



FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
CARRERA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

“EFICACIA Y SEGURIDAD DEL BLOQUEO DEL NERVI  
OCCIPITAL MAYOR EN PACIENTES CON MIGRAÑA CRÓNICA:  
REVISIÓN SISTEMÁTICA CON METAANÁLISIS Y ANÁLISIS  
SECUENCIAL DE ENSAYOS CLÍNICOS”

Tesis para optar el título profesional de:  
MÉDICO-CIRUJANO

Presentado por:  
ELENA CRISTINA CÁRDENAS BALTAZAR  
(ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1632-3440>)

Asesor:  
CARLOS ALEXANDER ALVA DÍAZ  
(ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3584-7298>)

LIMA-PERÚ

2020

## CARÁTULA INTERIOR

EFFICACY AND SAFETY OF GREATER OCCIPITAL NERVE BLOCK IN PATIENTS WITH CHRONIC MIGRAINE: A SYSTEMATIC REVIEW, META-ANALYSIS, AND SEQUENTIAL ANALYSIS OF CLINICAL TRIALS.

### AUTHORS:

Elena Cristina Cárdenas-Baltazar, Medical Student (1,2), Víctor Velásquez-Rimachi, MD (2,3), Jorge Chachaima-Mar, Medical Student (4), Cristian Morán-Mariños MD (5), Kevin Pacheco-Barrios MD, MSc (6,7) Margarita Posso, MD, PhD (8), Carlos Alva-Díaz, MD, MSc (1,2,3)

### AFFILIATION:

1. Universidad Científica del Sur, Facultad de Ciencias de la Salud, Lima, Perú.
2. Red de Eficacia Clínica y Sanitaria, REDECS, Lima, Perú.
3. Servicio de Neurología, Departamento de Medicina y Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación (OADI), Hospital Daniel Alcides Carrión, Callao, Perú.
4. Facultad de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú.
5. Unidad de investigación en bibliometría, Universidad San Ignacio de Loyola, Lima, Perú.
6. Unidad de Investigación para la Generación y Síntesis de Evidencias en Salud, Universidad San Ignacio de Loyola, Lima, Perú.
7. Neuromodulation Center and Center for Clinical Research Learning, Spaulding Rehabilitation Hospital and Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, USA.
8. Department of Epidemiology and Evaluation, IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, Spain.

### ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Lima, 8 de diciembre de 2020.

Los integrantes del Jurado de tesis:

Presidente: Méd. Esp. Laura Fiorella Zapata Takahashi	<input type="checkbox"/>
Miembro: Méd. Diego Alonso Urrunaga Pastor	
Miembro: Méd. Katerine Maite García Moreno	

Se reúnen para evaluar la tesis titulada: "EFICACIA Y SEGURIDAD DEL BLOQUEO DEL NERVIU OCCIPITAL MAYOR EN PACIENTES CON MIGRAÑA CRÓNICA: REVISIÓN SISTEMÁTICA CON METAANÁLISIS Y ANÁLISIS SECUENCIAL DE ENSAYOS CLÍNICOS".

Presentada por la estudiante:  
ELENA CRISTINA CÁRDENAS BALTAZAR

Para optar el Título Profesional de Médica Cirujana.

Asesorada por: Méd. Esp. Carlos Alexander Alva Díaz

Luego de haber evaluado el informe final de tesis y evaluado el desempeño de la estudiante de la carrera de Medicina Humana en la sustentación, concluyen de manera unánime (x) por mayoría simple ( ) calificar a:

Tesis: ELENA CRISTINA CÁRDENAS BALTAZAR		Nota (en letras): dieciséis (16)	
Aprobado ( )	Aprobado - Muy buena (x)	Aprobado - Sobresaliente ( )	Desaprobado ( )

Los miembros del jurado firman en señal de conformidad.



**Méd. Esp. Laura Fiorella Zapata Takahashi**  
*Presidenta del Jurado*



**Méd. Esp. Carlos Alexander Alva Díaz**  
*Asesor*



**Méd. Diego Alonso Urrunaga Pastor**  
*Miembro 1*



**Méd. Katerine Maite García Moreno**  
*Miembro 2*

## **DEDICATORIA**

A mi madre, quién me ha brindado su comprensión y apoyo incondicional a lo largo de mi carrera, por permitirme cumplir uno de mis más grandes sueños gracias a su esfuerzo y dedicación; y por siempre impulsarme a ser mejor persona y a perseguir mis metas a pesar de las adversidades.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a mi asesor, Dr. Carlos Alva Díaz, por su orientación, motivación diaria y apoyo para la realización de este trabajo de investigación.

Agradezco al equipo de la Red de Eficacia Clínica y Sanitaria (REDECS), por sus enseñanzas, que me permitieron aprender más sobre este modelo de investigación; por su orientación en cada método de enseñanza.

Agradezco a mi familia por siempre brindarme las herramientas y la fuerza necesaria para superar las adversidades de la vida.

## TABLA DE CONTENIDO

<b>RESUMEN .....</b>	<b>1</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>2</b>
<b>CAPITULO I: INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>3</b>
<b>CAPITULO II: MARCO TEÓRICO .....</b>	<b>5</b>
<b>2.1 Antecedentes bibliográficos.....</b>	<b>5</b>
<b>2.2 Base Teórica .....</b>	<b>6</b>
2.2.1 Migraña Crónica.....	6
2.2.2 Factores de riesgo.....	9
2.2.3 Comorbilidades .....	10
2.2.4 Fisiopatología.....	12
2.2.5 Anestésicos locales.....	14
2.2.6 Bloqueo del nervio occipital mayor .....	14
<b>CAPITULO III: OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION .....</b>	<b>17</b>
<b>3.1 Objetivo general .....</b>	<b>17</b>
<b>3.2 Objetivos específicos .....</b>	<b>17</b>
<b>CAPITULO IV: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>18</b>
<b>4.1 Tipo de estudio.....</b>	<b>18</b>
<b>4.2 Protocolo.....</b>	<b>18</b>
<b>4.3 Pregunta de investigación.....</b>	<b>18</b>
<b>4.4 Población .....</b>	<b>19</b>
<b>4.5 Criterios de Elegibilidad.....</b>	<b>19</b>
4.5.1 Criterios de inclusión.....	19
4.5.2 Criterios de exclusión.....	19
<b>4.6 Desenlaces del estudio .....</b>	<b>20</b>
4.6.1 Desenlaces primarios.....	20
4.6.2 Desenlaces secundarios .....	20
<b>4.7 Búsqueda de literatura .....</b>	<b>20</b>
<b>4.8 Selección de estudios .....</b>	<b>21</b>
<b>4.9 Extracción de datos .....</b>	<b>21</b>
<b>4.10 Riesgo de sesgo .....</b>	<b>22</b>
<b>4.11 Certeza de la evidencia .....</b>	<b>22</b>
<b>4.12 Análisis estadístico.....</b>	<b>23</b>

4.13 Heterogeneidad.....	23
4.14 Análisis Secuencial de prueba.....	23
<b>CAPITULO V: RESULTADOS DE LA INVESTIGACION.....</b>	<b>25</b>
5.1 Resultados de la selección de los estudios .....	25
5.2 Características de estudios incluidos.....	27
5.3 Riesgo de sesgo de los estudios incluidos.....	29
5.3.1 Proceso de aleatorización.....	29
5.3.2 Desviaciones de las intervenciones previstas.....	29
5.3.3 Datos de resultados faltantes .....	30
5.3.4 Medición del desenlace .....	30
5.3.5 Selección del resultado informado.....	31
5.3.6 Riesgo del sesgo en general.....	31
5.4 Resultados de los estudios individuales .....	33
5.4.1 Desenlaces primarios.....	33
5.4.2 Desenlaces secundarios.....	35
5.5 Síntesis cuantitativa de los resultados.....	35
5.6 Certeza de la evidencia .....	36
5.6.1 Reducción de la frecuencia de cefalea.....	36
5.6.2 Reducción de la intensidad de cefalea.....	36
5.6.3 Frecuencia de cefalea.....	37
5.6.4 Intensidad de cefalea.....	37
5.6.5 Número de participantes con eventos adversos.....	37
5.6.6 Número de participantes con eventos adversos serios.....	38
5.7 Análisis secuencial de prueba .....	40
5.7.1 Frecuencia de cefalea.....	40
<b>CAPITULO VI: DISCUSIÓN.....</b>	<b>41</b>
6.1 DISCUSION DE RESULTADOS.....	41
6.1.1 Eficacia del bloqueo anestésico del nervio occipital mayor.....	42
6.1.2 Seguridad del bloqueo anestésico del nervio occipital mayor.....	47
6.2 LIMITACIONES DEL ESTUDIO .....	48
<b>CAPITULO VII: CONCLUSIONES .....</b>	<b>49</b>
<b>CAPITULO VIII: RECOMENDACIONES.....</b>	<b>50</b>
<b>CAPITULO IX: FINANCIACION.....</b>	<b>51</b>
<b>CAPITULO X: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>52</b>
<b>CAPITULO XI: ANEXOS .....</b>	<b>59</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla N°1:</b> Criterios diagnósticos de la migraña crónica, según la ICHD-3 beta .....	8
<b>Tabla N°2:</b> Factores de riesgo de migraña crónica .....	10
<b>Tabla N°3:</b> Principales comorbilidades asociadas a MC en comparación con ME .....	11
<b>Tabla N°4:</b> Características de los estudios incluidos .....	28
<b>Tabla N°5:</b> Resumen de Hallazgos (GRADE) .....	39

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura N°1:</b> Proceso fisiopatológico propuesto para la migraña crónica .....	13
<b>Figura N°2:</b> Relación anatómica del nervio occipital mayor con otras estructuras de la región occipital. ....	16
<b>Figura N°3:</b> Puntos comunes de aplicación en los bloqueos del nervio occipital mayor: abordaje proximal (punto A) y abordaje distal (punto B) .....	16
<b>Figura N°4:</b> Diagrama de Flujo PRISMA (Selección de Estudios).....	26
<b>Figura N°5:</b> Riesgo de sesgo por cada desenlace considerado en los estudios .....	32
<b>Figura N°6:</b> Resumen general del riesgo de sesgo para los desenlaces .....	32
<b>Figura N°7:</b> Metaanálisis: Efecto del BNOM comparado con placebo sobre el desenlace de frecuencia de cefalea al final del primer mes de seguimiento .....	35
<b>Figura N°8:</b> Metaanálisis: Efecto del BNOM comparado con placebo sobre el desenlace de intensidad de cefalea evaluada mediante EVA al final del primer mes de seguimiento. ....	36
<b>Figura N°9:</b> Análisis secuencial de prueba de los ECAs para el desenlace de frecuencia de cefalea al final del primer mes de seguimiento. ....	40



## ÍNDICE DE ANEXOS

<b>Anexo N° 1:</b> Lista de Verificación PRISMA.....	59
<b>Anexo N° 2:</b> Tabla de Operacionalización de variables .....	61
<b>Anexo N° 3:</b> Estrategia de búsqueda en las diferentes bases de datos .....	62
<b>Anexo N° 4:</b> Características de los estudios excluidos .....	65
<b>Anexo N° 5:</b> Tabla resumen de los resultados del estudio.....	67
<b>Anexo N° 6:</b> Revista Científica.....	68
<b>Anexo N° 7:</b> Aprobación del Comité de Ética.....	69
<b>Anexo N° 8:</b> Resolución de aprobación del proyecto de tesis.....	70

## RESUMEN

**Objetivos:** Evaluar la eficacia y seguridad del bloqueo del nervio occipital mayor (BNOM) comparado con placebo en pacientes con migraña crónica.

**Metodología:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura en las bases de datos Medline, Scopus y Web Of Science desde marzo hasta octubre de 2019, en donde se incluyó ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios observacionales. El riesgo de sesgo fue evaluado mediante la herramienta *ROB2* y la certeza de la evidencia usando *GRADE*, asimismo, el modelo de efectos aleatorios fue empleado para la realización del metaanálisis y se efectuó un análisis secuencial de prueba para cuantificar la confianza estadística.

**Resultados:** En comparación con el placebo, la intervención de BNOM con bupivacaina produce una reducción significativa de la frecuencia de cefalea luego de una semana. Asimismo, se asoció a un promedio menor en el número de días y en la intensidad de cefalea al final del primer mes de seguimiento. No tuvo un mayor beneficio que el placebo con respecto al número de días de consumo de medicación de rescate. Finalmente, se presentó un número menor de eventos adversos en el grupo con BNOM y ningún evento adverso serio luego de su aplicación. No se estimó la reducción de intensidad de cefalea por falta de datos.

**Conclusiones:** La evidencia disponible muestra que el BNOM con bupivacaina es eficaz y seguro en pacientes con migraña crónica a corto plazo comparado con placebo.

**Palabras clave:** Trastornos migrañosos, Bloqueo nervioso, Metaanálisis, Análisis secuencial de prueba.

## ABSTRACT

**Objectives:** To assess the efficacy and safety of Greater Occipital Nerve Block (GONB) compared to placebo for patients with chronic migraine. **Methodology:** A systematic review of the literature was carried out in the Medline, Scopus and Web Of Science databases from March to October 2019, where randomized clinical trials (RCTs) and observational studies were included. The risk of bias was assessed using the ROB2 tool and the certainty of the evidence using GRADE, in addition, the random effects model was used to perform the meta-analysis and a test analysis was performed to quantify statistical confidence. **Results:** Compared with placebo, the BNOM intervention with bupivacaine produces a significant reduction in headache frequency after one week. Likewise, it was associated with a lower average in the number of days and in the intensity of headache at the end of the first month of follow-up. It had no greater benefit than placebo with respect to the number of days of rescue medication use. Finally, there were a lower number of adverse events in the group with BNOM and no serious adverse events after its application. The reduction in headache intensity was not estimated due to lack of data. **Conclusions:** The available evidence shows that BNOM with bupivacaine is effective and safe in patients with chronic migraine in the short term compared to placebo.

**Key words:** Migraine disorders, Nerve block, Meta-analysis, Sequential test analysis.

## CAPITULO I: INTRODUCCIÓN

La migraña crónica (MC) está considerada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una enfermedad neurológica altamente incapacitante y de difícil manejo que afecta en gran medida la calidad de vida, el entorno familiar y la vida social de los pacientes; además se asocia con una mayor incidencia de enfermedades psiquiátricas; siendo la ansiedad y depresión, las más frecuentes (1,2). De igual manera, genera un gran impacto económico tanto en el individuo como en la sociedad relacionado a la pérdida de horas de trabajo y a la reducción de la productividad a causa del ausentismo laboral (3), asimismo se requieren más atenciones de salud y la realización de un mayor número de pruebas diagnósticas, por lo que el coste asociado a los pacientes con MC se considera tres veces mayor en comparación con la migraña episódica (ME) (4). Es por ello que esta enfermedad constituye un problema de salud pública que pone en evidencia la necesidad de visibilizar mucho más esta enfermedad con el objetivo de desarrollar tratamientos terapéuticos eficaces que logren conseguir un control satisfactorio de los episodios de cefalea, con efectos a largo plazo y que a su vez sean seguros para el paciente.

Según el último reporte del “*Global Burden of Diseases*” del año 2016, se registró un aproximado de más de un billón de casos de migraña a nivel mundial, ocupando el sexto lugar en prevalencia y el segundo lugar en término de años de vida perdidos por discapacidad (5). Además, se estima que hasta un 3% del total de la población que presenta algún subtipo de migraña episódica evoluciona hacia la cronicidad, siendo el abuso de medicación uno de los principales factores

asociados, generalmente a causa del retraso en su diagnóstico y al escaso conocimiento de los pacientes sobre su enfermedad (6,7).

El bloqueo del nervio occipital mayor (BNOM) es un procedimiento mínimamente invasivo que emplea anestésicos locales, los cuales inhiben la conducción del impulso nervioso de forma reversible al bloquear la apertura de los canales de sodio voltaje dependientes a nivel de los primeros segmentos cervicales para producir una reducción en la intensidad de cefalea y prolongar su efecto por varios meses (8). Por lo tanto, podría considerarse como una alternativa terapéutica prometedora en éstos pacientes. A pesar de que existen revisiones sistemáticas previas (9,10,11) que evidencian la eficacia del BNOM con anestésicos locales y apoyan su utilidad, éstas presentan serias limitaciones metodológicas tales como el empleo de instrumentos poco fiables para valorar el riesgo de sesgo de los estudios, agrupación de estudios con distintos comparadores, la medición heterogénea de los desenlaces y la ausencia de evaluación de la certeza general de la evidencia, lo que no permite valorar adecuadamente el tratamiento con BNOM en pacientes con migraña crónica, por lo cual aún existen dudas del verdadero efecto de esta intervención.

Por las razones descritas anteriormente, se realizó una revisión sistemática de la evidencia existente con el objetivo de determinar la eficacia y seguridad del BNOM con anestésicos locales en pacientes con migraña crónica, estableciendo como desenlaces principales, la reducción de la frecuencia e intensidad de cefalea, identificados como las medidas de desenlace más relevantes para la evaluación de intervenciones farmacológicas (12).

## CAPITULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes bibliográficos

Tang Y. et al en su estudio titulado *“Influence of greater occipital nerve block on pain severity in migraine patients: A Systematic Review and Meta-Analysis”*, incluyó un metaanálisis con 6 ECA en 279 pacientes. Los autores reportaron que el BNOM se asoció con una disminución de la intensidad de cefalea (DME: -0.51; IC 95%: -0.81 a -0.21; p=0.0008), disminución del número de días con cefalea (DME: -0.68; IC 95%: -1.02 a -0.35; p=0.0001) y una reducción del consumo de medicación analgésica (DME: -0.35; IC 95%: -0.67 a -0.02; p=0.04). Sin embargo, no mostró resultados significativos en cuanto a la duración de cefalea por cuatro semanas (DME: -0.07; IC 95%: -0.41 a 0.27; p=0.70) (9). Por otro lado, Zhang H. et al, en su estudio titulado *“The efficacy of greater occipital nerve block for the treatment of migraine: A systematic review and meta-analysis”*, incluyó un metaanálisis con 7 ECA en 323 pacientes, en el cual se determinó que el BNOM se asoció a una reducción significativa de la intensidad de cefalea (DM: -1.24; IC 95%: - 1.98 a -0.49; p=0.001) y una reducción del consumo de medicación analgésica (DM: -1.10; IC 95%: -2.07 a -0.14; p=0.02). Sin embargo, no se apreció un resultado significativo en cuanto a la duración de cefalea (DM: -6.96; IC 95%: -14.09 a 0.18; p=0.006). Asimismo, los autores concluyeron que no existió un aumento significativo de eventos adversos luego de la intervención (10). Finalmente, Shauly O. et al, en su estudio titulado *“Greater Occipital Nerve Block for the Treatment of Chronic Migraine Headaches: A Systematic Review and Meta-Analysis”*, incluyó un metaanálisis con 9 ECA en 440 pacientes, demostrando que el BNOM se asoció a una disminución del número de días con

cefalea (DM: -3.6; IC 95%: -1.39 a -5.81;  $p < 0.00001$ ), reducción de la intensidad de cefalea (DM: -2.2; IC 95%: -1.56 a -2.84;  $p = 0.0121$ ). Por otro lado, determinaron la existencia de pocos eventos adversos menores luego de la intervención con BNOM (11).

## **2.2 Base Teórica**

### **2.2.1 Migraña Crónica**

La migraña crónica (MC) es un trastorno neurológico incapacitante con manifestaciones episódicas, que se encuentra dentro del grupo de cefaleas primarias crónicas, junto con la cefalea tensional crónica, la hemicraneana continua y la cefalea persistente diaria; y que para su diagnóstico es necesario el descarte de una enfermedad subyacente que pueda originar una cefalea secundaria (13).

De acuerdo con la tercera edición de la *“International Classification of Headache Disorders”* (ICHD-3 beta) (14), publicada en el año 2013, la MC es definida como el dolor de cabeza que ocurre en 15 o más días/mes durante más de 3 meses, que, al menos en 8 días/mes posee las características del dolor de cabeza tipo migraña. Asimismo, en esta nueva clasificación el uso excesivo de medicación ya se considera un criterio de exclusión para su diagnóstico. Los criterios diagnósticos actualizados de la ICHD-3 beta se describen en la **Tabla N°1**.

Diversos estudios epidemiológicos han tratado de estimar la incidencia y prevalencia de MC a nivel mundial, sin embargo, la presencia de diversos criterios diagnósticos existentes para esta entidad ha constituido una dificultad (13). Pese a ello, se estima que la prevalencia global oscila aproximadamente entre el 1 al

5% de la población mundial. El estudio elaborado por el Consorcio Alemán de Cefalea en el año 2012, evaluó a una población de 10.000 personas que se encontraban entre los 18 a 65 años, estimando una prevalencia de MC de 1,1% (15). De igual manera, el estudio poblacional longitudinal estadounidense sobre la Prevalencia y Prevención de la Migraña encontró una prevalencia de 1% (16). En el Perú, las tasas de prevalencia cambian acorde a la ubicación geográfica, siendo mayor en lugares de altura tales como Cerro de Pasco (13.4%) y Cusco (5.3%) (8). Asimismo, la MC es considerada una de las causas más frecuentes de ausentismo laboral en nuestro país (8).

Por otro lado, se considera que la migraña episódica (ME) es una enfermedad progresiva que se transforma en migraña crónica en aproximadamente 2.5 a 3% de los pacientes afectados anualmente, lo cual puede suceder de forma abrupta o gradualmente con un aumento en la frecuencia de las crisis de migraña y que suele producirse alrededor de 10 años después de la aparición de la ME (13). Asimismo, se considera que la MC afecta mayormente a la población femenina y presenta dos picos de incidencia, uno entre los 19 y 28 años y otro entre los 40 y 49 años (17).



**Tabla N°1:** Criterios diagnósticos de la migraña crónica, según la ICHD-3 beta. 2013

<b>Migraña crónica</b>
<p><b>Descripción:</b> Cefalea que aparece durante 15 o más días/mes durante más de tres meses, y que, al menos durante 8 días/mes, presenta características de cefalea migrañosa.</p> <p><b>Criterios de diagnóstico:</b></p> <p>A. Cefalea (de tipo tensional o migrañoso) durante un período de <math>\geq 15</math> días/mes durante <math>&gt; 3</math> meses que cumple los criterios B y C.</p> <p>B. Cursa en pacientes que han sufrido al menos 5 crisis que cumplen los criterios B-D para la 1.1 Migraña sin aura y/o los criterios B y C de la 1.2 Migraña con aura.</p> <p>C. Durante un período <math>\geq 8</math> días/mes por espacio <math>&gt; 3</math> meses que cumple cualquiera de los siguientes:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Los criterios C y D para la 1.1 Migraña sin aura.</li> <li>2. Los criterios B y C para la 1.2 Migraña con aura.</li> <li>3. En el momento de la aparición el paciente cree que es migraña, y se alivia con un triptán o derivados ergóticos.</li> </ol> <p>D. No atribuible a otro diagnóstico de la ICHD-III</p>

ICHD-3 beta: International Classification of Headache Disorders

### **2.2.2 Factores de riesgo**

El desarrollo de MC depende tanto de factores de riesgo modificables y no modificables, entre los cuales destacan el consumo de analgésicos en forma excesiva, la falta de respuesta al tratamiento sintomático agudo, la ansiedad y depresión, la obesidad, entre otros (18). Los factores de riesgo asociados al desarrollo de MC se presentan en la **Tabla N°2**.

Según la ICHD-3 beta, el principal factor de riesgo para el desarrollo de síntomas sugestivos de MC es el abuso de medicación, generalmente por el consumo excesivo de uno o más fármacos durante más de 3 meses (14). Se estima que la cronificación se produce luego de  $\geq 10$  días de uso de opioides por mes,  $\geq 10$  días de triptanes o ergotamínicos por mes,  $\geq 15$  días de uso de paracetamol y antiinflamatorios no esteroideos (AINES) por mes, siendo éstos últimos los que tienen menos potencial para la transformación a MC (14). Asimismo, el 50% de pacientes pueden revertir a un subtipo de migraña episódica después de la suspensión del fármaco, por lo que se considera que el diagnóstico de MC es incorrecto en esta población. Debido a esta situación, en el caso de pacientes que cumplan con los criterios tanto de migraña crónica y cefalea por abuso de medicación se les debe asignar ambos diagnósticos (14).

**Tabla N°2:** Factores de riesgo de migraña crónica (tomado y modificado de González et al. Sociedad Andaluza de Neurología. 2019)

Factores no modificables	Factores modificables
Sexo femenino	Abuso de medicación
Edad avanzada	Frecuencia alta de crisis de ME*
Bajo nivel educativo	Ansiedad y depresión
Estatus socioeconómico bajo	Experiencias vitales estresantes
Factores genéticos	Obesidad
Etnia caucásica	Consumo excesivo de cafeína
Antecedentes de lesiones en cabeza o cuello	Baja eficacia del tratamiento de la migraña aguda
Presencia de alodinia cutánea	Síndrome de apnea del sueño

\* ME: Migraña episódica.

### 2.2.3 Comorbilidades

La MC se encuentra asociada a la presencia de diversas comorbilidades, las cuales atribuyen una mayor carga de discapacidad en estos pacientes, siendo las enfermedades más frecuentes, la sinusitis y las alergias (19,20).

Se han descrito una frecuencia mayor de enfermedades psiquiátricas (depresión, ansiedad, trastorno bipolar), cardiovasculares (cardiopatía, trastornos circulatorios, obesidad, ictus), respiratorias (asma, bronquitis, alergia, EPOC, sinusitis) y articulares (artritis, disfunción de la articulación temporomandibular y dolor crónico) en comparación con la ME (20). Las principales comorbilidades asociadas a MC en comparación con ME se presentan en la **Tabla N°3**.

**Tabla N°3:** Principales comorbilidades asociadas a MC en comparación con ME  
(tomado y modificado de Prescott J. et al. AJMC. 2017)

<b>Comorbilidades</b>	<b>Migraña crónica %</b>	<b>Migraña episódica %</b>
Alergias	60 %	51%
Sinusitis	45%	37%
Depresión	41%	26%
Artritis	34%	22%
HTA*	34%	28%
Colesterolemia	34%	26%
Dolor crónico	31%	15%
Ansiedad	30%	19%
Obesidad	26%	21%
Asma	24%	17%
Bronquitis	19%	13%
Problemas circulatorios	17%	11%
Úlceras	15%	8%
Angina o enfermedad cardiaca	10%	6%
EPOC*	5%	3%
Desorden bipolar	5%	3%
Ictus	4%	2%

\* HTA: Hipertensión arterial; EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

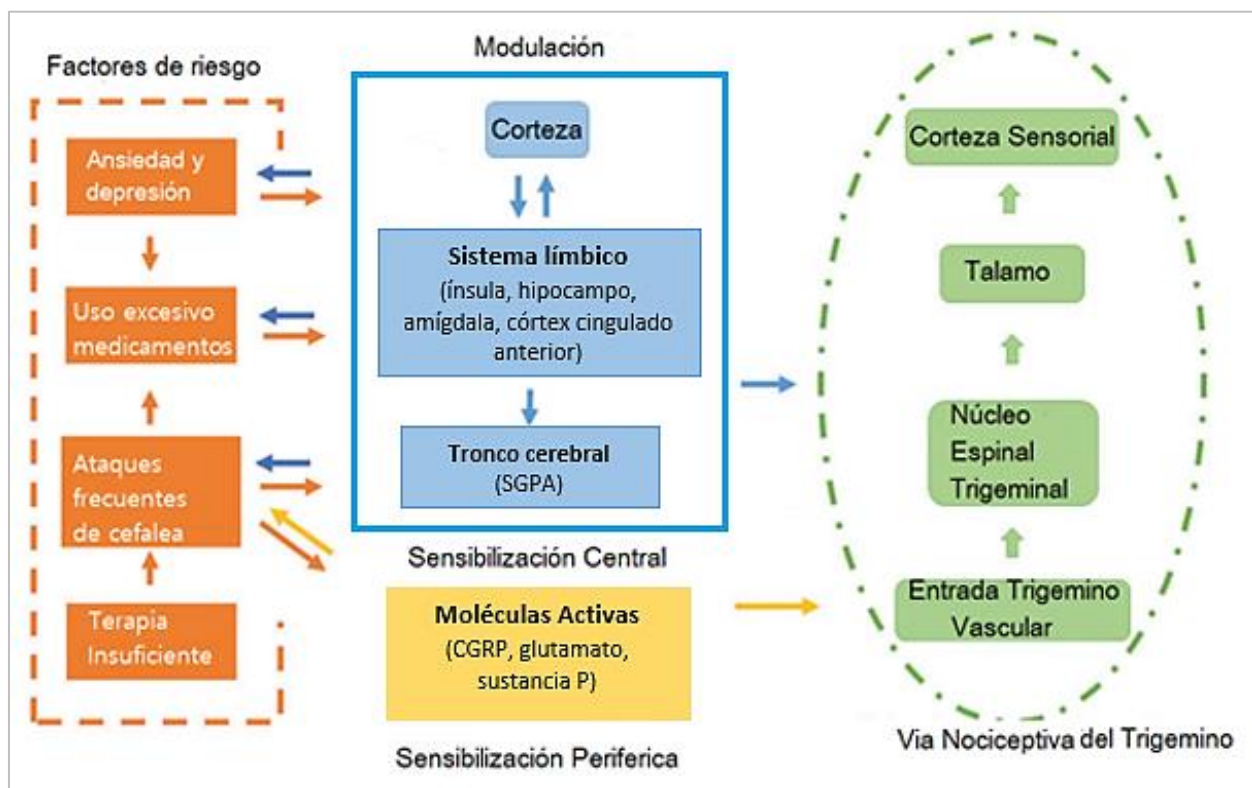
### **2.2.4 Fisiopatología**

La migraña crónica está asociada a alteraciones estructurales, fisiológicas y bioquímicas en algunas regiones del cerebro, las cuales se correlacionan con la duración del trastorno (21). Las principales alteraciones involucradas en la fisiopatología son los cambios del metabolismo cerebral, la hiperexcitabilidad cortical y la sensibilización del sistema trigémino. Esta última, evidenciada por una mayor frecuencia de alodinia cutánea en los pacientes con migraña crónica en comparación con migraña episódica, por lo cual, se le considera un marcador de sensibilización central (22).

La estimulación repetida de las fibras del trigémino produce la liberación de diversos neurotransmisores y neuropéptidos nociceptivos tales como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (PRGC), neurocinina A, glutamato y sustancia P, los cuales promueven el desarrollo de un proceso inflamatorio neurogénico, causando la irritación de las terminaciones nerviosas meníngeas desencadenando la sensibilización periférica de las fibras nerviosas, con un incremento de la excitabilidad de las neuronas aferentes primarias y, produciendo dolor frente a estímulos previamente inocuos (23,24). A su vez, este fenómeno desencadenaría la sensibilización central a nivel de las neuronas de segundo orden, las cuales se encuentran ubicadas a nivel del tallo cerebral, específicamente en la pars caudalis y en la asta dorsal de los segmentos cervicales superiores C1 y C2, que forman parte del complejo trigeminocervical; y a nivel de las neuronas talámicas de tercer orden, los cuales reciben impulsos repetidos y anormales en grandes cantidades producidos en las aferencias primarias (23). La recurrencia de este proceso genera un efecto acumulativo,

originando la cronicidad del dolor, asimismo, las neuronas nociceptivas centrales sensibilizadas crónicamente pueden explicar la resistencia al tratamiento farmacológico en pacientes con migraña crónica (25). Por otro lado, si bien se desconoce la manera en que el consumo excesivo de medicación transforma la migraña episódica en crónica, es sabido que se asocia con alteraciones metabólicas reversibles en las estructuras cerebrales del procesamiento del dolor y con la hipofunción persistente en la corteza orbitofrontal (26,27).

**Figura N° 1:** Proceso fisiopatológico propuesto para la migraña crónica (tomado y modificado de Su M, Yu S. Mol Pain. 2018)



**CGRP:** péptido relacionado con el gen de la calcitonina; **SGPA:** sustancia gris periacueductal

### **2.2.5 Anestésicos locales**

Los anestésicos locales empleados en la realización del BNOM, son sustancias químicas cuyo mecanismo de acción consiste en inhibir el impulso nervioso a nivel neuronal, al bloquear la apertura de los canales de sodio dependiente de voltaje ya que atraviesan la mielina y la membrana neuronal, impidiendo el disparo y la propagación del potencial de acción (28). Los medicamentos más empleados pertenecen a la familia de las amidas: lidocaína al 1% y 2%, mepivacaína al 2% y bupivacaina al 0.25% y 0.5%, siendo esta última un anestésico local de larga duración; pudiendo ser usados solos o de forma combinada. Asimismo, se pueden adicionar corticoides tales como triamcinolona, metilprednisolona, betametasona y dexametasona para la realización del procedimiento (29).

### **2.2.6 Bloqueo del nervio occipital mayor**

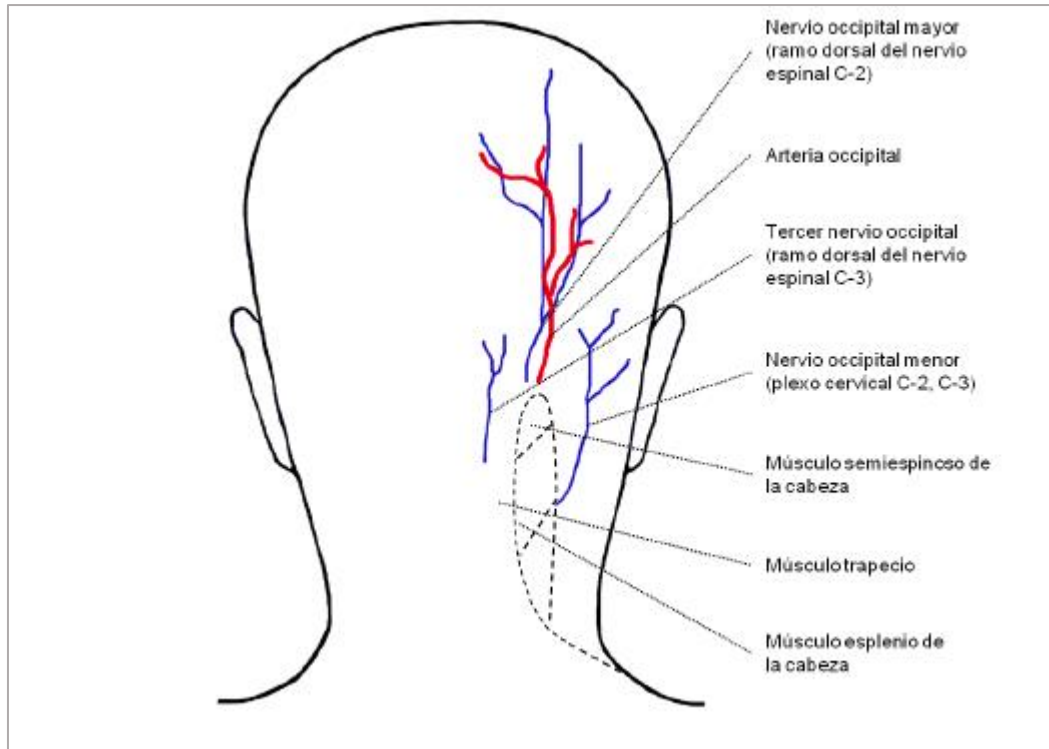
El BNOM es un procedimiento terapéutico mínimamente invasivo y sencillo de realizar que consiste en la aplicación de anestésicos locales y/o corticoides mediante una inyección en el cuero cabelludo, en las zonas más altas de la región cervical, con el fin de tratar diversas causas de cefalea, tales como la migraña crónica (30). Al bloquear la entrada de los impulsos nerviosos en los primeros segmentos cervicales, principalmente a nivel del segundo nervio cervical (C2), se logra una inhibición de todo el complejo trigémino-cervical, el cual es considerado el principal relevo de los estímulos dolorosos provenientes de la cara y cabeza, debido a que las neuronas sensitivas ubicadas en la zona occipital se entrelazan con las neuronas del núcleo espinal del trigémino; por consiguiente, se origina

una reducción de la intensidad del dolor y con un efecto que puede prolongarse durante varios meses, probablemente debido a que interrumpe el ciclo del dolor que se produce en la sensibilización central; asimismo, produce pocos eventos adversos luego de su aplicación, por lo cual se podría considerar seguro para los pacientes (30,31). El nervio occipital mayor (NOM), también llamado nervio de Arnold, es un nervio sensitivo que se origina a partir de la rama posterior del segundo nervio cervical (C2) e inerva gran parte de la región posterior de la cabeza, por lo que se considera un buen punto de enfoque para la realización del bloqueo nervioso, ya que actúa como la confluencia del aporte sensorial de fibras nerviosas trigéminas y cervicales (32). En su trayecto emerge por el triángulo suboccipital conformado por los músculos oblicuos superior e inferior y el músculo recto posterior menor de la cabeza, atraviesa el músculo esplenio de la cabeza y se hace superficial al perforar la aponeurosis del músculo trapecio aproximadamente a unos 2 cm lateral e inferior de la protuberancia occipital externa y medial a la arteria occipital, para finalmente ramificarse e inerva la piel del occipucio y parte de los músculos de la nuca (32) **(Figura N°2)**. El conocer el recorrido del NOM es de suma importancia para realizar la adecuada localización de las estructuras anatómicas y de esta manera poder determinar el sitio correcto de punción para la realización del bloqueo anestésico nervioso, evitando lesiones involuntarias. Existen dos localizaciones habituales para aplicar la inyección en el BNOM (29):

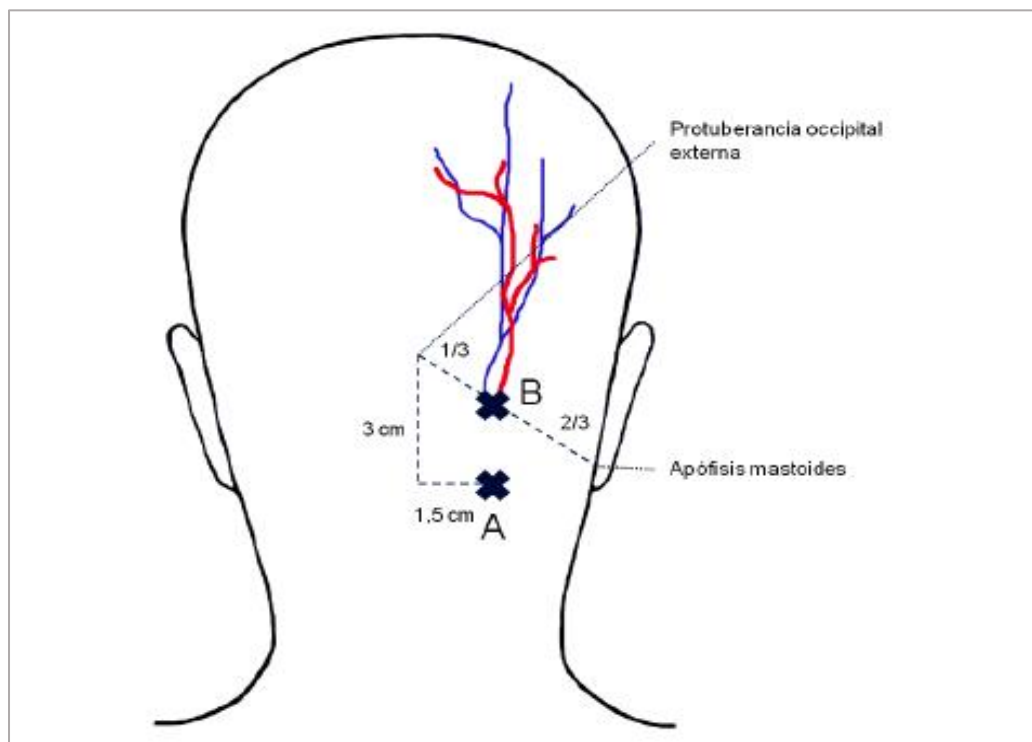
- Abordaje proximal: A unos 3 cm por debajo y 1.5 cm lateral a la protuberancia occipital externa **(Figura N°3, punto A)**.
- Abordaje distal: Sobre el punto de Arnold, cuando el nervio se encuentre fuera del tejido muscular **(Figura N°3, punto B)**.



**Figura N°2:** Relación anatómica del nervio occipital mayor con otras estructuras de la región occipital. (tomado de Santos S. et al. Neurología. 2017)



**Figura N° 3:** Puntos comunes de aplicación en los bloqueos del nervio occipital mayor: abordaje proximal (punto A) y abordaje distal (punto B) (tomado de Santos S. et al. Neurología. 2017)



## CAPITULO III: OBJETIVOS DE LA INVESTIGACION

### 3.1 Objetivo general

Evaluar la eficacia y seguridad del bloqueo del nervio occipital mayor con bupivacaina comparado con placebo en pacientes con migraña crónica.

### 3.2 Objetivos específicos

- Evaluar los cambios que se producen sobre los desenlaces primarios y secundarios en los pacientes con migraña crónica mediante el empleo del BNOM con bupivacaina, en comparación con placebo.
- Evaluar el riesgo de sesgo de los estudios incluidos, utilizando la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo “*Risk of Bias 2*”.
- Evaluar la certeza de la evidencia empleando la metodología del sistema “*Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*” (GRADE).
- Determinar la confiabilidad estadística de los datos mediante un metaanálisis acumulativo con el *software Trial Sequential Analysis (TSA)*.

## CAPITULO IV: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

### 4.1 Tipo de estudio

Se realizó una revisión sistemática con metaanálisis y análisis secuencial de prueba (TSA). La presente tesis siguió los lineamientos del “*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*” (PRISMA) (33) y del Manual Cochrane para revisiones sistemáticas de intervenciones (34). La lista de verificación PRISMA puede visualizarse en el **Anexo N° 1**.

### 4.2 Protocolo

El protocolo de la revisión sistemática fue registrado en la base de datos PROSPERO con el número de serie: CRD42020166495.

### 4.3 Pregunta de investigación

<b>P</b>	Pacientes con migraña crónica
<b>I</b>	Bloqueo del nervio occipital mayor con bupivacaina
<b>C</b>	Placebo
<b>O</b>	EFICACIA: Reducción de la frecuencia de cefalea, reducción de la intensidad de cefalea, frecuencia de cefalea, intensidad de cefalea y consumo de medicación de rescate.  SEGURIDAD: Número de participantes con eventos adversos y número de participantes con eventos adversos serios.

En pacientes con migraña crónica, ¿Es eficaz y seguro el uso del bloqueo del nervio occipital mayor con bupivacaina comparado con placebo?

#### **4.4 Población**

La población de estudio estuvo conformada por 12 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) obtenidos de diversas bases de datos electrónicas, los cuales fueron evaluados a texto completo y se extrajo tres de ellos como muestra (35,36,37).

#### **4.5 Criterios de Elegibilidad**

##### *4.5.1 Criterios de inclusión*

Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios observacionales longitudinales (caso-controles y cohortes) que:

- Evaluaron la eficacia y/o eventos adversos del BNOM con anestésico local (Bupivacaina 0.5%) comparado con placebo (solución salina 0.9%) en pacientes adultos con migraña crónica.

##### *4.5.2 Criterios de exclusión*

- Se excluyeron los siguientes tipos de publicaciones científicas: reportes y series de caso y aquellos estudios que no contaban con un grupo control.
- Estudios cuya población eran participantes con otros tipos de cefaleas distintos a migraña crónica.
- Estudios que utilicen como intervención otra técnica de bloqueo nervioso diferente al del nervio occipital mayor.
- Estudios que hayan utilizado como comparador otras intervenciones diferentes a placebo.
- Artículos a los que los autores no pudieron acceder al texto completo y literatura gris.

#### **4.6 Desenlaces del estudio**

La tabla de operacionalización de variables puede observarse en el **Anexo N°2**.

##### *4.6.1 Desenlaces primarios*

Los desenlaces primarios medidos para evaluar eficacia y seguridad fueron: reducción de la frecuencia de cefalea (medido como el cambio en el número de días con dolor de cabeza entre el valor basal en comparación con el valor posterior al tratamiento en un tiempo determinado), reducción de la intensidad de cefalea (medido como el cambio en el grado del dolor de cabeza entre el valor basal en comparación con el valor posterior al tratamiento en un tiempo determinado), frecuencia de cefalea (medido como el número de días con cefalea por semana o mes al final del seguimiento), intensidad de cefalea (medido por cualquier escala de valoración del dolor por semana o mes al final del seguimiento), número de participantes con eventos adversos por semana o mes y número de participantes con eventos adversos serios por semana o mes.

##### *4.6.2 Desenlaces secundarios*

Los desenlaces secundarios medidos para evaluar eficacia fueron: consumo de medicación de rescate (medido como el número de días utilizados por el paciente por semana o mes).

#### **4.7 Búsqueda de literatura**

Se realizó una búsqueda bibliográfica en tres bases de datos: Medline, Scopus y Web Of Science desde el 1 de marzo hasta el 31 de octubre del 2019. No se aplicaron restricciones de idioma ni fecha de publicación. La estrategia de

búsqueda contenía términos libres y controlados, como Mesh, relacionados con migraña y BNOM. La estrategia de búsqueda completa se muestra en el **Anexo N°3**.

#### **4.8 Selección de estudios**

Los resultados de la búsqueda se importaron a EndNote x8, donde se procedió a eliminar los estudios duplicados. Se examinaron los títulos y resúmenes para identificar los artículos relevantes y posteriormente fueron evaluados a texto completo para valorar su elegibilidad basados en los criterios de inclusión y exclusión preespecificados. Finalmente, se realizó la selección de artículos para la elaboración de la investigación. El proceso de selección se informa en un diagrama de flujo PRISMA (**Figura N° 4**). La lista completa de artículos excluidos en la etapa de selección está disponible en el **Anexo N° 4**.

#### **4.9 Extracción de datos**

Se realizó la extracción de datos de los tres estudios incluidos en una plantilla de Microsoft Excel 2016 mediante un formato diseñado por la investigadora que permitió recopilar los datos de manera sistemática. La información extraída describe las características más importantes de cada uno de los estudios: autor, año de publicación, país, número de pacientes, criterios diagnósticos, fármacos utilizados como intervención y comparación, técnica de bloqueo empleada, desenlaces, tiempo de seguimiento y financiamiento. Las características de los estudios incluidos pueden observar de forma detallada en la **Tabla N°4**.

#### **4.10 Riesgo de sesgo**

Para evaluar el riesgo de sesgo de los ECAs, se utilizó la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo “*Risk of Bias 2*” (38). Se valoró el riesgo de sesgo para cada desenlace específico de cada estudio incluido, de acuerdo con las instrucciones establecidas en el manual Cochrane para revisiones sistemáticas de intervenciones (34).

Esta herramienta evalúa 5 dominios a través de los cuales se puede introducir sesgo en los resultados del estudio: proceso de aleatorización, datos faltantes de los desenlaces, desviaciones de las intervenciones planeadas, medición de los desenlaces, selección del resultado reportado y riesgo global. Cada dominio posee un juicio sobre el riesgo de sesgo, los cuales pueden ser: alto riesgo de sesgo, algunas preocupaciones o bajo riesgo de sesgo (38). La siguiente información se muestra gráficamente en la **Figura N°5 y Figura N° 6**.

#### **4.11 Certeza de la evidencia**

La certeza de la evidencia con respecto a los efectos de la intervención fue evaluada utilizando la metodología “*Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*” (GRADE), la cual se basa en los siguientes criterios: riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión y sesgo de publicación (39). El grado de la certeza de evidencia de todos los desenlaces de los ensayos clínicos aleatorizados iniciaron con una “certeza alta” pero se disminuyó un nivel si se consideraba que existían serias limitaciones en los criterios evaluados. Existen cuatro niveles de certeza en el sistema GRADE: Alta,

moderada, baja y muy baja. Estos resultados se presentan en un formato de resumen de hallazgos en la **Tabla N°5**.

#### **4.12 Análisis estadístico**

El análisis estadístico fue realizado utilizando Review Manager versión 5.4. Se realizó el metaanálisis de cada desenlace continuo con el modelo de efectos aleatorios. La medición de los tamaños del efecto se realizó empleando la diferencia de medias (DM) con su intervalo de confianza del 95% (IC95%), combinando estudios con características similares.

#### **4.13 Heterogeneidad**

Se analizó la heterogeneidad estadística de las estimaciones agrupadas mediante el estadístico  $I^2$ , considerando que la heterogeneidad podría no ser importante cuando el  $I^2$  sea menor a 40% (40).

#### **4.14 Análisis Secuencial de prueba**

Se realizó un análisis secuencial de prueba para cuantificar la confianza y solidez estadística de las estimaciones agrupadas mediante el *software Trial Sequential Analysis (TSA), Copenhagen Trial Unit, versión 0.9.5.10*. Este método evalúa el riesgo de errores aleatorios utilizando un enfoque metaanalítico acumulativo para aumentar la probabilidad de identificar errores de tipo I o II, evitando así conclusiones falsas debido al pequeño número de eventos y/o tamaño de la muestra (41). El TSA es la técnica que se aplica como un análisis intermedio en un solo ensayo, ampliando los IC cuando no se ha alcanzado el tamaño de la



información requerida (RIS). Se estimó el RIS para aceptar o rechazar un efecto de intervención preespecificado (diferencia mínima detectable), luego se calcularon los IC ajustados por el TSA para las áreas de beneficio, daño y futilidad (41).

Para este análisis, se calculó la estimación del tamaño de la información requerida (RIS) para realizar un ECA ideal considerando una potencia de 80% y 90% con un error alfa del 5% para calcular los IC ajustados por el TSA (límites de gasto alfa sin penalizaciones).

En base a los resultados del estudio realizado por Raffaelli et al. (42), se consideró el punto de diferencia mínima clínicamente importante en -2 días/mes como un resultado importante relacionado con los desenlaces de reducción de la frecuencia de cefalea y la frecuencia de cefalea al primer mes en comparación con el placebo. Por otro lado, para el desenlace de intensidad de cefalea, el punto de diferencia mínima clínicamente importante se estableció en -1.5 cm de la Escala Visual Análoga (EVA) en comparación con el placebo basándonos en los resultados de la investigación elaborada por Dworkin et al. (43).

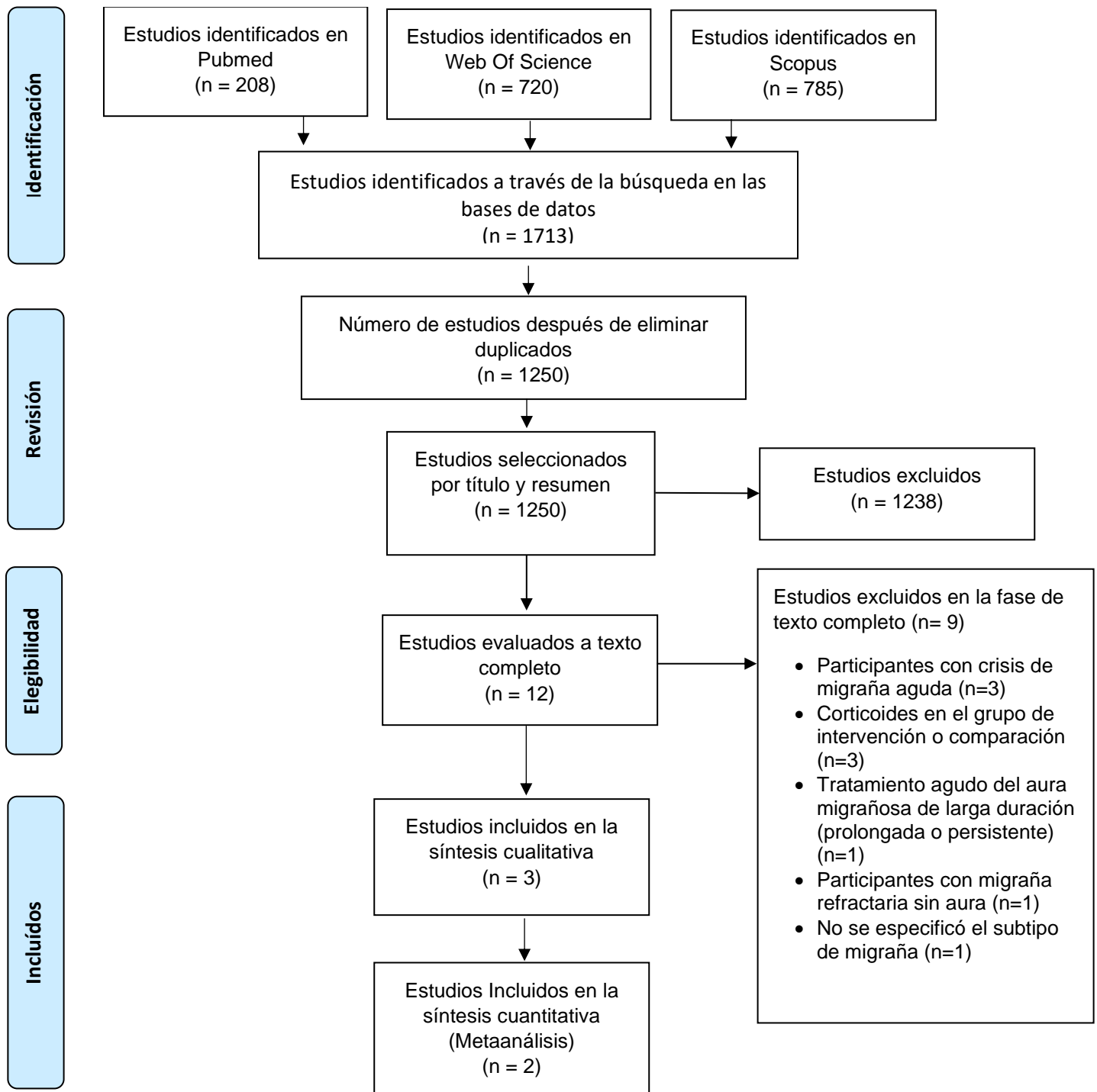
## CAPITULO V: RESULTADOS DE LA INVESTIGACION

### 5.1 Resultados de la selección de los estudios

En la búsqueda inicial, se identificaron un total de 1713 estudios en las bases de datos electrónicas empleadas. Se eliminó 463 duplicados y se seleccionó un total de 1250 estudios los cuales fueron evaluados por título y resumen; de éstos, 12 fueron evaluados a texto completo durante la fase de revisión. Se excluyeron un total de 9 estudios debido a las siguientes razones: 3 estudios (1 observacional y 2 ECA) por evaluar una población con crisis aguda de migraña (44,45,46), 3 ensayos por añadir corticoides en el grupo intervención o comparación (47,48,49), 1 ensayo por evaluar el tratamiento agudo del aura migrañosa de larga duración (prolongada o persistente) (50), 1 ensayo por evaluar migraña refractaria sin aura (51) y 1 observacional por no especificar el subtipo de migraña (52).

Finalmente, se incluyeron 3 ECAs para la síntesis cualitativa (35,36,37) y de éstos solamente 2 fueron considerados para la síntesis cuantitativa por contar con desenlaces de similar interés (35,36). Ningún estudio observacional fue incluido en la presente revisión sistemática. El proceso de selección de los estudios puede observarse en la **Figura N°4** y la lista de los estudios excluidos puede visualizarse en el **Anexo N°4**.

**Figura N° 4:** Diagrama de Flujo PRISMA (Selección de Estudios)



## **5.2 Características de estudios incluidos**

Los participantes del estudio tenían un rango de edad entre 18 a 65 años y un ECA incluyó sólo participantes femeninas. La intervención utilizada en todos los ensayos fue bupivacaina al 0.5%, en un volumen que oscilaba entre 1.5 a 2 ml, solo o en combinación con solución salina al 0.9%, mientras que el placebo fue solución salina al 0.9% en un volumen que oscilaba entre 2 a 2.5 ml. La frecuencia de la inyección en todos los estudios fue semanal y la técnica utilizada fue latero-inferior a la protuberancia occipital externa, en el sitio del nervio occipital mayor, por vía subcutánea con agujas de 26G y 30G (35,36,37).

Para la síntesis cualitativa, se analizó los desenlaces proporcionados por Cuadrado et al., los cuales evaluaron la reducción de la frecuencia de cefalea, la frecuencia de cefalea al final del seguimiento y el consumo de medicación de rescate luego de la intervención y brindó datos sobre los eventos adversos y eventos adversos serios en los participantes (37). Asimismo, incluimos los desenlaces de Gul et al., para el segundo y tercer mes de seguimiento (35).

Para la síntesis cuantitativa, se consideró sólo dos de los estudios (Gul et al., Inan et al.) por tener desenlaces de similares características; ya que ambos evaluaron la frecuencia de cefalea según el número de días por mes y la intensidad de cefalea mediante la Escala visual analógica (EVA) de 0 a 10 puntos al final del primer mes de seguimiento (35,36). El número total de participantes incluidos en el metaanálisis entre los dos estudios fue de 116.

**Tabla 4:** Características de los estudios incluidos

Estudio	País	Participantes	Criterios Diagnósticos	Intervención	Comparador	Técnica	Desenlaces	Seguimiento	Fondos
<b>Cuadrado et al 2016</b>	España	Mujeres con migraña crónica (n=36)	ICHD-3	Bupivacaina 0.5% 2 ml (n=18)	2 ml de solución salina al 0.9% (n=18)	3 cm debajo y 1.5 cm lateral a la inion en ambos lados, izquierda y derecha con aguja de 30	-Consumo de analgésicos -Reducción de frecuencia de cefalea -Frecuencia de cefalea -Número de participantes con eventos adversos -Número de participantes con eventos adversos serios.	7 días	No disponible
<b>Gul et al 2016</b>	Turquía	Participantes de ambos géneros con migraña crónica (n=44)	ICHD-2	Bupivacaina 0.5% 1.5 ml + 1ml de solución salina al 0.9% (n=22)	2.5 ml de solución salina al 0.9% (n=22)	2 cm lateral y 2 cm inferior a la protuberancia occipital externa, inyección subcutánea con aguja de 26G	-Frecuencia de cefalea -Intensidad de cefalea	3 meses	No disponible
<b>Inan et al 2015</b>	Turquía	Participantes de ambos géneros con migraña crónica (n=72)	ICHD-2	Bupivacaina de 0.5% 1.5 ml + 1 ml de solución salina al 0.9%. (n=33)	2.5ml de solución salina al 0.9% (n=39)	2 cm lateral y 2 cm inferior a la protuberancia occipital externa, inyección subcutánea con aguja de 26G	-Frecuencia de cefalea -Intensidad de cefalea	3 meses	No disponible

### **5.3 Riesgo de sesgo de los estudios incluidos**

#### ***5.3.1 Proceso de aleatorización***

El estudio realizado por Gul et al. realizó un proceso de cuasi-aleatorización, en donde es probable que los investigadores pudieran controlar la asignación, por lo que, se consideró que todos los desenlaces evaluados en este estudio tenían un alto riesgo de sesgo (35). Por otro lado, Inan et al. ejecutó un proceso de aleatorización simple por personal que no formaba parte de la investigación, centralizando la asignación de los participantes por cual se consideró un riesgo de sesgo bajo para todos los desenlaces de este estudio (36). Finalmente, Cuadrado et al. informó que la asignación de los pacientes al tratamiento activo o placebo se efectuó mediante aleatorización por bloques con un generador de números aleatorios por computadora por uno de los investigadores, quien era parte de una unidad centralizada y no tenía contacto con los pacientes, por lo cual, se consideró con un riesgo de sesgo bajo para estos desenlaces (37).

#### ***5.3.2 Desviaciones de las intervenciones previstas***

Los tres estudios incluidos elaborados por Gul et al., Inan et al. y Cuadrado et al. realizaron el cegamiento de forma correcta en los pacientes y los médicos, ya que ambas partes desconocían la sustancia que se iba a administrar durante la intervención, por lo cual, se consideró un bajo riesgo para todos los desenlaces de estos estudios (35,36,37). En cuanto al tipo de análisis usado para estimar el efecto de la asignación a la intervención, Gul et al. y Cuadrado et al., emplearon el análisis por intención a tratar donde examinaron los datos de todos los participantes de acuerdo al grupo al cual fueron asignados originalmente durante

la aleatorización (35,37). En el caso de Inan et al. se utilizó el análisis por intención a tratar modificado, en donde se excluyó del análisis a los participantes con datos de resultados faltantes (36).

### **5.3.3 Datos de resultados faltantes**

En los estudios realizados por Gul et al y Cuadrado et al. no se perdieron a ninguno de los participantes durante el seguimiento, por lo cual no hubo datos faltantes al completar el estudio. Por consiguiente, consideramos que todos los desenlaces tenían un bajo riesgo de sesgo en este dominio (35,37). Por otro lado, el estudio de Inan et al, tuvo una pérdida de participantes de aproximadamente 8% al primer mes de seguimiento, asociado principalmente a la falta de eficacia del tratamiento, traslado a otra ciudad y problemas de transporte (36). Debido a esto, se consideró un riesgo de sesgo con algunas preocupaciones para sus desenlaces ya que el retiro del estudio estuvo relacionado en parte al estado de salud de los participantes.

### **5.3.4 Medición del desenlace**

En los desenlaces de eficacia de los 3 estudios (Cuadrado et al.; Gul et al.; Inan et al.), se utilizaron métodos adecuados para la medición del resultado y hubo un adecuado cegamiento de los participantes, por lo cual, la información brindada por los evaluadores del resultado no estuvo influenciada por el conocimiento de la intervención recibida, considerando con un riesgo de sesgo bajo a todos los desenlaces de éstos estudios (35,36,37). En cuanto a los desenlaces de seguridad, sólo Cuadrado et al. evaluó esta variable e informó correctamente la

forma en que se realizó la medición de los resultados por lo cual se consideró con un bajo riesgo de sesgo (37).

### **5.3.5 Selección del resultado informado**

En los estudios de Gul et al. e Inan et al., no se pudo acceder a la información del registro en línea de sus ensayos clínicos, por lo que se consideró que todos los desenlaces tienen un riesgo de sesgo con algunas preocupaciones para este dominio (35,36). Por otro lado, el estudio de Cuadrado et al., sólo tuvo registro para los desenlaces de reducción de la frecuencia de cefalea y consumo de medicación de rescate por lo cual obtuvieron un riesgo de sesgo bajo, mientras que, el desenlace de frecuencia de cefalea y los desenlaces de seguridad no fueron considerados en el protocolo del estudio por lo cual se obtuvo un riesgo de sesgo con algunas preocupaciones para dichos desenlaces (37).

### **5.3.6 Riesgo del sesgo en general**

Se realizaron en total 9 evaluaciones del riesgo de sesgo de los desenlaces presentes en los estudios incluidos. Se obtuvieron cinco desenlaces con un riesgo de sesgo con algunas preocupaciones, dos con un alto riesgo de sesgo y dos con un riesgo de sesgo bajo. El dominio que presentó el riesgo de sesgo más alto fue el proceso de aleatorización. La evaluación se puede observar gráficamente en la **Figura N°5 y Figura N° 6**.



Figura N° 5: Riesgo de sesgo por cada desenlace considerado en los estudios.

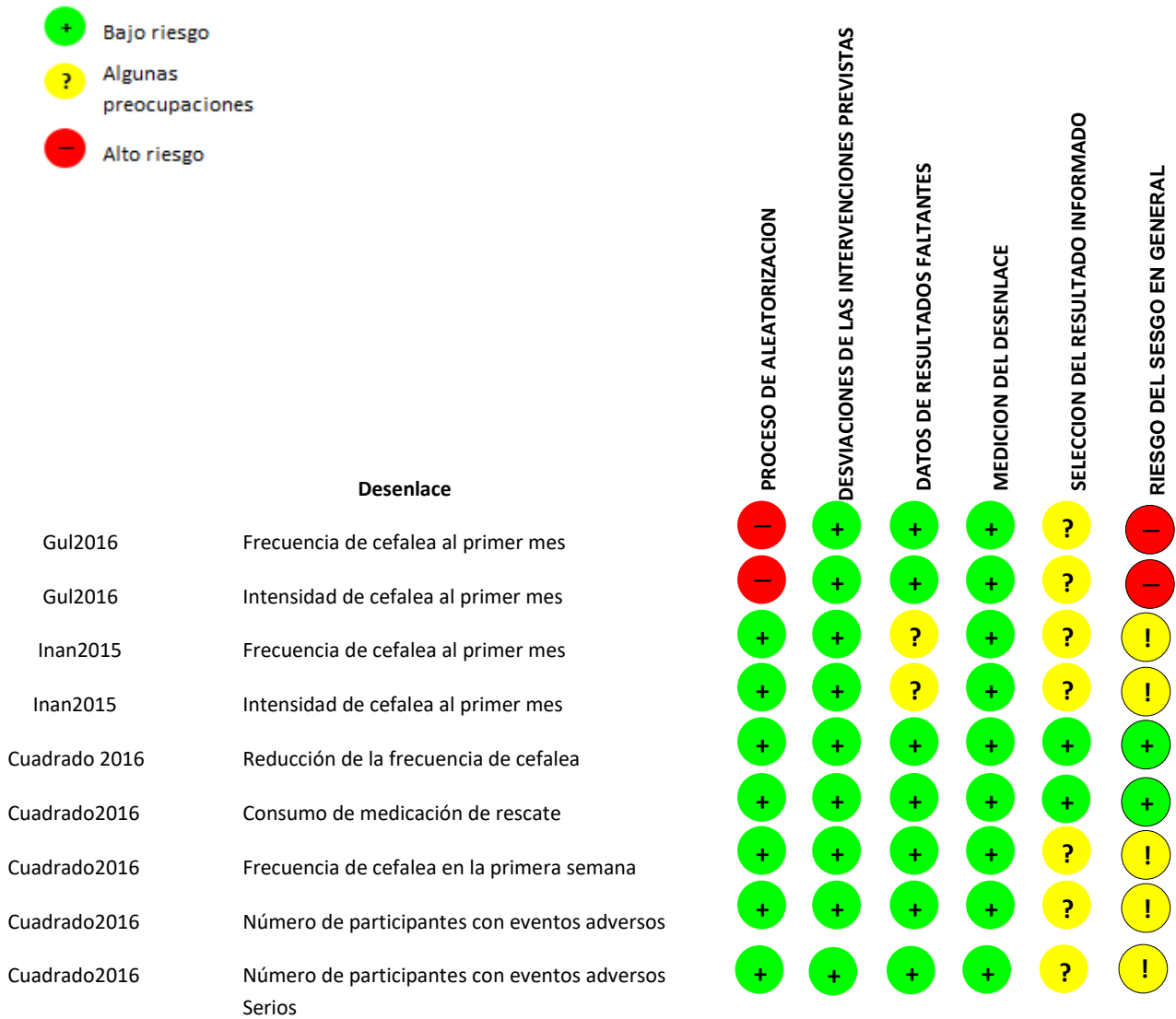
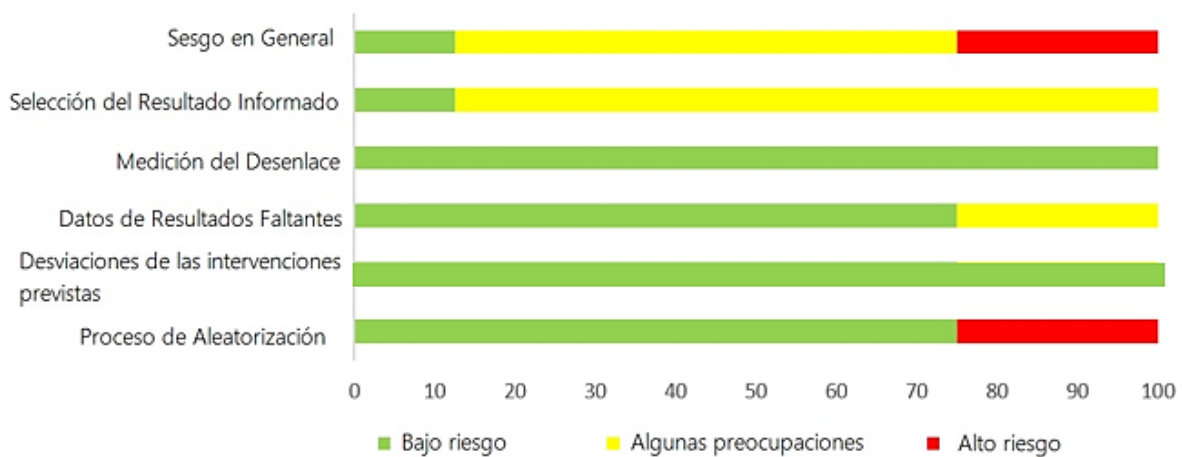


Figura N° 6: Resumen general del riesgo de sesgo para los desenlaces.

Como Porcentaje (Intención - a - Tratar)



## **5.4 Resultados de los estudios individuales**

Los resultados individuales de todos los estudios se presentan en una tabla de resumen en el **Anexo N°5**.

### *5.4.1 Desenlaces primarios*

#### **Reducción de la frecuencia de cefalea**

Cuadrado et al. (n=36) reportó una reducción del número de días con cefalea de cualquier intensidad en ambos grupos de intervención luego de una semana de seguimiento, produciéndose una disminución de 1.5 días en el grupo con BNOM frente a 0.1 día en el grupo con placebo (p=0,04).

#### **Frecuencia de cefalea**

Para el desenlace de frecuencia promedio de cefalea al final del primer mes de tratamiento con BNOM, Inan et al. presentó una DM de -4.4 días/mes (IC 95%: -6.83 a -1.97 días/mes); mientras que, Gul et al. una DM de -4.6 días/mes (IC 95%: -8.86 a -0.34 días/mes) (**Figura N° 7**). En este último estudio, el efecto a favor del grupo de intervención se mantuvo durante el segundo mes ( $6.1 \pm 2.4$  vs  $18.2 \pm 6.1$ ;  $p:<0.001$ ) y el tercer mes de tratamiento ( $6.3 \pm 1.9$  vs  $19.1 \pm 6.3$ ;  $p:<0.001$ ) (35). Finalmente, Cuadrado et al. reportó una reducción ligeramente mayor del promedio de la frecuencia de cefalea en el grupo con BNOM luego de una semana de seguimiento ( $3.4 \pm 2.6$  vs  $4.5 \pm 2.2$ ;  $p:0.04$ ) (37).

### **Intensidad de cefalea**

Para el desenlace de intensidad promedio de cefalea evaluada mediante la EVA al final del primer mes de tratamiento con BNOM, Inan et al. presentó una DM de -1.4 cm (IC 95%: -2.27 a -0.53 cm); mientras que, Gul et al. reportó una DM de -1.2 cm (IC 95%: -2.78 a 0.38 cm) (**Figura N°8**). El estudio realizado por Gul et al., realizó un seguimiento más prolongado después de recibido el tratamiento, encontrando diferencias a favor del grupo con BNOM al final del segundo mes ( $6.1 \pm 2.4$  vs  $8.1 \pm 1.4$ ;  $p:0.002$ ) y el tercer mes ( $6.3 \pm 1.9$  vs  $8.6 \pm 0.8$ ;  $p:<0.001$ ) (35).

### **Número de participantes con eventos adversos**

Cuadrado et al. informó que los eventos adversos se presentaron en un número ligeramente mayor de participantes en el grupo placebo ( $n=4$ ) comparado con el grupo BNOM ( $n=2$ ), reportando la presencia de presíncope y sensación de punzada en el sitio de inyección en ambos grupos (37).

### **Número de participantes con eventos adversos serios**

Cuadrado et al. no reportó eventos adversos serios en los participantes después de la aplicación de la inyección ni durante el seguimiento en ninguno de los dos grupos de intervención (37).

5.4.2 *Desenlaces secundarios*

**Consumo de medicación de rescate**

Cuadrado et al. mostró una reducción no estadísticamente significativa en el número de días de consumo de medicación al final de la primera semana de seguimiento empleando BNOM en comparación con el placebo (1.4 vs 0.9; p:0.7) (37).

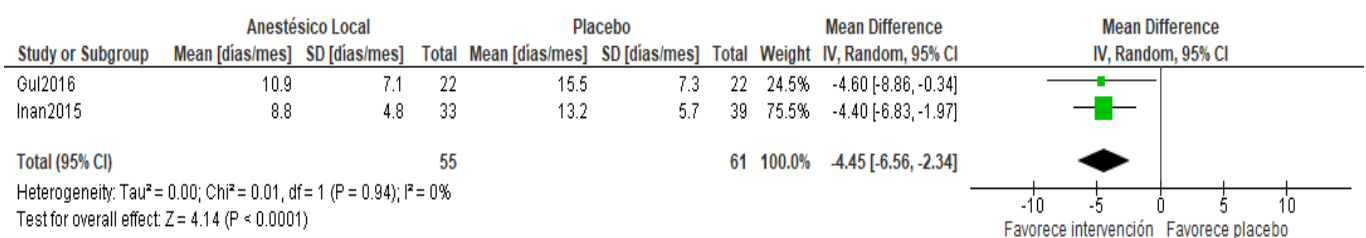
**5.5 Síntesis cuantitativa de los resultados**

Se evaluó la estimación combinada de los 2 ECAs incluidos en el metaanálisis al final del primer mes de seguimiento con un total de 116 pacientes con migraña crónica.

**5.5.1 Frecuencia de cefalea**

La intervención con BNOM se asoció a un promedio menor del número de días con cefalea (DM: -4.45 días/mes; IC 95%: -6.56 a -2.34 días/mes) en comparación con el placebo, siendo este resultado estadísticamente significativo, sin heterogeneidad significativa ( $I^2=0\%$ ;  $p=0.94$ ) (**Figura N°7**).

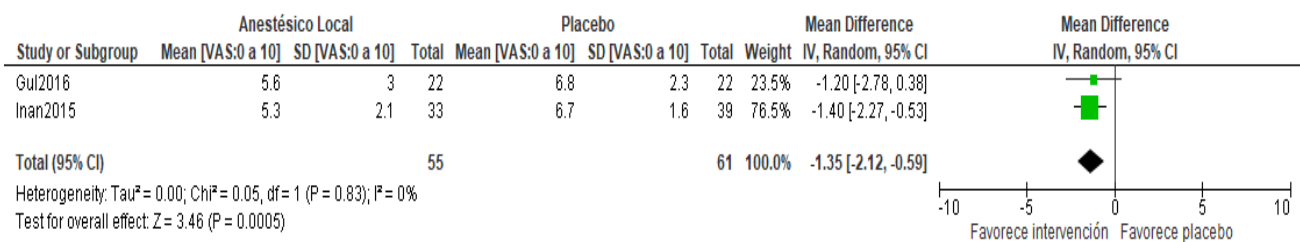
**Figura N° 7:** Metaanálisis: Efecto del BNOM comparado con placebo sobre el desenlace de frecuencia de cefalea al final del primer mes de seguimiento.



### 5.5.2 Intensidad de cefalea

La intervención con BNOM evaluada mediante EVA (0-10 puntos) se asoció con una puntuación promedio menor de la intensidad de cefalea (DM: -1.35 cm; IC 95%: -2.12 a -0.59 cm) en comparación con el placebo, siendo este resultado estadísticamente significativo, sin heterogeneidad significativa ( $I^2 = 0\%$ ;  $p=0.83$ ) (Figura N°8).

**Figura N° 8:** Metaanálisis: Efecto del BNOM comparado con placebo sobre el desenlace de intensidad de cefalea evaluada mediante EVA al final del primer mes de seguimiento.



### 5.6 Certeza de la evidencia

Se aplicó los criterios del sistema *GRADE* para los desenlaces del estudio, los cuales se detallan en un formato de resumen de hallazgos en la **Tabla N°5**.

#### 5.6.1 Reducción de la frecuencia de cefalea

Para el desenlace de reducción de la frecuencia de cefalea al final de la primera semana de seguimiento se graduó con una certeza moderada asociado a la imprecisión debido a que el número total de participantes incluidos fue menor al *RIS* para un único ensayo con adecuado poder (*RIS*: 80%= 264, 90%=353).

#### 5.6.2 Reducción de la intensidad de cefalea

Los datos para este desenlace no fueron reportados por los estudios primarios.

### **5.6.3 Frecuencia de cefalea**

Para el desenlace de frecuencia promedio de cefalea al final del primer mes de seguimiento se graduó con una certeza muy baja, debido a que se detectó un riesgo de sesgo global alto y con algunas preocupaciones en los dos estudios incluidos y a la imprecisión ya que el número total de pacientes incluidos fue menor al “tamaño de información requerido” (RIS) para un único ensayo con adecuado poder (RIS: 80%= 264, 90%=353).

### **5.6.4 Intensidad de cefalea**

Para el desenlace de intensidad promedio de cefalea evaluada mediante EVA (puntaje de 0 a 10) al final del primer mes de seguimiento, se graduó con una certeza muy baja debido a que se detectó un riesgo de sesgo global alto y con algunas preocupaciones en ambos estudios y a la imprecisión ya que el número total de pacientes incluidos fue menor al *RIS* para un único ensayo con adecuado poder (RIS: 80%=200).

### **5.6.5 Número de participantes con eventos adversos**

La evidencia para el desenlace número de participantes con eventos adversos se graduó con una certeza moderada debido a que se detectó un riesgo de sesgo global con algunas preocupaciones en el único estudio evaluado, ya que este desenlace no fue considerado en el protocolo del ensayo clínico elaborado por el autor, lo cual condujo a un sesgo de selección del resultado informado.

### **5.6.6 Número de participantes con eventos adversos serios**

Para el desenlace número de participantes con eventos adversos serio se graduó con una certeza moderada debido al riesgo de sesgo global con algunas preocupaciones en el estudio incluido, ya que este desenlace no fue considerado en el protocolo del ensayo clínico elaborado por el autor, lo cual condujo a un sesgo de selección del resultado informado.

**Tabla N°5:** Resumen de Hallazgos (*GRADE*)

**BLOQUEO DEL NERVIU OCCIPITAL MAYOR COMPARADO CON PLACEBO PARA MIGRAÑA CRÓNICA**

**Población:** Pacientes con migraña Crónica

**Intervención:** Bloqueo del Nervio Occipital Mayor con bupivacaina

**Comparador:** Placebo

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (Estudios)	Certeza de la Evidencia (GRADE)
	Riesgo con placebo	Riesgo con Bloqueo del Nervio occipital Mayor			
<b>Reducción de la frecuencia de cefalea</b> Seguimiento: 1 semana	BNOM vs placebo (-1,5 vs -0,1, $p=0,04$ ) en el número de días con cefalea de cualquier intensidad.			36 (1 Experimentos controlados aleatorios [ECA])	⊕⊕⊕○ MODERADO <sup>b</sup>
<b>Reducción de la intensidad de cefalea</b>	No reportado				
<b>Frecuencia promedio de cefalea</b> Seguimiento: 1 mes	La media promedio en la frecuencia de cefalea fue <b>14.4</b> días/mes	<b>DM 4.45 días/mes menos</b> (6.56 menos a 2.34 menos)	-	116 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>
<b>Intensidad promedio de cefalea evaluado con Escala visual analógica (Escala de 0 a 10)</b> Seguimiento: 1 mes	La media promedio de la intensidad de cefalea fue <b>6.75</b>	<b>DM 1.35 cm menos</b> (2.12 menos a 0.59 menos)	-	116 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○○ MUY BAJA <sup>a,b</sup>
<b>Número de participantes con eventos adversos</b> Seguimiento: 1 semana	El número de participantes con eventos adversos fue ligeramente mayor en el grupo placebo comparado con el grupo BNOM (4 vs. 2 pacientes).			36 (1 Experimento controlado aleatorizado [ECA])	⊕⊕⊕○ MODERADO <sup>a</sup>
<b>Número de participantes con eventos adversos serios</b> Seguimiento: 1 semana	No se evidenciaron eventos adversos serios en ninguno de los grupos de intervención			36 (1 Experimento controlado aleatorizado [ECA])	⊕⊕⊕○ MODERADO <sup>a</sup>

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%). CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media



**GRADE Grado de certeza del grupo de trabajo**

**Certeza Alta:** Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

**Certeza Moderada:** Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto; es probable que el efecto real este cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

**Certeza Baja:** Nuestra certeza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto

**Certeza muy baja:** Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

**Explicaciones**

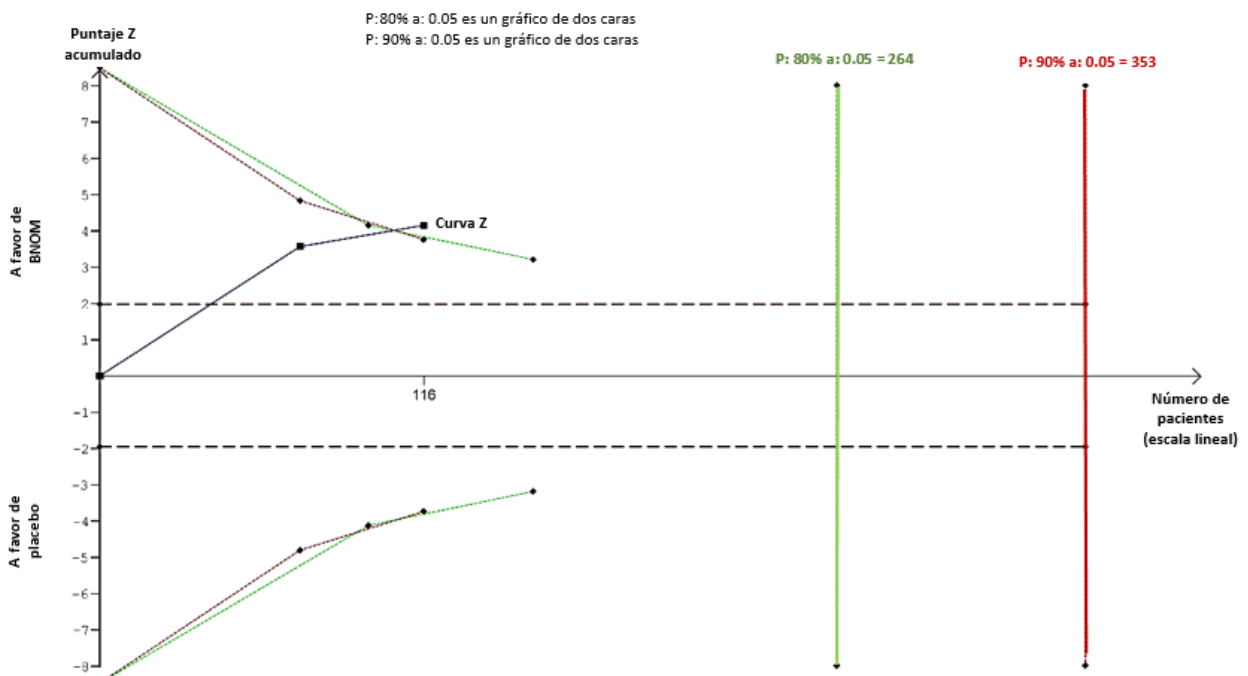
- a. Problemas con el riesgo de sesgo global en ambos estudios.
- b. El número total de pacientes incluidos es menor que el tamaño de información requerido (RIS) para un único ensayo con el poder estadístico adecuado.

**5.7 Análisis secuencial de prueba**

**5.7.1 Frecuencia de cefalea**

Se analizó el resultado para el desenlace de frecuencia de cefalea al final del primer mes de seguimiento, ya que el valor obtenido para esta variable excedió el umbral establecido en -2 días/mes (42) para ser considerado como un resultado clínicamente importante. Con un error de tipo 1 del 5%, la curva Z cruzó el límite superior estadísticamente significativo y el límite del TSA para el beneficio, pero aún no alcanzó el *RIS* para un ECA ideal con potencias del 80% y 90%. **(Figura N°9).**

**Figura N° 9:** Análisis secuencial de prueba de los ECAs para el desenlace de frecuencia de cefalea al final del primer mes de seguimiento.



## CAPITULO VI: DISCUSIÓN

### 6.1 DISCUSION DE RESULTADOS

En esta revisión sistemática se evaluó el efecto del bloqueo anestésico del nervio occipital mayor empleando bupivacaina con el objetivo de determinar si es un procedimiento que posee eficacia clínica y si puede ser usado de forma segura en pacientes con migraña crónica. Las pautas de tratamiento para el manejo de la migraña crónica recomiendan el empleo de métodos terapéuticos distintos al consumo de medicación analgésica, entre ellos, procedimientos mínimamente invasivos como el BNOM con anestésicos locales, especialmente en aquellos pacientes que no toleran los fármacos debido a los efectos secundarios, en aquellos que tengan contraindicaciones para su administración o que deseen evitarlo debido a otras razones y en aquellos que no logran un adecuado control del dolor de cabeza (12). Los beneficios que ofrece este procedimiento terapéutico radican en la facilidad de la aplicación de la inyección, la analgesia inmediata y prolongada, la escasa presencia de eventos adversos, instrumentos y medicación accesible, bajo coste de la intervención, el cual podría ser asequible en países con bajos y medianos ingresos; además permite que el paciente permanezca consciente durante el procedimiento lo que favorece la colaboración con el médico (13), sin embargo, la evidencia que apoya su utilización en pacientes con migraña crónica ha sido baja y con resultados poco confiables y contradictorios.

### 6.1.1 Eficacia del bloqueo anestésico del nervio occipital mayor

#### Reducción de la frecuencia e intensidad de cefalea

La presente investigación muestra una reducción significativa de 1.5 días con cefalea de cualquier intensidad en el grupo de intervención con BNOM empleando bupivacaina en comparación con el placebo al final de una semana de seguimiento, lo cual podría deberse a que los anestésicos locales empleados en la realización del bloqueo nervioso producen un efecto prolongado de la disminución del dolor de cabeza al interrumpir el círculo de dolor originado en la sensibilización central (30,31); pudiendo conllevar a una disminución en el número de días con cefalea luego de la intervención. Sin embargo, este resultado se basó en un único ECA elaborado por Cuadrado et al. (37) con un nivel de certeza moderada de la evidencia asociado a la imprecisión debido al pequeño tamaño de la muestra encontrada en dicho estudio, ya que el número de pacientes incluidos era menor que el tamaño de información requerido (RIS: 80%= 264, 90%=353) (42), lo que significa que es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto encontrada en este estudio, no obstante, existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente (39). Por otro lado, los resultados para el desenlace de reducción de la intensidad de cefalea no fueron informados por los estudios primarios, por lo que no se pudo realizar una comparación de las mediciones de la intensidad del dolor entre su valor basal y posterior al tratamiento en un tiempo determinado, debido a esto no podríamos realizar conclusiones para este desenlace.

La evidencia que apoya la utilidad del BNOM en migraña crónica, se basa en revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados realizados en los últimos años, los cuales señalan que los pacientes presentan una respuesta clínica favorable luego de la intervención y demuestran la seguridad del tratamiento. En el año 2017, Tang Y. et al (9) publicó la primera revisión sistemática empleando el BNOM en pacientes con migraña, encontrando resultados similares en torno al desenlace de reducción de la frecuencia de cefalea, en donde reportó que el promedio de días con cefalea fue -0.68 días menor en el grupo con BNOM. Asimismo, mostró una reducción en la puntuación promedio de intensidad de cefalea de 0.51 cm menor con el empleo del bloqueo nervioso. De igual manera, en el mismo año se elaboró otra investigación por Zhang H. et al. (10) en la misma población, encontrando que se produjo una reducción de la intensidad de cefalea de -1.24 cm menor en el grupo con BNOM. Sin embargo, éstas revisiones sistemáticas previas difieren de la presente investigación porque la población de estudio fueron pacientes con migraña episódica y los metaanálisis se realizaron con ensayos clínicos que emplearon diversos tipos y dosis de fármacos como intervención o comparador; además realizaron distintos métodos de aplicación del bloqueo nervioso sin cuestionar su similitud. Asimismo, los desenlaces incluidos en la estimación agrupada final fueron medidos en diferentes tiempos. En el año 2019, Shauly et al. (11) publicó la revisión sistemática más reciente sobre este tema de investigación, en donde evaluó el efecto del BNOM en pacientes con migraña crónica, encontrando una reducción en el promedio de días con cefalea de -3.6 días menor en el grupo con bloqueo nervioso occipital. Asimismo, reportó una disminución en la puntuación promedio de la intensidad de cefalea de -2.2 cm menor en el grupo con BNOM. Sin embargo, esta

publicación también presenta limitaciones metodológicas que pueden influir en sus resultados, tales como la agrupación en el metaanálisis de estudios que emplearon diversos tipos de fármacos para la realización del bloqueo nervioso, ya sea con anestésicos locales solos o en combinación con corticoides y fueron medidos en distintos momentos, sin tener en cuenta la variabilidad entre los estudios. Finalmente, las tres revisiones sistemáticas previamente señaladas utilizaron la escala Jadad para la evaluación del riesgo de sesgo, la cual no se encuentra recomendada actualmente, debido a que ha demostrado ser un método de evaluación poco fiable de la validez interna, principalmente porque no cubre el sesgo de ocultación de asignación, el cual es uno de los sesgos potenciales más importantes que afectan los resultados de los ECAS (53), por lo que, no se puede realizar una interpretación adecuada de sus resultados y ninguna de estas investigaciones empleó el sistema GRADE para asignar un nivel de certeza a la evidencia obtenida, por lo tanto, sus resultados son cuestionables.

### **Frecuencia e intensidad de cefalea al final del seguimiento**

Esta investigación encontró que para el desenlace de frecuencia promedio de cefalea al final del primer mes de seguimiento, los resultados se asociaron con un promedio menor en el número de días con cefalea de - 4.45 días/mes en el grupo de BNOM con bupivacaina en comparación con el placebo, lo cual podría explicarse por la interrupción del ciclo de dolor causado por la sensibilización central (30,31). En cuanto al desenlace de intensidad de cefalea al final del primer mes de seguimiento evaluado mediante EVA se estimó una puntuación promedio menor de la intensidad de cefalea de -1.35 cm en el grupo que recibió BNOM con bupivacaina en comparación con el placebo; explicándose este resultado por el

efecto que poseen los anestésicos locales al bloquear el impulso nervioso y la transmisión del dolor a nivel de los primeros segmentos cervicales, principalmente a nivel de C2, logrando la inhibición del complejo trigémino-cervical debido a que las neuronas sensitivas ubicadas en la zona occipital se entrelazan con las neuronas del núcleo espinal del trigémino con la consiguiente reducción de la intensidad del dolor, por lo cual se considera al nervio occipital mayor como un buen punto de enfoque para la realización de este procedimiento (30,31). Ambos resultados ponen en evidencia que el bloqueo anestésico nervioso es un tratamiento eficaz a corto plazo en pacientes con migraña crónica. Sin embargo, éstos resultados presentan un nivel de certeza muy bajo en ambos desenlaces debido a limitaciones metodológicas presentes en los estudios incluidos en el metaanálisis, los cuales fueron elaborados por Gul et al. e Inan et al. (35,36) y que se asociaron al riesgo de sesgo e imprecisión, lo que significa que es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto encontrada en nuestra investigación (39). Los problemas con el riesgo de sesgo estuvieron asociados principalmente al fracaso en el proceso de aleatorización ya que se realizó un proceso de cuasi-aleatorización en uno de los estudios y a una pérdida de participantes durante el seguimiento asociada principalmente a la falta de eficacia del tratamiento en el otro estudio y, por último, la imprecisión se explica por el pequeño tamaño de la muestra encontrada en ambos ensayos probablemente debido a deficiencias en los métodos de reclutamiento de los pacientes. Por otro lado, el resultado del desenlace de intensidad de cefalea al primer mes no alcanzó el punto de diferencia mínima clínicamente importante establecido en -1.5 cm (43), lo que significa que el efecto no es lo suficientemente grande como para ser clínicamente relevante, debido a

ello no se pudo realizar un análisis secuencial de prueba (TSA) para determinar si los resultados de la investigación eran concluyentes en torno a esta variable (35), mientras que, el resultado obtenido para el desenlace de frecuencia de cefalea al primer mes excedió el punto de diferencia mínima clínicamente importante estimado en -2 días/mes (42), sin embargo, al realizar e interpretar el TSA, a pesar de que la curva Z cruzó el límite superior estadísticamente significativo y el límite del TSA para el beneficio, aún no alcanzó el RIS, por lo que se considera que estos resultados todavía no son concluyentes y evidencia la necesidad de realizar más estudios con un tamaño de muestra mayor.

### **Consumo de medicación de rescate**

Los resultados obtenidos en el estudio para el desenlace secundario de eficacia, evidenciaron que el BNOM con bupivacaina no mostró beneficios en cuanto al número de días de consumo de medicación de rescate comparado con el grupo placebo luego de una semana de la aplicación del tratamiento. Esto podría explicarse por la presencia de una comorbilidad en los participantes con migraña crónica como es la cefalea por uso excesivo de analgésicos, ya que se ha comprobado en estudios previos que estos pacientes pueden responder mal al bloqueo anestésico nervioso (47,49). Sin embargo, este resultado se basó en un único ECA elaborado por Cuadrado et al. (37), con un tamaño de muestra pequeño y un tiempo de seguimiento muy corto, lo cual puede influir en los valores obtenidos y no permitiría determinar el efecto real de la intervención sobre esta variable, por lo que, es necesario la elaboración de ECAs con un tamaño mayor de muestra y un tiempo de seguimiento más prolongado para verificar este resultado. Los hallazgos de la investigación contrastan con los encontrados por

Tang Y. et al. y Zhang H. et al (9,10), quienes determinaron que el BNOM produce una reducción del consumo de medicación analgésica en los pacientes con migraña, sin embargo, las limitaciones metodológicas presentes en sus estudios pudieron influir en los resultados obtenidos, de manera que son cuestionables.

### **6.1.2 Seguridad del bloqueo anestésico del nervio occipital mayor**

#### **Número de participantes con eventos adversos y eventos adversos serios**

Los resultados muestran que el número de participantes con eventos adversos fue ligeramente mayor en el grupo placebo comparado con el grupo BNOM con bupivacaina luego de una semana de seguimiento, estando la mayoría relacionados a la aplicación de la inyección en el sitio de punción, lo cual es común en procedimientos mínimamente invasivos (29). Asimismo, no se reportó eventos adversos serios en ninguno de los dos grupos de intervención, por lo cual consideramos que este tratamiento es seguro a corto plazo para los pacientes con migraña crónica con una certeza moderada de la evidencia. Debido a que el mecanismo del BNOM es bloquear la transmisión del dolor desde las estructuras craneales hasta los ganglios del trigémino, al dirigir la inyección hacia el nervio occipital mayor en lugar del nervio trigémino o sus ramas protege al paciente de eventos adversos graves (11). Es necesario recalcar que solo se analizó el estudio elaborado por Cuadrado et al. (37) para este desenlace ya que fue el único que evaluó y brindó datos sobre el número de participantes que presentaron eventos adversos luego de la intervención, sin embargo, posee un periodo de seguimiento muy corto y un tamaño de muestra pequeño, por lo que es necesario que los estudios futuros incluyan esta variable en sus investigaciones, para poder obtener datos más confiables sobre la seguridad de este procedimiento en los



pacientes. Estos resultados coinciden con los hallazgos publicados por Zhang H. et al. y Shauly et al. (11), quienes determinaron que posterior a la aplicación del tratamiento con BNOM sólo se presentaron eventos adversos menores en un número pequeño de participantes y ningún evento adverso serio. Finalmente, es importante resaltar el deficiente reporte de eventos adversos que se dieron en los ensayos clínicos incluidos en la presente revisión sistemática.

## 6.2 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Entre las limitaciones del presente estudio se identificó que el uso de tres bases de datos si bien permitió una búsqueda electrónica exhaustiva de la literatura, existe la posibilidad de que no se haya identificado a todos los estudios relevantes para la investigación. El pequeño número de ensayos identificados en nuestra revisión plantea preguntas sobre el sesgo de publicación, ya que, no pudo realizarse un análisis de gráfico de embudo (*funnel plot*) para evaluar dicho sesgo debido a que se incluyó menos de 10 estudios en la investigación. Los ECAs incluidos tuvieron un seguimiento corto y ninguno alcanzó al menos 6 meses, lo cual no permitió evidenciar el beneficio a largo plazo de esta intervención en pacientes con migraña crónica. La mayoría de estudios incluidos en esta revisión tienen un tamaño de muestra pequeño, lo cual puede sobreestimar el efecto de la intervención con bloqueo nervioso occipital. Por otro lado, los resultados del desenlace de reducción de la intensidad de cefalea no fueron informados por los estudios primarios, siendo una de las variables más relevantes clínicamente para evaluar el efecto de la intervención con BNOM. Finalmente, resaltar las limitaciones existentes de la literatura actualmente disponible sobre el BNOM en pacientes con migraña crónica.

## CAPITULO VII: CONCLUSIONES

Esta revisión sistemática concluye que el bloqueo anestésico del nervio occipital mayor con bupivacaina en pacientes con migraña crónica produce una reducción significativa de la frecuencia de cefalea en comparación con el placebo luego de una semana de seguimiento. Asimismo, se asocia con un número menor de días con cefalea y una puntuación menor en la intensidad de cefalea al final del primer mes de seguimiento comparado con el placebo. Por otro lado, el BNOM no tuvo un mayor beneficio que el placebo con respecto al número de días de consumo de medicación de rescate a corto plazo. Además, determinó que este tratamiento se puede considerar seguro, al presentar un número menor de participantes con eventos adversos en el grupo con BNOM comparado con el grupo placebo y no produjo ningún evento adverso serio posterior a una semana de su aplicación. Por último, este estudio no estimó la reducción de la intensidad de cefalea debido a la falta de datos en los estudios primarios, por lo cual no se pudo establecer conclusiones en torno a esta variable. Los resultados relacionados al efecto de la intervención indican que el BNOM con bupivacaina es eficaz y seguro en pacientes con migraña crónica a corto plazo, sin embargo, poseen un nivel de certeza muy bajo y moderado debido a que el conjunto de la evidencia se compone principalmente de estudios con un tamaño de muestra pequeño, que no alcanzaron la valoración de concluyente con el análisis secuencial de prueba y presentan un riesgo importante de sesgo, por lo cual, futuras investigaciones podrían cambiar la estimación del efecto encontrado en este estudio.

## CAPITULO VIII: RECOMENDACIONES

1. Se recomienda la realización de ECAs con un mayor tamaño de muestra para poder llegar a conclusiones certeras sobre el efecto real de la intervención, para que la información brindada pueda permitir la toma de decisiones en la práctica clínica
2. Se recomienda que los ECAs futuros realicen un periodo de seguimiento más prolongado, debido a la naturaleza crónica de la enfermedad, que nos permitan tener una visión más clara de su efecto a largo plazo.
3. Se recomienda a las futuras investigaciones realizar una metodología de investigación más robusta y específica basados en guías estandarizadas como *“Consolidated Standards of Reporting Trials”* (CONSORT) (54) para la elaboración de ensayos clínicos aleatorizados y el Manual Cochrane para revisiones sistemáticas de intervención.

## **CAPITULO IX: FINANCIACION**

Autofinanciado. Este estudio no recibió financiación.

## CAPITULO X: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. OMS. | Cefaleas | [Internet]. 2016. [cited 2020 Jul 28]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders>
2. Palacios-Ceña D, Neira-Martín B, Silva-Hernández L, Mayo-Canalejo D, Fernández-de-Las-Peñas C, et al. Living with chronic migraine: a qualitative study on female patients' perspectives from a specialised headache clinic in Spain. *BMJ open*. 2017;7(8).
3. Pradalier A, Auray J-P, El Hasnaoui A, Alzahouri K, Dartigues J-F, Duru G, et al. Economic impact of migraine and other episodic headaches in France. *Pharmacoeconomics*. 2004;22(15):985-99.
4. Leonardi M, Raggi A, Bussone G, D'Amico D. Health-related quality of life, disability and severity of disease in patients with migraine attending to a specialty headache center. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2010;50(10):1576-86.
5. Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ, Abd-Allah F, Abdelalim A, Al-Raddadi RM, et al. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*. 2018;17(11):954-76.
6. Arnold M. Headache classification committee of the international headache society (IHS) the international classification of headache disorders. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211.
7. Gómez-Otálvaro MA, Serna-Vélez L. Cefalea: Más que un simple dolor. *Revista Mexicana de Neurociencia*. 2016;16(6):41-53.

8. Piñero MR, Carrillo PM, Hueso MP, de la Cruz Rodríguez C, Mesonero LL, Peral AG. Bloqueo anestésico de nervios pericraneales como tratamiento preventivo de migraña: experiencia en una serie de 60 pacientes. *Neurología*. 2016;31(7):445-51.
9. Tang Y, Kang J, Zhang Y. Influence of greater occipital nerve block on pain severity in migraine patients: A systematic review and meta-analysis. *The American journal of emergency medicine*. 2017;35(11):1750-54.
10. Zhang H, Yang X, Lin Y, Chen L, Ye H. The efficacy of greater occipital nerve block for the treatment of migraine: a systematic review and meta-analysis. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2018; 165:129-33.
11. Shauly O, Gould DJ, Sahai-Srivastava S, Patel KM. Greater occipital nerve block for the treatment of chronic migraine headaches: A systematic review and meta-analysis. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2019;144(4):943-52.
12. Luedtke K, Basener A, Bedei S, et al. Outcome measures for assessing the effectiveness of non-pharmacological interventions in frequent episodic or chronic migraine: a Delphi study. *BMJ Open*. 2020;10.
13. Carod Artal F, Tackling chronic migraine: current perspectives, Neurology Department, Raigmore Hospital, *Journal of Pain Research* 2014;7:185–194.
14. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211.

15. M-S Yoon, Z. Katsarava, et al. Prevalence of primary headaches in Germany: results of the German Headache Consortium Study, *J Headache Pain*. 2012; 13(3): 215–223.
16. Lipton R, Manack Adams A. et al. A Comparison of the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study and American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study: Demographics and Headache-Related Disability. 2016; 56(8):1280-9.
17. Lipton R, Chronic Migraine, Classification, Differential Diagnosis, and Epidemiology, American Headache Society, Research Submission. 2011; 51(2):77-83.
18. Gonzales C, Jurado CM, Romero, J. Guía oficial de cefaleas 2019: Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad Andaluza de Neurología (SANCE);2019.
19. Buse D, Manack A, Serrano D, Turkel C, Lipton R. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(4):428-32.
20. Golden L, Pharm D. Emerging Therapies and Preventive Treatments for Migraine. *Ther Clin Risk Manag* .2017;3(3):449-459.
21. Aurora S, Kulthia A, Barrodale P. Mechanism of Chronic Migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2011;15(1):57–63.
22. Coppola, G., Schoenen, J. Cortical excitability in chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2012;16(1):93-100.
23. Min S, Shengyuan Y. Chronic migraine: A process of dysmodulation and sensitization. *Molecular Pain*. 2018 (14):1-10.

24. Mathew N, Ninan T. Pathophysiology of Chronic Migraine and Mode of Action of Preventive Medications. *Headache Journal*. 2011; 51(2): 84-92.
25. Haanes K, Edvinsson L. Pathophysiological Mechanisms in Migraine and the Identification of New Therapeutic Targets. *CNS Drugs*. 2019; 33(6):525-537.
26. Fumal A, Laureys S, Di Clemente L. Orbitofrontal cortex involvement in chronic analgesic-overuse headache evolving from episodic migraine. *Brain*. 2006; 129:543–550.
27. Fischer M, Jan A. Medication-overuse Headache (MOH). Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2020.
28. Ashkenazi A, Levin M. Greater occipital nerve block for migraine and other headaches: is it useful?. *Curr Pain Headache Rep*. 2007;11(3):231–5.
29. Santos S, Cuadrado M.L, Guerrero A.L, et al. Guía consenso sobre técnicas de infiltración anestésica de nervios pericraneales, sociedad española de neurología. *Neurología*. 2017; 32 (5):316-330.
30. Agostoni C, Barbanti P, Calabresi P. Current and emerging evidence-based treatment options in chronic migraine: a narrative review. *The Journal of Headache and Pain*. 2019; 20:92.
31. Khansa I, Janis JE. Discussion: Greater Occipital Nerve Block for the Treatment of Chronic Migraine Headaches: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plast Reconstr Surg*. 2019;144(4):953-5.
32. Janis J, Hatem D, Ivica Ducic, et al. The anatomy of the greater occipital nerve: Part II. Compression point topography. *Plast Reconstr Surg*. 2010;126(5):1563 -72.



33. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Annals of internal medicine*. 2009;151(4):264-9.
34. Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*: John Wiley & Sons; 2019.
35. Gul HL, Ozon AO, Karadas O, Koc G, Inan LE. The efficacy of greater occipital nerve blockade in chronic migraine: A placebo-controlled study. *Acta neurologica Scandinavica*. 2017;136(2):138-142.
36. Inan LE, Inan N, Karadas O, Gul HL, Erdemoglu AK, Turkel Y, et al. Greater occipital nerve blockade for the treatment of chronic migraine: a randomized, multicenter, double-blind, and placebo-controlled study. *Acta neurologica Scandinavica*. 2015;132(4):270-7.
37. Cuadrado ML, Aledo-Serrano A, Navarro P, Lopez-Ruiz P, Fernandez-de-Las-Penas C, Gonzalez-Suarez I, et al. Short-term effects of greater occipital nerve blocks in chronic migraine: A double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Cephalalgia*. 2017;37(9):864-72.
38. Sterne JA, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366.
39. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G. *GRADE Handbook*, GRADE working group. Available at Accessed April. 2019;3.
40. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Chapter 10: Analysing data and undertaking meta-analyses. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions versión 6.0*. [Internet]. 2019. [cited 2020 Jul 28]. Available from: <http://www.training.cochrane.org/handbook>.

41. Thorlund K, Engstrom J, Wetterslev J, Brok J, Imberger G, Gluud C. User manual for trial sequential analysis (TSA). Copenhagen Trial Unit, Centre for Clinical Intervention Research, Copenhagen, Denmark. 2011;1:1–115.
42. Raffaelli B, Reuter U. The Biology of Monoclonal Antibodies: Focus on Calcitonin Gene-Related Peptide for Prophylactic Migraine Therapy. *Neurotherapeutics*. 2018; 15(2):324-335.
43. Dworkin R, Turk D, et al. Interpreting the clinical importance of group differences in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *Pain*. 2009; 146(3): 238–44.
44. Friedman B, Mohamed S, Irizarry E, Robbins MS. A Randomized, Sham-controlled Trial of Bilateral Greater Occipital Nerve Blocks with Bupivacaine for Acute Migraine Patients Refractory to Standard Emergency Department treatment with Metoclopramide. *Headache*. 2018;58(8):1294-5.
45. Allen SM, Mookadam F, Cha SS, Freeman JA, Starling AJ, Mookadam M. Greater Occipital Nerve Block for Acute Treatment of Migraine Headache: A Large Retrospective Cohort Study. *Journal of the American Board of Family Medicine*. 2018;31(2):211-8.
46. Korucu O, Dagar S, Corbacioglu SK, Emektar E, Cevik Y. The effectiveness of greater occipital nerve blockade in treating acute migraine-related headaches in emergency departments. *Acta neurologica Scandinavica*. 2018;138(3):212-8.
47. Ashkenazi A, Matro R, Shaw JW, Abbas MA, Silberstein SD. Greater occipital nerve block using local anaesthetics alone or with triamcinolone for transformed migraine: a randomised comparative study. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2008;79(4):415-7.

48. Kashipazha D, Nakhostin-Mortazavi A, Mohammadianinejad SE, Bahadoram M, Zandifar S, Tarahomi S. Preventive effect of greater occipital nerve block on severity and frequency of migraine headache. *Global journal of health science*. 2014;6(6):209-13.
49. Dilli E, Halker R, Vargas B, Hentz J, Radam T, Rogers R, et al. Occipital nerve block for the short-term preventive treatment of migraine: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2015;35(11):959-68.
50. Cuadrado ML, Aledo-Serrano A, Lopez-Ruiz P, Gutierrez-Viedma A, Fernandez C, Orviz A, et al. Greater occipital nerve block for the acute treatment of prolonged or persistent migraine aura. *Cephalalgia*. 2017;37(8):812-8.
51. Palamar D, Uluduz D, Saip S, Erden G, Unalan H, Akarirmak U. Ultrasound-guided greater occipital nerve block: an efficient technique in chronic refractory migraine without aura? *Pain physician*. 2015;18(2):153-62.
52. Okmen K, Dagistan Y, Dagistan E, Kaplan N, Cancan E. Efficacy of the greater occipital nerve block in recurrent migraine type headaches. *Neurol Neurochir Pol*. 2016;50(3):151-4.
53. Higgins JPT, Green S et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*. The Cochrane Collaboration, 2011. 639-203.
54. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010; 340:332.

## CAPITULO XI: ANEXOS

### Anexo N° 1: Lista de Verificación PRISMA.

Sección/Tema	#	Ítem de la Lista de verificación	# De página
<b>TITULO</b>			
Título	1	Identifique el informe como una revisión sistemática, un metaanálisis o ambos	1
<b>RESUMEN</b>			
Resumen estructurado	2	Proporcione un resumen estructurado que incluya según corresponda, antecedentes, objetivos, Fuentes de datos, Criterios de elegibilidad del estudio, participantes e intervenciones, métodos de evaluación y síntesis de estudios, resultados, limitaciones, conclusiones e implicaciones de los hallazgos clave, número de registro de la Revisión sistemática	7
<b>INTRODUCCIÓN</b>			
Razón fundamental	3	Describa el fundamento de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce	8
Objetivos	4	Proporcione una declaración explícita de las preguntas que se abordan con referencia a los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño del estudio (PICOS)	17
<b>MÉTODOS</b>			
Protocolo y registro	5	Indique si existe un protocolo de revisión, si se puede acceder y donde (Por Ejemplo Dirección web) y si está disponible, proporcione información de registro, incluido el número de registro	18
Criterios de elegibilidad	6	Especifique las características del estudio (Por Ejem. PICOS, duración del seguimiento) y las características del informe (Por Ej, Años considerados, idioma, estado de publicación) utilizados como criterios de elegibilidad, dando una justificación.	19
Fuentes de información	7	Describa todas las fuentes de información (Por ejemplo, bases de datos con fechas de cobertura, contacto con los autores de los estudios para identificar estudios adicionales) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda.	20
Búsqueda	8	Presentar una estrategia de búsqueda electrónica completa para al menos una base de datos, incluidos los límites utilizados de modo que pueda repetirse.	61
Selección de Estudios	9	Indique el proceso de selección de estudios (Es decir selección, elegibilidad, incluidos en la revisión sistemática y si corresponde incluidos en el metaanálisis)	21
Proceso de recopilación de datos	10	Describir el método de extracción de datos de los informes (Por Ejemplo, Formularios piloto, de forma independiente, por duplicado) y cualquier proceso para obtener y confirmar datos de los investigadores.	21
Elementos de datos	11	Enumere y defina todas las variables para las que se buscaron datos (Por ejemplo, PICOS, fuentes de financiamiento) y cualquier suposición y simplificación realizada.	20

Riesgo de sesgo en estudios individuales	12	Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales (Incluida la especificación de si esto se hizo a nivel del estudio o del resultado) y como se utilizará esta información en cualquier síntesis de datos.	22
Medidas de resumen	13	Indique las principales medidas de resumen (Por ejemplo, índice de riesgo, diferencia de medias)	23
Síntesis de resultados	14	Describa los métodos para manejar los datos y combinar los resultados de los estudios, si se realiza, incluidas las medidas de coherencia (Por ejemplo, I <sup>2</sup> ) para cada metaanálisis.	23
Riesgo de sesgo entre estudios	15	Especifique cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulada (Por Ejemplo, sesgo de publicación, informes selectivos dentro de los estudios)	22
Análisis adicional	16	Describir los métodos de análisis adicionales (Por ejemplo, Análisis de sensibilidad o de subgrupos metarregresión), si se realizaron, indicando cuales fueron preespecificados.	No aplicable
<b>RESULTADOS</b>			
Selección de estudios	17	Proporcione el número de estudios seleccionados, evaluados para determinar su elegibilidad e incluidos en la revisión, con los motivos de las exclusiones en cada etapa, idealmente con un diagrama de flujo	25
Características del estudio	18	Para cada estudio, presente las características de las que se extrajeron los datos (Por ejemplo, tamaño del estudio, PICOS, periodo de seguimiento) y proporcione las citas.	27
Riesgo de sesgo dentro de los estudios	19	Presentar datos sobre el riesgo de sesgo de cada estudio y si está disponible, cualquier evaluación de nivel del resultado (Ver Item 12)	29
Resultados de estudios individuales	20	Para todos los resultados considerados (Beneficios o daños) presente para cada estudio (a) datos de resumen simples para cada grupo de intervención (b) estimaciones del efecto e intervalos de confianza, idealmente con un diagrama de bosque.	33
Síntesis de resultados	21	Presentar los resultados de cada metaanálisis realizado, incluidos los intervalos de confianza y las medidas de coherencia.	35
Riesgo de sesgo entre estudios	22	Presente los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo en los estudios (consulte el Item 15)	29
Análisis adicional	23	Proporcione los resultados de análisis adicionales, si se realizan (Por ejemplo análisis de sensibilidad o de subgrupos meterregresión) (ver item 16)	No aplicable
<b>DISCUSIÓN</b>			
Resumen de evidencia	24	Resumir los hallazgos principales, incluida la solidez de la evidencia para cada resultado principal, considerar su relevancia para grupos clave (Por ejemplo proveedores de atención médica, usuarios y formuladores de políticas)	40
Limitaciones	25	Discutir las limitaciones a nivel de estudio y de resultado (Por ejemplo Riesgo de Sesgo) y a nivel de revisión (Por ejemplo recuperación incompleta de la investigación identificada, sesgo de informe)	46
Conclusiones	26	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otra evidencia e implicaciones para futuras investigaciones.	48

FONDOS			
Fondos	27	Describir las fuentes de financiación para la revisión sistemática y	49

## Anexo N° 2: Tabla de Operacionalización de variables.

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
<b>DESENLACES PRIMARIOS</b>			
<b>Reducción de la frecuencia de cefalea</b>	Cambio en el número de días con dolor de cabeza entre el valor basal en comparación con el valor posterior al tratamiento en un tiempo determinado.	Cuantitativa Continua	Razón
<b>Reducción de la intensidad de cefalea</b>	Cambio en la intensidad del dolor de cabeza entre el valor basal en comparación con el valor posterior al tratamiento en un tiempo determinado.	Cuantitativa Continua	Razón
<b>Frecuencia de cefalea</b>	El número de días con cefalea que presentaron los pacientes por semana o mes	Cuantitativa Continua	Razón
<b>Intensidad de cefalea</b>	El grado de dolor que presentaron los pacientes medido por cualquier escala de valoración del dolor por semana o mes.	Cuantitativa Continua	Razón
<b>Número de participantes con eventos adversos</b>	Número de participantes que presentan efectos perjudiciales en su salud sin riesgo de muerte luego de la intervención con BNOM o placebo	Cuantitativa Discreta	Razón
<b>Número de participantes con eventos adversos serios</b>	Número de participantes que presentan eventos que amenazan su vida luego de la intervención con BNOM o placebo	Cuantitativa Discreta	Razón

<b>DESENLACES SECUNDARIOS</b>			
<b>Consumo de medicación de rescate</b>	Número de días que el paciente utilizó medicación de rescate analgésica por semana o mes.	Cuantitativa Continua	Razón

**Anexo N° 3:** Estrategia de búsqueda en las diferentes bases de datos.

<b>Base de datos</b>	<b>Estrategia de Búsqueda</b>	<b>Fecha</b>	<b>Resultados</b>
<b>PubMed</b>	<p>((((((((((Migraine Disorders[Mh]) OR ((migrain*[tiab] and (disorder*[tiab] or headache*[tiab] or status[tiab] or hemicrania[tiab] or variant*[tiab] or abdominal[tiab] or cervical[tiab] or syndrome[tiab] or chronic*[tiab]))) OR ((migrain*[tiab] and (aura*[tiab] or "typical aura"[tiab] or classic*[tiab] or basilar[tiab] or complicated[tiab] or hemiplegic[tiab] or ophthalmoplegic[tiab] or famil*[tiab] or common[tiab] or acute[tiab] or status[tiab] or confusional[tiab] or retinal[tiab] or menstrual[tiab] or vestibular[tiab]))) OR ((Alice[tiab] and "Wonderland Syndrome"[tiab]))) OR ((headache*[tiab] and (sick[tiab] or aura*[tiab]))) OR ((Headache disorders[mh] or headache*[tiab] or cephalalgia*[tiab] or hemicrania[tiab]))) AND (((((((Nerve Block[mh] or (nerve[tiab] and block*[tiab]) or (chemical[tiab] and neurolys*[tiab]) or chemodenervation*[tiab] or Anesthetics, Local[Mh])) OR (anesthetic*[tiab] and (local[tiab] or topical[tiab] or block*[tiab] or conduction*[tiab]))) OR (((anesthesia*[ot] and (cervical[ot] and nerve*[ot]))) OR ((block*[ot] and (cervical[ot] and nerve*[ot])))))))) AND (((Cervical Plexus[mh] or (cervical[tiab] and plexus[tiab]) or (Nerve[tiab] and (occipital[tiab] or greater[tiab])) or</p>	<p>Octubre 2019</p>	<p>208</p>

	“cervical plexus”[ot])) OR (nerve[ot] and (occipital[ot] or greater[ot]))))		
<b>Scopus</b>	(( (TITLE-ABS-KEY (migrain* )) AND (TITLE-ABS-KEY (disorder* OR headache* OR status OR hemicrania OR variant* OR abdominal OR cervical OR syndrome OR chronic* ))) OR ((TITLE-ABS-KEY (migrain* ) AND TITLE-ABS-KEY (aura* OR "typical aura" OR classic* OR basilar OR complicated OR hemiplegic OR ophthalmoplegic OR famil* OR common OR acute OR status OR confusional OR retinal OR menstrual OR vestibular ))) OR (TITLE-ABS-KEY (alice AND "Wonderland Syndrome" )) OR (TITLE-ABS-KEY ("Headache disorders" OR headache* OR cephalalgia* OR hemicrania )) ((TITLE-ABS-KEY (block* ) AND TITLE-ABS-KEY (cervical OR nerve* ))) OR (TITLE-ABS-KEY (chemical AND neurolys* )) OR ((TITLE-ABS-KEY (anesthe* ) AND TITLE-ABS-KEY (local OR topical OR block* OR conduction* OR cervical OR nerve* ))) (TITLE-ABS-KEY (nerve* ) AND TITLE-ABS-KEY (occipital OR greater )) OR (TITLE-ABS-KEY (cervical AND plexus ))	Octubre 2019	785
<b>Web Of Science</b>	TS=(migrain* OR headache) OR (TI=(migrain*) AND TI=(disorder* OR headache* OR status OR hemicrania OR variant* OR abdominal OR cervical OR syndrome OR chronic* OR aura* OR "typical aura" OR classic* OR basilar OR complicated OR hemiplegic OR ophthalmoplegic OR famil* OR common OR acute OR status OR confusional OR retinal OR menstrual OR	Octubre 2019	720



	<p>vestibular)) OR TI=(headache* OR cephalalgia* OR hemicrania OR "Wonderland Syndrome") OR (AK=(migrain*) AND AK=( disorder* OR headache* OR status OR hemicrania OR variant* OR abdominal OR cervical OR syndrome OR chronic* OR aura* OR "typical aura" OR classic* OR basilar OR complicated OR hemiplegic OR ophthalmoplegic OR famil* OR common OR acute OR status OR confusional OR retinal OR menstrual OR vestibular)) OR AK=(headache* OR cephalalgia* OR hemicrania OR "Wonderland Syndrome") OR (KP=(migrain*) AND KP=( disorder* OR headache* OR status OR hemicrania OR variant* OR abdominal OR cervical OR syndrome OR chronic* OR aura* OR "typical aura" OR classic* OR basilar OR complicated OR hemiplegic OR ophthalmoplegic OR famil* OR common OR acute OR status OR confusional OR retinal OR menstrual OR vestibular)) OR KP=(headache* OR cephalalgia* OR hemicrania OR "Wonderland Syndrome")</p>		
--	--	--	--

**Anexo N° 4:** Características de los estudios excluidos.

AUTOR	AÑO	TÍTULO	RAZÓN DE EXCLUSIÓN
Allen et al	2018	Greater Occipital Nerve Block for Acute Treatment of Migraine Headache: A Large Retrospective Cohort Study	BNOM en el tratamiento de migraña aguda
Ashkenazi et al	2008	Greater occipital nerve block using local anaesthetics alone or with triamcinolone for transformed migraine: a randomised comparative study	Lidocaína + Bupivacaina + Triamcinolona empleados como intervención
Cuadrado et al	2016	Greater occipital nerve block for the acute treatment of prolonged or persistent migraine aura	BNOM en el tratamiento agudo del aura migrañosa de larga duración (prolongada o persistente)
Dilli et al	2014	Occipital nerve block for the short-term preventive treatment of migraine: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study	Bupivacaina + Metilprednisolona empleados como intervención

Friedman et al	2018	A Randomized, Sham-Controlled Trial of Bilateral Greater Occipital Nerve Blocks With Bupivacaine for Acute Migraine Patients Refractory to Standard Emergency Department Treatment With Metoclopramide	BNOM en el tratamiento de migraña aguda
Kashipazha et al	2014	Preventive Effect of Greater Occipital Nerve Block on Severity and Frequency of Migraine Headache	Lidocaína + Triamcinolona empleados como intervención
Korucu et al	2018	The effectiveness of greater occipital nerve blockade in treating acute migraine-related headaches in emergency departments	BNOM en el tratamiento de migraña aguda
Okmen et al	2016	Efficacy of the greater occipital nerve block in recurrent migraine type headaches	Tipo de migraña no especificada
Palamar et al	2015	Ultrasound-guided greater occipital nerve block: an efficient technique in chronic refractory migraine without aura?	BNOM en el tratamiento de migraña aguda

**Anexo N° 5:** Tabla resumen de los resultados del estudio

	Seguimiento	Reducción de la frecuencia de cefalea	Intensidad de cefalea	Frecuencia de cefalea	Consumo de medicación de rescate	Número de participantes con eventos adversos	Número de participantes con eventos adversos serios
<b>RESULTADOS DE ESTUDIOS INDIVIDUALES</b>							
Gul (2016)	1 mes		I vs P: DM: -1.2 cm; IC 95%: -2.78 a 0.38 cm	I vs P: DM: -4.6 días/mes; IC 95%: -8.86 a -0.34 días/mes			
Gul (2016)	2 meses		I: 6.1 (2.4) vs P:8.1 (1.4)	I: 6.1 (2.4) vs P:18.2 (6.1)	-	-	-
Gul (2016)	3 meses		I: 6.3 (1.9) vs P: 8.6 (0.8)	I: 6.3 (1.9) vs P: 19.1 (6.3)	-	-	-
Inan (2015)	1 mes		I vs P: DM: -1.4 cm; IC 95%: -2.27 a -0.53 cm	I vs P: DM: -4.4 días/mes; IC 95%: -6.83 a -1.97 días/mes			
Cuadrado (2016)	1 semana	I: -1,5 vs P: -0,1	-	I: 3.4 (2.6) vs P:4.5 (2.2)	I: 2.5 (1.9) vs P:3.4 (2)	I: 2 vs P: 4	I: 0 vs P: 0
<b>RESULTADOS DE LA ESTIMACIÓN COMBINADA</b>							
Gul (2016) + Inan (2015)	1 mes		I vs P: DM: -1.35 cm; IC 95%: -2.12 a -0.59 cm	I vs P: DM: -4.45 días/mes; IC 95%: -6.56 a -2.34 días/mes	-	-	-

**ABREVIACIONES:** I: Intervención BNOM P: Placebo

## Anexo N° 6: Revista Científica.

### Submitted Manuscripts

STATUS	ID	TITLE	CREATED	SUBMITTED
EIC: <a href="#">Gelfand, Amy</a> ME: <a href="#">Roberts, Jason</a>	Headache- 20-11- 0723	EFFICACY AND SAFETY OF GREATER OCCIPITAL NERVE BLOCK IN PATIENTS WITH CHRONIC MIGRAINE: A SYSTEMATIC REVIEW, META-ANALYSIS, AND TRIAL SEQUENTIAL ANALYSIS <a href="#">View Submission</a>	24-Oct-2020	16-Nov-2020
<ul style="list-style-type: none"> <li>Under review</li> </ul>				

## Anexo N° 7: Aprobación del Comité de Ética.

### COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



#### Constancia

Luego de la revisión de la solicitud, el presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Científica del Sur (CIEI-CIENTÍFICA) hace constar que el CIE-CIENTÍFICA ha aprobado de forma expedita la enmienda/modificación del proyecto de investigación que se detalla continuación:

Código de registro: 134-2020-PRE15

Título: Eficacia y seguridad del bloqueo del nervio occipital en pacientes con migraña: revisión sistemática y meta-análisis

Investigador(es): Elena Cristina Cárdenas Baltazar  
Alejandra Loayza Vidalon

Constancia de aprobación: 108-CIEI-CIENTÍFICA-2020

La enmienda/modificación corresponde a los siguientes documentos:

1. Proyecto de investigación, versión recibida en fecha 09 de junio del 2020. Se detallan los siguientes cambios:
  - a. Cambio del título, dice: "Eficacia y seguridad del bloqueo del nervio occipital en pacientes con migraña: revisión sistemática y meta-análisis"; debe decir: "Eficacia y seguridad del bloqueo del nervio occipital mayor en pacientes con migraña crónica: revisión sistemática con metaanálisis y análisis secuencial de ensayos clínicos".
  - b. Retiro de nombre de Alejandra Loayza Vidalon como investigadora.
  - c. Cambio en la población de estudio (ahora pacientes con migraña crónica) y aclaración de desenlaces establecidos para eficacia (reducción de la intensidad promedio de cefalea y reducción del consumo agudo de medicación).
  - d. Corrección de fecha de búsqueda sistemática, decía: marzo del 2020; debe decir: octubre del 2019.
  - e. Precisión de las definiciones de las variables de estudio

Lima, 02 de noviembre del 2020.




Mg. Fulton Paul Rivera Albinagorta  
Presidente  
Comité Institucional de Ética en Investigación

**Anexo N° 8:** Resolución de aprobación del proyecto de tesis.



**RESOLUCIÓN DIRECTORAL ACADÉMICA DE CARRERA No. 457 - DACMH-DAFCS-U. CIENTIFICA-2020**

Lima, 10 de diciembre del 2020

**VISTO:**

El informe de revisión independiente académica y la aprobación de un Comité de Ética del proyecto de tesis titulado: "EFICACIA Y SEGURIDAD DEL BLOQUEO DEL NERVIÓ OCCIPITAL MAYOR EN PACIENTES CON MIGRAÑA CRÓNICA : REVISIÓN SISTEMÁTICA CON METAANÁLISIS Y ANÁLISIS SECUENCIAL DE ENSAYOS CLÍNICOS ".

**CONSIDERANDO:**

Que, de acuerdo al Reglamento General de la Universidad Científica del Sur y el reglamento y Procedimientos de trabajos de Investigación para obtener el Título Profesional de Médico Cirujano.

Que, de acuerdo a la normativa vigente de la Universidad Científica del Sur, en uso de las atribuciones conferidas al Director Académico de la Carrera.

**SE RESUELVE:**

**ART. 1°** Aprobar, en vías de regularización e inscribir el proyecto de tesis titulado: "EFICACIA Y SEGURIDAD DEL BLOQUEO DEL NERVIÓ OCCIPITAL MAYOR EN PACIENTES CON MIGRAÑA CRÓNICA: REVISIÓN SISTEMÁTICA CON METAANÁLISIS Y ANÁLISIS SECUENCIAL DE ENSAYOS CLÍNICOS", presentado por la alumna ELENA CRISTINA CÁRDENAS BALTAZAR con N° de registro: 134-2020-PRE15.

**ART. 2°** Nombrar al Docente Carlos Alva Díaz, como asesor para el desarrollo de la tesis en cuestión.

Regístrese, comuníquese y archívese.

  
**Mg. JORDI GRAU MONGE**  
 Director Académico  
 Carrera de Medicina Humana



c.c. Archivo