminuida	1
Los eventos fueron recogidos entre los años 2014 a 2022 (última actualización 11 noviembre de 2022). El código PCC* lo adjudica la FDA a los dispositivos de neuromodulación y medicina física.		Disfasia	1
		Alucinaciones olfativas	1
		Fallo eléctrico	1

En el estudio de evaluación del rendimiento diagnóstico realizado por Tepper et al. 2022 se muestra que los EAs relacionados con el uso de Relivion® no fueron superiores al 13% de los participantes si consideramos el análisis completo de los datos. Teniendo en cuenta este tipo de análisis se reportaron un total de 51 EAs en 21 participantes: 12 en el grupo activo (incidencia, 13%; 12/94) y 9 en el grupo control (incidencia, 10%; 9/93). Las diferencias en la incidencia entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas ($p=0,503$). Ninguno de los EAs fue originado por deficiencias en el dispositivo y todos ellos no fueron considerados serios o graves y se resolvieron sin necesidad de intervención o tratamiento. Los EAs más frecuentes hallados en el grupo activo estaban relacionados con migraña (2 eventos), dolor (2 eventos), sensación incómoda durante el tratamiento (1 evento), sensación de entumecimiento en el cuero cabelludo (1 evento), enrojecimiento de la piel (1 evento), hormigueo (1 evento) y espasmos (1 evento). Otros EAs comunicados incluyen: infección de tracto respiratorio superior (COVID), rozadura en el oído interno y entumecimiento de los labios (4 eventos). Los EAs reportados en este mismo estudio en referencia al grupo control, estaban relacionados con sensación incómoda durante el tratamiento (3 eventos), enrojecimiento de la piel (3 eventos) y presión/incomodidad en la cabeza (3 eventos)³.

En el estudio de evaluación de eficacia y seguridad llevado a cabo por Daniel et al. 2022 hasta un total de 14 participantes reportaron EAs. No fueron estadísticamente significativos el número de sujetos que reportaron EAs en el grupo activo respecto al grupo control ($n=6$ en grupo activo vs. $n=8$ en grupo control). En el grupo activo estaban relacionados con dolor de cabeza (2 eventos), entumecimiento/parestesia (2 eventos), irritación en la piel (1 evento), náuseas (1 evento), rozadura en cuero cabelludo (1 evento). Todos los EAs detectados fueron leves y se resolvieron espontáneamente, con excepción de un evento reportado de dolor de cabeza, el cual fue de gravedad moderada y considerado como posiblemente relacionado con el uso del dispositivo y no tanto con el tratamiento en sí. En el caso del grupo control los EAs comunicados fueron náuseas (3 eventos), vómitos (2 eventos), cansancio (1 evento), palpitación (1 evento), presión en la cabeza (1 evento) y fotofobia (1 evento). Todos ellos fueron de escasa gravedad y se resolvieron espontáneamente⁴⁵.

En referencia a la tolerancia del dispositivo por parte de los participantes, únicamente en el estudio de Tepper et al. 2022 se hace referencia a este término, e indica que hasta un total de 3 participantes asignados al grupo activo (3/67) abandonaron el estudio durante la fase de entrenamiento con el dispositivo manifestando “incapacidad o incomodidad de tolerar la estimulación”³.

No se ha encontrado ningún estudio de la bibliografía donde se evalúen los fallos del dispositivo, aunque en el mismo estudio de Tepper et al. 2022 indica que el fabricante identificó un fallo técnico del dispositivo durante el transcurso de la investigación. Aunque se implementaron las convenientes medidas correctivas y preventivas en el ensayo clínico, no se especifica cuál fue el tipo de problema técnico³.

Eficacia/Efectividad

Se identificaron un total de 11 referencias bibliográficas a través de las estrategias de búsqueda de literatura científica, de las cuales 3 correspondían con registros de ensayos clínicos y 5 con comunicaciones a congresos. Aunque los datos del número de pacientes mostrados en el resumen podían hacer sospechar de la existencia de algún trabajo duplicado, finalmente se solicitaron las 9 referencias a texto completo con el fin de obtener el máximo de información posible para una tecnología clasificada como emergente. Tras la lectura a texto completo se excluyeron un total 7 trabajos (ver anexo 6: Diagrama de flujo) y se han analizado 2 de ellos realizados en Israel⁴⁵ y EEUU e Israel³. Los 2 trabajos muestran una calidad de la evidencia baja. Ambos son estudios de tipo prospectivo, aleatorizado y doble ciego.

El primer estudio clínico publicado acerca de la efectividad terapeútica del uso del dispositivo Relivion® data de un ensayo llevado a cabo durante el año 2018⁴⁵. Con el objetivo de averiguar la efectividad de este dispositivo para el tratamiento del dolor asociado a migraña se aleatorizaron un total de 55 participantes de los 76 sujetos que inicialmente fueron seleccionados para evaluar su elegibilidad. Los sujetos debían tener edades comprendidas entre los 18 y 65 años, tener un historial de ME o MC con y sin aura, sin complicaciones; así como cumplir con los criterios diagnóstico de clasificación de dolor de cabeza de acuerdo al ICHD-3. De estos 55 participantes, 27 fueron adjudicados al grupo activo y 28 al grupo control. Los sujetos que finalmente completaron el estudio fueron un total de 51 participantes: 25 en el grupo activo de tratamiento y 26 en el grupo control, los cuales atendían a la población modificada por intención a tratar (mAIT). No se presentaron diferencias significativas en las características demográficas o en las características de la migraña entre ambos grupos de estudio por lo que se sugiere que las observaciones del estudio son comparables.

La intervención consistió en el uso del dispositivo durante un periodo de 20 a 60 minutos dentro de los primeros 45 minutos desde que se detecta el ataque de migraña. En el grupo control se realizó el mismo tipo de intervención, pero con un protocolo inactivo de tratamiento. Previamente en ambos grupos se elaboró un plan de entrenamiento del uso del dispositivo y practicaron con el mismo en ausencia de un episodio de migraña. Los sujetos usaban un diario en formato electrónico para registrar las intensidades de dolor, el uso de analgésicos, así como los EAs. Para cada sujeto a evaluar se calculó una línea de base (t_0) sobre la que calcular las subsecuentes intensidades de dolor

percibidas de acuerdo a la escala EVA (Escala Visual Análoga). Una vez finalizado el tratamiento el sujeto registraba de acuerdo a la escala EVA el dolor a 1 hora, (t_1), 2 horas (t_2) y 24 horas (t_3) post tratamiento. Para el ajuste de la línea base también se tuvo en cuenta si el sujeto había consumido medicación antes del tratamiento. El cambio relativo del dolor en la escala EVA para cada sujeto fue realizado de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\text{Cambio relativo (\%)} = (\text{post tratamiento-pre tratamiento/pretratamiento}) \times 100.$$

Los resultados publicados en este estudio concluyen que la ganancia terapeútica, definida como el cambio relativo de intensidad del dolor de acuerdo a la escala EVA, transcurridas 1, 2 y 24 horas del uso del Relivion® fue del 42,8%, 34,70% y 37% respectivamente ($p=0,0002$, $p=0,0324$ y $p=0,0220$). Otro de los desenlaces estudiados fue la proporción de sujetos libres de dolor a 1, 2 y 24 horas después del inicio del tratamiento. Únicamente se mostraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo activo y grupo control pasadas 2 horas del tratamiento para aquellos sujetos que partían de una línea base de dolor clasificada como grave o moderada (42,86% vs. 10,5%; $p=0,0217$, respectivamente).

Otro de los resultados analizados en este estudio fue la proporción de sujetos respondedores al tratamiento (sujetos con un descenso $\leq 50\%$ respecto a la línea base de la escala del dolor EVA) medidos 1, 2 y 24 horas post-tratamiento. Los datos examinados mostraban una tasa de participantes respondedores al tratamiento en el grupo activo con valores de 66,70%, 66,70% y 78,30% y de 20%, 32% y 48% en el grupo control ($p=0,0014$, $p=0,0227$, $p=0,0401$), respectivamente.

Este estudio ha sido clasificado como de calidad metodológica baja ya que se han detectado una serie de limitaciones que se describen a continuación. El ensayo clínico cuenta con un modesto número de participantes de tan sólo 51 sujetos, lo que dificulta poder extrapolar conclusiones y establecer subgrupos de acuerdo a la gravedad de la patología, con el añadido de que el estudio fue realizado únicamente en un centro médico. Otra de las limitaciones con las que cuenta es que la evaluación de la eficacia está calculada en base a una única sesión de estimulación lo cual dificulta la validación a largo plazo del dispositivo. Es importante resaltar, que todos los análisis estadísticos, con excepción del que hace referencia a los EAs se abordan teniendo en cuenta el dato de mAIT. A la hora de tomar en consideración el análisis por mAIT hay que ser cauteloso ya que se pierden los beneficios de la aleatorización; además de alejarse de la práctica clínica real. Todo ello

redunda en la posibilidad de ensalzar los efectos producidos en el grupo activo. Con el objetivo de realizar un análisis lo más realista posible, se recalcularon los porcentajes para diferentes desenlaces estudiados, teniendo en cuenta el análisis por intención a tratar (AIT) en lugar del mAIT que es el que usan los autores en el trabajo original, y partir del cual establecen las conclusiones del estudio. Ambos resultados se compararon en las tablas 9, 10 y 11, con el fin de disponer de una información lo más veraz posible.

Tabla 9. Cambio relativo de intensidad del dolor 1 h. post tratamiento de acuerdo al análisis por mAIT vs. AIT de la población

ANÁLISIS	GRUPO (N)	PROPORCIÓN	DIFERENCIA	IC95%	P-VALOR
mAIT (APP)	Activo (25)	53,1%	43,0%	17,4% a 61,9%	0,0011
	Control (26)	10,3%			
AIT*	Activo (27)	48,8%	39,3%	15,5% a 58,2%	0,0014
	Control (28)	9,5%			

IC95%: intervalo de confianza al 95%. n: tamaño de la muestra. APP: análisis por protocolo

Tabla 10. Cambio relativo de intensidad del dolor 2 h. post tratamiento de acuerdo al análisis por mAIT vs. AIT de la población

ANÁLISIS	GRUPO (N)	PROPORCIÓN	DIFERENCIA	IC95%	P-VALOR
mAIT (APP)	Activo (25)	52%	35%	8,5% a 55,2%	0,0098
	Control (26)	17,3%			
AIT*	Activo (27)	48,1%	32,0%	7,3% a 52,2%	0,0114
	Control (28)	16%			

IC95%: intervalo de confianza al 95%. n: tamaño de la muestra. APP: análisis por protocolo

Tabla 11. Cambio relativo de intensidad del dolor 24 h. post tratamiento de acuerdo al análisis por mAIT vs. AIT de la población

ANÁLISIS	GRUPO (N)	PROPORCIÓN	DIFERENCIA	IC95%	P-VALOR
mAIT (APP)	Activo (25)	71,3%	37%	9,5% a 57,5%	0,0088
	Control (26)	34,3%			
AIT*	Activo (27)	66%	34,2%	7,8% a 54,7%	0,0119
	Control (28)	37,7%			

IC95%: intervalo de confianza al 95%. n: tamaño de la muestra. APP: análisis por protocolo

* Los datos que se muestran en todas las tablas para el análisis por mAIT fueron extraídos del artículo original en base a porcentajes de cambios en intensidad del dolor de acuerdo a la escala EVA. Los cálculos por análisis por AIT fueron realizados a partir de la información del artículo original⁴⁵. En ambos casos se hizo uso de la herramienta bioinformática MedCalc® para el cálculo de la diferencia, intervalo de confianza (IC) y el nivel de significancia estadística (p valor)⁶⁷.

En todos los resultados analizados en paralelo se puede comprobar como hay un descenso en términos de ganancia terapeútica a 1, 2 y 24 horas post tratamiento de 43%, 35% y 37% a 39,33%, 32,07% y 34,22% respectivamente si realizamos el cálculo partiendo de la población AIT en lugar de la población mAIT. Por lo que es importante tener en cuenta este tipo de análisis donde se incluyen a todos los sujetos de partida para garantizar la fiabilidad de los resultados en términos de eficacia y/o eficiencia del dispositivo.

Posteriormente se publicó un estudio multicéntrico³ cuyo objetivo fue la evaluación de la eficacia y seguridad del dispositivo Relivion® para el tratamiento agudo de la migraña. Para ello, se seleccionaron un total de 187 participantes (94 en grupo activo; 93 en grupo control) mayores de 18 años y que cumplieran con los criterios diagnóstico de migraña según la clasificación ICHD-3 con o sin aura y que reportaran de 1 a 6 ataques al mes de migraña. No se presentaron diferencias significativas en las características demográficas entre ambos grupos (con excepción del Índice de Masa Corporal que fue superior en el brazo activo $27,2 \pm 6,8$ vs. $24,8 \pm 5,1$, grupo control), ni en las características intrínsecas a la migraña (número de días de migraña, presencia de aura, participantes con tratamiento profiláctico de inicio); por lo que se sugiere que las observaciones del estudio son comparables.

La intervención consistió en la aplicación del dispositivo Relivion® con un programa de tratamiento activo durante 60 minutos, con una mínima duración de 30 minutos, al inicio de hasta 5 ataques de migraña. Como grupo comparador se establece la aplicación de un dispositivo idéntico al Relivion® pero con un programa inactivo de tratamiento. Previamente a la aplicación de la intervención, todos los participantes completaron un diario registrando los episodios de migraña, además de un cuestionario retrospectivo acerca de los últimos 3 meses. Ambos grupos de sujetos fueron entrenados previamente en el uso del dispositivo. La evaluación de los resultados en referencia a la efectividad del dispositivo, en términos de alivio del dolor, fue realizada mediante la cumplimentación diaria de una escala de dolor tipo Likert del 0 (ninguno) a 3 (grave).

En el análisis de los datos para la variable principal analizada, se observaron diferencias estadísticamente significativas en reducción del dolor de cabeza 2 horas después del inicio de tratamiento siendo del 60% en el grupo activo y del 37% en el grupo control ($p=0,018$); por lo que la ganancia terapeútica fue del 23%. La tasa de mejora en síntomas MBS, definidos como los síntomas más molestos asociados a la migraña (naúseas, fotofobia y fonofobia); a las 2 horas del tratamiento fue de 81% (29/36) en

grupo activo y del 60% (27/45) en grupo control ($p=0,047$). La tasa de alivio de dolor de cabeza a la hora del tratamiento fue del 29% en el grupo activo y del 14% en el grupo control ($p=0,012$). El porcentaje de pacientes libres de dolor a las 2 horas del tratamiento es del 46% (23/50) para el grupo activo y del 12% (7/59) en grupo control ($p<0,001$).

Este estudio también se clasifica como de calidad metodológica baja ya que cuenta con algunas limitaciones que reducen su validez. Entre los sesgos detectados se encuentra el pequeño tamaño muestral con pérdidas de más del 20% de participantes en el grupo. Los participantes que cumplen con los criterios de elegibilidad una vez aleatorizados y adjudicados fueron un total de 187. Sin embargo, el número de participantes que completaron finalmente el estudio fue de 109 (mAIT grupo activo=50 vs. mAIT grupo control=59), por lo que se produjeron pérdidas de hasta el 46,8% participantes en el grupo activo. Una parte importante de la retirada de participantes en ambos grupos fue debida a un problema técnico con el dispositivo durante el curso de la investigación del que no se especifica más detalles. Se intentó contrarrestar esta pérdida reclutando más pacientes, pero la situación de la pandemia por COVID-19 forzó al ensayo a terminar sin haberse realizado esta incorporación. El análisis estadístico fue adaptado de acuerdo a las directrices emitidas de la FDA para aquellos ensayos clínicos realizados durante la pandemia COVID y fue realizado considerando únicamente a los pacientes incluidos en la población mAIT, en lugar de tener en cuenta al conjunto de los sujetos que han sido aleatorizados independientemente de que hayan recibido o no tratamiento. Este tipo de análisis puede dar lugar a una magnificación del efecto que desea estudiar, además de no conservar los beneficios que concede el proceso de aleatorización. Con el objetivo de intentar obtener una información lo más objetiva posible, y al igual que se realizó con el anterior estudio, se recalcó el porcentaje de sujetos que reportaban reducción de dolor 2 horas post tratamiento teniendo en cuenta el análisis por AIT y análisis completo (número de participantes aleatorizados y adjudicados en ambos grupos sin tener la retirada de participantes por el fallo técnico que tuvo lugar durante el transcurso del ensayo clínico). Estos resultados se compararon con los emitidos por los autores en la publicación original partiendo del análisis por mAIT. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 12 (Tabla 12: Proporción de sujetos que reportan reducción de dolor o están libres de dolor 2 horas post tratamiento). También se realizaron nuevamente los cálculos de otro de los desenlaces estudiados, en este caso la proporción de sujetos libres de dolor 2 horas después de la aplicación del tratamiento y sin ningún tipo de medicación de rescate (Tabla 13: Proporción de sujetos libres de dolor a las 2 horas post tratamiento y sin ningún medicamento de rescate).

Tabla 12. Proporción de sujetos que reportan una reducción de dolor o están libres de dolor 2 horas post tratamiento

ANÁLISIS	GRUPO (N)	PROPORCIÓN	DIFERENCIA	IC95%	P-VALOR
mAiT (APP)	Activo (50)	60,0%	23,0%	4,2% a 39,7%	0,0171
	Control (59)	37,0%			
AIT*	Activo (67)	44,8%	10,4%	-6,2% a 26,2%	0,2257
	Control (64)	34,4%			
Completo*	Activo (94)	31,9%	8,3%	-4,6% a 20,7%	0,2087
	Control (93)	23,7%			

IC95%: intervalo de confianza al 95%. n: tamaño de la muestra. APP: análisis por protocolo.

Para la variable principal de eficacia, se consideró que los participantes lograron el alivio del dolor si informaron una reducción del dolor de cabeza por migraña de grave o moderado (2, 3) a leve o sin dolor (1, 0) o de leve (1) a ningún dolor (0) 2 h después del inicio del tratamiento.

Tabla 13. Proporción de sujetos libres de dolor a las 2 horas post tratamiento y sin ningún medicamento de rescate

ANÁLISIS	GRUPO (N)	PROPORCIÓN	DIFERENCIA	IC95%	P-VALOR
mAiT (APP)	Activo (50)	46,0%	34,0%	17,1% a 48,9%	0,0001
	Control (59)	12,0%			
AIT*	Activo (67)	34,3%	23,4%	9,1% a 36,6%	0,0015
	Control (64)	10,9%			
Completo*	Activo (94)	24,5%	16,9%	6,5% a 27,3%	0,0016
	Control (93)	7,5%			

IC95%: intervalo de confianza al 95%. n: tamaño de la muestra. APP: análisis por protocolo.

* Los datos que se muestran en todas las tablas para el análisis por mAiT fueron extraídos del artículo original. Los cálculos por análisis por AIT y análisis completo fueron realizados a partir de la información del artículo original³. En ambos casos se hizo uso de la herramienta bioinformática MedCalc® para el cálculo de la diferencia, intervalo de confianza (IC) y el nivel de significancia estadística (p valor)⁶⁷.

Tal y como se puede comprobar la ganancia terapeútica debida al uso del dispositivo desciende de forma significativa desde 23% si se tiene en cuenta la población por mAiT, a 10,40% si se realiza conforme a un análisis más ajustado a la realidad teniendo en consideración el análisis por AIT. Igualmente, si se considera toda la población incluida en el estudio que fue aleatorizada y adjudicada al grupo activo o control, la eficacia terapeútica cae hasta un 8,26%. También se puede comprobar como el IC calculado en base al análisis mAiT y análisis completo llega a valores negativos por lo que la significación estadística del estudio se ve comprometida.

Por último, cabe destacar que ambos ensayos se han desarrollado con pacientes que presentan de 1 a 6 ataques de migraña al mes, por lo que desconocemos la eficacia y seguridad de este dispositivo en la población general de migraña. La evaluación de la eficacia en los dos estudios clínicos recogidos en este informe^{3,45}, está calculada en base a una única sesión de estimulación lo cual limita la evaluación a largo término del dispositivo. Una vez consultado el material suplementario suministrado por el estudio de Tepper et al. 2022³, se comprueba que aunque la intervención inicialmente planteada consistió en la medición de hasta 5 ataques de migraña tras más de 70 días de preparación, sólo 4 personas para cada uno de los grupos llegó a finalizar el total de las intervenciones programadas. No se informa de cuáles fueron los motivos por los que las personas que inicialmente aceptaron participar en el estudio, lo abandonan antes de lo esperado. Esta retirada de número de intervenciones a analizar hace que el planteamiento inicial experimental difiera considerablemente de lo obtenido.

Evaluación económica

No se identificaron estudios de evaluaciones económicas.

Impactos

Impacto en salud

Los autores del estudio clínico más completo realizado hasta la fecha con la tecnología Relivion® concluyen, que ofrece unos efectos comparativamente iguales o potencialmente mejores que otros dispositivos de neuromodulación monobanda no invasivos disponibles comercialmente para el tratamiento agudo de la migraña. De acuerdo a sus autores el uso de este dispositivo supondría una alternativa a los tratamiento farmacológicos de primera línea, como los triptanes, para aquellos pacientes no respondedores, en los que no es posible o que no desean un tratamiento farmacológico³.

Sin embargo, tal y como se ha descrito en el apartado de Eficacia/Efectividad de este informe el uso de Relivion® cuenta con varias limitaciones. Entre ellas, a parte del reducido número de participantes, el análisis estadístico de los resultados en ambos estudios fue realizado de acuerdo a la población por mAIT, es decir, excluyendo los pacientes perdidos; en lugar de elaborar un análisis por AIT, en el que se tiene en cuenta a todo el conjunto de pacientes post aleatorizados. Por lo que nos encontramos ante un escenario donde la potencia del estudio se ve mermada y por extensión la validez de las conclusiones emitidas pudiera verse comprometida.

En el apartado de Eficacia/Efectividad de este informe se han recalculado las variables de los diferentes desenlaces analizadas en los dos ensayos clínicos publicados donde se evalúa la eficacia y seguridad del Relivion®^{3,45}. En este reanálisis se ha tomado en consideración la población por intención a tratar, ya que se considera que es la forma adecuada de poder establecer conclusiones fiables. Si tenemos en cuenta el estudio de Tepper et al. 2022, y una vez realizado este reajuste, podemos comprobar que la ganancia terapeútica del dispositivo desciende del 23% al 8,26%. En el caso de la proporción de sujetos en el grupo activo que reportan estar libres de dolor 2 horas post tratamiento se reduce del 46% al 24,46% con tan sólo una diferencia entre grupo activo y control del 16,94%. A la vista de los resultados, y una vez éstos son calculados convenientemente, parece que el uso de este dispositivo cuenta con una escasa evidencia científica que pueda acreditar su eficacia para el tratamiento de la migraña.

Por último, es importante señalar que en ninguno de los dos ensayos clínicos completados hasta el momento con el dispositivo Relivion®^{3,45}, se

muestra un estudio comparativo en paralelo con alguno de los dispositivos disponibles comercialmente o con los tratamientos considerados de referencia para el manejo de la migraña, como lo es la aproximación farmacológica, por lo que no se puede extraer si el uso de este dispositivo es comparativamente igual o mejor que otros tipos de tratamiento. El grupo comparador para ambos tipos de estudios se basa en un grupo control (placebo), por lo que los resultados únicamente los podemos referir a si la presencia de tratamiento activo es superior a la alternativa de comparación. El reanálisis de los datos, teniendo en cuenta a todos los pacientes al inicio del estudio, pone de manifiesto que no hay diferencias estadísticamente significativas, allí donde los autores indicaban que sí las había. A la vista de los resultados, lo único que podemos inferir a partir de estos datos es que no hay suficiente evidencia para confirmar que la intervención es superior al placebo. Esta forma de análisis, donde se incluyen a todos los participantes, es calificada como correcta al aproximarse más a la práctica clínica real, donde usualmente también se producen pérdidas de pacientes, y a partir de la cual se pueden extraer conclusiones más fiables.

Impacto ético, social, legal, político y cultural de la implantación de la tecnología

El uso de una tecnología que implica el uso y almacenamiento de datos del paciente en la nube para su correcto funcionamiento, implica que el manejo de estos datos debe realizarse conforme a la legislación vigente en materia de protección de datos⁶⁸.

Es importante destacar que en el estudio de Tepper et al. 2022 se indica que una proporción de pacientes del grupo activo (3/67) decidieron abandonar el estudio durante la fase de entrenamiento al manifestar incomodidad o problemas para tolerar la estimulación³. Por lo que hay que tener presente que la utilización de este dispositivo pudiera estar condicionada por las desigualdades en cuanto a adherencia del mismo por falta de tolerancia al tratamiento. Igualmente, es necesario resaltar que en este mismo estudio se plantea una intervención inicial que consista en la medición de reducción del dolor de hasta 5 episodios de migraña. Finalmente, sólo llegan a completar el total de mediciones 4 personas de cada grupo. Aunque no se informa del motivo por el que los sujetos deciden no continuar con la aplicación del tratamiento, sería un punto a clave a tener en cuenta a la hora de considerar su potencial implementación.

Impacto económico de la tecnología

No se han encontrado estudios de evaluación económica respecto al uso del dispositivo. La compañía ha informado que Relivion® se lanzó en octubre de 2021 en los EE. UU y según información proporcionada en noviembre del 2022 su precio es de 1800 dólares por unidad. En este coste también están incluidos los fungibles, en este caso las almohadillas de un solo uso necesarias para su correcto funcionamiento; así como el uso de la aplicación móvil durante los dos primeros años. A partir de entonces el precio para el uso de la aplicación y los fungibles es de 15 dólares al mes. No contamos con datos acerca de si la casa comercial ofrece algún tipo de garantía en caso de fallo técnico por parte del dispositivo o cuál es la vida media del mismo.

Difusión e introducción esperada de la tecnología

Actualmente este dispositivo está disponible en EEUU mediante prescripción médica desde octubre de 2021. En su página web ofrecen un buscador con listado de centros médicos agrupados según localización geográfica <https://www.relivion.com/find-a-doctor/> cubriendo la mayoría de los estados que forman EEUU¹.

De acuerdo a información proporcionada por email en octubre del 2022 se prevé su comercialización en Europa para el año 2023-2024.

Para aquellos usuarios no respondedores a otros tratamientos y/o cuya calidad de vida se vea mermada por esta patología y que cuenten con cierto poder adquisitivo podría darse una introducción de esta tecnología a través del sector privado en salud.

Recomendaciones e investigación en curso

Investigación en curso

En la tabla 14 (Tabla 14: Registro de ensayos clínicos en marcha) se recoge cualquier ensayo clínico en curso que se están llevando a cabo con el dispositivo Relivion® aunque su uso previsto no sea específicamente para el tratamiento de la migraña de acuerdo a la base de datos <https://clinicaltrials.gov/>³².

Tabla 14. Registro de ensayos clínicos en marcha

IDENTIFICADOR	DESCRIPCIÓN	INICIO	RESULTADOS	ESTADO
NCT04279522	Estudio MOOD: Uso del dispositivo Relivion® para el tratamiento del trastorno depresivo mayor	Agosto 2021	No	Reclutando pacientes
NCT05178784	Estudio de medidas de electroencefalografía como marcador para detectar cambios en patrón de actividad cerebral en el estudio MOOD.	Noviembre 2021	No	Seleccionando población de estudio

Guías y directrices

En ninguno de los documentos citados a continuación se recomienda el uso específico de este tipo de dispositivo. Los documentos consultados fueron los siguientes: Manual de Práctica Clínica en Cefaleas del año 2020 de la SEN⁴², Libro Blanco de la Migraña en España 2021¹⁵, Atlas: Impacto y situación de la migraña en España (2018)⁵³, Guía Práctica de cefaleas 2021⁴⁰, Recomendaciones prácticas de cefaleas para Atención Primaria de la SEN (2022)⁶⁹ y la Guía práctica diagnóstico terapéutica de la cefalea del adulto y el niño en Urgencias (2016)⁷⁰.

Puntos clave

- La migraña representa un problema de salud mundial debido a su alta prevalencia y el impacto que produce en la calidad de vida para aquellos individuos que la padecen, siendo principalmente mujeres en mitad de su desarrollo profesional y familiar. La migraña representa la tercera enfermedad más frecuente a nivel mundial y la segunda causa de discapacidad dentro del global de enfermedades. Además de ser una patología altamente debilitante y de carácter crónico, la atención de los pacientes y la discapacidad asociada a la migraña tiene un importante coste económico tanto directo como indirecto.
- Los datos presentados en los ensayos clínicos realizados, no muestran diferencias estadísticamente significativas que permitan confirmar que el uso de este dispositivo es comparativamente superior al del placebo.
- No se han encontrado estudios comparativos en paralelo que confirmen que el uso del Relivion® es similar o superior, en términos de eficacia y seguridad, frente a otras alternativas para el manejo de la migraña; ya sea el tratamiento farmacológico de primera línea o el uso de otros dispositivos monobanda no invasivos.
- No se han encontrado estudios que avalen la eficiencia y seguridad del dispositivo Relivion® para los episodios agudos de migraña en pacientes con MC.
- No se disponen de información acerca del uso terapeútico del dispositivo Relivion® en pacientes menores de 18 años.
- No se han encontrado estudios clínicos donde se haya testado la validez del dispositivo Relivion® como tratamiento preventivo de la MC frente a otros dispositivos monobanda u otros tratamientos farmacológicos profilácticos.
- Todos los EAs asociados al uso de Relivion® no fueron reseñables y se resolvieron espontáneamente sin precisar ningún tipo de intervención. Sin embargo, una proporción de participantes reportaron problemas con su tolerancia, lo que les hizo abandonar el estudio durante la fase de entrenamiento, lo cual es importante tenerlo en consideración ya que podría interferir con la adherencia.

cia al mismo. Además, es importante mencionar que una parte importante de participantes no completaron el número previsto de intervenciones para completar el estudio de acuerdo a lo planeado inicialmente.

- Con la evidencia disponible hasta el momento no se puede recomendar la incorporación del uso de este dispositivo para el tratamiento de la migraña.

Key Points

- Migraine is a global health problem due to its high prevalence and impact on the quality of life of affected individuals. Women are most frequently affected, at a time in life when they have more professional and family responsibilities. Migraine is the third most common worldwide disease and the second among the world's causes of disability. In addition to being a highly debilitating and chronic pathology, patient care and disability associated with migraine have significant direct and indirect economic costs.
- Data reported in clinical trials did not show statistically significant differences to assert that this device is comparatively superior to placebo.
- In terms of efficacy or safety, no parallel comparative studies were found to assert Relivion® is similar or superior to first-line pharmacological treatment, other non-invasive monoband devices, or further alternatives for migraine management.
- No studies were found to support the efficacy and safety of Relivion® for acute migraine episodes in patients with chronic migraine.
- No information was found regarding the therapeutic use of the Relivion® device in patients under 18 years of age.
- No clinical studies were found testing the efficacy and safety of the Relivion® device as a preventive treatment for chronic migraine compared to other single-band devices or prophylactic pharmacological treatments.
- None of the adverse events reported in studies testing Relivion® were serious or severe. All device-related events were resolved without treatment. However, it is important to consider that a large fraction of patients experienced tolerance problems which caused frequent withdrawals from the trials. In addition, a significant portion of participants did not complete the initially planned interventions.
- The available evidence does not favor the incorporation of this device for the treatment of migraine.

Bibliografía

1. Relivion®. Migraine: Pain freedom: Make it possible. Relivion® MG [Internet]. [citado Noviembre 2022]. Disponible en: <https://www.relivion.com/>.
2. Food & Drug Administration (FDA). Premarket notification 510(k). Transcutaneous Electrical Nerve Stimulator to Treat Headache. February 16. 2021. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpmn/pmn.cfm?ID=K203419>
3. Tepper SJ, Grosberg B, Daniel O, Kuruvilla DE, Vainstein G, Deutsch L, et al. Migraine treatment with external concurrent occipital and trigeminal neurostimulation-A randomized controlled trial. Headache. 2022;62(8):989-1001. <https://doi.org/10.1111/head.14350>
4. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalgia. 2018;38(1):1-211. <https://doi.org/10.1177/0333102417738202>.
5. Gormley P, Anttila V, Winsvold BS, Palta P, Esko T, Pers TH, et al. Meta-analysis of 375,000 individuals identifies 38 susceptibility loci for migraine. Nat Genet. 2016;48(8):856-66. <https://doi.org/10.1038/ng.3598>.
6. Sutherland HG, Albury CL, Griffiths LR. Advances in genetics of migraine. J Headache Pain. 2019;20(1):72. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1017-9>.
7. Hautakangas H, Winsvold BS, Ruotsalainen SE, Bjornsdottir G, Harder AVE, Kogelman LJA, et al. Genome-wide analysis of 102,084 migraine cases identifies 123 risk loci and subtype-specific risk alleles. Nat Genet. 2022;54(2):152-60. <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00990-0>.
8. Polderman TJ, Benyamin B, de Leeuw CA, Sullivan PF, van Bochoven A, Visscher PM, et al. Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies. Nat Genet. 2015;47(7):702-9. <https://doi.org/10.1038/ng.3285>.
9. Goadsby PJ, Holland PR, Martins-Oliveira M, Hoffmann J, Schankin C, Akerman S. Pathophysiology of Migraine: A Disorder of Sensory

- Processing. *Physiol Rev.* 2017;97(2):553-622. <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2015>.
10. Naseda R, Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, CSD, sensitization and modulation of pain. *Pain.* 2013;154 Suppl 1. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.07.021>.
 11. Charles A. The pathophysiology of migraine: implications for clinical management. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):174-82. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(17\)30435-0](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(17)30435-0).
 12. Peroutka SJ. What turns on a migraine? A systematic review of migraine precipitating factors. *Curr Pain Headache Rep.* 2014;18(10):454. <https://doi.org/10.1007/s11916-014-0454-z>.
 13. Xu J, Kong F, Buse DC. Predictors of episodic migraine transformation to chronic migraine: A systematic review and meta-analysis of observational cohort studies. *Cephalgia.* 2020;40(5):503-16. <https://doi.org/10.1177/0333102419883355>.
 14. Schwedt TJ. Chronic migraine. *Bmj.* 2014;348:g1416. <https://doi.org/10.1136/bmj.g1416>.
 15. Libro Blanco de la Migrña en España. 2021. Disponible en: https://www.dolordecabeza.net/wp-content/uploads/2021/11/Libro_Blanco_Migrana_Espana_2021.pdf
 16. Buse DC, Silberstein SD, Manack AN, Papapetropoulos S, Lipton RB. Psychiatric comorbidities of episodic and chronic migraine. *J Neurol.* 2013;260(8):1960-9. <https://doi.org/10.1007/s00415-012-6725-x>.
 17. Buse DC, Manack A, Serrano D, Turkel C, Lipton RB. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81(4):428-32. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2009.192492>.
 18. Minen MT, Begasse De Dhaem O, Kroon Van Diest A, Powers S, Schwedt TJ, Lipton R, et al. Migraine and its psychiatric comorbidities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(7):741-9. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-312233>.
 19. Evers S. Non-Invasive Neurostimulation Methods for Acute and Preventive Migraine Treatment-A Narrative Review. *J Clin Med.* 2021;10(15). <https://doi.org/10.3390/jcm10153302>.
 20. Yuan H, Chuang TY. Update of Neuromodulation in Chronic Migraine. *Curr Pain Headache Rep.* 2021;25(11):71. <https://doi.org/10.1007/s11916-021-00988-7>.

21. Tassorelli C, Grazzi L, de Tommaso M, Pierangeli G, Martelletti P, Rainero I, et al. Noninvasive vagus nerve stimulation as acute therapy for migraine: The randomized PRESTO study. *Neurology*. 2018;91(4):e364-e73. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005857>.
22. Silberstein SD, Calhoun AH, Lipton RB, Grosberg BM, Cady RK, Dorlas S, et al. Chronic migraine headache prevention with noninvasive vagus nerve stimulation: The EVENT study. *Neurology*. 2016;87(5):529-38. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002918>.
23. Diener HC, Goadsby PJ, Ashina M, Al-Karagholi MA, Sinclair A, Mitsikostas D, et al. Non-invasive vagus nerve stimulation (nVNS) for the preventive treatment of episodic migraine: The multicentre, double-blind, randomised, sham-controlled PREMIUM trial. *Cephalgia*. 2019;39(12):1475-87. <https://doi.org/10.1177/0333102419876920>.
24. Blech B, Starling AJ. Noninvasive Neuromodulation in Migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2020;24(12):78.
<https://doi.org/10.1007/s11916-020-00914-3>.
25. Schoenen J, Vandersmissen B, Jeangette S, Herroelen L, Vandenheede M, Gérard P, et al. Migraine prevention with a supraorbital transcutaneous stimulator: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2013;80(8):697-704. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182825055>.
26. Chou DE, Shnayderman Yugrakh M, Winegarner D, Rowe V, Kuruvilla D, Schoenen J. Acute migraine therapy with external trigeminal neurostimulation (ACME): A randomized controlled trial. *Cephalgia*. 2019;39(1):3-14.
<https://doi.org/10.1177/0333102418811573>.
27. Yarnitsky D, Dodick DW, Grosberg BM, Burstein R, Ironi A, Harris D, et al. Remote Electrical Neuromodulation (REN) Relieves Acute Migraine: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trial. *Headache*. 2019;59(8):1240-52.
<https://doi.org/10.1111/head.13551>.
28. Food & Drug Administration (FDA). Premarket notification 510(k). Trunk and limb electrical stimulator to treat headache. October 26. 2020.
29. Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, Saper JR, Aurora SK, Pearlman SH, et al. Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomised, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010;9(4):373-80. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(10\)70054-5](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(10)70054-5).

30. Starling AJ, Tepper SJ, Marmura MJ, Shamim EA, Robbins MS, Hindiye N, et al. A multicenter, prospective, single arm, open label, observational study of sTMS for migraine prevention (ESPOUSE Study). *Cephalalgia*. 2018;38(6):1038-48.
<https://doi.org/10.1177/0333102418762525>.
31. Dual™ S. Migraine Therapy Without Medication Side Effects [Internet]. 2022 [citado Noviembre 2022].
Disponible en: <https://www.eneura.com/>.
32. Clinical Trials, gov. Database of privately and publicly funded clinical studies conducted around the world [Internet]. 2022 [citado Noviembre 2022]. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/>.
33. GammaCore™. The Drug-Free Solution for Migraine and Cluster Headache [Internet]. [Última actualización 2022] [citado Noviembre 2022]. Disponible en: <https://www.gammacore.com/>.
34. Cefaly®. Dispositivo de tratamiento y prevención de la migraña [Internet]. 2022 [citado Noviembre 2022].
Disponible en: <https://es.cefaly.com/>.
35. Nerivio®. Drug free clinically proven migraine relief [Internet]. 2022 [citado Noviembre 2022].
Disponible en: <https://nerivio.com/>.
36. Hann S, Sharan A. Dual occipital and supraorbital nerve stimulation for chronic migraine: a single-center experience, review of literature, and surgical considerations. *Neurosurg Focus*. 2013;35(3):E9.
<https://doi.org/10.3171/2013.6.Focus13233>.
37. Reed KL, Black SB, Banta CJ, 2nd, Will KR. Combined occipital and supraorbital neurostimulation for the treatment of chronic migraine headaches: initial experience. *Cephalalgia*. 2009;30(3):260-71.
<https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2009.01996.x>.
38. Belvís R, Irimia P, Seijo-Fernández F, Paz J, García-March G, Santos-Lasaosa S, et al. Neuromodulación en cefaleas y neuralgias craneofaciales: Guía de la Sociedad Española de Neurología y de la Sociedad Española de Neurocirugía. *Neurología* 2021.
39. Puledda F, Shields K. Non-Pharmacological Approaches for Migraine. *Neurotherapeutics*. 2018;15(2):336-45.
<https://doi.org/10.1007/s13311-018-0623-6>.
40. Gomez Camello Á, González Oria C, Viguera Romero J. Guía Práctica de Cefaleas 2021.

41. Fernández-de-Las-Peñas C, Florencio LL, Plaza-Manzano G, Arias-Buría JL. Clinical Reasoning Behind Non-Pharmacological Interventions for the Management of Headaches: A Narrative Literature Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(11).
<https://doi.org/10.3390/ijerph17114126>.
42. Lasaosa Santos S, Pozo Rosich P. Sociedad Española de Neurología. Manual de Práctica Clínica en Cefaleas. 2020.
43. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2018;17(11):954-76.
[https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(18\)30322-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(18)30322-3).
44. Jiang L, Yuan DL, Li M, Liu C, Liu Q, Zhang Y, et al. Combination of flunarizine and transcutaneous supraorbital neurostimulation improves migraine prophylaxis. *Acta Neurol Scand.* 2019;139(3):276-83.
<https://doi.org/10.1111/ane.13050>.
45. Daniel O, Tepper SJ, Deutsch L, Sharon R. External Concurrent Occipital and Trigeminal Neurostimulation Relieves Migraine Headache: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled Trial. *Pain Ther.* 2022;11(3):907-22. <https://doi.org/10.1007/s40122-022-00394-w>.
46. Rozen TD, Swanson JW, Stang PE, McDonnell SK, Rocca WA. Incidence of medically recognized migraine: A 1989-1990 study in Olmsted County, Minnesota. *Headache.* 2000;40(3):216-23.
<https://doi.org/10.1046/j.1526-4610.2000.00031.x>.
47. Becker C, Brobert GP, Almqvist PM, Johansson S, Jick SS, Meier CR. Migraine incidence, comorbidity and health resource utilization in the UK. *Cephalgia.* 2008;28(1):57-64.
<https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2007.01469.x>.
48. Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jørgensen T, Jensen R. Incidence of primary headache: a Danish epidemiologic follow-up study. *Am J Epidemiol.* 2005;161(11):1066-73. <https://doi.org/10.1093/aje/kwi139>.
49. Abecia-Inchaurregui LC, Burgos-Alonso N, Azpeitia-Serón ME, Echevarría-Orella E, Barbero-Martínez I, Rodríguez-Artalejo F. [Evolution of the incidence of migraine in Álava over the period 2004-2008]. *Rev Neurol.* 2012;54(9):537-43.
50. WHO. Atlas of headache disorders and resources in the world 2011. 2011.

51. Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain*. 2010;11(4):289-99.
<https://doi.org/10.1007/s10194-010-0217-0>.
52. Matías-Guiu J, Porta-Etessam J, Mateos V, Díaz-Insa S, Lopez-Gil A, Fernández C. One-year prevalence of migraine in Spain: a nationwide population-based survey. *Cephalalgia*. 2011;31(4):463-70.
<https://doi.org/10.1177/0333102410382794>.
53. Garrido Cembrera M, Gálvez Ruiz D, Braçe O, Nieblas Rosado MI, Delgado Domínguez CJ, Colomina I, et al. Grupo de Trabajo Multidisciplinar del Atlas de Migraña en España. Impacto y situación de la Migraña en España: Atlas 2018. *Atlas de migraña en España*. 2018.
54. Natoli JL, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel CC, Stovner L, et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia*. 2010;30(5):599-609.
<https://doi.org/10.1111/j.1468-2982.2009.01941.x>.
55. Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, Uluduz D, Katsarava Z. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J Headache Pain*. 2020;21(1):137. <https://doi.org/10.1186/s10194-020-01208-0>.
56. Lampl C, Thomas H, Stovner LJ, Tassorelli C, Katsarava Z, Laínez JM, et al. Interictal burden attributable to episodic headache: findings from the Eurolight project. *J Headache Pain*. 2016;17:9.
<https://doi.org/10.1186/s10194-016-0599-8>.
57. Buse DC, Rupnow MF, Lipton RB. Assessing and managing all aspects of migraine: migraine attacks, migraine-related functional impairment, common comorbidities, and quality of life. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(5):422-35. [https://doi.org/10.1016/s0025-6196\(11\)60561-2](https://doi.org/10.1016/s0025-6196(11)60561-2).
58. Fernández-Concepción O, Canuet-Delis L. Discapacidad y calidad de vida en pacientes con migraña: Factores determinantes. *Rev Neurol*. 2003;36(12):1105-12. <https://doi.org/10.33588/rn.3612.2002458>.
59. Nielsen, Lilly. Migraine impact report. 2018. https://olfaxmedical.com/wp-content/uploads/2021/05/ExecutiveSummary_2017-Migraine-Impact-Report.pdf
60. Baigi K, Stewart WF. Headache and migraine: a leading cause of absenteeism. *Handb Clin Neurol*. 2015;131:447-63.
<https://doi.org/10.1016/b978-0-444-62627-1.00025-1>.
61. Vicente-Herrero MT, Ramírez Iñiguez de la Torre MV, Capdevila García LM, López-González Á A, Terradillos García MJ. [Chronic

- migraine and work: occupational risks and prevention]. Semergen. 2013;39(6):316-24. <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2012.10.006>.
62. Hernández Fabián A, Ruíz-Ayúcar de la Vega I, Gómez Sánchez H. Cefalea y migraña en la infancia y adolescencia. Pediatr Integral. 2020;XXIV(7):393.e1–e17. <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2020-10/cefalea-y-migrana-en-la-infancia-y-adolescencia/>
 63. Ramírez-Moreno J, González-Plata A, Hariramani Ramchandani R, Rebollo B, Macías-Sedas P, Pérez de Colosia Rama V. Discapacidad y limitación en la actividad académica en una muestra de estudiantes universitarios con migrana. Neurology Perspective. 2021.
 64. Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, Steiner TJ, Barré J, Katsarava Z, et al. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. Eur J Neurol. 2012;19(5):703-11.
<https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2011.03612.x>.
 65. Bloudek LM, Stokes M, Buse DC, Wilcox TK, Lipton RB, Goadsby PJ, et al. Cost of healthcare for patients with migraine in five European countries: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). J Headache Pain. 2012;13(5):361-78.
<https://doi.org/10.1007/s10194-012-0460-7>.
 66. Food & Drug Administration (FDA). Manufacturer and User Facility Device Experience [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfmaude/search.cfm>.
 67. MedCalc® [Internet]. 2022. Disponible en: <https://www.medcalc.org/>.
 68. España. Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantías de los derechos digitales. Boletín Oficial del Estado, 6 de diciembre de 2018, núm: 294, pp. 119788-119857.
 69. Sociedad Española de Neurología. Recomendaciones prácticas de cefaleas para Atención Primaria. 2022. Disponible en:
<https://www.sen.es/pdf/guias/GuiaCefaleaAtencionPrimaria.pdf>
 70. Sociedad Española de Neurología. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología. Guía práctica diagnóstico terapéutica de la Cefalea del adulto y el niño en Urgencias. 2016.
Disponible en: <http://cefaleas.sen.es/pdf/GuiaCefalea-adulto-nino.pdf>
 71. López de Argumedo M, Reviriego E, Gutiérrez A, Bayón JC. Actualización del Sistema de Trabajo Compartido para Revisiones Sistémáticas de la Evidencia Científica y Lectura Crítica (Plataforma FLC 3.0). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de

Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2017. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: OSTEBA.

72. Daniel O, Chenker E. Digital therapeutics neuromodulation for migraine. *Journal of headache and pain*. 2019;20.
<https://doi.org/10.1186/s10194-019-1049-1>.
73. Daniel O, Sharon R, Tepper SJ. A device review of Relivion®: an external combined occipital and trigeminal neurostimulation (eCOT-NS) system for self-administered treatment of migraine and major depressive disorder. *Expert Rev Med Devices*. 2021;18(4):333-42.
<https://doi.org/10.1080/17434440.2021.1908122>.
74. NeuroLief L. The RIME Study - Combined Occipital and Supraorbital Transcutaneous Nerve Stimulation for Treatment of Migraine. Clinical trial registration. clinicaltrials.gov, 2022 2022/09/01/. Report No.: NCT03631550. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03631550>
75. Schenker E, Tepper SJ, Daniel O. First non-invasive combined occipital & trigeminal nerve stimulation digital therapeutics system for treatment of migraine: a randomized, sham-controlled, double-blind clinical trial. *Headache*. 2019;59:155-.
<https://doi.org/10.1111/head.13549>.
76. Sharon R, Oved D, Tepper S. Noninvasive combined occipital and trigeminal nerve stimulation-established efficacy, safety and tolerability in the acute treatment of migraine. *Annals of neurology*. 2021;90(SUPPL 27):S136-S7. <https://doi.org/10.1002/ana.26180>.
77. Sharon R, Oved D, Tepper S. Efficacy of Relivion® MG in the Acute and Preventive Treatment of Migraine. Findings from Two Recent Studies. *Neurology*. 2022;98(18 SUPPL). <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02421805/full>
78. Tepper SJ, Sharon R. Noninvasive combined occipital and trigeminal nerve stimulation for treatment of migraine'A multi-center, randomized, sham-controlled pivotal study. *Headache*. 2021;61(SUPPL 1):105-.
<https://doi.org/10.1111/head.14130>.

Anexos

Anexo 1: Criterios diagnósticos de la migraña sin aura

- A. Al menos cinco crisis que cumplen los criterios B-D.
- B. Episodios de cefalea de 4-72 horas de duración (no tratados o tratados sin éxito).
- C. La cefalea presenta al menos dos de las siguientes cuatro características:
 - 1. Localización unilateral.
 - 2. Carácter pulsátil.
 - 3. Dolor de intensidad moderada o grave.
 - 4. Empeora con la actividad física habitual (p. ej. andar o subir escaleras).
- D. Al menos uno de los siguientes síntomas durante la cefalea:
 - 1. Náuseas y/o vómitos.
 - 2. Fotofobia y fonofobia.
- E. No atribuible a otro diagnóstico de la ICHD-3.

Fuente: Clasificación ICHD-3⁴.

Anexo 2: Criterios diagnósticos de la migraña con aura

- A. Al menos cinco crisis que cumplen los criterios B y C.
- B. Uno o más de los siguientes síntomas de aura completamente reversibles:
 - 1. Visuales.
 - 2. Sensitivos.
 - 3. De habla o lenguaje.
 - 4. Motores.
 - 5. Troncoencefálicos.
 - 6. Retinianos.
- C. Al menos tres de las siguientes características:
 - 1. Propagación gradual de al menos uno de los síntomas de aura durante un período ≥ 5 minutos.
 - 2. Se suceden dos o más síntomas de aura.
 - 3. Cada síntoma de aura tiene una duración de 5-60 minutos.
 - 4. Al menos uno de los síntomas de aura es unilateral.
 - 5. Al menos uno de los síntomas de aura es positivo.
 - 6. El aura está acompañada de o le sucede en los siguientes 60 minutos una cefalea.
- D. No atribuible a otro diagnóstico de la ICHD-3.

Fuente: Clasificación ICHD-3⁴.

Anexo 3: Criterios diagnósticos de la migraña crónica

- A. Cefalea (de tipo tensional o migrañoso) durante ≥ 15 días/mes durante >3 meses que cumple los criterios B y C.
- B. Cursa en pacientes que han sufrido al menos cinco crisis que cumplen los criterios B-D para la migraña sin aura y/o los criterios B y C de la migraña con aura.
- C. Durante un período ≥ 8 días/mes por espacio >3 meses que cumple cualquiera de los siguientes:
 - 1. Los criterios C y D para la migraña sin aura.
 - 2. Los criterios B y C para la migraña con aura.
 - 3. En el momento de la aparición, el paciente cree que es migraña, y se alivia con un triptán o derivados ergóticos.
- D. No atribuible a otro diagnóstico de la ICHD-3.

Fuente: Clasificación ICHD-3⁴.

Anexo 4. Metodología empleada para la realización de la ficha técnica

Pregunta de investigación:	<p>¿Es eficaz y seguro el uso del dispositivo de neuroestimulación combinada Relivion® para el tratamiento de las crisis de migraña episódica frente a otros tratamientos de neuroestimulación no invasivos monobanda aprobados por la FDA y con marcado CE?</p> <p>¿Es eficaz y seguro el uso del dispositivo de neuroestimulación combinada Relivion® para el tratamiento de las crisis de migraña episódica frente a los tratamientos farmacológicos?</p> <p>¿Es eficaz y seguro el uso del dispositivo de neuroestimulación combinada Relivion® para los episodios agudos de migraña en pacientes con migraña crónica?</p> <p>¿Es eficaz y seguro el uso del dispositivo de neuroestimulación combinada Relivion® en pacientes menores de 18 años?</p> <p>¿Es eficaz y seguro el uso del dispositivo de neuroestimulación combinada Relivion® como tratamiento preventivo en pacientes con migraña crónica frente a otros dispositivos monobanda u otros tratamientos farmacológicos profilácticos?</p>
Objetivos específicos:	Valorar rendimiento terapeútico del dispositivo Relivion® para el tratamiento de las crisis de migraña.
Búsqueda bibliográfica:	<p>Fecha de búsqueda: Noviembre 2022. Completado con sistema de alertas hasta diciembre 2022.</p> <p>Bases de datos generales: Medline, Embase, The Cochrane Library, Center for Review and Dissemination (CRD).</p> <p>Bases de datos de ensayos clínicos en desarrollo: ClinicalTrial.gov, Current Controlled Trial (ISRCTN registry), International Clinical Trials Registry Platform (WHO) y EU Clinical Trials Register.</p> <p>Otras: TESEO.</p> <p>Palabras clave utilizadas: Relivion®, eCOT-NS, "external combined occipital and trigeminal neurostimulation", "external concurrent occipital and trigeminal neurostimulation", "external combined occipital and trigeminal nerve stimulation".</p>

Criterios de inclusión:	<p>Población: pacientes mayores de 18 años que cumplen con los criterios de migraña según la clasificación ICHD-3 que reporten de 1-6 ataques de migraña al mes, no más de 6 días por mes.</p>
	<p>Intervención: Dispositivo de neuromodulación combinada occipital y trigeminal, Relivion®</p>
	<p>Resultados: alivio del dolor transcurridas 1 hora/2 horas después de inicio de tratamiento, liberación del dolor 2 horas, mejoría síntomas MBS, liberación del dolor 2 horas después del inicio del tratamiento</p>
	<p>Diseño de estudio y tipo de publicación: Informes de evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis, estudios experimentales y quasi-experimentales, estudios observacionales con grupo de comparación.</p>
	<p>Idioma: inglés, francés, castellano.</p>
Criterios de exclusión:	<p>Revisiones narrativas, cartas al director, editoriales, notas, protocolos de investigación, medios ajenos a los sistemas sanitarios.</p>
Extracción de datos:	<p>Los datos relevantes de los estudios fueron extraídos de un modo uniforme en tablas de síntesis de la evidencia. Se recopiló información general como autoría, año de publicación, e información específica como objetivos del estudio, características de la intervención y desenlaces de interés.</p> <p>La síntesis de los resultados se realizó de forma cualitativa en las tablas de evidencia recogidas en el anexo 4, basadas en las fichas de lectura crítica, Plataforma Web 3.0⁷¹.</p>
Valoración de la calidad de la evidencia:	<p>Para la valoración de la calidad de la evidencia recuperada y su riesgo de sesgo, se utilizó la herramienta de lectura crítica⁷¹.</p>

Anexo 5. Estrategias de búsqueda

PUBMED:

((((Relivion OR eCOT-NS) OR (“external combined occipital and trigeminal neurostimulation”)) OR (“external concurrent occipital and trigeminal neurostimulation”)) OR (“external combined occipital and trigeminal nerve stimulation”)) AND (“migrain”[Tw] OR “migraine disorders”[MeSH Terms] OR (“migraine”[Tw] AND “disorders”[Tw]) OR “migraine disorders”[Tw] OR “migraine”[Tw] OR “migraines”[Tw] OR “migraines”[Tw] OR “migraineous”[Tw] OR “migrainers”[Tw] OR “migrinous”[Tw] OR “headache”[MeSH Terms] OR “headache”[Tw] OR “headaches”[Tw] OR “headache s”[Tw])

Resultados: 3

EMBASE:

#1 ‘migraine’/exp OR migraine OR ‘headache and facial pain’/exp OR ‘headache and facial pain’ OR ‘headache’/exp OR headache

#2 relivion:ti,ab,kw OR ‘ecot ns’:ti,ab,kw OR (‘external combined occipital’:ti,ab,kw AND ‘trigeminal neurostimulation’:ti,ab,kw) OR (‘external concurrent occipital’:ti,ab,kw AND ‘trigeminal neurostimulation’:ti,ab,kw) OR (‘external combined occipital’:ti,ab,kw AND ‘trigeminal nerve stimulation’:ti,ab,kw)

#3 #1 AND #2

#4 #3 AND (‘article’/it OR ‘review’/it)

Resultados: 3

COCHRANE:

#1 (“migraine headache”):ti,ab,kw OR (“headache”):ti,ab,kw AND (“migraine”):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#2 (relivion OR ‘ecot ns’ OR (“external combined occipital” AND “trigeminal neurostimulation”) OR (“external concurrent occipital” AND “trigeminal neurostimulation”) OR (“external combined occipital” AND “trigeminal nerve stimulation”)):ti,ab,kw (Word variations have been searched)

#3 #1 AND #2

Resultados: 7

WEB OF SCIENCE:

#2 “external combined occipital and trigeminal neurostimulation” (Topic)
or “external concurrent occipital and trigeminal neurostimulation” (Topic)
or “external combined occipital and trigeminal nerve stimulation” (Topic)
and Article or Clinical Trial or Review Article (Document Types)

#1 Relivion (Topic) or eCOT-NS (Topic) and Review Article or
Article (Document Types)

#1 OR #2

Resultados: 3

Clinicaltrials.gov :

#1 Relivion OR eCOT-NS

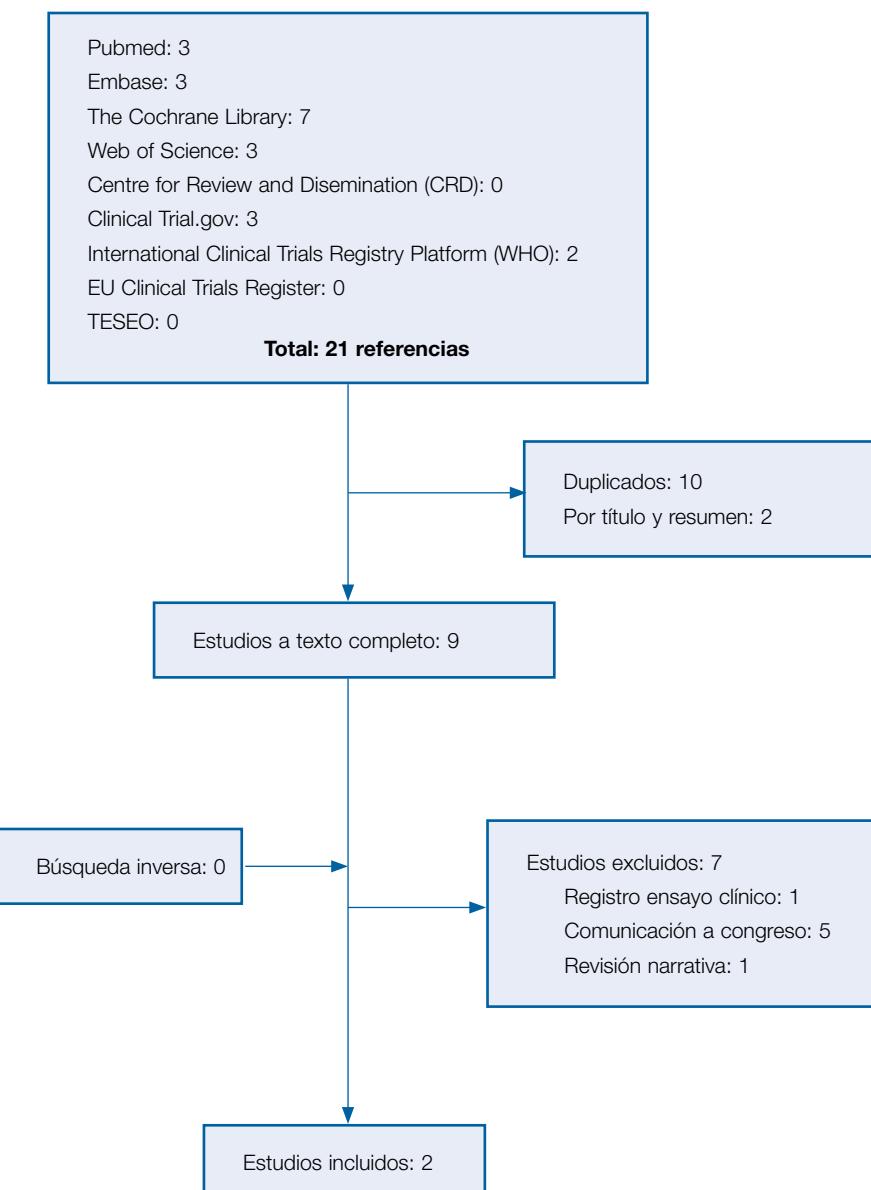
Resultados: 3

International Clinical Trials Registry Platform (WHO): 2

#1 Relivion OR eCOT-NS

Resultados: 2

Anexo 6. Diagrama de flujo



Anexo 7. Tablas de síntesis de la evidencia científica

CITA ABREVIADA	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES																																																				
Daniel 2022 Ensayo clínico unicéntrico Localización y periodo de realización: Headache and Facial Pain Unit, Laniado Medical Center; Netanya, Israel. Feb-Dic 2018 Objetivos: Evaluación de la efectividad, seguridad y tolerancia del uso de Relivion® para el tratamiento del dolor asociado a migraña	Población: 76 participantes evaluados para elegibilidad 55 participantes post-aleatorizados (51 completaron el estudio). 81,5% mujeres en brazo activo. 60% migraña con aura; 7,3% MC. Mediana de edad [rango]: 30 [20-58] años Mediana de edad de aparición de migraña: 16,2 [4-30] años. No diferencias significativas en histórico de la migraña y localización del dolor. Criterios de inclusión: Sujetos con edades comprendidas entre los 18 y 65 años con histórico de ME o MC con o sin aura y sin complicaciones que cumplan con los criterios de clasificación de dolor de cabeza según ICHD-3. Principales criterios de exclusión: Tratamiento con neurotoxina o bloqueo nervioso previo, histórico de abuso de medicación o alcoholismo, trauma cerebral o facial 3 meses antes, lesiones en la piel o inflamación en la zona de estimulación, diagnóstico de epilepsia, desorden de personalidad o trastorno de síntomas somáticos, uso de opioides o cannabis, dispositivos metálicos o eléctricos implantados en la cabeza, embarazo, lactancia. Tiempo de seguimiento: Sin información	Nº participantes/grupo: <u>Post-aleatorización:</u> Grupo activo: 27 participantes. mAIT: 25 Grupo control: 28 participantes. mAIT: 26 Intervención grupo experimental: Uso del Relivion® durante 60-80 min. dentro de los primeros 45 min. desde que comienza episodio migrañoso. No consumir medicación rescate 4 h. antes. Intervención grupo control: Uso de dispositivo idéntico a Relivion® durante 60-80 min. dentro de los primeros 45 min. desde que comienza episodio migrañoso. Método enmascaramiento: El dispositivo usado para el grupo inactivo fue idéntico al Relivion®. Pérdidas post aleatorización: Fueron aleatorizados un total de 55 participantes (27 y 28 grupo activo y control respectivamente). Análisis realizado con 51 participantes (mAIT=25 y 26 grupo activo y control respectivamente). Pérdida en grupo activo se debió a no alcanzar el mínimo de tratamiento (n=2). Pérdida grupo control debido a puntuación en escala EVA de 1 al inicio (n=1), evaluación del estudio fuera del periodo de tiempo de estudio (n=1).	Efectos clínicos beneficiosos: <u>Resultados principales:</u> Cambios en nivel medio de intensidad de dolor (% relativo de cambio) basado en escala EVA 1 h. post-tratamiento. 42,8% de reducción del dolor post-tratamiento ($p=0,0002$). <u>Resultados secundarios:</u> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Resultados secundarios</th><th>Tiempo (post tratamiento)</th><th>Grupo activo</th><th>Grupo control</th><th>p-valor</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Ganancia terapéutica de acuerdo a escala EVA</td><td>2 h.</td><td>34,70%</td><td>NA</td><td>$p=0,0324$</td></tr> <tr> <td>24 h.</td><td>37%</td><td>NA</td><td>$p=0,0,220$</td></tr> <tr> <td rowspan="3">Proporción de sujetos libres de dolor</td><td>1h.</td><td>29,20%</td><td>16%</td><td rowspan="2">ND</td></tr> <tr> <td>2h.</td><td>41,70%</td><td>20%</td></tr> <tr> <td>24h.</td><td>65%</td><td>40%</td><td></td></tr> <tr> <td rowspan="3">Proporción de sujetos libres de dolor con nivel dolor basal moderado o grave</td><td>1h.</td><td>23,80%</td><td>11%</td><td rowspan="2">ND</td></tr> <tr> <td>2h.</td><td>42,90%</td><td>11%</td></tr> <tr> <td>24h.</td><td>60%</td><td>37%</td><td></td></tr> <tr> <td rowspan="3">Proporción de sujetos respondedores al tratamiento</td><td>1h.</td><td>66,70%</td><td>20%</td><td>$p=0,0014$</td></tr> <tr> <td>2h.</td><td>66,70%</td><td>32%</td><td>$p=0,2270$</td></tr> <tr> <td>24h.</td><td>78,30%</td><td>48%</td><td>$p=0,0401$</td></tr> </tbody> </table> <p>ND: Datos no disponibles en artículo original</p> <p>Efectos adversos: Pacientes: Todos leves y sin precisar intervención. 6 participantes de grupo activo vs. 8 grupo control. Dolor de cabeza, entumecimiento, irritación de la piel, náuseas, parestesia, heridas en el cuero cabelludo, cansancio, vómitos, palpitaciones, presión en la cabeza, fotofobia.</p>	Resultados secundarios	Tiempo (post tratamiento)	Grupo activo	Grupo control	p-valor	Ganancia terapéutica de acuerdo a escala EVA	2 h.	34,70%	NA	$p=0,0324$	24 h.	37%	NA	$p=0,0,220$	Proporción de sujetos libres de dolor	1h.	29,20%	16%	ND	2h.	41,70%	20%	24h.	65%	40%		Proporción de sujetos libres de dolor con nivel dolor basal moderado o grave	1h.	23,80%	11%	ND	2h.	42,90%	11%	24h.	60%	37%		Proporción de sujetos respondedores al tratamiento	1h.	66,70%	20%	$p=0,0014$	2h.	66,70%	32%	$p=0,2270$	24h.	78,30%	48%	$p=0,0401$	Los efectos beneficiosos del uso de Relivion® muestran un eficacia comparable o superior a otros tratamientos existentes para la migraña sin EAs asociados con la administración de drogas o riesgos quirúrgicos de los procedimientos invasivos. Su capacidad de poder ser monitorizado por control remoto podría optimizar el tratamiento de la migraña, la adherencia del paciente y la calidad de vida del paciente.	Calidad del estudio: BAJA Comentarios: Tamaño muestral reducido. El análisis estadístico está realizado con a partir de mAIT o por protocolo (PP) lo cual puede magnificar los efectos de la intervención. No indican el tiempo de seguimiento
Resultados secundarios	Tiempo (post tratamiento)	Grupo activo	Grupo control	p-valor																																																				
Ganancia terapéutica de acuerdo a escala EVA	2 h.	34,70%	NA	$p=0,0324$																																																				
	24 h.	37%	NA	$p=0,0,220$																																																				
Proporción de sujetos libres de dolor	1h.	29,20%	16%	ND																																																				
	2h.	41,70%	20%																																																					
	24h.	65%	40%																																																					
Proporción de sujetos libres de dolor con nivel dolor basal moderado o grave	1h.	23,80%	11%	ND																																																				
	2h.	42,90%	11%																																																					
	24h.	60%	37%																																																					
Proporción de sujetos respondedores al tratamiento	1h.	66,70%	20%	$p=0,0014$																																																				
	2h.	66,70%	32%	$p=0,2270$																																																				
	24h.	78,30%	48%	$p=0,0401$																																																				

EVA: Escala visual analógica. **ICHD-3:** International Classification of Headache Disease 3rd edition.

mAIT: Análisis por intención a tratar modificado. **MC:** Migraña crónica. **ME:** Migraña episódica. **ND:** No disponibles. **PP:** Por protocolo.

CITA ABREVIADA	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	MÉTODO	RESULTADOS	CONCLUSIONES
<p>Tepper 2022 Ensayo clínico multicéntrico (12 centros). Localización y periodo de realización: (EEUU-Israel) Nov. 2018-Agost. 2020 Objetivos: Evaluación de la eficacia y seguridad del dispositivo Relivion® para el tratamiento agudo de la migraña.</p> <p>Población: 245 participantes evaluados para elegibilidad 187 participantes post-aleatorización (109 completan estudio). Mediana de edad [rango]: 40,3 [20-70,5]. 80% mujeres (109/131). Altura: 165,4 [165-166,2]cm. Peso: 70,9 [42-125,2]kg. BMI: Mediana en brazo activo 27,2; brazo enmascarado 24,8. Sin diferencias en características de las migrañas.</p> <p>Criterios de inclusión: Pacientes >18 años que cumplen con los criterios diagnóstico de migraña con o sin aura acorde a la ICHD-3. Deben reportar de 1-6 ataques de migraña/mes.</p> <p>Principales criterios de exclusión: Tratamiento con onabotulinumtoxinaA 3 meses antes, bloqueo nervioso en nervio supraorbital o occipital 1 mes antes, histórico de MC, dolor de cabeza persistente o dolor de cabeza tensional en los últimos 6 meses, >10 dolores de cabeza/mes, abuso de medicación; consumo de opioides y/o barbitúricos 1 mes antes, implantes de metal o eléctricos en la cabeza, marcapasos, desfibrilador, infusiones parenterales para el tratamiento migraña 2 semanas antes, padecer epilepsia incontrolada.</p> <p>Tiempo de seguimiento: 70+- días después de la aleatorización. Los participantes se autoadministraron el tratamiento al inicio del ataque hasta un total de 5 episodios.</p>	<p>Nº participantes/grupo: Post-aleatorización: Grupo activo: 94 participantes. mAIT: 50 Grupo control: 64 participantes. mAIT:59</p> <p>Intervención: Uso del dispositivo Relivion® durante 60 min. con programa activo de tratamiento. dentro de los 30 min. desde el inicio de los síntomas y aplicado un mínimo de 30 min. No consumir medicación de rescate ni 4 h. antes ni 2 h. después de iniciar tratamiento.</p> <p>Comparación: Uso de dispositivo idéntico a Relivion® durante 60 min. con programa no activo tratamiento</p> <p>Método enmascaramiento: Apariencia, empaquetado y etiquetado de los dispositivos usados idéntica.</p> <p>Pérdidas post aleatorización: Fueron aleatorizados 187 participantes (94 grupo activo y 93 grupo control). El análisis estadístico fue realizado con 109 participantes (mAIT=50 grupo activo; mAIT=59 grupo enmascarado). La pérdida se debió a pandemia COVID, pacientes no tratados, duración del tratamiento <30 min. o despertarse con migraña.</p>	<p>Resultados analizados: Resultados principales: - Sujetos que reportan reducción del dolor de 2h. post-tratamiento en su primer ataque de migraña. 60% (30/50) grupo activo vs. 37% (22/59) grupo control ($p=0,018$). Resultados secundarios: - Sujetos que reportan una mejoría en sus síntomas MBS diferentes al dolor de cabeza 2 h. post-tratamiento en su primer ataque de migraña a tratar. 81% (29/36) grupo activo vs. 60% (27/45) grupo control ($p=0,047$) - Sujetos que reportan reducción del dolor de cabeza 1 h. post-tratamiento. 29% grupo activo vs. 14% grupo control ($p=0,012$). - Sujetos libres de dolor 2 h. post-tratamiento. 46% (23/50) grupo activo vs. 12% (7/59) grupo control ($p<0,001$).</p> <p>Efectos adversos: Pacientes: Todos leves y sin precisar intervención. 51 EAs reportados en 21 participantes 12 EAs en grupo activo vs. 9 grupo control (incidencia <13%). Migraña (2 eventos), dolor (2 eventos), sensación incómoda durante el tratamiento (1 evento), sensación de hormigueo en el cuero cabelludo (1 evento), enrojecimiento de la piel (1 evento), hormigueo (1 evento) y espasmos (1 evento).</p>	<p>El efecto de Relivion® es comparable y potencialmente superior a otros dispositivos de neuromodulación no invasiva disponibles comercialmente para el tratamiento agudo de la migraña. La eficacia, seguridad y tolerabilidad sugieren que podría ser una alternativa al tratamiento farmacológico de primera línea.</p> <p>Calidad del estudio: Baja</p> <p>Comentarios: El análisis estadístico está realizado a partir de mAIT o por protocolo (PP) lo que pudiera magnificar los efectos de la intervención.</p> <p>Tamaño de muestra reducido con pérdidas de más del 20% de participantes en grupo activo (46,8% de pérdida de participantes en grupo activo).</p> <p>Este estudio se ha realizado con pacientes que presentan no más de 6 ataques de migraña al mes. Por lo que no sabemos la eficacia y aplicabilidad de este dispositivo a la población general de migraña.</p> <p>Hacen análisis exploratorios.</p>	

BMI: Índice de masa corporal. **EAs:** Efectos adversos. **ICHD-3:** International Classification of Headaches Disease 3rd edition.

mAIT: Análisis por intención a tratar modificado. **MBS:** Síntomas más molestos. **MC:** Migraine crónica. **PP:** Por protocolo.

Anexo 8. Tabla de estudios excluidos y motivos

	ESTUDIO	MOTIVO DE EXCLUSIÓN
1	Daniel et al. 2019 ⁷²	Comunicación a congreso. Publicación preliminar a otra existente e incluida en el informe ⁴⁵ .
2	Daniel et al. 2021 ⁷³	Revisión narrativa.
3	Neurolief 2022 (estudio RIME) ⁷⁴	Registro ensayo clínico.
4	Schenker et al. 2019 ⁷⁵	Comunicación a congreso. Publicación preliminar a otra existente e incluida en el informe ⁴⁵ .
5	Sharon et al. 2021 ⁷⁶	Comunicación a congreso. Publicación preliminar a otra existente e incluida en el informe ³ .
6	Sharon et al. 2022 ⁷⁷	Comunicación a congreso. Publicación preliminar a otra existente e incluida en el informe ³ .
7	Tepper et al. 2021 ⁷⁸	Comunicación a congreso. Publicación preliminar a otra existente e incluida en el informe ³ .

