

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN -- IETSI**

INFORME N° 16 -SDEDMyEB-DETS-IETSI-2017

**EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA: EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO
DEL DISPOSITIVO ESTIMULADOR DEL NERVIOS VAGO**

SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE DISPOSITIVOS MÉDICOS Y EQUIPOS
BIOMÉDICOS.

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Febrero, 2017

EQUIPO REDACTOR:

1. Dr. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
2. Lic. Gloria Elizabeth Gutierrez Nuñez - Sub Gerente de Sub Dirección de Evaluación de Dispositivos Médicos y equipos Biomédicos. IETSI-ESSALUD.
3. Dr. David Huanca Payahuanca – Médico Neurólogo del Servicio Neuropediatría del Hospital Rebagliati.
4. Dr. Armin Delgado Salinas - Médico Asistente de Neurología Pediátrica del Hospital Rebagliati.
5. Dr. Rolando Ortega Cruz – Médico Neurocirujano del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.
6. Dr. Francisco Zambrano Reyna - Médico Neurocirujano del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.

CONFLICTO DE INTERÉS.

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al dispositivo evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Evaluación de Tecnología Sanitaria: Eficacia y Seguridad del uso del Dispositivo Estimulador del Nervio Vago. Informe N° -SDEDMYEB-DETS IETSI-2016.

LISTA DE ABREVIATURAS

ECA	Ensayo Clínico aleatorizado.
ENV	Estimulador del Nervio Vago.
FDA	Food Drug Administration.
GCP	Guía de Práctica Clínica.
NICE	Instituto Nacional de Salud y Excelencia en Cuidado.
MA	Meta-Análisis
MESH	Medical Subject Headings
OBS	Observacional
OR	Odds Ratio
PICO	Paciente, Intervención, Comparación, Resultado.
RS	Revisión Sistemática.

CONTENIDO

LISTA DE ABREVIATURAS	3
I. RESUMEN	5
II. INTRODUCCIÓN	6
A. ANTECEDENTES	6
B. ASPECTOS GENERALES	6
C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS	7
III. METODOLOGÍA	8
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	8
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	8
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	8
IV. RESULTADOS	9
A. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA	9
B. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	10
C. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	10
I. GUIAS DE PRÁCTICA CLÍNICA	10
II. REVISIONES SISTEMÁTICAS	12
III. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS	14
IV. ENSAYOS CLINICOS ALEATORIZADOS	18
V. ESTUDIOS OBSERVACIONALES	20
VI. ESTUDIOS NO PUBLICADOS	21
V. DISCUSIÓN	19
VI. CONCLUSIONES	22
VII. RECOMENDACIONES	23
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	24

I. RESUMEN

- La Epilepsia es un trastorno neurológico de tendencia crónica que afecta a adultos y niños. Alrededor del 70-80% de los pacientes presentan remisión completa y mejora con los fármacos antiepilépticos simples o combinados, sin embargo, un grupo del 20-30% se muestra resistente a la medicación, estos pacientes son denominados pacientes fármaco resistente o pacientes con epilepsia refractaria.
- El dispositivo médico Estimulador del Nervio Vago es similar a un marcapaso, el cual se conecta mediante una vía al nervio vago que cruza por el lado izquierdo del cuello. Este dispositivo es colocado por debajo de la clavícula, se programa para generar estímulos eléctricos repetidos, a intensidades seleccionadas y regulares, que, al estimular el nervio vago, tendría como objetivo el reducir la frecuencia de crisis epilépticas. La presente evaluación tiene como finalidad determinar la eficacia y seguridad del Dispositivo "Estimulador del Nervio Vago". Para ello, se realizó una búsqueda sistemática de evidencia científica hasta octubre del 2016 acerca de la eficacia y seguridad del dispositivo denominado Estimulador del Nervio Vago (ENV) usado en pacientes con epilepsia fármaco resistente que no son tributarios de tratamiento quirúrgico por lesión cerebral focal. Se realizó una búsqueda en las bases de datos: Pubmed, Tripdatabase, Science Direct, Embase, EBSCO. Se seleccionó 02 guías de práctica clínica, 02 revisiones sistemáticas y 02 evaluaciones de tecnologías sanitarias.
- En conclusión, respecto a la eficacia del dispositivo, esta evaluación determina que es eficaz y seguro en reducir las crisis epilépticas en un 50% en el 30%-50% de pacientes con la denominada epilepsia refractaria. El uso del dispositivo no disminuye la cantidad de medicamentos antiepilépticos; los pacientes de forma general, continúan usando el mismo esquema de medicación antes y después de la implantación del dispositivo. Tampoco se encuentra evidencia científica que demuestre la mejora en la calidad de vida. A pesar de estos resultados, los médicos especialistas neurólogos y neurocirujanos del Seguro Social manifiestan que el uso de este dispositivo es la última alternativa que tienen este tipo de pacientes como tratamiento paliativo para disminuir la frecuencia de convulsiones, lo que podría traducirse en una mejora indirecta de su calidad de vida. Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) aprueba el uso del dispositivo estimulador del nervio vago para pacientes con epilepsia resistente a fármacos según lo establecido en el Anexo N° 01. La aprobación del uso de este dispositivo tiene una vigencia de 02 años a partir de la fecha de publicación.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente Informe está referido a la evaluación de la eficacia y seguridad del dispositivo médico Estimulador del Nervio Vago (ENV) en pacientes con el diagnóstico de Epilepsia Resistente a Fármacos, solicitado por el Hospital Edgardo Rebagliati Martins. Para ello, luego de reuniones técnicas con los usuarios (Dr. David Huanca Payehuanca – Médico Neurólogo del Servicio Neuropediatría del Hospital Rebagliati, Dr. Armin Delgado Salinas - Médico Asistente de Neurología Pediátrica del Hospital Rebagliati, Dr. Rolando Ortega Cruz – Médico Neurocirujano del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y Dr. Francisco Zambrano Reyna - Médico Neurocirujano del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins) se ha elaborado la siguiente pregunta PICO:

P	Pacientes con epilepsia fármaco resistente que no son tributarios de tratamiento quirúrgico por lesión cerebral focal.
I	Dispositivo Estimulador del Nervio Vago.
C	Tratamiento con medicamentos antiepilépticos.
O	N° de efectos adversos, cantidad de medicación utilizada, n° de hospitalizaciones, N° de controles médicos, N° crisis epilépticas mensuales, calidad de vida y sobrevida/mortalidad.

B. ASPECTOS GENERALES

La Epilepsia, es un trastorno neurológico de tendencia crónica que afecta a adultos y niños; en el mundo, unos 50 millones de personas padecen de epilepsia y es la causa de defunción más común de caso neurológico a nivel mundial. La epilepsia se caracteriza por convulsiones recurrentes, que pueden ser episodios de movimientos involuntarios que afectan una parte del cuerpo (convulsiones parciales) o a todo el cuerpo (convulsiones generalizadas) que puede acompañarse de pérdida de conciencia y de control de los esfínteres¹.

Alrededor del 70 al 80% de los pacientes diagnosticados de epilepsia reciben tratamiento con fármacos antiepilépticos simples o combinados, ellos presentan remisión y control de las crisis epilépticas, sin embargo alrededor del 20 al 30% de los pacientes presentan resistencia a los fármacos o tratamiento médico, por lo que nuevas opciones terapéuticas pueden favorecer la disminución de las crisis y el control de la enfermedad(1).

De acuerdo a un consenso del año 2011 de la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE), se define la epilepsia refractaria o fármaco resistente a "aquella en la que existe

¹OMS Feb. 2016: Epilepsia. Disponible en:
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/es/>

falla a dos regímenes terapéuticos (apropiados y bien tolerados), ya sea como monoterapia o en combinación para lograr la libertad de crisis sostenida”, por tanto, la definición de epilepsia refractaria recae en la correcta aplicación de los conceptos para categorizar adecuadamente a los pacientes. Dichas categorías como: libre de crisis, falló al tratamiento y resultado no determinado se encuentran en el documento de consenso, por lo que su correcta aplicación, permitirá definir y clasificar adecuadamente a los pacientes (2).

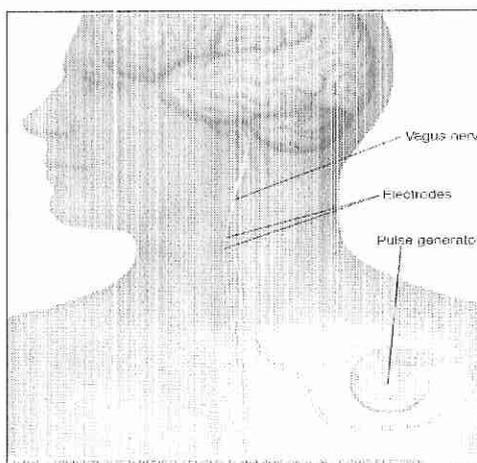
El Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de EsSalud ha propuesto y solicitado el uso del dispositivo Estimulador del Nervio Vago (ENV) como alternativa terapéutica para pacientes refractarios al tratamiento médico y no candidatos a cirugía correctiva o paliativa, con el objetivo de proveer una opción terapéutica para la mejora de la calidad de vida de los pacientes, al reducir la frecuencia de convulsiones y complicaciones desencadenantes de esta, al paciente.

El objetivo de la presente evaluación es determinar la eficacia y seguridad del dispositivo Estimulador del Nervio Vago (ENV) en pacientes con epilepsia refractaria y no candidatos a tratamiento quirúrgico por lesión cerebral focal. Actualmente no existe un tratamiento médico ni quirúrgico para estos tipos de pacientes, por lo que se requiere contar con un procedimiento adecuado y seguro que pueda dar tratamiento a pacientes con estas características.

C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS

El dispositivo Estimulador del Nervio Vago es similar a un marcapasos, el cual se conecta mediante una vía al nervio vago que cruza por el lado izquierdo del cuello. Este dispositivo es colocado por debajo de la clavícula, este aparato es programado para generar estímulos eléctricos repetidos, a intensidades seleccionadas y regulares, que, al estimular el nervio vago, tiene como objetivo el reducir la frecuencia de crisis epilépticas. El dispositivo ENV ha sido aprobado para su uso por Europa en 1997, EEUU (FDA) en 1997 y Japón en el 2011. Ver **Figura N°1**

Figura N° 1: Estimulador del Nervio Vago (ENV)



Fuente: web mayo clinic, link: <http://www.mayoclinic.org/tests-procedures/vagus-nerve-stimulation>

El mecanismo de acción del dispositivo es aún desconocido, se piensa que los estímulos eléctricos podrían inhibir la sincronización en distintos núcleos cerebrales o focos epilépticos que descargan al mismo tiempo y que posiblemente producen la crisis epiléptica. La decisión de usar el nervio vago como conducto para la estimulación cerebral fue por la amplia difusión de sus conexiones nerviosas en el cerebro, por ser técnicamente accesible y por no llevar fibras que produzcan dolor (3).

Finalmente, es necesario agregar que los pacientes seleccionados para hacer uso del dispositivo ENV, actualmente presentan gastos de servicios de emergencia, hospitalización y UCI elevado, por las severas complicaciones que presentan luego de las crisis epilépticas. Esto aumentaría los gastos en el tratamiento y mantenimiento de este tipo de pacientes en EsSalud.



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de la evidencia científica con respecto a la seguridad y eficacia del dispositivo denominado Estimulador del Nervio Vago (ENV) usado en pacientes con epilepsia fármaco resistente que no son tributarios de tratamiento quirúrgico por lesión cerebral focal. Se realizó una búsqueda en las bases de datos: Pubmed, Tripdatabase, Science Direct, Embase, EBSCO; además, de la información proporcionada por grupos internacionales o agencias internacionales de que realizan revisiones sistemáticas, evaluación de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como The Cochrane Library, el Instituto Nacional de Salud y Excelencia en Cuidado (NICE), The National Guideline Clearinhouse (NGC), The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Finalmente, se hizo una búsqueda en www.clinicaltrials.gov, para poder identificar ensayos aún en elaboración o que no hayan sido publicados.



B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Se empleó como términos MeSH para la búsqueda en PubMed, así como palabras clave en lenguaje libre incluyendo todos los sinónimos y acrónimos complementados con filtros de búsqueda altamente específicos adaptados a las otras fuentes de información.

Términos MeSH

Electric StimulationTherapy
 Estimulador Vagal
 Estimulador del Nervio Vago
 Implante de Estimulador vagal
 Nerve Stimulation
 Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation
 Vagus Nerve Stimulation

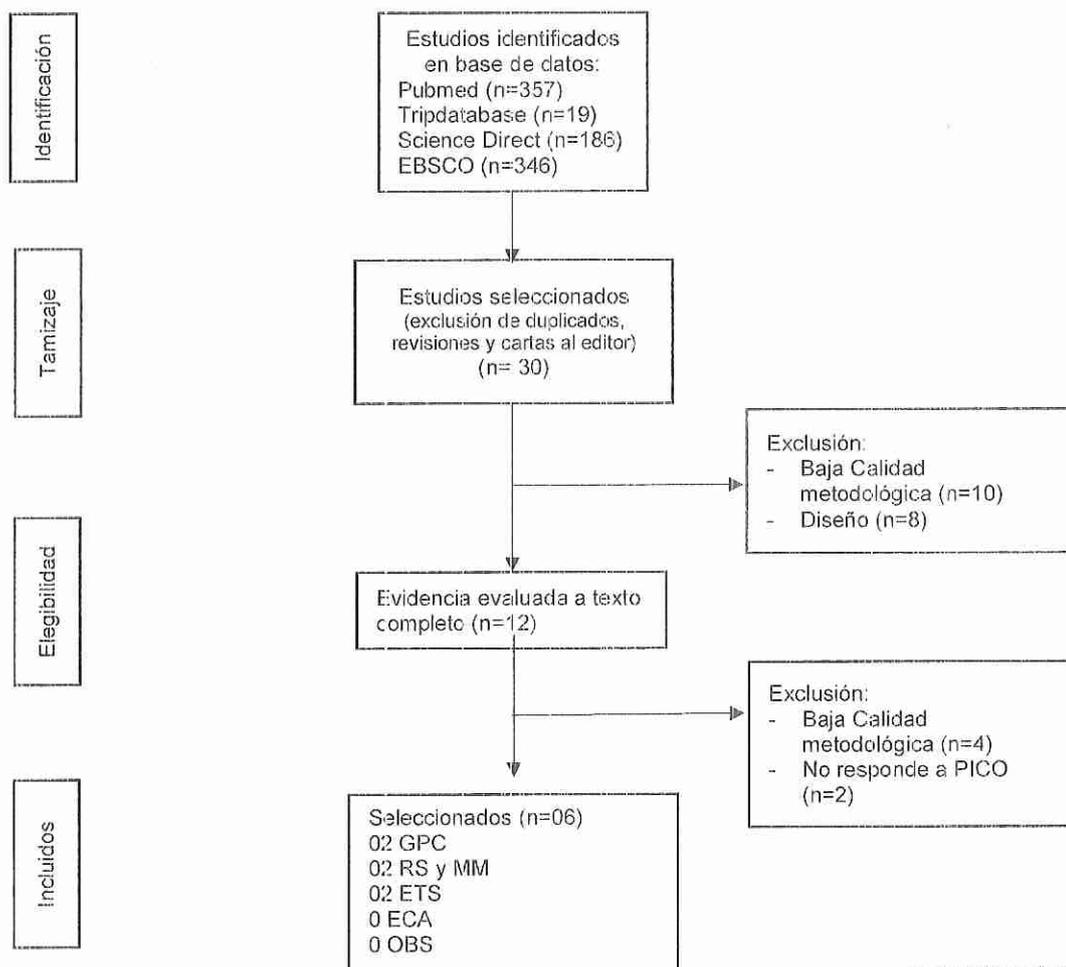
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se identificó evidencia científica que estudia la eficacia y seguridad del dispositivo Estimulador del Nervio Vago (ENV) usado en pacientes con epilepsia fármaco resistente que no son tributarios de tratamiento quirúrgico por lesión cerebral focal. Se seleccionará las guías de práctica clínica (GPC) que proporcionen recomendaciones o indicaciones sobre el uso del dispositivo. De igual forma, se identificarán evaluaciones de tecnologías sanitarias de interés, seguidamente, se seleccionaron las revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis (MA) disponibles a la fecha y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que no hayan sido incluidos en las revisiones sistemáticas encontradas y que permitieran responder a la pregunta PICO formulada. Se recurrió a la inclusión y evaluación de estudios observacionales.

IV. RESULTADOS

Luego de la búsqueda realizada se encontró evidencia científica que evaluaron la eficacia y seguridad del dispositivo ENV para pacientes con epilepsia fármaco resistente que no son tributarios de tratamiento quirúrgico por lesión cerebral focal.

A. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ENCONTRADA.



B. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.

Se encontró evidencia acerca de la eficacia y seguridad del dispositivo Estimulador del Nervio Vago (ENV) usado en pacientes con epilepsia fármaco resistente que no son tributarios de tratamiento quirúrgico por lesión cerebral focal

- **Guías de Práctica Clínica (GPC):**02 Guía de Práctica Clínica.
- **Revisiones Sistemáticas (RS) y Metanálisis (ME):**02 seleccionadas.
- **Evaluaciones de Tecnología Sanitaria (ETS) y Económicas:**02 ETS.
- **Estudios Experimentales:** Incluidos en los estudios de revisiones sistemáticas y metanálisis.
- **Estudios Observacionales:** ninguno seleccionado.
- **Ensayos clínicos en proceso:** ninguno.



C. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.

I. GUIAS DE PRÁCTICA CLÍNICA.



Instituto Nacional del Cuidado y Excelencia en Salud (NICE) 2012, last update february 2016: "Epilepsies: diagnosis and management"(4).

La guía es una revisión y actualización reciente de la NICE sobre el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia. La guía describe que la epilepsia afecta entre 362,000 a 415,000 mil personas en Inglaterra, de las cuales entre el 5 al 30% (124,500) no han recibido un diagnóstico correcto de la epilepsia. La incidencia es estimada en 50 x 100,000 mil por año y la prevalencia de epilepsia activa (Presentan crisis epilépticas) entre 5 a 10 casos por 1000 habitantes. Dos terceras partes de los pacientes con epilepsia activa son controlados satisfactoriamente con las drogas antiepilépticas y un menor grupo mediante cirugía.

Se describe que para los pacientes adultos y niños con epilepsia refractaria (fármaco resistente) y crisis focales que han fracasado (o no han tolerado) al tratamiento de primera línea, deben iniciar tratamiento coadyuvante con carbamazepina, clobazam, gabapentin, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepina, valproato de sodio o topiramato. Si la terapia coadyuvante no produce efecto o no es tolerada por los pacientes, un tercer esquema de tratamiento con medicamentos puede ser proporcionado con eslicarbazepina acetato, lacosamida, fenobarbital, fenitoína, pregabalina, tiagabina, vigabatrina y zonisamida. Se debe considerar el riesgo-beneficio cuando se usa el vigabatrín, por los efectos irreversibles en el campo visual de los pacientes.

Si las crisis epilépticas no son controladas, el diagnóstico es incierto o el tratamiento ha fracasado, los pacientes (adultos y niños) deben ser referidos a centros de atención

especializada. En general los pacientes quienes deben ser de especial atención son los siguientes:

- La epilepsia no ha sido controlada con medicación entre 2 años.
- El tratamiento no tuvo éxito después de dos líneas de tratamiento.
- El niño tiene menos de 2 años.
- El niño, adolescente o adulto presentan efectos secundarios a la medicación recibida.
- Presentan una lesión cerebral estructural unilateral.
- Presentan comorbilidades de tipo psicológica o psiquiátrica.
- Hay incertidumbre sobre la naturaleza de las convulsiones o el síndrome convulsivo de los pacientes.



Estos centros de atención especializada deben estar conformados por equipos multidisciplinarios que evalúen a estos pacientes con epilepsia compleja y que tienen áreas de investigación y tratamiento (médico o quirúrgico). Los equipos para tratar las epilepsias complejas deben incluir psicólogos, psiquiatras, terapeutas ocupacionales, neuroradiólogos, enfermeras especialistas, neurofisiólogos, neurólogos, neurocirujanos y anestesiólogos.

La guía hace referencia al dispositivo ENV como terapia adyuvante para reducir la frecuencia de las convulsiones en pacientes adultos y niños diagnosticados con epilepsia refractaria y que no son candidatos a cirugía. Estos incluyen a pacientes adultos con convulsiones focales (sin o con generalización secundaria). La guía realiza estas recomendaciones en base a una evaluación de tecnología del dispositivo realizado en el año 2004 y que será descrito en la sección de evaluación de tecnologías.



Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2015: “Diagnosis and management of epilepsy in adults. A national clinical guideline”⁽⁵⁾.

Esta guía es una actualización de la SIGN sobre epilepsia del año 2003. Trata sobre el diagnóstico y el tratamiento de la epilepsia en adultos acorde a la más reciente evidencia. La guía realiza recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible que otorgue sustento para la mejor práctica, diagnóstico y tratamiento de estos pacientes

En la sección de tratamiento mediante cirugía, la guía encontró 04 revisiones sistemáticas que evalúan la eficacia y seguridad del dispositivo ENV. Si bien 03 de estos estudios muestran que el dispositivo fue eficaz en reducir las crisis epilépticas de los pacientes 01 revisión sistemática demostró que el dispositivo no fue superior a la terapia con medicamentos como monoterapia o terapia combinada para disminuir las crisis epilépticas de los pacientes².

Se evidencia que el uso del dispositivo ENV no elimina por completo el número de convulsiones y alrededor de ¼ de los pacientes no presentan ningún beneficio al usar dicho dispositivo. Con respecto a la seguridad del dispositivo ENV, se encontró una serie de efectos adversos en relación a su uso como: ronquera de voz, tos, dolor, parestesias

²Se realizará un análisis adicional de las revisiones sistemáticas en la sección respectiva.

y disnea; si bien estos síntomas fueron bien tolerados por los pacientes, el retiro del dispositivo por estos motivos fue escaso.

La guía recomienda hacer uso del dispositivo ENV en pacientes adultos quienes no pueden ser candidatos a cirugía resectiva. Esta corresponde en la guía, a un grado de recomendación "C" (las consistencias de resultados de la evidencia posibilitan su uso en la población específica) y un nivel de evidencia 2+ y 2++ (proveniente de estudios tipo revisiones sistemáticas, casos control y estudios cohorte).



ii. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y METANÁLISIS

Panebianco et al., 2015: "Vagus nerve stimulation for partial seizures"(6).

En una revisión sistemática Cochrane, en el 2015, realizaron una búsqueda sistemática en las bases de datos de MEDLINE, SCOPUS, ClinicalTrials.gov y ICTRP publicados hasta febrero del 2015. No hubo restricción del lenguaje. Se eligieron estudios aleatorizados, doble ciego, paralelos o "crossover", donde se estudió el efecto del dispositivo ENV comparando su bajo vs alta estimulación. Los participantes de los estudios fueron adultos o niños con fármaco resistencia a drogas epilépticas, no elegibles para cirugía o en quienes la cirugía no tuvo los efectos deseados. El primer desenlace evaluado fue la proporción de pacientes con un 50% a más en la reducción de las crisis epilépticas comparado antes del uso del dispositivo ENV. Los segundo desenlaces evaluados fueron: la proporción de pacientes que dejaron o se les retiro el dispositivo ENV durante el transcurso del ensayo, por razones como efectos adversos, falta de eficacia o una combinación de ambos; los eventos adversos, como infección, hemorragia, alteración de la voz o ronquera, dolor, disnea, tos, ataxia, parestesia, fatiga; calidad de vida (diferencia entre la intervención y el grupo control); estado de la cognición del paciente y el estado anímico del participante.



De la búsqueda alcanzada se identificó 749 estudios de los cuales, luego de un proceso de análisis y evaluación de la evidencia, se seleccionó 05 estudios tipo ensayo clínico aleatorizados, que recluta a 439 pacientes. Se excluyeron estudios que no eran aleatorizados, aquellos que no estudiaron pacientes con los criterios definidos anteriormente y algunos estudios no habían sido terminados. Se realizó un análisis de riesgo de sesgo de los estudios seleccionados.

De los resultados obtenidos en conjunto, los pacientes que recibieron estimulación alta con el dispositivo ENV fueron más probables de mostrar un 50% a más de reducción de la frecuencia de las crisis epilépticas RR: 1.73, 95% IC: 1.13-2,64, p=0.01. No se encontraron diferencias significativas entre el grupo experimental (alta estimulación) vs grupo control (baja estimulación) en la frecuencia de abandono de tratamiento de cualquier causa p=0.2. Los eventos adversos reportados: alteración de la voz o ronquera (RR: 2.17 99% IC: 1.49-3.17, p=0.23, I²=32%), tos (RR:1.09, 99%IC:0.74-1.62, p=0.54, I²=0%), disnea (RR: 2.45, 99% IC: 1.07-5.6, p=0.77, I²=0%), dolor (RR: 1.01, 99% IC: 0.6- 1.68, p=0.57, p=0.57, I²=0%), parestesia (RR: 0.78, 99% IC: 0.39-1.53, p=0.36, I²=0%).

La medición de la calidad de vida, ha sido realizada por varias escalas o instrumentos no estandarizados por los estudios, de los cuales los resultados variaron entre los estudios. El instrumento "Quality of Life in Epilepsy-31" no encontró diferencias significativas en el grupo de alta estimulación con el de baja estimulación. Muy diferente

a los resultados de la "HealthSurvey (SF-36)", donde se encontró una diferencia significativa. En 02 estudios, en los pacientes que tenían una reducción de más del 50% de la frecuencia de las crisis epilépticas, se aprecia una leve mejora de la calidad de vida. No se encontraron diferencias significativas en la cognición de los pacientes en ambos grupos; de igual forma, no se encontraron diferencias significativas con respecto al estado anímico de los pacientes.

Englot et al., 2011 "Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response" (7).

En un estudio tipo metanálisis, se realizó una búsqueda sistemática en PubMed publicado hasta noviembre del 2010. Se hallaron primariamente 892 estudios, de los cuales se seleccionó estudios prospectivos o retrospectivos que usaron el dispositivo ENV para reducir la frecuencia de las crisis epilépticas de los pacientes. Se excluyó estudios con posibilidad de duplicación de pacientes incluidos en las investigaciones, escaso número de participantes y resultados redundantes o confusos. Se incluyó en este estudio 74 estudios correspondiendo a un total de 3,321 pacientes que usaron el dispositivo ENV para epilepsia refractaria. Los estudios fueron clasificados en: Clase I (ensayos clínicos aleatorizados, controlados y ciegos), Clase II (ensayos clínicos aleatorizados, controlados y no ciegos) y Clase III (estudios prospectivos observacionales).

De los 74 estudios, 03 estudios fueron clasificados como Clase I, 02 estudios como Clase II, 10 estudios como Clase III y el resto de estudios fueron estudios retrospectivos. Los estudios Clase I, participaron pacientes con epilepsia refractaria parcial en un número de 114, 196 y 17 sujetos de estudio, donde los pacientes no suspendieron la medicación antiepiléptica y el uso del dispositivo ENV fue coadyuvante al tratamiento. El grupo experimental usó el dispositivo con alta intensidad el grupo control con baja intensidad. En un seguimiento de 3 meses después de la cirugía (n=114) se encontró en un estudio una reducción de la frecuencia del 25% en el grupo del dispositivo ENV con alta intensidad y del 6% en el grupo con baja intensidad, encontrando que el 31% de los pacientes con alta intensidad del dispositivo ENV alcanzaron una reducción del 50% de crisis epilépticas(8). En otro estudio Clase I (n=196), se encontró una reducción del 28% en las crisis con alta estimulación y del 15% en el grupo control (9). En el último estudio de clase I (n=17) se encontró una reducción de más del 50% de las crisis epilépticas en los pacientes tratados con el dispositivo ENV (10).

En los estudios de clase II (n=28 y n=61) donde se incluyó a pacientes con similares características que los estudiados anteriormente, se encontró una reducción de las crisis epilépticas entre el 26% al 30%; precisando que entre el 29% y el 45% de los pacientes del grupo experimental redujeron sus crisis epilépticas en más del 50%. En los estudios de clase III se incluyó a pacientes entre los rangos de 16 a 195 pacientes, con un seguimiento entre 3 a 64 meses, con participantes con crisis parciales, mixtas y generalizadas; se obtuvo una reducción entre el 17% al 55%, en la cual entre el 21% y 50% de los pacientes experimentaron una disminución de más del 50% de las crisis epilépticas.

En el metanálisis de la eficacia del dispositivo ENV en los 74 estudios publicados (n=3321), se encontró que el dispositivo reduce las crisis epilépticas en más del 50% con un OR de 1.83 (95% IC: 1.8 – 1.86; p<0.001). En el análisis por grupos etarios, se encuentra que los niños menores de 6 años de edad (n=104) alcanzaron una reducción



mucho mayor del 62% de las crisis epilépticas en el seguimiento. Los pacientes con epilepsia generalizada obtuvieron un beneficio mayor con el uso del dispositivo ENV, alcanzando una reducción de las crisis epilépticas del 57%, en comparación con los pacientes con crisis parciales epilépticas del 43%.

Con respecto a la eficacia del dispositivo, los estudios de alto nivel de evidencia, refieren que el dispositivo puede alcanzar una reducción de hasta el 25% de las crisis epilépticas, en cambio, cuando el nivel de evidencia disminuye este puede alcanzar el 50% a más. En el análisis de los datos, también se aprecia, que alrededor de ¼ de los pacientes no se llegarían a beneficiar por el tratamiento y mantendrán la misma cantidad de crisis epilépticas; los beneficiados de hasta el 50% a más en reducción, sería en alrededor del 50% de los pacientes que fueran tratados con el dispositivo ENV. El gran beneficio del dispositivo fue para menores de 6 años (62% de reducción), los pacientes con epilepsia postraumática (79% de reducción de las crisis epilépticas), esclerosis tuberosa (68% de reducción), síndrome Lennox Gastaut u otras encefalopatías (48% de disminución).

Con respecto a la seguridad del dispositivo, el efecto adverso más frecuente fue el de ronquera de voz (37%-62%), también se reportó tos, parestesia, dolor, disnea y dolor de cabeza. El dispositivo se mantuvo seguro en los estudios descritos por esta evaluación.

La investigación ha incluido estudios de varios niveles de evidencia, lo que ha permitido el análisis y el grado de recomendación que se puede hacer por grupo etario o tipo de presentación de la enfermedad. La selección de los sujetos de estudio fue bajo el criterio, en la mayoría de estudios, la de epilepsia refractaria, que se entiende como la de fármaco resistencia, sin embargo, no todos los estudios presentan criterios homogéneos para definir epilepsia refractaria. No se especifica en los estudios, si los pacientes han tenido opción de cirugía o no. De igual forma, hace falta especificar si los pacientes al momento de la intervención presentaban una, dos o tres líneas de tratamiento simultáneo. Se recalca en la investigación, que todos los pacientes continuaron su medicación cuando recibieron el dispositivo ENV.

iii. EVALUACIONES DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS Y ECONÓMICAS.

Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) 2013 "Estimulador vagal para el tratamiento de epilepsia multifocal refractaria"(11)

Este estudio es una evaluación de tecnología sanitaria, respuesta rápida, que realizó el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS) de Argentina, en respuesta al caso de un paciente de 30 años de edad con crisis epilépticas frecuentes, severas y generalizadas con gran deterioro de la calidad de vida, catalogado como epilepsia refractaria. Evaluado por neurocirugía, se determinó la existencia de varios focos epileptógenos independientes que no serían posibles de cirugía, estimando que mejoraría el cuadro con la implantación del dispositivo ENV,

De la revisión realizada, la evidencia encontrada donde se evaluó el dispositivo ENV fue realizada en análisis de subgrupo de pacientes con epilepsia refractaria que continuaban presentando crisis epilépticas en forma diaria y que no eran candidatos a cirugía.

La evaluación describe una revisión sistemática de la Colaboración Cochrane del año 2010, sobre pacientes que se le implantó el dispositivo ENV en pacientes con crisis parciales resistentes a drogas. En el grupo ENV con alta estimulación se evidenció una reducción del 50% o más en la frecuencia de las convulsiones que en el grupo de estimulación baja (OR:1.93; 95% IC: 1.1-3.4). Con respecto a la seguridad del dispositivo, se demostró que el ENV aumenta significativamente, en comparación con la pre-implantación la disfonía (OR:4,74; 95% IC: 2.2.-10.6), tos (OR: 2.97, 95% IC: 1.48-5.94) y parestesia (OR: 6.36; 95%IC: 2.69 y 15.08).

La evaluación realizada, resume en los siguientes criterios la utilidad del dispositivo ENV en los siguientes pacientes:

- Pacientes refractarios a tratamiento definidos como aquellos con los cuales no se consigue el control de las crisis después de dos años con fármacos de primera línea en monoterapia y, al menos, una asociación en biterapia con las máximas dosis toleradas (Criterio de epilepsia refractaria).
- Pacientes con crisis que causan un deterioro de la calidad de vida
- Pacientes sin enfermedades neurológicas progresivas (tumores cerebrales malignos, esclerosis múltiple, vasculitis, entre otros).
- Pacientes con epilepsia de por lo menos dos años de duración (con excepciones referentes a la intensidad de las crisis, a la frecuencia, a la relevancia del deterioro personal, aislamiento social, educativo o laboral; en niños, para evitar el deterioro neuropsicológico causado por el tratamiento o las crisis o en casos de epilepsia sintomática -con lesión estructural- o esclerosis temporal medial).
- Pacientes con enfermedades psiquiátricas o médicas que contraindiquen una intervención quirúrgica.
- Pacientes que reconozcan y entiendan la posibilidad de seguir en tratamiento farmacológico a pesar de haber sido sometidos a cirugía.

La revisión concluye que la mayor parte de los estudios donde se evaluó el dispositivo ENV fueron realizados en un subgrupo de pacientes con epilepsia refractaria que continuaban presentando crisis en forma diaria y que no eran candidatos para cirugía. Las investigaciones revisadas coinciden en mencionar que la estimulación del nervio vago provoca un tratamiento complementario, que presenta pocos efectos adversos. Alrededor del 30-50% de los pacientes tratados, consigue reducir la frecuencia de crisis en un 50% o más. No existe asociación de esta disminución con la reducción de la morbimortalidad, la calidad de vida y el ánimo de los pacientes. Se menciona que los pacientes continúan teniendo crisis y que un 25% de los pacientes no se beneficiarían.

Esta revisión obtiene resultados similares a los estudios anteriores comentados. La eficacia del dispositivo es positiva sólo en un porcentaje de ellos y la reducción de las crisis sería en aproximadamente el 50%. Con este estudio, se revela una asociación en la presentación de efectos adversos como la ronquera, tos y disfagia con el uso del dispositivo ENV. No se encuentra asociación con otros desenlaces, como la calidad de vida, continuando aún incierto la disminución de los controles hospitalarios y/o urgencias de los pacientes.

Instituto Nacional del Cuidado y Excelencia en Salud (NICE) 2004 "Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in children"(12)

Esta es una evaluación de tecnología sanitaria realizada por la NICE en el año 2004, donde se analiza la eficacia y seguridad del dispositivo ENV en niños con epilepsia refractaria. El reporte está basado en una revisión rápida de la literatura médica y de la opinión de médicos especialistas de cirugía pediátrica y de neurocirujanos.

El reporte hace hincapié que alrededor del 5 al 30% de las personas con epilepsia tienen epilepsia refractaria a los medicamentos por presentar crisis parciales complejas. Se encuentra además patologías en los niños como el síndrome Lennox-Gastaut (SLG) que son típicamente resistentes a los medicamentos antiepilépticos, el SLG se presenta en alrededor del 3% al 11% de los niños con epilepsia; esta patología se caracteriza por presentarse durante la etapa pre-escolar y es caracterizado por la presencia de crisis epilépticas severas y daño cognitivo.

La terapia con drogas, según lo descrito por la NICE, no sería una alternativa en niños con epilepsia refractaria, sin embargo, para el año que fue escrito este reporte, refieren esta decisión puede variar entre especialistas. En estos casos, la neurocirugía, específicamente la lobectomía o callostomía pueden ser considerados una opción. Además, el reporte hace mención que hay interés en proporcionar a los pacientes una dieta de tipo cetogénica para disminuir las crisis epilépticas.

El estudio realizó una búsqueda sistemática de la literatura médica, para identificar estudios en niños con epilepsia refractaria y que hayan hecho uso del dispositivo ENV: Las bases de datos consultadas fueron: MEDLINE, PREDMEDLINE, EMBASE, Cochrane Library and Science Citation Index hasta junio del 2003. No hubo restricción de lenguaje en la búsqueda.

Se identificó un total de 273 abstracts de uso del dispositivo ENV en niños con epilepsia refractaria. Se pudo obtener 43 artículos completos, 12 de ellos excluidos por no aportar adecuada o información relevante en la población pediátrica. Finalmente, se seleccionaron 09 artículos, que incluyó 03 estudios sobre el SLG.

De los resultados, el reporte describe una revisión sistemática Cochrane del año 2000 "Vagus nerve stimulation for partial seizures" (13) que incluyó 02 ensayos clínicos (n=312) donde se compara el uso del dispositivo bajo dos modalidades, una de alta estimulación vs baja estimulación en pacientes adultos con epilepsia refractaria de 33 años en promedio. La revisión concluye que el dispositivo ENV podría ser un efectivo tratamiento como terapia adyuvante para tratar la epilepsia refractaria en crisis parciales. Sin embargo, estos resultados no podrían extrapolarse para niños menos de 12 años de edad con epilepsia generalizada.

El estudio realizado por Helmers et al. 2001 (14), en un estudio no controlado, se estudió a 125 niños de un promedio de edad de 12 años (rango entre 3 a 18 años), con crisis parciales (n=59), generalizadas (n=23), SLG (n=43). 35 niños tenían antecedente de cirugía, lobectomía (n=13), callostomía (n=18) y ambos (n=2). Los niños usaron en promedio 9 (rango de 2 a 17) anticonvulsivantes antes del dispositivo ENV y en el momento de la cirugía de implante del dispositivo ellos tomaban en promedio 2.3 anticonvulsivantes (rango 1 a 5). De los resultados se obtuvo, que a los 3 meses de seguimiento (n=95), las crisis se redujeron al 36% en forma general (27% se redujo en



el SLG); a los 6 meses, la reducción fue de 45%. A los 3 meses, 11% de los niños redujeron el uso de antiepilépticos, mientras el 68% no obtuvo ningún cambio; a los 6 meses la reducción fue del 16% y 59% sin cambio. Con respecto a la calidad de vida, a los 3 meses, se reportó como "mejor" o "mucho mejor": la alerta o conciencia de los niños (48%), las crisis epilépticas (36%), comunicación verbal postictal (27%), mejora en la escuela (22%), memoria (14%) y deambulación (5%). Las complicaciones reportadas fueron: alteración de la voz (58%), tos (38%), dolor de oído (3%).

El estudio realizado por Murphys et al. 2003 (15), en un estudio retrospectivo, no controlado en USA, en 100 pacientes con epilepsia refractaria, de promedio de edad de 10.4 años (rango 2 a 40), de las cuales 50 niños (menores de 12 años), 34 (entre 12 a 18 años) y 12 (mayores de 18). Se encuentra falta total de respuesta del dispositivo en menores de 12 años (20%), entre 12 a 18 años (21%); más de 50% de reducción de las crisis epilépticas, en menores de 12 años (28%), entre 12 a 18 años (29%). En general el 45% de los pacientes, experimentaron más del 50% de reducción, el 18% no experimentaron crisis epilépticas por al menos 6 meses. Se observa también, que alrededor del 24/96 (25%) tenían el dispositivo removido. El número de antiepilépticos usados fue del 2.23. Con respecto a la calidad de vida del paciente, refieren sentirse "mucho mejor" (47%), "mejor" (15%), "ningún cambio" (35%), "peor" (3%); no se encontró correlación con el control de las crisis epilépticas. De las complicaciones, 03 pacientes desarrollaron absceso alrededor del implante y 01 paciente cambió la voz con la estimulación.

El un estudio no controlado realizado por Patwardhan et al. 2000 (16), en 38 niños (11 meses a 17 años) con epilepsia refractaria. De los cuales, presentaban crisis tipo atónicas (17), generalizadas (23), ausencia (17) y parciales complejas (11). A los 12 meses de seguimiento, se encuentra un 90% de reducción (29% de pacientes), entre 50 y 90% (39% de pacientes) y menos del 50% (13% de pacientes) y ninguna reducción (18% de pacientes). La calidad de vida de los pacientes en una escala de -1 (mucho peor) y +1 (mucho mejor), en menores de 12 años se mostró en 0.63 y en mayores de 12 años en 0.61. En el seguimiento a los 6 meses en 0.76 y pasado el año con el dispositivo fue de 0.78. Alrededor del 54.3% pacientes experimentaron ronquera de voz, tos (14.3%), disfagia (8.6%), infección (1%).

Según nuestros desenlaces propuestos en la pregunta PICO, la eficacia estaría generada directamente por la reducción de los eventos de crisis epilépticas en los pacientes. En esta evaluación, se ha tomado como referencia a estudios de diversa cantidad de sujetos de estudio, que no sólo abarcó a niños, en algunos estudios se incluyó a pacientes adultos. En los estudios con mayor cantidad de sujetos de estudio la reducción de las crisis epilépticas fue de 36%, y en los estudios con menor cantidad de pacientes la reducción pudo superar el 50%. Se establece que alrededor del 11% disminuyeron la cantidad de medicamentos (no hace referencia a cuantos), en promedio todos los pacientes continuaron con su esquema de medicamentos de inicio (los pacientes ingresaron al estudio con un promedio de 2 antiepilépticos y continuaron con este esquema con el dispositivo).

Otro desenlace, es la calidad de vida de los pacientes. Esta medición no es estandarizada en los estudios, las investigaciones miden de acuerdo a diferentes escalas, en general se califica como una mejora en alrededor del 48%, sin embargo, esto puede ser inconsistente, ya que se refiere que lo reportó el cuidado o el mismo paciente, la mayoría de los pacientes fueron niños. Se aprecia en los estudios

recopilados, que la calidad de vida reportada no tiene correlación con la reducción de las crisis epilépticas generadas por el dispositivo ENV.

La seguridad del dispositivo ENV según nuestra pregunta PICO, estaría generada por las complicaciones ocasionadas por la implantación del dispositivo. En este caso, en los estudios con mayor cantidad de sujetos de estudio, la ronquera fue de alrededor del 58% y en un 2do lugar la tos con un 38%. Estas complicaciones se repiten en los estudios con menor cantidad de pacientes. No se ha encontrado muertes en relación al uso del dispositivo ni estatus epiléptico reportado.

En conclusión, esta revisión en el año 2004, necesita ser confrontada con estudios recientes y con tipo de estudios de ensayos clínicos donde se pueda apreciar la eficacia y seguridad del dispositivo. No se encontró resultados en relación a la disminución de hospitalizaciones o controles en el hospital que puedan generar evidencia que el dispositivo reduce las atenciones de los pacientes. Finalmente, los estudios de mayor nivel de evidencia, deben contener rangos de edades más cercanos, con perfiles de pacientes similares, para poder apreciar el real efecto del dispositivo por grupo etario.

iv. ENSAYOS CLINICOS ALEATORIZADOS

Incluidos en las revisiones sistemáticas y metanálisis.



V. DISCUSIÓN.

La epilepsia actualmente cuenta con Guías Clínicas de tratamiento a nivel mundial, las cuales en términos generales recomiendan un cuidado que consiste en una evaluación por especialistas, tanto neurólogos como neurocirujanos, que deciden el mejor tratamiento para los pacientes tanto adultos y niños aquejados por las crisis epilépticas (4,20,21). Las crisis epilépticas pueden ser parciales o generalizadas, simples o complejas y de acuerdo a la intensidad y/o duración de estas, determinan el estado del paciente.

Alrededor del 50-60% de los pacientes (adultos y niños) con epilepsia y con tratamiento farmacológico presentan buena evolución y remisión de síntomas (22); sin embargo, alrededor del 30% de ellos no presenta mejoría a la medicación antiepiléptica, es decir, las crisis epilépticas se presentan continuas y persistentes lo que conlleva a un deterioro de la calidad de vida del paciente epiléptico en relación a problemas en la cognición del paciente, problemas de memoria, fatiga, somnolencia, retraso del desarrollo y depresión mayor (23--27).

El dispositivo ENV se ha propuesto como opción de tratamiento alternativo para los casos de pacientes con epilepsia refractaria, por lo que su evaluación en términos de eficacia y seguridad debe ser determinada para su correcto uso en EsSalud. Según nuestra pregunta PICO, el dispositivo ENV debe ser evaluado en pacientes con epilepsia fármaco resistente (que se ha denominado en la literatura médica como epilepsia refractaria) y que no son tributarios de tratamiento quirúrgico por lesión cerebral focal.

En relación a la eficacia del dispositivo ENV, se propone que el uso de este dispositivo reduce el número de crisis epilépticas mensuales en relación al tratamiento con medicamentos antiepilépticos. Los resultados de los estudios muestran que el dispositivo ENV en las mejores condiciones del paciente podría alcanzar en reducir un poco más del 50% de las crisis epilépticas tanto en pacientes adultos como en niños con epilepsia refractaria, sin embargo, es necesario precisar que los estudios han determinado que sólo el 50% de los pacientes candidatos al dispositivo tendrían este efecto. Estudios con mayor cantidad de pacientes, aleatorizados, tipo ensayo clínico con estrategias de doble o triple ciego, es decir con mayor rigurosidad, han precisado que la reducción estaría entre el 25 y el 30% de las crisis epilépticas (6,7).

Los estudios tipo ensayo clínico que describen la eficacia del dispositivo tuvieron como grupo control a pacientes con epilepsia refractaria y que utilizaron el dispositivo ENV con baja estimulación y no con la terapia con fármacos, como se esperaba en la pregunta PICO propuesta. La mayoría de estudios seleccionados hacen mención que los pacientes continuaron con su medicación antiepiléptica (grupo control y experimental) durante la implantación de del dispositivo ENV e inclusive al término del estudio. Sólo 01 estudio tipo observacional, incluido en la revisión Cochrane, realizado en 125 niños, refiere que en 11% de los pacientes había reducido el número de medicamentos antiepilépticos usado, 21% de los niños había incrementado y 68% no sufrieron ningún cambio en su medicación; solo se describe que los niños antes de la intervención tomaban en promedio 2.3 (rango 1 a 5) antiepilépticos(14). Actualmente se encuentra un estudio controlado en proceso de ejecución, donde se estudia como grupo

control al tratamiento con medicamentos antiepilépticos y se observa su reducción con el uso del dispositivo ENV³.

Con respecto a los desenlaces del número de hospitalizaciones, número de controles médicos, no se han encontrado estudios clínicos en relación a estos resultados. Por lo que hace falta mayores estudios en estos campos que puedan aportar información del beneficio del uso de este dispositivo. Adicionalmente, en una evaluación económica realizada por Forbes et al., 2003, se determinó que el uso del dispositivo ENV revierte importantes recursos al servicio de salud público, entre 745 £ y hasta 2958 £ en el contexto de un programa de implantación por año de uso del dispositivo, sin embargo estos resultados no pueden extrapolarse en nuestra realidad, por lo que se necesitaría estudios locales para corroborar estos resultados (17).

En relación a la seguridad del dispositivo, los estudios han coincidido y demostrado que el principal efecto adverso es la ronquera o alteración de la voz que puede llegar a presentarse hasta en un 60% de los pacientes, en segundo lugar, la tos y otros síntomas en menor frecuencia como parestesia, dolor, disnea, etc. Se desprende de los estudios que dichos eventos no afectan el uso del dispositivo y este se mantiene seguro en los pacientes. Además que el abandono del tratamiento por estos eventos adversos y por otras causas fue escasa (6).

Uno de los aspectos de importancia en los pacientes con epilepsia refractaria, y que hacen referencia los estudios citados en esta evaluación, es que el paciente sufre en el tiempo un deterioro de su calidad de vida, desencadenado por la relación que existe entre las crisis epilépticas continuas y duraderas y su efecto en la cognición del paciente, memoria, fatiga y cuadros de depresión mayor (23,25). Por tanto, un importante aspecto a evaluar es la calidad de vida que pueda mejorar el uso del dispositivo ENV. Sin embargo, en los estudios descritos se aprecia que la medición del desenlace "calidad de vida" no se encuentra estandarizada con un único instrumento de medición. Los estudios han utilizado diversos instrumentos lo que impide poder analizar de una forma clara los resultados relacionados con calidad de vida, por otro lado, los estudios que si evaluaron calidad de vida no encontraron una asociación entre el uso del dispositivo ENV y la mejora de la calidad de vida de los pacientes.

En los pacientes de estudios, donde se aprecia una reducción del 50% de las crisis epilépticas, la mejoría fue medida como "leve". Por lo tanto, en los pacientes con epilepsia refractaria que hacen uso del dispositivo ENV y que tienen una reducción del 50% de sus crisis, se podría apreciar un pequeño aumento de su calidad de vida, en tanto que un grupo de pacientes no podrían apreciar ningún efecto en este desenlace (6,12).

El uso del dispositivo ENV no ha mostrado muertes o aumento de la mortalidad en relación a su uso. Ningún estudio seleccionado en esta evaluación ha mostrado este efecto, se ha mostrado seguro a lo largo de su implantación, y distintas guías clínicas internacionales han recomendado su uso como tratamiento adyuvante para la reducción de las crisis epilépticas. Se aprecia en esta evaluación que las guías tanto de la NICE como una guía Británica, recomiendan el uso del dispositivo ENV en pacientes con epilepsia refractaria y que no son candidatos a cirugía reseccional, siempre recalcando que su uso beneficiaría en general a un 30%-50% de los pacientes tratados en una reducción sólo del 50% de sus crisis; el nivel de evidencia que mencionan es similar a

³Disponible en ClinicalTrials.gov, link de acceso:
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01118455>

lo encontrado en esta evaluación (5,12). Es necesario resaltar, que las guías no han tomado en cuenta algunos desenlaces tomados en cuenta en esta evaluación, como la disminución de los controles médicos, la medicación utilizada, calidad de vida y uso del sistema sanitario.

Finalmente, esta evaluación determina que si bien el dispositivo ENV se muestra eficaz en pacientes con epilepsia refractaria, debidamente identificados; solo se ha demostrado reducción de hasta el 50% de las crisis epilépticas tanto en niños como en adultos en el 30%-50% de los pacientes tratados. El dispositivo se muestra con un nivel de seguridad aceptable, ya que no se encuentra evento adverso que impida su uso o que el paciente decida dejar de utilizar. El uso del dispositivo debe realizarse como terapia adyuvante al tratamiento farmacológico, ya que esta evaluación ha encontrado que el uso del dispositivo ENV no reduce la medicación antiepiléptica en estos pacientes. Por otro lado no se ha encontrado evidencia en la mejoría de calidad de vida de pacientes con epilepsia refractaria que usan este dispositivo. A pesar de estos resultados los médicos especialistas en neurología y neurocirugía Dr. David Huanca Dr. Francisco Zambrano, y Dr. Rolando Ortega, sugieren que los pacientes con epilepsia refractaria presentan una condición en la que la calidad de vida que se encuentra deteriorada, con una frecuencia alta de convulsiones a pesar de estar en tratamiento farmacológico con adherencia estable, por lo tanto opinaron que para estos pacientes, el dispositivo ENV se representa como la última alternativa de tratamiento que tienen este tipo de pacientes en la figura de tratamiento paliativo para disminuir la frecuencia de convulsiones (entre el 30 a 50% de eventos) en un grupo de pacientes, lo que podría traducirse en una mejora al menos modesta de su calidad de vida.



VI. CONCLUSIONES

- Esta evaluación de tecnología sanitaria llevada a cabo por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) ha determinado que el uso del dispositivo Estimulador del nervio vago como tratamiento adyuvante para la Epilepsia Refractaria es eficaz para la reducción de las crisis epilépticas, ya que su efecto alcanzaría en la reducción de hasta un 50% de las crisis epilépticas en el 50% de los pacientes tratados con el dispositivo.
- El dispositivo estimulador del nervio vago se muestra seguro en los pacientes con epilepsia refractaria, ya que los eventos adversos reportados no han impedido su uso en los pacientes con epilepsia refractaria.
- Se ha determinado que el uso del Dispositivo estimulador del nervio vago no disminuye la cantidad de medicamentos antiepilépticos en los pacientes con epilepsia refractaria. El dispositivo ENV debe utilizarse como terapia adyuvante para la reducción de las crisis epilépticas.
- Hace falta mayores estudios que evidencien el efecto del dispositivo Estimulador del Nervio Vago en la calidad de vida de los pacientes o en la disminución de sus controles médicos o el número de hospitalizaciones.
- A pesar de que los resultados mostrados en la evidencia científica revisada no son alentadores, los médicos especialistas neurólogos y neurocirujanos, expresaron que el dispositivo estimulador del nervio vago representa la última alternativa que tienen este tipo de pacientes como tratamiento paliativo para disminuir la frecuencia de convulsiones hasta en un 50% en un grupo de entre 30% a 50% de ellos, lo que podría traducirse en una mejora al menos modesta de su calidad de vida.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación aprueba el uso del dispositivo estimulador del nervio vago para pacientes con epilepsia refractaria según lo establecido en el Anexo N° 01. La aprobación del uso de este dispositivo tiene una vigencia de 02 años a partir de la fecha de publicación.



VII. RECOMENDACIONES.

Se recomienda que luego de implantado el dispositivo ENV, el médico tratante reporte los resultados clínicos a los 3, 9, 15, 21, 27 meses obtenidos al IETSI:

- Periodo intercrítico o frecuencia diaria de convulsiones
- Último tratamiento farmacológico recibido (dosis y tiempo de tratamiento)
- Test de Evaluación neuropsicológica (anual)



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Schuele SU, Lüders HO. Intractable epilepsy: management and therapeutic alternatives. *Lancet Neurol.* junio de 2008;7(6):514-24.
2. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* junio de 2010;51(6):1069-77.
3. Iriarte J, Urrestarazu E, Lázaro D, Schlumberger E. Estimulación vagal en el tratamiento de la epilepsia. *Rev Neurol.* 2002;34:511-8.
4. National Clinical Guideline Centre (UK). The Epilepsies: The Diagnosis and Management of the Epilepsies in Adults and Children in Primary and Secondary Care: Pharmacological Update of Clinical Guideline 20 [Internet]. London: Royal College of Physicians (UK); 2012. Evidence update 2014. Last updated February 2016. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK247130/>
5. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of epilepsy in adults. A national clinical guideline. *Edinb Scott Intercoll Guidel Netw SIGN.* mayo de 2015;no. 143:94.
6. Panebianco M, Rigby A, Weston J, Marson AG. Vagus nerve stimulation for partial seizures. En: *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [citado 6 de noviembre de 2016]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002896.pub2/abstract>
7. Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Vagus nerve stimulation for epilepsy: a meta-analysis of efficacy and predictors of response. *J Neurosurg.* diciembre de 2011;115(6):1248-55.
8. Ben-Menachem E, Mañon-Espaillet R, Ristanovic R, Wilder BJ, Stefan H, Mirza W, et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effect on seizures. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Epilepsia.* junio de 1994;35(3):616-26.
9. Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, Uthman BM, Naritoku DK, Tecoma ES, et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology.* julio de 1998;51(1):48-55.
10. Amar AP, Heck CN, Levy ML, Smith T, DeGiorgio CM, Oviedo S, et al. An institutional experience with cervical vagus nerve trunk stimulation for medically refractory epilepsy: rationale, technique, and outcome. *Neurosurgery.* diciembre de 1998;43(6):1265-1276-1280.
11. Instituto de Efectividad Clínica Sanitaria (IECS). Estimulador Vagal para el tratamiento de Epilepsia multifocal Refractoria. *Doc Eval Tecnol Sanit* [Internet]. 2013;Mesa de ayuda número 72, Buenos Aires. Disponible en: www.iecs.org.ar
12. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in children | Guidance and guidelines | NICE [Internet]. [citado 1 de noviembre de 2016]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ippg50>
13. Privitera MD, Welty TE, Ficker DM, Welge J. Vagus nerve stimulation for partial seizures. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(1):CD002896.



14. Helmers SL, Wheless JW, Frost M, Gates J, Levisohn P, Tardo C, et al. Vagus nerve stimulation therapy in pediatric patients with refractory epilepsy: retrospective study. *J Child Neurol.* noviembre de 2001;16(11):843-8.
15. Murphy JV, Torkelson R, Dowler I, Simon S, Hudson S. Vagal Nerve Stimulation in Refractory Epilepsy: The First 100 Patients Receiving Vagal Nerve Stimulation at a Pediatric Epilepsy Center. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1 de junio de 2003;157(6):560-4.
16. Patwardhan RV, Stong B, Bebin EM, Mathisen J, Grabb PA. Efficacy of vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. *Neurosurgery.* diciembre de 2000;47(6):1353-1357-1358.
17. Forbes RB, Macdonald S, Eljamel S, Roberts RC. Cost-utility analysis of vagus nerve stimulators for adults with medically refractory epilepsy. *Seizure.* julio de 2003;12(5):249-56.
18. Boon P, Vonck K, Vandekerckhove T, D'have M, Nieuwenhuis L, Michielsen G, et al. Vagus nerve stimulation for medically refractory epilepsy: efficacy and cost-benefit analysis. *Acta Neurochir (Wien).* 1999;141(5):447-452; discussion 453.
19. Messori A, Trippoli S, Becagli P, Cincotta M, Labbate MG, Zaccara G. Adjunctive lamotrigine therapy in patients with refractory seizures: a lifetime cost-utility analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* febrero de 1998;53(6):421-7.
20. Expert Committee on Pediatric Epilepsy, Indian Academy of Pediatrics. Guidelines for diagnosis and management of childhood epilepsy. *Indian Pediatr.* agosto de 2009;46(8):681-98.
21. Guideline Development Group, Hong Kong Epilepsy Society. The Hong Kong epilepsy guideline 2009. *Hong Kong Med J Xianggang Yi Xue Za Zhi.* octubre de 2009;15 Suppl 5:6-28.
22. Sillarpää M, Schmidt D. Natural history of treated childhood-onset epilepsy: prospective, long-term population-based study. *Brain J Neurol.* marzo de 2006;129(Pt 3):617-24.
23. Holmes GL. Effect of Seizures on the Developing Brain and Cognition. *Semin Pediatr Neurol.* mayo de 2016;23(2):120-6.
24. Tedrus GMAS, Fonseca LC, Augusto MN, Trindade FS. Major depressive episode, cognition, and epilepsy. *Epilepsy Behav EB.* 17 de octubre de 2016;64(Pt A):219-23.
25. Błaszczyk B, Czuczwar SJ. Epilepsy coexisting with depression. *Pharmacol Rep PR.* octubre de 2016;68(5):1084-92.
26. de la Loge C, Dimova S, Mueller K, Phillips G, Durgin TL, Wicks P, et al. PatientsLikeMe® Online Epilepsy Community: Patient characteristics and predictors of poor health-related quality of life. *Epilepsy Behav EB.* octubre de 2016;63:20-8.
27. Mohanraj R, Brodie MJ. Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules. *Eur J Neurol.* marzo de 2006;13(3):277-82.



ANEXO N° 1

Condiciones de uso

La persona a ser considerada para recibir el dispositivo estimulador vagal, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos (estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación de la junta médica):

Diagnóstico/condición de salud	<ul style="list-style-type: none"> - Paciente con diagnóstico comprobado de epilepsia resistente a fármacos no candidatos a cirugía ablativa o en quienes no ha tenido éxito dicha intervención
Grupo Etario	<ul style="list-style-type: none"> - Edad menor a 18 años.
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento con alguna de las siguientes condiciones	<ul style="list-style-type: none"> - El médico tratante debe acreditar que sigue las recomendaciones especificadas en el documento Reporte de Evidencias N°3, Recomendaciones para el manejo de epilepsia resistente a fármacos. IETSI, Perú, noviembre 2016.
Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de la solicitud del dispositivo.	<ul style="list-style-type: none"> - Adjuntar el reporte de Junta Médica - Periodo intercrítico o frecuencia diaria de convulsiones - Último tratamiento farmacológico recibido (dosis y tiempo de tratamiento) - Test de Evaluación neuropsicológica
Presentar la siguiente información debidamente documentada al IETSI a las 3, 9, 15, 21, 27 meses. Posteriormente, reporte anual.	<ul style="list-style-type: none"> - Periodo intercrítico o frecuencia diaria de convulsiones - Último tratamiento farmacológico recibido (dosis y tiempo de tratamiento) - Test de Evaluación neuropsicológica (anual)



4879_16.13